

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038288**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.05

(21) Номер заявки
201891137

(22) Дата подачи заявки
2016.11.11

(51) Int. Cl. **C07K 14/755** (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(54) ВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ, КОДИРУЮЩИЕ РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВАРИАНТЫ FVIII С ПОВЫШЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А

(31) 62/255,317

(32) 2015.11.13

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2016/061684

(87) WO 2017/083762 2017.05.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(56) US-A1-2015071883
DATABASE Geneseq [Online], 5 December
2013 (2013-12-05), "Human diseases associated
protein encoding optimized ORF, SEQ ID 1811",
XP002766200, retrieved from EBI, accession
no. GSN:BAW43417, Database accession no.
BAW43417, sequence
WO-A2-2013151666
US-A1-2013017997

(72) Изобретатель:
**Фалькнер Фалько-Гюнтер, Хорлинг
Франциска, Ленглер Йоханнес,
Роттенштайнер Ханспетер,
Шайфлингер Фридрих (AT)**

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

(57) Изобретение предлагает, среди прочего, полинуклеотиды с измененными кодонами, кодирующие варианты фактора VIII для экспрессии в клетках млекопитающих. В некоторых вариантах реализации изобретения также представлены векторы для генной терапии млекопитающих и способы лечения гемофилии А.

B1

038288

038288

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/255 317, поданной 13 ноября 2015 г., содержание которой включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

Список последовательностей

В данном приложении содержится список последовательностей, который представлен в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в данное описание посредством ссылки. Указанная копия в формате ASCII, созданная 9 ноября 2016 г. имеет имя 008073_5107_WO_Sequence_Listing.txt и имеет размер 353,479 байт.

Уровень техники

Коагуляция крови протекает посредством сложного и динамического биологического пути взаимозависимых биохимических реакций, называемого каскадом коагуляции. Фактор коагуляции VIII (FVIII) является ключевым компонентом каскада. Фактор VIII поступает в места кровотечения и образует комплекс X-азы с активированным фактором IX (FIXa) и фактором X (FX). Комплекс X-азы активирует FX, который, в свою очередь, активирует превращение протромбина в тромбин, который затем активирует другие компоненты в коагуляционном каскаде для создания стабильного тромба (см. Saenko et al., *Trends Cardiovasc. Med.*, 9:185-192 (1999); Lenting et al., *Blood*, 92:3983-3996 (1998)).

Гемофилия А представляет собой врожденное X-сцепленное расстройство свертывания крови, характеризующееся дефицитом активности фактора VIII. Уменьшенная активность фактора VIII ингибирует контур положительной обратной связи в каскаде коагуляции. Это приводит к неполной коагуляции, которая проявляется в виде случаев кровотечения с повышенной продолжительностью, обширного кровоподтека, спонтанных оральных и назальных кровотечений, суставной жесткостью и хронической боли и, возможно, в виде внутреннего кровотечения и анемии в тяжелых случаях (Zhang et al., *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.*, 37:114-124 (2009)).

Обычно при гемофилии А применяется заместительная терапия фактора VIII, которая включает в себя введения белка фактора VIII (например, полученного из плазмы или рекомбинантно фактора VIII) человеку с гемофилией А. Фактор VIII вводится профилактически для предотвращения или уменьшения частоты случаев кровотечения, в ответ на эпизод острого кровотечения и/или периоперационно, чтобы кровотечение было управляемым во время операции. Однако существует несколько нежелательных особенностей заместительной терапии фактора VIII.

Во-первых, заместительная терапия фактора VIII используется для лечения или контроля гемофилии А, но не излечивает лежащий в основе дефицит фактора VIII. Из-за этого люди с гемофилией А требуют заместительной терапии фактора VIII на протяжении всей своей жизни. Непрерывное лечение является дорогостоящим и требует от человека соблюдения строгого режима терапии, поскольку отсутствие приема лишь нескольких профилактических доз может иметь серьезные последствия для лиц с тяжелой формой гемофилии А.

Во-вторых, поскольку фактор VIII имеет относительно короткий период полувыведения *in vivo*, традиционная профилактическая заместительная терапия фактора VIII требует введения каждый второй или третий день. Это налагает нагрузку на человека в виде соблюдения терапии на протяжении всей его жизни. В то время как препараты третьего поколения "длительного действия" фактора VIII могут снизить частоту введения, профилактическая заместительная терапия фактора FVIII с этими препаратами по-прежнему требует ежемесячного, еженедельного или более частого применения в течение неограниченного срока. Например, профилактическое лечение с помощью ELOSTATE™ [Antihemophilic Factor (Recombinant), Fc Fusion Protein] требует введения каждые три-пять дней (ELOSTATE™ Prescription Information, Biogen Idec Inc., (2015)). Более того, долгосрочные эффекты химически модифицированных биологических препаратов (например, пегилированных полипептидов) еще не полностью изучены.

В-третьих, от 15 до 30 всех лиц, получающих заместительную терапию фактора VIII, образуют ингибирующие антитела к фактору VIII, что делает терапию неэффективной. Обходную терапию фактора VIII (например, введение комплексных концентратов протромбинового комплекса из плазмы или полученного рекомбинантно) можно использовать для лечения гемофилии у индивидуумов, у которых образуются ингибирующие антитела. Однако обходная терапия фактора VIII менее эффективна, чем заместительная терапия фактора VIII (Mannucci P.M., *J. Thromb Haemost.*, 1(7):1349-55 (2003)), и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (Luu and Ewenstein, *Haemophilia*, 10 Suppl. 2:10-16 (2004)).

Соматическая генная терапия имеет большие перспективы в лечении гемофилии А, потому что она устраняет лежащую в основе недостаточную экспрессию фактора VIII (например, из-за миссенс- или нонсенс-мутаций), а не обеспечивает одноразовую дозу активности фактора VIII для индивида. Из-за этой разницы в механизме действия по сравнению с заместительной терапией фактора VIII однократное введение вектора генной терапии фактора VIII может в течение нескольких лет обеспечивать индивидуума фактором VIII, снижая затраты на лечение и устраняя необходимость в продолжении соблюдения терапии пациентом.

Генная терапия фактора коагуляции IX (FIX) была эффективно использована для лечения людей с гемофилией В, связанного с ней состояния свертывания крови, характеризующегося сниженной активностью фактора IX (Manno C.S., et al., Nat Med., 12(3):342-47 (2006)). Однако генная терапия фактора VIII имеет несколько уникальных проблем. Например, полноразмерный полипептид фактора VIII дикого типа (2351 аминокислота, номер доступа UniProt P00451) в пять раз больше, чем полноразмерный полипептид фактора IX дикого типа (461 аминокислота, номер доступа UniProt P00740). По существу, кодирующая последовательность фактора VIII дикого типа представляет собой 7053 пары оснований, которые слишком велики для вставки в векторы генной терапии AAV. Кроме того, наблюдаемая экспрессия рекомбинантных вариантов с удаленным В-доменом фактора VIII (BDD-FVIII) была низкой. Таким образом, несколько групп пытались изменить использование кодонов конструкций BDD-FVIII с ограниченным успехом.

Краткое описание сущности изобретения

Соответственно, существует потребность в вариантах фактора VIII, кодирующие последовательности которых более эффективно упаковываются и переносятся с помощью векторов генной терапии. Существует также потребность в синтетических нуклеиновых кислотах с измененными кодонами, которые экспрессируют фактор VIII более эффективно. Такие варианты фактора VIII и нуклеиновые кислоты с измененными кодонами позволяют улучшить лечение дефицитов фактора VIII (например, гемофилии А). Вышеупомянутые недостатки и другие проблемы, связанные с лечением дефицитов фактора VIII (например, гемофилии А) снижаются или устраняются описанными вариантами фактора VIII с измененными кодонами.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации данное изобретение относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим варианты фактора VIII, которые имеют высокую идентичность последовательности с описанными последовательностями с измененными кодонами тяжелой цепи фактора VIII (например, CS01-HC-NA, CS04-HC-NA или CS23-HC-NA) и легкой цепи (CS01-LC-NA, CS04-LC-NA или CS23-LC-NA). В некоторых вариантах реализации изобретения эти нуклеиновые кислоты дополнительно содержат последовательность, кодирующую линкерную последовательность, которая заменяет нативный В-домен фактора VIII (например, линкерные последовательности, содержащие фуриновый сайт расщепления) между последовательностями, кодирующими тяжелые и легкие цепи фактора VIII.

В одном аспекте данное изобретение относится к полинуклеотиду, содержащему нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид фактора VIII. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3). Легкая цепь полипептида фактора FVIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4). Полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью BDLO04 (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте данное изобретение относится к полинуклеотиду, содержащему нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид фактора VIII. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24). Легкая цепь полипептида фактора FVIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25). Полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью BDLO01 (SEQ ID NO: 5).

В одном аспекте данное изобретение относится к полинуклеотиду, содержащему нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид фактора VIII. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22). Легкая цепь полипептида фактора FVIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23). Полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью BDLO23 (SEQ ID NO: 7).

В одном варианте реализации описанных выше полинуклеотидов первая нуклеотидная последова-

В одном варианте реализации описанных выше полинуклеотидов нуклеотидная последовательность представляет собой последовательность CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28).

В одном варианте реализации описанных выше полинуклеотидов нуклеотидная последовательность представляет собой последовательность CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA, CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA, CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4-FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL-NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA, CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA, CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA, CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA, CS23m23-FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA, CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-SC1-NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA, CS04m123-SC1-NA, CS04m234-SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA, CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA, CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1-NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA, CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA, CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA, CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234-SC2-NA, CS04m1-SC2-NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA, CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2-NA, CS04m34-SC2-NA, CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA, CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA, CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 96% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA, CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA, CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4-FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL-NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA, CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA, CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA, CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA, CS23m23-FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA, CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-SC1-NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA, CS04m123-SC1-NA, CS04m234-SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA, CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA, CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1-NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA, CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA, CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA, CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234-SC2-NA, CS04m1-SC2-NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA, CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2-NA, CS04m34-SC2-NA, CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA, CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA, CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 97% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA, CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA, CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4 -FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL -NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA, CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA, CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA, CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA, CS23m23 -FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA, CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-SC1 -NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA, CS04m123-SC1-NA, CS04m234- SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA, CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA, CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1- NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA, CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA, CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA, CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234- SC2-NA, CS04m1-SC2-NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA, CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2- NA, CS04m34-SC2-NA, CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA, CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA, CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 98% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA, CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA, CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4 -FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL -NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA, CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA, CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA, CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA, CS23m23 -FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA, CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-SC1 -NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA, CS04m123-SC1-NA, CS04m234- SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA, CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA, CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1- NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA, CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA, CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA, CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234- SC2-NA, CS04m1-SC2-NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA, CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2- NA, CS04m34-SC2-NA, CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA, CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA, CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA, CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA, CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4-FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL-NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA, CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA, CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA, CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA, CS23m23-FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA, CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-SC1-NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA, CS04m123-SC1-NA, CS04m234-SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA, CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA, CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1-NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA, CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA, CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA, CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234-SC2-NA, CS04m1-SC2-NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA, CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2-NA, CS04m34-SC2-NA, CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA, CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA, CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,5% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA,
CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA,

CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4 -
 FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-
 NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL -
 NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA,
 CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA,
 CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA,
 CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA,
 CS23m23 -FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA,
 CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-
 SC1 -NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-
 SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-
 SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-
 SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-
 SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA,
 CS04m123-SC1-NA, CS04m234- SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA,
 CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA,
 CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1- NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-
 NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA,
 CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA,
 CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA,
 CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234- SC2-NA, CS04m1-SC2-
 NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA,
 CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2- NA, CS04m34-SC2-NA,
 CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA,
 CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA,
 CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA
 и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,5% идентичность по отношению к последовательности, выбранной из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA,
 CS04-FL-NA, CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA,
 CS23-LC-NA, CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4 -
 FL-NA, CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-
 NA, CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL -
 NA, CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA,

CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA,
 CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA,
 CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA,
 CS23m23 -FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA,
 CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-
 SC1 -NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-
 SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-
 SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-
 SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-
 SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA,
 CS04m123-SC1-NA, CS04m234- SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA,
 CS23m3-SC1-NA, CS23m4- SC1-NA, CS23m12- SC1-NA, CS23m13- SC1-NA,
 CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1- NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-
 NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA,
 CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA,
 CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA,
 CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234- SC2-NA, CS04m1-SC2-
 NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA,
 CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2- NA, CS04m34-SC2-NA,
 CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA,
 CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA,
 CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA
 и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, нуклеотидная последовательность выбрана из группы, состоящей из

CS01-FL-NA, CS01-HC-NA, CS01-LC-NA, CS04-FL-NA,
 CS04-HC-NA, CS04-LC-NA, CS23-FL-NA, CS23-HC-NA, CS23-LC-NA,
 CS01m1-FL-NA, CS01m2-FL-NA, CS01m3-FL-NA, CS01m4 -FL-NA,
 CS01m12-FL-NA, CS01m13-FL-NA, CS01m23-FL-NA, CS01m24-FL-NA,
 CS01m34-FL-NA, CS01m123-FL-NA, CS01m234-FL-NA, CS04m1-FL -NA,
 CS04m2-FL-NA, CS04m3-FL-NA, CS04m4-FL-NA, CS04m12-FL-NA,
 CS04m13-FL-NA, CS04m23-FL-NA, CS04m24-FL-NA, CS04m34-FL-NA,
 CS04m123-FL-NA, CS04m234-FL-NA, CS23m1-FL-NA, CS23m2-FL-NA,
 CS23m3-FL-NA, CS23m4-FL-NA, CS23m12-FL-NA, CS23m13-FL-NA,
 CS23m23 -FL-NA, CS23m24-FL-NA, CS23m34-FL-NA, CS23m123-FL-NA,
 CS23m234-FL-NA, CS01-SC1-NA, CS04-SC1-NA, CS23-SC1-NA, CS01m1-
 SC1 -NA, CS01m2-SC1-NA, CS01m3-SC1-NA, CS01m4-SC1-NA, CS01m12-
 SC1-NA, CS01m13-SC1-NA, CS01m23-SC1-NA, CS01m24-SC1-NA, CS01m34-
 SC1-NA, CS01m123-SC1-NA, CS01m234-SC1-NA, CS04m1-SC1-NA, CS04m2-
 SC1-NA, CS04m3-SC1-NA, CS04m4-SC1-NA, CS04m12-SC1-NA, CS04m13-
 SC1-NA, CS04m23-SC1-NA, CS04m24-SC1-NA, CS04m34-SC1-NA,
 CS04m123-SC1-NA, CS04m234- SC1-NA, CS23m1-SC1-NA, CS23m2-SC1-NA,
 CS23m3-SC1-NA, CS23m4-SC1-NA, CS23m12-SC1-NA, CS23m13-SC1-NA,
 CS23m23-SC1-NA, CS23m24-SC1- NA, CS23m34-SC1-NA, CS23m123-SC1-
 NA, CS23m234-SC1-NA, CS01-SC2-NA, CS04-SC2-NA, CS23-SC2-NA,
 CS01m1-SC2-NA, CS01m2-SC2-NA, CS01m3-SC2-NA, CS01m4-SC2-NA,
 CS01m12-SC2-NA, CS01m13-SC2-NA, CS01m23-SC2-NA, CS01m24-SC2-NA,
 CS01m34-SC2-NA, CS01m123-SC2-NA, CS01m234- SC2-NA, CS04m1-SC2-
 NA, CS04m2-SC2-NA, CS04m3-SC2-NA, CS04m4-SC2-NA, CS04m12-SC2-NA,
 CS04m13-SC2-NA, CS04m23-SC2-NA, CS04m24-SC2- NA, CS04m34-SC2-NA,
 CS04m123-SC2-NA, CS04m234-SC2-NA, CS23m1-SC2-NA, CS23m2-SC2-NA,
 CS23m3-SC2-NA, CS23m4-SC2-NA, CS23m12-SC2-NA, CS23m13-SC2-NA,
 CS23m23-SC2-NA, CS23m24-SC2-NA, CS23m34-SC2-NA, CS23m123-SC2-NA
 и CS23m234-SC2-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид факто-

ра VIII содержит гликозилируемый полипептид, расположенный между двумя последовательными аминокислотами.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептидный линкер содержит в себе гликозилируемый пептид с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 92% идентичность с гликозилируемым пептидом, выбранным из группы, состоящей из NG1-AA, NG4-AA, NG5-AA, NG6-AA, NG7-AA, NG9-AA, NG10-AA, NG16-AA, NG17-AA, NG18-AA, NG19-AA, NG20-AA, NG21-AA и NGV-AA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из NG1-AA, NG4-AA, NG5-AA, NG6-AA, NG7-AA, NG9-AA, NG10-AA, NG16-AA, NG17-AA, NG18-AA, NG19-AA, NG20-AA, NG21-AA и NGV-AA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом с нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из NG1-NA, NG4-NA, NG5-NA, NG6-NA, NG7-NA, NG9-NA, NG10-NA, NG16-NA, NG17-NA, NG18-NA, NG19-NA, NG20-NA, NG21-NA и NGV-NA.

В одном варианте реализации описанных выше полинуклеотидов гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом с нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из NG1-NA, NG4-NA, NG5-NA, NG6-NA, NG7-NA, NG9-NA, NG10-NA, NG16-NA, NG17-NA, NG18-NA, NG19-NA, NG20-NA, NG21-NA и NGV-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из BDLNG1-NA, BDLNG3-NA, BDLNG5-NA, BDLNG6-NA, BDLNG9-NA, BDLNG10-NA, BDLNG16-NA, BDLNG17-NA, BDLNG18-NA, BDLNG19-NA, BDLNG20-NA и BDLNG21-NA.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит аминокислотную замену F328S (SPI, F309S SPE) в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P (SPI; I86V, A108S, G132K, M147T и L152P, SPE соответственно) в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и б) аминокислотные вставки TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах реализации (например, когда кодируемая молекула FVIII содержит часть N-концевой области В-домена дикого типа), кодируемый полипептид фактора VIII также содержит аминокислотные делеции SF760-761 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотную замену F328S (SPI; F309S SPE) в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и б) аминокислотные замены C1918G и C1922G (SPI; C1899G и C1903 SPE соответственно) в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотную замену F328S (SPI; F309S SPE) в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и б) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P (SPI; I86V, A108S, G132K, M147T и L152P, SPE соответственно) в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотную замену F328S в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), б) аминокислотные делеции AIEPR755-759, в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и в) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах реализации (например, когда кодируемая молекула FVIII содержит часть N-концевой области В-домена дикого типа), кодируемый полипептид фактора VIII также содержит аминокислотные делеции SF760-761 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), б) аминокислотные делеции AIEPR755-759, в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и в) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах реализации (например, когда кодируемая молекула FVIII содержит часть N-концевой области В-домена дикого типа), кодируемый полипептид фактора VIII также содержит аминокислотные делеции SF760-761 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотную замену F328S в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), б) аминокислотные замены C1918G и C1922G в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и в) аминокислот-

ные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотную замену F328S в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), б) аминокислотные замены C1918G и C1922G в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), в) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и г) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах реализации (например, когда кодируемая молекула FVIII содержит часть N-концевой области В-домена дикого типа), кодируемый полипептид фактора VIII также содержит аминокислотные делеции SF760-761 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, кодируемый полипептид фактора VIII содержит а) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), б) аминокислотную замену F328S в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), в) аминокислотные замены C1918G и C1922G в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), г) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и д) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах реализации (например, когда кодируемая молекула FVIII содержит часть N-концевой области В-домена дикого типа), кодируемый полипептид фактора VIII также содержит аминокислотные делеции SF760-761 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полинуклеотид также содержит промоторный элемент, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид фактора VIII.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полинуклеотид также содержит энхансерный элемент, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид фактора VIII.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полинуклеотид также содержит элемент полиаденилирования, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид фактора VIII.

В одном варианте реализации полинуклеотидов, описанных выше, полинуклеотид также содержит интрон, оперативно связанный с нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид фактора VIII.

В одном варианте реализации описанных выше полинуклеотидов интрон расположен между промоторным элементом и сайтом инициации трансляции (например, первым кодирующим ATG) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид фактора VIII.

В другом аспекте описание предлагает вектор генной терапии млекопитающих, содержащий полинуклеотид, как описано выше.

В одном варианте реализации вектора генной терапии млекопитающих, описанного выше, вектор генной терапии млекопитающих представляет собой вектор аденоассоциированного вируса (AAV).

В одном варианте реализации вектора генной терапии млекопитающих, описанного выше, вектор AAV представляет собой вектор AAV-8.

В другом аспекте описание предлагает способ лечения гемофилии А, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, вектора генной терапии млекопитающих, как описано выше.

В другом аспекте описание предлагает вектор генной терапии млекопитающих, как описано выше для лечения гемофилии А.

В другом аспекте описание предлагает использование вектора генной терапии млекопитающих, как описано выше, для изготовления лекарственного средства для лечения гемофилии А.

В другом аспекте описание предлагает полипептид фактора VIII, содержащий легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-NC-AAm23. Легкая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-LC-AAm23. Полипептидный линкер полипептида фактора VIII содержит фуриновый сайт расщепления. Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В другом аспекте данное описание предлагает полипептид фактора VIII, содержащий легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-NCAAm123. Легкая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-LCAAm123. Полипептидный линкер полипептида фактора VIII содержит фуриновый сайт расщепления. Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL

(SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), iv) аминокислотную замену F328S.

В другом аспекте описание предлагает полипептид фактора VIII, содержащий легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-HC-AAm234. Легкая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-LC-AAm234. Полипептидный линкер полипептида фактора VIII содержит фуриновый сайт расщепления.

Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и iv) аминокислотные замены F328S/C1918G/C1922G.

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 96% идентичную последовательности соответствующей тяжелой цепи (например, CS01-HC-AAm23, CS01-HCAAm123 или CS01-HC-AAm234), а легкая цепь полипептида фактора FVIII имеет последовательность, по меньшей мере на 96% идентичную соответствующей последовательности легкой цепи (например, CS01-LC-AAm23, CS01-LCAAm123 или CS01-LC-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 97% идентичную последовательности соответствующей тяжелой цепи (например, CS01-HC-AAm23, CS01-HCAAm123 или CS01-HC-AAm234), а легкая цепь полипептида фактора FVIII имеет последовательность, по меньшей мере на 97% идентичную соответствующей последовательности легкой цепи (например, CS01-LC-AAm23, CS01-LCAAm123 или CS01-LC-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 98% идентичную последовательности соответствующей тяжелой цепи (например, CS01-HC-AAm23, CS01-HCAAm123 или CS01-HC-AAm234), а легкая цепь полипептида фактора FVIII имеет последовательность, по меньшей мере на 98% идентичную соответствующей последовательности легкой цепи (например, CS01-LC-AAm23, CS01-LCAAm123 или CS01-LC-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную последовательности соответствующей тяжелой цепи (например, CS01-HC-AAm23, CS01-HCAAm123 или CS01-HC-AAm234), а легкая цепь полипептида фактора FVIII имеет последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную соответствующей последовательности легкой цепи (например, CS01-LC-AAm23, CS01-LCAAm123 или CS01-LC-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 99,5% идентичную последовательности соответствующей тяжелой цепи (например, CS01-HC-AAm23, CS01-HCAAm123 или CS01-HC-AAm234), а легкая цепь полипептида фактора FVIII имеет последовательность, по меньшей мере на 99,5% идентичную соответствующей последовательности легкой цепи (например, CS01-LC-AAm23, CS01-LCAAm123 или CS01-LC-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, идентичную последовательности соответствующей тяжелой цепи (например, CS01-HC-AAm23, CS01-HC-AAm123 или CS01-HC-AAm234), а легкая цепь полипептида фактора FVIII имеет последовательность, идентичную соответствующей последовательности легкой цепи (например, CS01-LC-AAm23, CS01-LC-AAm123 или CS01-LC-AAm234).

В одном варианте реализации полипептидов фактора VIII, описанных выше, полипептидный линкер имеет по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью BDL-SQ-AA (SEQ ID NO: 30).

В одном варианте реализации полипептидов фактора VIII, описанных выше, полипептидный линкер имеет аминокислотную последовательность BDL-SQ-AA (SEQ ID NO: 30).

В одном варианте реализации полипептидов фактора VIII, описанных выше, полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 92% идентичность с гликозилируемым пептидом, выбранным из группы, состоящей из NG1-AA, NG4-AA, NG5-AA, NG6-AA, NG7-AA, NG9-AA, NG10-AA, NG16-AA, NG17-AA, NG18-AA, NG19-AA, NG20-AA, NG21-AA и NGV-AA.

В одном варианте реализации полипептидов фактора VIII, описанных выше, полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид, выбранный из группы, состоящей из NG1-AA, NG4-AA, NG5-AA, NG6-AA, NG7-AA, NG9-AA, NG10-AA, NG16-AA, NG17-AA, NG18-AA, NG19-AA, NG20-AA, NG21-AA и NGV-AA.

В одном варианте реализации полипептидов фактора VIII, описанных выше, полипептидный линкер имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность с после-

довательностью, выбранной из группы, состоящей из BDLNG1-AA, BDLNG3-AA, BDLNG5-AA, BDLNG6-AA, BDLNG9-AA, BDLNG10-AA, BDLNG16-AA, BDLNG17-AA, BDLNG18-AA, BDLNG19-AA, BDLNG20-AA и BDLNG21-AA.

В одном варианте реализации полипептидов фактора VIII, описанных выше, полипептидный линкер имеет аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из BDLNG1-AA, BDLNG3-AA, BDLNG5-AA, BDLNG6-AA, BDLNG9-AA, BDLNG10-AA, BDLNG16-AA, BDLNG17-AA, BDLNG18-AA, BDLNG19-AA, BDLNG20-AA и BDLNG21-AA.

В другом аспекте описание предлагает полипептид фактора VIII, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере с 95% идентичностью с последовательностью CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104). Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19).

В другом аспекте описание предлагает полипептид фактора VIII, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере с 95% идентичностью с последовательностью CS40-FL-AAm123. Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и iv) аминокислотную замену F328S.

В другом аспекте описание предлагает полипептид фактора VIII, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере с 95% идентичностью с последовательностью CS40-FL-AAm234. Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) и iv) аминокислотные замены F328S/C1918G/C1922G.

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII полипептид фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 96% идентичную соответствующей полноразмерной последовательности (например, CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104), CS40-FL-AAm123 или CS40-FL-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII полипептид фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 97% идентичную соответствующей полноразмерной последовательности (например, CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104), CS40-FL-AAm123 или CS40-FL-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII полипептид фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 98% идентичную соответствующей полноразмерной последовательности (например, CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104), CS40-FL-AAm123 или CS40-FL-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII полипептид фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную соответствующей полноразмерной последовательности (например, CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104), CS40-FL-AAm123 или CS40-FL-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII полипептид фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 99,5% идентичную соответствующей полноразмерной последовательности (например, CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104), CS40-FL-AAm123 или CS40-FL-AAm234).

В одном варианте реализации описанных полипептидов фактора VIII полипептид фактора VIII имеет последовательность, идентичную соответствующей полноразмерной последовательности (например, CS40-FL-AAm23 (SEQ ID NO: 104), CS40-FL-AAm123, или CS40-FL-AAm234).

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображены схематические иллюстрации белковых конструкций фактора VIII человека дикого типа и ReFacto-типа.

На фиг. 2А и 2В изображена нуклеотидная последовательность CS04 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 1), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-NA" для полноразмерной кодирующей последовательности).

На фиг. 3 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 2), кодируемая нуклеотидной последовательностью CS04 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-AA" для полноразмерной аминокислотной последовательности).

На фиг. 4 изображена часть нуклеотидной последовательности CS04 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 3), кодирующая тяжелую цепь варианта фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-HC-NA").

На фиг. 5 изображена часть нуклеотидной последовательности CS04 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 4), кодирующая легкую цепь варианта фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-LC-NA").

На фиг. 6 изображены примерные кодирующие последовательности (SEQ ID NO: 5-7 и 36-48 соответственно, в порядке появления) для замещенных В-доменных линкеров в соответствии с некоторыми вариантами реализации. BDLO01 (SEQ ID NO: 5), BDLO04 (SEQ ID NO: 6) и BDLO23 (SEQ ID NO: 7)

являются соответствующими частями CS01, CS04 и CS23 нуклеотидных последовательностей с измененными кодонами, которые кодируют линкер, замещаемый В-домен, соответственно.

На фиг. 7А, 7В и 7С изображена векторная последовательность AAV (SEQ ID NO: 8), содержащая нуклеотидную последовательность CS04 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-AV-NA").

На фиг. 8А и 8В изображена нуклеотидная последовательность CS01m1 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 49), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотной заменой F328S в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01m1-FL-NA").

На фиг. 9А и 9В изображена нуклеотидная последовательность CS04Δ с измененными кодонами (760-1667) (SPI; CS04Δ (741-1648), SPE) (SEQ ID NO: 9), кодирующая одноцепочечный вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-SC1-NA").

На фиг. 10 изображена аминокислотная последовательность варианта фактора VIII (SEQ ID NO: 10), кодируемая CS01Δ (760-1667) (SPI; CS01Δ (741-1648), SPE), CS04Δ (760-1667) (SPI, CS04Δ (741-1648), SPE) и CS23Δ (760-1667) (SPI; CS23Δ (741-1648), SPE) нуклеотидными последовательностями с измененными кодонами в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-SC1-AA" "CS04-SC1-AA" и "CS23-SC1-AA" соответственно).

На фиг. 11А и 11В изображена нуклеотидная последовательность CS04Δ с измененными кодонами (772-1667) (SPI; CS04Δ (753-1648), SPE) (SEQ ID NO: 11), кодирующая одноцепочечный вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-SC2-NA").

На фиг. 12 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 12), кодируемая CS01Δ (772-1667) (SPI; CS01Δ (753-1648), SPE), CS04Δ (772-1667) (SPI, CS04Δ (753-1648), SPE) и CS23Δ (772-1667) (SPI; CS23Δ (753-1648), SPE) нуклеотидными последовательностями с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-SC2-AA" "CS04-SC2-AA" и "CS23-SC2-AA" соответственно).

На фиг. 13А и 13В изображены аминокислотные и нуклеотидные последовательности для типовых гликозилируемых пептидов, которые вставляются в линкер, замещающий В-домен в соответствии с некоторыми вариантами реализации. "NG1" или "NG1-AA" представляют собой код аминокислотной последовательности, показанный в верхней строке. "NG1-NA" представляют собой код последовательности нуклеиновой кислоты, показанный в нижней строке для каждого набора. На фиг. 13А и 13В изображены аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 и нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке упоминания.

На фиг. 14 изображены результаты предсказания *in silico* N-гликозилирования *in vivo* В-домена фактора VIII дикого типа. На фигуре изображены SEQ ID NO: 76 и 76-82 соответственно, в порядке их упоминания.

На фиг. 15 изображены результаты предсказания *in silico* N-гликозилирования *in vivo* пептидного линкера V3. На фигуре изображены SEQ ID NO: 83 и 83-89 соответственно, в порядке их упоминания.

На фиг. 16А и 16В изображена нуклеотидная последовательность CS01 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 13), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA").

На фиг. 17А и 17В изображена нуклеотидная последовательность CS08 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 14), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS08-FL-NA").

На фиг. 18А и 18В изображена нуклеотидная последовательность CS10 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 15), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS10-FL-NA").

На фиг. 19А и 19В изображена нуклеотидная последовательность CS11 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 16), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS11-FL-NA").

На фиг. 20А и 20В изображена кодирующая последовательность ReFacto дикого типа CS40 (SEQ ID NO: 17) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS40-FL-NA").

На фиг. 21А и 21В изображена нуклеотидная последовательность CH25 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 18), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CH25-FL-NA").

На фиг. 22 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII дикого типа человека (SEQ ID NO: 19) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("FVIII-FL-AA").

На фиг. 23 изображена схема клонирования конструкций pCS40, pCS01, pCS04, pCS08, pCS10, pCS11 и pCh25 путем вставки синтетических последовательностей ДНК BDD-FVIII типа Refacto в векторную основную цепь pCh-BB01 с помощью сайтов рестрикции AscI и NotI.

На фиг. 24 изображена целостность препаратов генома AAV-вектора, анализируемая с помощью электрофореза в агарозном геле. Дорожка 1, маркер ДНК; дорожка 2, VCS40; дорожка 3, vCS01; дорожка

4, vCS04. AAV-векторы все имеют одинаковые размеры генома, мигрирующие примерно на 5 кб (стрелка, правая сторона). Шкала с левой стороны указывает размер фрагментов ДНК в килобазах (кб).

На фиг. 25 изображен белковый анализ векторных препаратов AAV с помощью PAGE и окрашивания серебром. Дорожка 1, маркер белка (M); дорожка 2, VCS40; дорожка 3, vCS01 и дорожка 4, vCS04. Все конструкции имеют одинаковые капсиды AAV8, состоящие из VP1, VP2 и VP3 (стрелки справа). Шкала на левой стороне указывает размер маркера белка в килодальтонах (кДа).

На фиг. 26А и 26В изображена нуклеотидная последовательность CS23 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 20), кодирующая вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-FL-NA").

На фиг. 27 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 21), кодируемая нуклеотидной последовательностью CS23 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-FL-AA").

На фиг. 28 изображена часть нуклеотидной последовательности CS23 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 22), кодирующая тяжелую цепь варианта фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-HC-NA").

На фиг. 29 изображена часть нуклеотидной последовательности CS23 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 23), кодирующая легкую цепь варианта фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-LC-NA").

На фиг. 30А и 30В изображена нуклеотидная последовательность CS01m13 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 90), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m1 (F328S) и m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA-m13").

На фиг. 31А и 31В изображена нуклеотидная последовательность CS01m23 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 91), кодирующая вариант фактора VIII с наборами мутаций m2 и m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA-m23").

На фиг. 32А и 32В изображена нуклеотидная последовательность CS01m3 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 92), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA-m3").

На фиг. 33А и 33В изображена нуклеотидная последовательность CS01m2 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 93), кодирующая вариант фактора VIII с набором мутаций m2 (I105V/A127S/G151K/M166T/L171P (SPI)) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA-m2").

На фиг. 34А и 34В изображена нуклеотидная последовательность CS04m2 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 94), кодирующая вариант фактора VIII с набором мутаций m2 (I105V/A127S/G151K/M166T/L171P (SPI)) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA-m2").

На фиг. 35А и 35В изображена нуклеотидная последовательность CS04m3 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 95), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-NA-m3").

На фиг. 36А и 36В изображена нуклеотидная последовательность CS04m23 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 96), кодирующая вариант фактора VIII с мутантным комплексом m2 (I105V/A127S/G151K/M166T/L171P (SPI)) и аминокислотной заменой m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-NA-m23").

На фиг. 37А и 37В изображена нуклеотидная последовательность CS04m1 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 97), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотной заменой m1 (F328S) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-NA-m1").

На фиг. 38А и 38В изображена нуклеотидная последовательность CS04m13 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 98), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m1 и m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-NA-m13").

На фиг. 39А и 39В изображена нуклеотидная последовательность CS23m13 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 99), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m1 и m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23m13-FL-NA").

На фиг. 40А и 40В изображена нуклеотидная последовательность CS23m3 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 100), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m3 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-FL-NA-m3").

На фиг. 41А и 41В изображена нуклеотидная последовательность CS23m2 (SEQ ID NO: 101), кодирующая вариант фактора VIII с набором мутаций m2 (аминокислотные замены I105V/A127S/G151K/M166T/L171P) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-FL-NA-m2").

На фиг. 42А и 42В изображена нуклеотидная последовательность CS23m1 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 102), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотной заменой m1 (F328S) в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-FL-NA-m1").

На фиг. 43А и 43В изображена нуклеотидная последовательность CS23m23 с измененными кодонами

ми (SEQ ID NO: 103), кодирующая вариант фактора VIII с набором мутаций m2 (аминокислотные замены I105V/A127S/G151K/M166T/L171P) и m3 аминокислотными заменами в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-FL-NA-m23").

На фиг. 44 изображено клонирование конструкций рCS, выполненное путем вставки синтетического BDD-FVIII типа Refacto, несущего различные мутации (см. вставленную таблицу) в векторную основу рCh-BB01 с помощью сайтов рестрикции *Ascl* и *NotI*.

На фиг. 45 изображен белковый анализ векторных препаратов AAV с помощью PAGE и окрашивания серебром. Дорожка 1, маркер белка (M); дорожка 2, vCS01, дорожка 3, VCS17; дорожка 4, VCS19; дорожка 5, vCS20; дорожка 6, VCS40; дорожка 7, VCS04; дорожка 8, vCS17; дорожка 9, конструкция VCS24. Все конструкции имеют одинаковые капсиды AAV8, состоящие из VP1, VP2 и VP3 (стрелки справа). Шкала на левой стороне указывает размер маркера белка в килодальтонах (кДа).

На фиг. 46 изображена целостность препаратов генома AAV-вектора, анализируемая с помощью электрофореза в агарозном геле. Дорожка 1, маркер ДНК (M); дорожка 2, VCS04, дорожка 3, VCS17; дорожка 4, vCS20; дорожка 5, VCS24; дорожка 6, VCS16; дорожка 7, конструкция vCS40. Векторная нагрузка составляет 1,5E10 vg (векторных геномов) на дорожку. AAV-векторы все имеют одинаковые размеры генома, мигрирующие примерно на 5 кб (стрелка, правая сторона). Шкала с левой стороны указывает размер фрагментов ДНК в килобаззах (кб).

На фиг. 47 изображена часть нуклеотидной последовательности CS01 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 24), кодирующая тяжелую цепь варианта фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-HC-NA").

На фиг. 48 изображена часть нуклеотидной последовательности CS01 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 25), кодирующая легкую цепь варианта фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-LC-NA").

На фиг. 49A и 49B изображена нуклеотидная последовательность CS01Δ (760-1667) (SPI; CS01Δ (741-1648), SPE) с измененными кодонами (SEQ ID NO: 26), кодирующая одноцепочечный вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-SC1-NA").

На фиг. 50A и 50B изображена нуклеотидная последовательность CS01Δ (772-1667) (SPI; CS01Δ (753-1648), SPE) с измененными кодонами (SEQ ID NO: 27), кодирующая одноцепочечный вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-SC2-NA").

На фиг. 51A и 52B изображена нуклеотидная последовательность CS23Δ(760-1667) (SPI; CS23Δ(741-1648), SPE) с измененными кодонами (SEQ ID NO: 28), кодирующая одноцепочечный вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-SC1-NA").

На фиг. 52A и 52B изображена нуклеотидная последовательность (SEQ ID NO: 29) CS23Δ с измененными кодонами (772-1667) (SPI; CS23Δ (753-1648), SPE), кодирующая одноцепочечный вариант фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS23-SC2-NA").

На фиг. 53 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 104), кодируемая нуклеотидной последовательностью CS01m23 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01m23-FL-AA").

На фиг. 54 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 105), кодируемая нуклеотидной последовательностью CS04m3 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01m23-FL-AA").

На фиг. 55 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 106), кодируемая нуклеотидной последовательностью CS01m12 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01m12-FL-AA").

На фиг. 56 изображена аминокислотная последовательность фактора VIII (SEQ ID NO: 107), кодируемая нуклеотидной последовательностью CS04m12 с измененными кодонами, в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04m12-FL-AA").

На фиг. 57A и 57B изображена нуклеотидная последовательность CS01m12 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 108), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m1 (F328S) и m2 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01-FL-NA-m12").

На фиг. 58A и 58B изображена нуклеотидная последовательность CS04m12 с измененными кодонами (SEQ ID NO: 109), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотными заменами m1 (F328S) и m2 в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS04-FL-NA-m12").

Подробное описание сущности изобретения

I. Введение.

Генная терапия на основе AAV имеет большие перспективы для лечения гемофилий. Для гемофилии В первые клинические данные обнадеживают тем, что уровни FIX около 10 могут поддерживаться, по крайней мере, у некоторых пациентов более 1 года. Однако для гемофилии А достижение терапевтических уровней экспрессии 5-10 с помощью векторов AAV остается сложным по различным причинам. Во-первых, кодирующая последовательность фактора VIII слишком велика для обычных векторов на основе AAV. Во-вторых, сконструированные конструкции фактора VIII с удаленным или укороченным

В-доменом проявляют слабую экспрессию *in vivo*, даже при оптимизации кодонов. В-третьих, эти варианты фактора VIII с удаленным или укороченным В-доменом имеют короткий период полураспада *in vivo*, что усугубляет последствия слабой экспрессии. В-четвертых, даже при экспрессии FVIII эффективно не секретируется из клеток, как и другие факторы свертывания, такие как фактор IX.

Более того, эти проблемы не могут быть решены путем простого введения более высоких доз конструкции генной терапии. Согласно современным знаниям, доза вектора генной терапии на основе AAV должна быть увеличена выше 2×10^{12} vg/кг массы тела. Это связано с тем, что при таких высоких дозах активируется Т-клеточный иммунный ответ, который разрушает трансфектированные клетки и, как следствие, трансгенная экспрессия уменьшается или даже пропадает. Поэтому необходимы стратегии улучшения экспрессии FVIII, чтобы сделать генную терапию FVIII жизнеспособным вариантом терапии для пациентов с гемофилией А.

Данное описание относится к обнаружению вариантов кодирующих последовательностей фактора VIII с измененными кодонами, которые решают эти и другие проблемы, связанные с генной терапией фактора VIII. Например, описанные в данном документе полинуклеотиды обеспечивают заметно улучшенную экспрессию в клетках млекопитающих и демонстрируют улучшенную упаковку вириона из-за стабилизированных взаимодействий упаковки. В некоторых вариантах реализации эти преимущества реализованы с использованием кодирующих последовательностей для тяжелых и легких цепей фактора VIII с высокой идентичностью последовательностей с конструкциями с измененными кодонами CS01, CS04 и CS23 (например, с высокой идентичностью последовательности в сравнении с одной из CS01-NC, CS04-NC и CS23-NC тяжелой цепи и высокой идентичностью последовательности в сравнении с одной из последовательностей CS01-LC, CS04-LC и CS23-LC, кодирующих легкую цепь).

В некоторых вариантах реализации изобретения молекулы фактора VIII, кодируемые описанными в данном документе полинуклеотидами, были укорочены путем усечения, удаления или замены В-домена дикого типа. Как таковые, полинуклеотиды лучше подходят для экспрессии фактора VIII с помощью обычных векторов генной терапии, которые неэффективно экспрессируют более крупные полипептиды, такие как фактор VIII дикого типа.

Преимущественно в данном документе показано, что кодирующие последовательности CS01, CS04 и CS23 с измененными кодонами, кодирующие фактор VIII, обеспечивают превосходную экспрессию конструкции фактора VIII с удаленным В-доменом *in vivo*. Например, в примерах 2 и 4 показано, что внутривенное введение векторов генной терапии на основе AAV, имеющих CS0 (SEQ ID NO: 13), CS04 (SEQ ID NO: 1) и CS23 (SEQ ID NO: 20) обеспечивают 18-кратное, 74-кратное и 30-кратное увеличение экспрессии фактора VIII по сравнению с соответствующей конструкцией CS40, кодирующей полинуклеотидной последовательностью дикого типа (SEQ ID NO: 17), в нокаутных мышцах по фактору VIII (табл. 4 и 7).

Кроме того, в данном документе также показано, что переменные кодирующие последовательности CS01 и CS04 фактора VIII с измененными кодонами, обеспечивают превосходную упаковку вирионов и производство вирусов. Например, в примере 1 показано, что векторные конструкции AAV, содержащие конструкции CS01 и CS04, обеспечивают в 5-7 раз больший вирусный выход по сравнению с соответствующей конструкцией CS40, кодируемой полинуклеотидной последовательностью дикого типа, при выделении из того же количества клеточного осадка.

Преимущественно заявители также обнаружили, что улучшенная активность фактора VIII, генерируемая из последовательностей CS01, CS04 и CS23 с измененными кодонами может быть дополнительно усилена путем введения мутаций в последовательность полипептида фактора VIII. Например, как показано в примере 4, мутации F328S, X5 и X1, отдельно и в комбинации друг с другом, дополнительно увеличивают активность FVIII, когда экспрессируется *in vivo* в конструкциях CS01 или CS04 с измененными кодонами в 2-7 раз по сравнению с диким типом (табл. 7). Более поразительно, что эти последовательности с измененными кодонами, кодирующие мутанты фактора VIII, обеспечивали увеличение в 246 раз по сравнению с соответствующей конструкцией CS40, кодируемой полинуклеотидной последовательностью дикого типа (табл. 7).

II. Определения.

Как используется в данном документе, следующие термины имеют значения, приписываемые им, если не указано иное.

Используемые в данном документе термины "фактор VIII" и "FVIII" используются взаимозаменяемо и относятся к любому белку с активностью фактора VIII (например, активному FVIII, часто называемому FVIIIa) или предшественнику (например, про-белку или пре-про-белку) белка с активностью Фактора VIII, в частности кофакторной активностью фактора IXa. В типовом варианте реализации полипептид фактора VIII относится к полипептиду, который имеет последовательности с высокой идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99% и более) по сравнению с тяжелой и легкой цепями полипептида фактора VIII дикого типа. В некоторых вариантах реализации В-домен полипептида фактора VIII удаляют, укорачивают или заменяют линкерным полипептидом, чтобы уменьшить размер полинуклеотида, кодирующего полипептид фактора VIII. В типовом варианте реализации аминокислоты 20-1457 SEQ ID NO: 2 представляют собой полипептид фактора VIII.

Неограничивающие примеры полипептидов фактора VIII дикого типа включают в себя пре-про-фактор VIII человека (например, согласно номерам доступа

GenBank AAA52485, CAA25619, AAA58466,
 AAA52484, AAA52420, AAV85964, BAF82636, BAG36452, CAI41660,
 CAI41666, CAI41672, CAI43241, CAO03404, EAW72645, AAN22513,
 AAN64380, AAN98389, AAI11968, AAI11970 или AAB61261),

соответствующий про-фактор VIII и их природные варианты; свиной пре-про-фактор VIII (например, согласно номерам доступа UniProt F1RZ36 или K7GSZ5), соответствующий про-фактора VIII и их природные варианты; пре-про-фактор VIII мыши (например, согласно номерам доступа GenBank AAA37385, CAM15581, CAM26492 или EDL29229), соответствующий про-фактор VIII и их природные варианты; пре-про-фактор VIII крысы (например, согласно номеру доступа GenBank AAQ21580), соответствующий про-фактор VIII и их природные варианты; пре-про-фактор VIII крысы; и другие гомологи фактора VIII млекопитающих (например, обезьяны, примата, хомяка, морской свинки и т.д.).

Используемый в данном документе термин полипептид фактора VIII включает естественные варианты и искусственные конструкции с кофакторной активностью Фактора IX. Как используется в данном описании, термин "фактор VIII" охватывает любые природные варианты, альтернативные последовательности, изоформы или мутантные белки, которые сохраняют базальную кофакторную активность фактора IX (например, по меньшей мере 5, 10, 25, 50, 75% или более соответствующей активности дикого типа). Примеры вариаций аминокислот фактора VIII (относительно FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19)), обнаруженные в популяции человека, включают, но не ограничиваются ими,

S19R, R22T, Y24C, Y25C,
 L26P/R, E30V, W33G, Y35C/H, G41C, R48C/K, K67E/N, L69P, E72K,
 D75E/V/Y, P83R, G89D/V, G92A/V, A97P, E98K, V99D, D101G/H/V,
 V104D, K108T, M110V, A111T/V, H113R/Y, L117F/R, G121S, E129V,
 G130R, E132D, Y133C, D135G/Y, T137A/I, S138R, E141K, D145H,
 V147D, Y155H, V159A, N163K, G164D/V, P165S, C172W, S176P, S179P,
 V181E/M, K185T, D186G/N/Y, S189L, L191F, G193R, L195P, C198G,
 S202N/R, F214V, L217H, A219D/T, V220G, D222V, E223K, G224W,
 T252I, V253F, N254I, G255V, L261P, P262L, G263S, G266F, C267Y,
 W274C, H275L, G278R, G280D, E284K, V285G, E291G/K, T294I, F295L,
 V297A, N299I, R301C/H/L, A303E/P, I307S, S308L, F312S, T314A/I,
 A315V, G323E, L326P, L327P/V, C329F, I331V, M339T, E340K,
 V345A/L, C348R/S/Y, Y365C, R391C/H/P, S392L/P, A394S, W401G,
 I405F/S, E409G, W412G/R, K427I, L431F/S, R437P/W, I438F,
 G439D/S/V, Y442C, K444R, Y450D/N, T454I, F455C, G466E,
 P470L/R/T, G474E/R/V, E475K, G477V, D478N, T479R, F484C, A488G,
 R490G, Y492C/H, Y492H, I494T, P496R, G498R, R503H, G513S/V,
 I522Y, K529E, W532G, P540T, T541S, D544N, R546W, R550C/G/H,
 S553P, S554C/G, V556D, R560T, D561G/H/Y, I567T, P569R, S577F,
 V578A, D579A/H, N583S, Q584H/K/R, I585R/T, M586V, D588G/Y,
 L594Q, S596P, N601D/K, R602G, S603I/R, W604C, Y605H/S, N609I,
 R612C, N631K/S, M633I, S635N, N637D/I/S, Y639C, L644V, L650F,
 V653A/M, L659P, A663V, Q664P, F677L, M681I, V682F, Y683C/N,
 T686R, F698L, M699T/V, M701I, G705V, G710W, N713I, R717L/W,
 G720D/S, M721I/L, A723T, L725Q, V727F, E739K, Y742C, R795G,
 P947R, V1012L, E1057K, H1066Y, D1260E, K1289Q, Q1336K, N1460K,
 L1481P, A1610S, I1698T, Y1699C/F, E1701K, Q1705H, R1708C/H,
 T1714S, R1715G, A1720V, E1723K, D1727V, Y1728C, R1740G, K1751Q,
 F1762L, R1768H, G1769R, L1771P, L1775F/V, L1777P, G1779E/R,
 P1780L, I1782R, D1788H, M1791T, A1798P, S1799H, R1800C/G/H,
 P1801A, Y1802C, S1803Y, F1804S, L1808F, M1842I, P1844S, T1845P,
 E1848G, A1853T/V, S1858C, K1864E, D1865N/Y, H1867P/R, G1869D/V,
 G1872E, P1873R, L1875P, V1876L, C1877R/Y, L1882P, R1888I,
 E1894G, I1901F, E1904D/K, S1907C/R, W1908L, Y1909C, A1939T/V,
 N1941D/S, G1942A, M1945V, L1951F, R1960L/Q, L1963P, S1965I,

M1966I/V, G1967D, S1968R, N1971T, H1973L, G1979V, H1980P/Y, F1982I, R1985Q, L1994P, Y1998C, G2000A, T2004R, M2007I, G2013R, W2015C, R2016P/W, E2018G, G2022D, G2028R, S2030N, V2035A, Y2036C, N2038S, 2040Y, G2045E/V, I2051S, I2056N, A2058P, W2065R, P2067L, A2070V, S2082N, S2088F, D2093G/Y, H2101D, T2105N, Q2106E/P/R, G2107S, R2109C, I2117F/S, Q2119R, F2120C/L, Y2124C, R2135P, S2138Y, T2141N, M2143V, F2145C, N2148S, N2157D, P2162L, R2169C/H, P2172L/Q/R, T2173A/I, H2174D, R2178C/H/L, R2182C/H/P, M2183R/V, L2185S/W, S2192I, C2193G, P2196R, G2198V, E2200D, I2204T, I2209N, A2211P, A2220P, P2224L, R2228G/L/P/Q, L2229F, V2242M, W2248C/S, V2251A/E, M2257V, T2264A, Q2265R, F2279C/I, I2281T, D2286G, W2290L, G2304V, D2307A, P2319L/S, R2323C/G/H/L, R2326G/L/P/Q, Q2330P, W2332R, I2336F, R2339T, G2344C/D/S и C2345S/Y.

Белки фактора VIII также содержат полипептиды, содержащие посттрансляционные модификации.

Как правило, полинуклеотиды, кодирующие фактор VIII, кодируют неактивный одноцепочечный полипептид (например, пре-про-белок), который подвергается посттрансляционной обработке с образованием активного белка фактора VIII (например, FVIIIa). Например, в соответствии с фиг. 1 предварительно пре-про-белок фактора VIII человека сначала расщепляется для высвобождения кодируемого сигнального пептида (не показан), образуя первый одноцепочечный про-белок (показанный как "FVIII дикого типа человека"). Про-белок затем расщепляется между доменами В и А3 с образованием первого полипептида, который содержит тяжелую цепь фактора VIII (например, домены А1 и А2) и В-домен, и второй полипептид, который содержит легкую цепь фактора VIII (например, содержит домены А3, С1 и С3). Первый полипептид далее расщепляется для удаления В-домена, а также для отделения доменов А1 и А2, которые остаются связанными с легкой цепью фактора VIII в зрелом протеине фактора VIIIa. Для обзора процесса созревания фактора VIII см. Graw et al., *Nat Rev Genet.*, 6(6):488-501 (2005), содержание которого включено в данное описание посредством ссылки во всей его полноте для всех целей.

Однако в некоторых вариантах реализации изобретения полипептид фактора VIII представляет собой одноцепочечный полипептид фактора VIII. Одноцепочечные полипептиды фактора VIII сконструированы с удалением природных сайтов расщепления и, необязательно, удалением, укорочением или заменой В-домена фактора VIII. Как таковые, они не созревают при расщеплении (кроме отщепления необязательного сигнального и/или лидерного пептида) и активны как одна цепь. Неограничивающие примеры одноцепочечных полипептидов фактора VIII описаны в Zollner et al. (*Thromb Res*, 134(1):125-31 (2014)) и Donath et al. (*Biochem J.*, 312(1):49-55 (1995)), описание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Используемый в данном документе термин "тяжелая цепь фактора VIII" или просто "тяжелая цепь" относится к объединению доменов А1 и А2 полипептида фактора VIII. В примерном варианте реализации изобретения аминокислоты 20-759 CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2) составляют тяжелую цепь фактора VIII.

Используемый в данном документе термин "легкая цепь фактора VIII" или просто "легкая цепь" относится к объединению доменов А3, С1 и С2 полипептида фактора VIII. В примерном варианте реализации изобретения аминокислоты 774-1457 CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2) составляют легкую цепь фактора VIII. В некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь фактора VIII не содержит кислый пептид а3, который высвобождается во время созревания *in vivo*.

Как правило, тяжелые и легкие цепи фактора VIII экспрессируются в виде одной полипептидной цепи, например, вместе с необязательным В-доменом или замещающим В-домен линкером. Однако в некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь фактора VIII и легкая цепь фактора VIII экспрессируются как отдельные полипептидные цепи (например, ко-экспрессированные) и восстанавливаются с образованием белка фактора VIII (например, *in vivo* или *in vitro*).

Используемые в данном документе термины "В-домен замещающий линкер" и "линкер фактора VIII" используются взаимозаменяемо и относятся к укороченным версиям В-домена фактора VIII дикого типа (например, аминокислоты 760-1667 FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19)) или пептиды, сконструированные для замены В-домена полипептида фактора VIII. Как используется в данном документе, линкер фактора VIII расположен между С-концом тяжелой цепи фактора VIII и N-концом легкой цепи фактора VIII в варианте полипептида фактора VIII в соответствии с некоторыми вариантами реализации. Неограничивающие примеры В-домен замещающих линкеров описаны в патентах США № 4868112, 5112950, 5171844, 5543502, 5595886, 5610278, 5789203, 5972885, 6048720, 6060447, 6114148, 6228620, 6316226, 6346513, 6458563, 6924365, 7041635 и 7943374; публикациях патентных заявок США № 2013/024960, 2015/0071883 и 2015/0158930 и в публикациях PCT WO 2014/064277 и WO 2014/127215, описание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Если не указано иное, нумерация аминокислот фактора VIII относится к соответствующей аминокислоте в полноразмерной последовательности человеческого фактора дикого типа (FVIII-FL-AA), представленной в виде SEQ ID NO: 19 на фиг. 22. Таким образом, когда речь идет о замещении аминокислоты в варианте белка VIII фактора, описанном в данном документе, указанное количество аминокислот относится к аналогичной (например, структурно или функционально эквивалентной) и/или гомологичной (например, эволюционно консервативной в первичной аминокислотной последовательности) полноразмерной аминокислотной последовательности фактора VIII дикого типа. Например, аминокислотная замена T2105N относится к замещению T-N в положении 2105 полноразмерной последовательности фактора VIII дикого типа человека (FVIII-FL-AA, SEQ ID NO: 19), замещению T на N в положении 1211 варианта белка фактора VIII, кодируемого CS04 (CS04-FL-AA, SEQ ID NO: 2), и замещению T-N в положении 1212 варианта фактора VIII, кодируемого CS04m3 (CS04m3-FL-AA; SEQ ID NO: 105).

Как описано в данном документе, система нумерации аминокислот фактора VIII зависит от того, входит ли в состав сигнальный пептид фактора VIII (например, аминокислоты 1-19 полноразмерной последовательности фактора VIII дикого типа человека). Когда сигнальный пептид входит в состав, нумерация обозначается как "включительно с сигнальным пептидом" или "SPI". Когда сигнальный пептид не входит в состав, нумерация обозначается как "без сигнального пептида" или "SPE". Например, F328S в SPI нумерации обозначает ту же аминокислоту, что и F309S в нумерации SPE. Если не указано иное, вся нумерация аминокислот относится к соответствующей аминокислоте в полноразмерной последовательности фактора VIII дикого типа человека (FVIII-FL-AA), представленной в виде SEQ ID NO: 19 на фиг. 22.

Как описано в данном документе, полинуклеотиды с измененными кодонами обеспечивают повышенную экспрессию трансгенного фактора VIII *in vivo* (например, при введении в качестве части вектора генной терапии) по сравнению с уровнем экспрессии фактора VIII, обеспечиваемым природной кодируемой конструкцией фактора VIII (например, полинуклеотид, кодирующий ту же самую конструкцию фактора VIII человека с использованием кодонов дикого типа). Используемый в данном документе термин "повышенная экспрессия" относится к повышенному уровню активности трансгенного фактора VIII в крови животного, которому вводили полинуклеотид с измененными кодонами, кодирующий фактор VIII, по сравнению с уровнем активности в крови животного трансгенного фактора VIII вводимого в виде природно закодированной конструкции фактора VIII. Уровни активности можно измерять с использованием любой активности фактора VIII, известной в данной области. Типовой анализ для определения активности фактора VIII представляет собой анализ Technochrome FVIII (Technoclone, Вена, Австрия).

В некоторых вариантах реализации изобретения повышенная экспрессия относится к по меньшей мере на 25% большей трансгенной активности фактора VIII в крови животного, которому вводили полинуклеотид фактора VIII с измененными кодонами, по сравнению с уровнем трансгенной активности фактора VIII в крови животного, которому вводили природно закодированный полинуклеотид фактора VIII. В некоторых вариантах реализации изобретения увеличенная экспрессия относится к по меньшей мере на 50% большей, по меньшей мере на 75% большей, по меньшей мере на 100% большей, по меньшей мере в 3 раза большей, по меньшей мере в 4 раза большей, по меньшей мере в 5 раз большей, по меньшей мере в 6 большей, по меньшей мере в 7 раз большей, по меньшей мере в 8 раз большей, по меньшей мере в 9 раз большей, по меньшей мере в 10 раз большей, по меньшей мере в 15 раз большей, по меньшей мере в 20 раз большей, по меньшей мере в 25 раз большей, по меньшей мере в 30 раз большей, по меньшей мере в 40 раз большей, по меньшей мере в 50 раз большей, по меньшей мере в 60 раз большей, по меньшей мере в 70 раз большей, по меньшей мере в 80 раз большей, по меньшей мере в 90 раз большей, по меньшей мере в 100 раз большей, по меньшей мере в 125 раз большей, по меньшей мере в 150 раз большей, по меньшей мере в 175 раз большей, по меньшей мере в 200 раз большей, по меньшей мере в 225 раз большей или по меньшей мере в 250 раз более высокой активности трансгенного фактора VIII в крови животного, которым вводили полинуклеотид фактора VIII с измененными кодонами, по сравнению с уровнем активности трансгенного фактора VIII в крови животного, которым вводили природно кодируемый полинуклеотид фактора VIII.

Как описано в данном документе, полинуклеотиды с измененными кодонами обеспечивают увеличенное векторное продуцирование по сравнению с уровнем векторного продуцирования, обеспечиваемым природно кодируемой конструкцией фактора VIII (например, полинуклеотидом, кодирующим ту же самую конструкцию фактора VIII человека с использованием кодонов дикого типа). Используемый в данном документе термин "повышенное продуцирование вируса" относится к увеличению выхода вектора в культуре клеток (например, титр на 1 л культуры), инокулированном полинуклеотидом с измененными кодонами, кодирующим фактор VIII, по сравнению с выходом вектора в культуре клеток, инокулированным природно кодируемой конструкцией фактора VIII. Данные о выходе вектора могут быть получены с использованием любого анализа титра вектора, известного в данной области. Типовой анализ для определения выхода вектора (например, вектора AAV) представляет собой qPCR с использованием инвертированных терминальных повторов AAV2 (Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods: Part B 23:18-28 (2012)).

В некоторых вариантах реализации изобретения увеличение производства вируса относится к по

меньшей мере на 25% большему выходу вектора с измененными кодонами, по сравнению с выходом природно кодируемой конструкции фактора VIII в культуре того же типа. В некоторых вариантах реализации изобретения увеличенное векторное производство относится к по меньшей мере на 50% большему, по меньшей мере на 75% большему, по меньшей мере на 100% большему, по меньшей мере в 3 раза большему, по меньшей мере в 4 раза большему, по меньшей мере в 5 раз большему, по меньшей мере в 6 раз большему, по меньшей мере в 7 раз большему, по меньшей мере в 8 раз большему, по меньшей мере в 9 раз большему, по меньшей мере в 10 раз большему, по меньшей мере в 15 раз большему или по меньшей мере, в 20 раз большему выходу вектора по сравнению с выходом природно кодируемой конструкции фактора VIII в культуре одного и того же типа.

Используемый в данном документе термин "гемофилия" относится к группе болезненных состояний, широко характеризующихся сниженной свертываемостью крови или коагуляции. Гемофилия может относиться к гемофилии типа А, типа В или типа С или к совокупности всех трех типов заболеваний. Гемофилия типа А (гемофилия А) вызвана снижением или потерей активности фактора VIII (FVIII) и является наиболее известным из подтипов гемофилии. Гемофилия типа В (гемофилия В) является результатом потери или уменьшения функции фактора свертывания IX (FIX). Гемофилия типа С (гемофилия С) является следствием потери или снижения активности фактора свертывания XI (FXI). Гемофилия А и В являются X-связанными заболеваниями, тогда как гемофилия С является аутосомной. Обычные способы лечения гемофилии включают как профилактическое введение, так и введение по необходимости факторов свертывания крови, таких как FVIII, FIX, включая Bebulin®-VH и FXI, а также инфузии FEIBA-VH, десмопрессина и плазмы.

Используемый в данном документе термин "генная терапия FVIII" включает в себя любой терапевтический подход к предоставлению пациенту нуклеиновой кислоты, кодирующей фактор VIII, для облегчения, уменьшения или предотвращения повторения одного или нескольких симптомов (например, клинических факторов), связанных с гемофилией. Термин включает проведение процедуры, соблюдение режима, введение любого соединения, лекарственного средства, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу фактора VIII, включая любую модифицированную форму фактора VIII (например, вариант фактора VIII) для поддержания или улучшения здоровья человека, больного гемофилией. Специалист в данной области поймет, что либо курс терапии FVIII, либо дозу терапевтического агента FVIII можно изменить, например, на основании результатов, полученных в соответствии с данным изобретением.

Используемый в данном документе термин "обходная терапия" включает в себя любой терапевтический подход, предусматривающий предоставление гемостатических агентов, не относящихся к фактору VIII, соединений или факторов коагуляции пациенту для облегчения, уменьшения или предотвращения повторения одного или нескольких симптомов (например, клинических факторов) связанных с гемофилией. Соединения, не относящиеся к фактору VIII, и факторы коагуляции включают, но не ограничиваются ими, обходную активность фактора VIII (FEIBA), рекомбинантный активированный фактор VII (FVIIa), протромбиновые комплексные концентраты и активированные комплексные концентраты протромбина. Эти соединения, не относящиеся к фактору VIII, и факторы коагуляции могут быть получены рекомбинантно или из плазмы. Специалист в данной области поймет, что либо курс обходной терапии, либо доза обходной терапии могут быть изменены, например, на основании результатов, полученных в соответствии с данным изобретением.

Используемый в данном документе термин "комбинированная терапия", включает введение нуклеиновой кислоты, кодирующей молекулу фактора VIII и традиционных терапевтических агентов для лечения гемофилии А, включает любой терапевтический подход, обеспечивающий как нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу фактора VIII, так и молекулу фактора VIII и/или гемостатический агент, не относящийся к фактору VIII (например, обходной терапевтический агент) пациенту для облегчения, уменьшения или предотвращения повторения одного или нескольких симптомов (например, клинических факторов), связанных с гемофилией. Термин включает проведение процедуры или соблюдение режима, введение любого соединения, лекарственного средства, включая нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу фактора VIII, включая любую модифицированную форму фактора VIII, которая полезна для поддержания или улучшения здоровья человека, больного гемофилией и включая любой из агентов, которые описаны в данном документе.

Термины "терапевтически эффективное количество или доза" или "терапевтически достаточное количество или доза" или "эффективное или достаточное количество или доза" относятся к дозе, которая дает терапевтические эффекты, для достижения которых она вводится. Например, терапевтически эффективное количество лекарственного средства, полезного для лечения гемофилии, может быть количеством, которое способно предотвращать или облегчать один или несколько симптомов, связанных с гемофилией. Точная доза будет зависеть от цели лечения и будет определена специалистом в данной области с использованием известных методов (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 13, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Используемый в данном документе термин "ген" относится к сегменту молекулы ДНК, которая кодирует полипептидную цепь (например, кодирующая область). В некоторых вариантах реализации изобретения ген расположен в областях, непосредственно предшествующих, следующих за и/или перекрывающихся с кодирующей областью, которая участвует в получении полипептидной цепи (например, регуляторные элементы, такие как промотор, энхансер, последовательность полиаденилирования, 5'-нетранслируемая область, 3'-нетранслируемая область или интрон).

Используемый в данном документе термин "регуляторные элементы" относится к нуклеотидным последовательностям, таким как промоторы, энхансеры, терминаторы, последовательности полиаденилирования, интроны и т.д., которые обеспечивают экспрессию кодирующей последовательности в клетке.

Используемый в данном документе термин "промоторный элемент" относится к нуклеотидной последовательности, которая помогает контролировать экспрессию кодирующей последовательности. Как правило, промоторные элементы расположены на 5'-конце начального сайта трансляции гена. Однако в некоторых вариантах реализации изобретения промоторный элемент может быть расположен внутри последовательности интрона или 3'-конца кодирующей последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения промотор, полезный для вектора генной терапии, получен из гена нативного белка-мишени (например, промотор фактора VIII). В некоторых вариантах реализации изобретения промотор, полезный для вектора генной терапии, специфичен для экспрессии в конкретной клетке или ткани целевого организма (например, промотор, специфичный для печени). В других вариантах реализации изобретения один из множества хорошо охарактеризованных промоторных элементов используется в векторе генной терапии, описанном в данном документе. Неограничивающие примеры хорошо охарактеризованных промоторных элементов включают ранний промотор CMV, промотор β -актина и промотор метил-CpG-связывающего белка 2 (MeCP2). В некоторых вариантах реализации изобретения промотор представляет собой конститутивный промотор, который обеспечивает по существу постоянную экспрессию белка-мишени. В других вариантах реализации изобретения промотор представляет собой индуцибельный промотор, который стимулирует экспрессию белка-мишени в ответ на конкретный стимул (например, воздействие конкретного лечения или агента). Для обзора получения промоторов для AAV-опосредованной генной терапии см. Gray et al. (Human Gene Therapy, 22:1143-53 (2011)), чье содержание явно включено в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Используемый в данном документе термин "вектор" относится к любому носителю, используемому для переноса нуклеиновой кислоты (например, кодирующей конструкции генной терапии фактора VIII) в клетку-хозяина. В некоторых вариантах реализации изобретения вектор содержит репликон, который функционирует для репликации носителя вместе с нуклеиновой кислотой-мишенью. Неограничивающие примеры векторов, полезных для генной терапии включают плазмиды, фаги, космиды, искусственные хромосомы и вирусы, которые функционируют как автономные единицы репликации *in vivo*. В некоторых вариантах реализации изобретения вектор представляет собой вирусный носитель для введения нуклеиновой кислоты-мишени (например, полинуклеотид с измененными кодонами, кодирующий вариант фактора VIII). Многие модифицированные эукариотические вирусы, полезные для генной терапии, известны в данной области. Например, аденоассоциированные вирусы (AAV) особенно хорошо подходят для использования в генной терапии человека, потому что люди являются естественным хозяином этого вируса, природные вирусы, как известно, не способствуют каким-либо заболеваниям и эти вирусы вызывают незначительный иммунный ответ.

Используемый в данном документе термин "островок CpG" относится к области внутри полинуклеотида, имеющей статистически повышенную плотность CpG-динуклеотидов. Как используется в данном документе, область полинуклеотида (например, полинуклеотида с измененными кодонами, кодирующего белок фактора VIII) представляет собой остров CpG, если среди 200 оснований:

- (i) область имеет содержание GC более 50 и
- (ii) отношение наблюдаемых CpG-динуклеотидов к ожидаемым CpG-динуклеотидам составляет по меньшей мере 0,6, как определено соотношением:

$$\frac{N[CpG] * N[\text{длина участка}]}{N[C] * N[G]} \geq 0.6.$$

Дополнительную информацию о методах идентификации островов CpG см. в Gardiner-Garden M. et al., J. Mol. Biol., 196(2):261-82 (1987), чье содержание прямо включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме, для всех целей.

Используемый в данном документе термин "нуклеиновая кислота" относится к дезоксирибонуклеотидам или рибонуклеотидам и их полимерам в одно- или двухцепочечной форме и их комплементарным молекулам. Этот термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, которые имеют сходные связывающие свойства, как референтная нуклеиновая кислота, и которые метаболизируются способом, подобным референтным нуклеотидам. Примеры таких аналогов включают, но не ограничиваются ими, фосфоротиоаты, фосфорамидаты, ме-

тилфосфонаты, хираль-метилфосфонаты, 2-О-метил-рибонуклеотиды и пептид-нуклеиновые кислоты (ПНК).

Термин "аминокислота" относится к природным и неприродным аминокислотам, включая аминокислотные аналоги и аминокислотные миметики, которые функционируют аналогично природным аминокислотам. Естественно встречающиеся аминокислоты включают те, которые кодируются генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые позднее модифицированы, например гидроксипролин, γ -карбоксиглутамат и О-фосфосерин. Естественно встречающиеся аминокислоты могут включать, например, D- и L-аминокислоты. Используемые в данном документе аминокислоты могут также включать неприродные аминокислоты. Аминокислотные аналоги относятся к соединениям, которые имеют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота, т.е. любой углерод, связанный с водородом, карбоксильная группа, аминогруппа и группа R, например гомосерин, норлейцин, метионинсульфоксид или метионинметилсульфоний. Такие аналоги имеют модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные скелеты, но сохраняют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота. Аминокислотные миметики относятся к химическим соединениям, которые имеют структуру, которая отличается от общей химической структуры аминокислоты, но их функция аналогична природной аминокислоте. Аминокислоты могут быть обозначены их общеизвестными трехбуквенными обозначениями, либо однобуквенными символами, рекомендованными Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Нуклеотиды также могут упоминаться их общепринятыми однобуквенными обозначениями.

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют конструкции мутантного фактора VIII в данном документе, могут быть идентичны кодирующей последовательности, представленной в данном документе, или могут быть другой кодирующей последовательностью, причем эта последовательность в результате избыточности или вырожденности генетического кода кодирует те же самые полипептиды, что и кодирующие последовательности, представленные в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, 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) может быть модифицирован, чтобы получить функционально идентичную молекулу.

Соответственно, каждый вариант нуклеиновой кислоты, которая кодирует один и тот же полипептид, неявно входит в каждую описанную последовательность по отношению к продукту экспрессии, но не по отношению к фактическим конструкциям генной терапии.

Что касается аминокислотных последовательностей, специалисту в данной области техники будет понятно, что индивидуальные замены, делеции или вставки в нуклеиновой кислоте или пептидной последовательности, которые изменяют, добавляют или удаляют одну аминокислоту или небольшой процент аминокислот в кодируемой последовательности является "консервативно модифицированным вариантом", где изменение приводит к замещению аминокислоты химически подобной аминокислотой. Таблицы консервативных замещений, представляющие функционально сходные аминокислоты, хорошо известны в данной области. Такие консервативно модифицированные варианты являются дополнением и не исключают полиморфные варианты, межвидовые гомологи и аллели в данном описании.

Консервативные аминокислотные замещения, обеспечивающие функционально сходные аминокислоты, хорошо известны в данной области. В зависимости от функциональности конкретной аминокислоты, например для каталитических, структурных или стерически важных аминокислот, различные группы аминокислот могут рассматриваться как консервативные замены друг для друга. В табл. 1 представлены группы аминокислот, которые считаются консервативными заменами на основе заряда и полярности аминокислоты, гидрофобности аминокислоты, поверхностным воздействием/структурным характеристикам аминокислоты и влиянию аминокислоты на вторичную структуру.

Таблица 1

**Группы консервативных аминокислотных замен
на основе функциональности остатка в белке**

| Важная Особенность | Консервативные Группы |
|---|---|
| Заряд/Полярность | 1. H, R и K 2. D и E 3. C, T, S, G, N, Q и Y 4. A, P, M, L, I, V, F и W |
| Гидрофобность | 1. D, E, N, Q, R и K 2. C, S, T, P, G, H и Y 3. A, M, I, L, V, F и W |
| Структурное/Поверхностное Расположение | 1. D, E, N, Q, H, R и K 2. C, S, T, P, A, G, W и Y 3. M, I, L, V и F |
| Влияние на Вторичную Структуру | 1. A, E, Q, H, K, M, L и R 2. C, T, I, V, F, Y и W 3. S, G, P, D и N |
| Эволюционное Сохранение | 1. D и E 2. H, K и R 3. N и Q 4. S и T 5. L, I и V 6. F, Y и W 7. A и G 8. M и C |

Термины "идентичная" или процентная "идентичность" в контексте двух или более нуклеиновых кислот или пептидных последовательностей относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми (например, около 60% идентичности, предпочтительно 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или больше идентичности в определенной области при сравнении и выравнивании для максимального соответствия участка сравнения или выделенной области) при измерении с использованием алгоритмов сравнения последовательностей BLAST или BLAST 2.0 с параметрами по умолчанию, описанными ниже, или путем ручного выравнивания и визуального осмотра.

Как известно в данной области, множество различных программ могут быть использованы для определения идентичности или сходства последовательности белка (или нуклеиновой кислоты, как описано ниже) при сравнении с известной последовательностью. Идентичность последовательности и/или сходство определяются с использованием стандартных методов, известных в данной области, включая, но не ограничиваясь им, алгоритм идентичности локальной последовательности Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.*, 2:482 (1981), by the sequence identity alignment algorithm of Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.*, 48:443 (1970), by the search for similarity method of Pearson & Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 2444 (1988), посредством компьютерных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в программном пакете Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, WI), программы для последовательностей Best Fit описанной Devereux et al., *Nucl. Acid Res.*, 12: 387-395 (1984), предпочтительно с использованием настроек по умолчанию или путем проверки. Предпочтительно, процентная идентичность вычисляется с помощью FastDB на основе следующих параметров: штраф несоответствия 1; штраф пропуска 1; штраф размера пропуска 0,33 и штраф вставки 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, p. 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc, все из которых включены посредством ссылки.

Примером полезного алгоритма является PILEUP. PILEUP создает множественное выравнивание последовательностей из группы связанных последовательностей с использованием прогрессивных парных выравниваний. Он также может отображать дерево, показывающее отношения кластеризации, используемые для создания выравнивания. PILEUP использует упрощение прогрессивного метода выравнивания Feng & Doolittle, *J. Mol. Evol.* 35:351-360 (1987); метод аналогичен методу, описанному Higgins & Sharp CABIOS. 5:151-153 (1989), оба включены посредством ссылки. Полезные параметры PILEUP включают значение пропуска по умолчанию 3.00, значение длины пропуска по умолчанию 0,10, и взвешенные конечные пропуски.

Другим примером полезного алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в Altschul et al., J. Mol. Biol. 215, 403-410, (1990); Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 (1997) и Karlin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5787 (1993), оба включены посредством ссылки. Особенно полезной программой BLAST является программа WU-BLAST-2, полученная от Altschul et al., Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996); <http://blast.wustl.edu/blast/README.html>]. WU-BLAST-2 использует несколько параметров поиска, большинство из которых имеют значения по умолчанию. Регулируемые параметры задаются со следующими значениями: интервал перекрытия = 1, доля перекрытия = 0,125, порог слова (T) = 11. Параметры HSP S и HSP S2 являются динамическими значениями и определяются самой программой в зависимости от состава конкретной последовательности и состава конкретной базы данных, с которой осуществляется поиск последовательности интереса; однако значения могут быть скорректированы для повышения чувствительности.

Дополнительным полезным алгоритмом является gapped BLAST, как сообщается в Altschul et al., Nucl. Acids Res., 25:3389-3402, включена посредством ссылки. Gapped BLAST использует баллы замещения BLOSUM-62; пороговый параметр T установлен в 9; two-hit метод для запуска расширений без пропусков; оценка длины к пропусков равна 10+k; Xu установлен на 16, а Xg установлен на 40 для этапа поиска базы данных и на 67 для выходного этапа алгоритмов. Выравнивания с разрывами запускаются с помощью оценки, соответствующей ~22 бит.

Значения процентной идентичности аминокислотной последовательности определяются количеством совпадающих идентичных остатков, деленными на общее количество остатков "более длинной" последовательности в выровненной области. "Более длинная" последовательность - та, которая имеет больше значимых остатков в выровненной области (пробелы, введенные WU-Blast-2, чтобы максимизировать оценку выравнивания, игнорируются). Аналогичным образом, "процентная идентичность последовательности нуклеиновой кислоты" (%) по отношению к кодирующей последовательности идентифицированных полипептидов определяется как процентное содержание нуклеотидных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны остаткам нуклеотидов в кодирующей последовательности белка клеточного цикла. Предпочтительный метод использует модуль BLASTN для WU-BLAST-2, заданный по умолчанию, с интервалом перекрытия и долей перекрытия, установленным в 1 и 0,125 соответственно.

Выравнивание может включать введение пробелов в последовательностях, которые должны быть выровнены. Кроме того, для последовательностей, которые содержат либо больше или меньше аминокислот, чем белок, кодируемый последовательностью, изображенной на фиг. 2 (SEQ ID NO: 1), понятно, что в одном варианте реализации изобретения процент идентичности последовательности будет определяться на основе количества идентичных аминокислот или нуклеотидов по отношению к общему количеству аминокислот или нуклеотидов. Таким образом, например, идентичность последовательностей, которые короче, чем изображенная на фиг. 2 (SEQ ID NO: 1), как обсуждается ниже, будет определяться с использованием количества нуклеотидов в более короткой последовательности в одном варианте реализации изобретения. В подсчетах процентной идентичности относительный вес не присваивается различным проявлениям вариации последовательности, таким как вставки, удаления, замены и т. д.

В одном варианте реализации изобретения только тождества оцениваются положительно (+1), и всем формам изменения последовательности, включая промежутки, присваивается значение "0", что устраняет необходимость в взвешенной шкале или параметрах, как описано ниже для расчетов подобия последовательности. Идентичность последовательности может быть рассчитана, например, путем деления количества совпадающих идентичных остатков на общее количество остатков "более короткой" последовательности в выровненной области и умножения на 100. "Более длинная" последовательность - это та, которая имеет больше остатков в выровненной области.

Термин "аллельные варианты" относится к полиморфным формам гена в определенном генетическом локусе, а также кДНК, полученным из мРНК транскриптов генов, и полипептидов, кодируемых ими. Термин "предпочтительный кодон млекопитающих" относится к подмножеству кодонов из множества кодонов, кодирующих аминокислоту, которые наиболее часто используются в белках, экспрессируемых в клетках млекопитающих, как показано в следующем списке:

Gly (GGC, GGG); Glu (GAG); Asp (GAC); Val
(GTG, GTC); Ala (GCC, GCT); Ser (AGC, TCC); Lys (AAG); Asn
(AAC); Met (ATG); Ile (ATC); Thr (ACC); Trp (TGG); Cys (TGC);
Tyr (TAT, TAC); Leu (CTG); Phe (TTC); Arg (CGC, AGG, AGA); Gln
(CAG); His (CAC); и Pro (CCC).

Используемый в данном документе термин "измененный кодон" относится к полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид (например, вариант белка варианта VIII), где по меньшей мере один кодон природного полинуклеотида, кодирующего полипептид, был изменен для улучшения свойства полинуклеотидной последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения улучшенное свойство способствует увеличению транскрипции мРНК, кодирующей полипептид, повышенной стабильности мРНК (например, увеличению периода полувыведения мРНК), увеличению трансляции

полипептида и/или улучшению упаковки полинуклеотида внутри вектора. Неограничивающие примеры изменений, которые могут быть использованы для получения улучшенных свойств, включают в себя изменение использования и/или распределения кодонов для определенных аминокислот, регулирование глобального и/или локального содержания GC, удаление последовательностей, с высоким содержанием AT, удаление повторяющихся элементов последовательности, корректировку глобального и/или локального содержания динуклеотида CpG, удаление критических регулирующих элементов (например, ТАТА-боксы и ССААТ-боксы), удаление сайтов сплайсинга интрон/экзон, улучшение регуляторных последовательностей (например, введение консенсусной последовательности Козака) и удаление элементов последовательности, способных образовывать вторичную структуру (например, шпильки) в транскрибируемой мРНК.

Как обсуждалось в данном документе, существуют различные номенклатуры для обозначения компонентов, описанных в данном документе. "CS-номер" (например, "CS04", "CS01", "CS23" и т.д.) относится к полинуклеотидам с измененными кодонами, кодирующим полипептиды FVIII и/или кодируемые полипептиды, включая варианты. Например, CS01-FL относится к полинуклеотидной полноразмерной (Full Length) последовательности CS01 с измененными кодонами, или аминокислотной последовательности (иногда называемой в данном документе как "CS01-FL-AA" для аминокислотной последовательности (Amino Acid sequence) и "CS01-FL-NA" для последовательности нуклеиновой кислоты (Nucleic Acid sequence)), кодируемой полинуклеотидной последовательностью CS01. Аналогично, "CS01-LC" относится либо к последовательности нуклеиновой кислоты с измененными кодонами ("CS01-LC-NA"), кодирующей легкую цепь полипептида FVIII, или аминокислотной последовательности (также иногда упоминаемой в данном документе как "CS01-LC-AA") легкой цепи FVIII, кодируемой полинуклеотидной последовательностью CS01. Аналогично, CS01-NC, CS01-NC-AA и CS01-NC-NA одинаковы для тяжелой цепи FVIII. Как будет понятно специалистам в данной области, для конструкций, таких как CS01, CS04, CS23 и т.д., которые модифицированы только лишь за счет измененных кодонов (например, они не содержат дополнительных аминокислотных замен по сравнению с Refacto) аминокислотные последовательности будут идентичными, поскольку аминокислотные последовательности не изменяются при оптимизации кодонов. Таким образом, конструкции последовательности описания включают, но не ограничиваются ими,

CS01-FL-NA, CS01-FL-AA, CS01-LC-NA, CS01-LC-AA, CS01-NC-AA,
 CS01-NC-NA, CS04-FL-NA, CS04-FL-AA, CS04-LC-NA, CS04-LC-AA,
 CS04-NC-AA, CS04-NC-NA, CS23-FL-NA, CS23-FL-AA, CS23-LC-NA,
 CS23-LC-AA, CS23-NC-AA и CS23-NC-NA.

Эта номенклатура также применима к гликозилируемым пептидам, как показано на фиг. 13, так что "NGA1-AA" относится к аминокислотной последовательности, а NGA1-NA относится к последовательности нуклеиновой кислоты.

Описание изобретения также включает дополнительные новые варианты фактора VIII, как описано ниже, с соответствующей номенклатурой.

III. Варианты фактора VIII с измененными кодонами.

В некоторых вариантах реализации изобретения данное описание предлагает полинуклеотиды с измененными кодонами, кодирующие варианты фактора VIII. Эти полинуклеотиды с измененными кодонами обеспечивают значительно улучшенную экспрессию фактора VIII при введении в конструкции генной терапии на основе AAV. Полинуклеотиды с измененными кодонами также демонстрируют улучшенную упаковку AAV-вирионов по сравнению с конструкциями с традиционной оптимизацией кодонов. Как показано в примерах 2 и 4, заявители достигают этих преимуществ благодаря открытию трех полинуклеотидов с измененными кодонами (CS01-FL-NA, CS04-FL-NA и CS23-FL-NA), кодирующих полипептид фактора VIII с тяжелой и легкой цепями фактора VIII человека и коротким 14-аминокислотным замещающим В-доменом линкером (линкер SQ), содержащий фуриновый сайт расщепления для облегчения созревания активного белка FVIIIa *in vivo*. Как дополнительно показано в примере 4, включение различных комбинаций мутаций аминокислот F328S, X5 и X1 в кодируемую молекулу фактора VIII дополнительно увеличивало экспрессию активности фактора VIII *in vivo*.

В одном варианте реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленный в данном документе, имеет нуклеотидные последовательности с высокой идентичностью, по меньшей мере, с последовательностями CS01, CS04 или CS23 (SEQ ID NO: 13, 1 и 20 соответственно), кодирующими тяжелую цепь фактора VIII и легкую цепь фактора VIII. Как известно в данной области, В-домен фактора VIII является непригодным для активности *in vivo*. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, полностью не содержат В-домен фактора VIII. В некоторых вариантах реализации изобретения нативный В-домен фактора VIII заменен на короткий аминокислотный линкер, содержащий фуриновый сайт расщепления, например, линкер SQ, состоящий из аминокислот 760-773 CS01, CS04 или CS23 (SEQ ID NO: 2, 2 и 21 соответственно). Линкером "SQ" также называют BDLO04 (-AA для аминокислотной последовательности и -NA для нуклеотидной последовательности, изображенных на фиг. 6).

В одном варианте реализации изобретения тяжелая и легкая цепи фактора VIII, кодируемые полинуклеотидом с измененными кодонами, представляют собой тяжелую и легкую цепи фактора VIII человека, соответственно. В других вариантах реализации изобретения тяжелая и легкая цепи фактора VIII, кодируемые полинуклеотидом с измененными кодонами представляют собой последовательности тяжелой и легкой цепей другого млекопитающего (например, фактора VIII свиньи). В других вариантах реализации изобретения тяжелая и легкая цепи фактора VIII представляют собой химерные тяжелую и легкую цепи (например, комбинацию первой человеческой последовательности и второй последовательности млекопитающего). В других вариантах реализации изобретения тяжелая и легкая цепи фактора VIII представляют собой гуманизованную версию тяжелой и легкой цепей другого млекопитающего, например, последовательности тяжелой и легкой цепей другого млекопитающего, в котором остатки последовательности человека замещены в выбранных положениях, чтобы уменьшить иммуногенность получаемого пептида при введении человеку.

Содержание GC в генах человека варьирует в широких пределах от менее 25 до более 90%. Однако, как правило, человеческие гены с более высоким содержанием GC экспрессируются на более высоких уровнях. Например, в Kudla et al. (PLoS Biol., 4(6):80 (2006)) показано, что увеличение содержания GC гена увеличивает экспрессию кодируемого полипептида, в первую очередь за счет усиления транскрипции и достижения более высокого уровня устойчивости транскрипта мРНК. Как правило, желаемое содержание GC в конструкции гена с оптимизацией кодонов равно или превышает 60%. Однако родные геномы AAV имеют содержание GC около 56%.

Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, имеют содержание CG, которое более соответствует содержанию GC в нативных AAV-вирионах (например, около 56% GC), которое ниже, чем предпочтительное содержание CG полинуклеотидов, которые обычно проходят оптимизацию кодонов для экспрессии в клетках млекопитающих (например, 60% GC или выше). Как указано в примере 1, CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1), которая имеет содержание GC около 56%, имеет улучшенную упаковку вирионов по сравнению с аналогичными последовательностями с измененными кодонами с более высоким содержанием GC.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет менее 60%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет менее 59%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет менее 58%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет менее 57%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет не более 56%.

В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 54 до 59%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 55 до 59%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 56 до 59%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 54 до 58%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 55 до 58%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 56 до 58%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 5 до 57%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 55 до 57%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 56 до 57%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 54 до 56%. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет от 55 до 56%.

В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет $56 \pm 0,5\%$. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет $56 \pm 0,4\%$. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII,

составляет $56 \pm 0,3\%$. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет $56 \pm 0,2\%$. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет $56 \pm 0,1\%$. В некоторых вариантах реализации изобретения общее содержание GC в полинуклеотиде с измененными кодонами, кодирующем полипептид фактора VIII, составляет 56% .

А. Аминокислотные замены фактора VIII.

Для дальнейшего повышения эффективности экспрессии описанных в данном документе конструкций фактора VIII, основанных на AAV-векторе, аминокислотные замены, известные для улучшения секретиции, увеличения специфической активности и/или повышения стабильности фактора VIII, далее включены в некоторые варианты реализации. Был идентифицирован ряд потенциальных вариантов, которые повышают уровни активности FVIII в плазме при данной векторной дозе. Эти варианты включают те, у которых более эффективный сигнальный пептид, аминокислотные замены, которые препятствуют ViP взаимодействию, аминокислотные замены, сходные с более эффективно секретируемыми ортологами фактора VIII (например, фактор VIII свиньи), одноцепочечные варианты фактора VIII и аминокислотные замены, которые стабилизируют Фактор VIII и/или уменьшить диссоциацию субъединиц.

Мутация остатков A108, R121 и L2302 (SPE), расположенных на границе между доменами A1 и C2, повышает стабильность фактора VIII. Например, аминокислотная замена A108I вводит гидрофобный остаток, который лучше заполняет междоменное пространство, стабилизируя взаимодействие. Аналогично, двойная аминокислотная замена R121C/L2302C (SPE) вводит дисульфидную связь, охватывающую домены A1-C2, дополнительно стабилизируя взаимодействие. В совокупности все три замены аминокислот повышают термическую стабильность фактора VIII в 3-4 раза. Для обзора см. Wakabayashi et al., *J. Biol. Chem.* 286(29):25748-55 (2011) и Wakabayashi et al., *Thromb Haemost.* 10(3):492-95 (2012). Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения кодируемый полипептид фактора VIII содержит аминокислотные замены A108I и/или R121C/L2302C.

Мутация E113 (SPE), находящаяся в кальций-связывающем домене фактора VIII, увеличивает специфическую активность свертывания FVIII. Например, E113A, по-видимому, увеличивает образование FX-азы за счет увеличения сродства FVIII к фактору IXa. В частности, замена аминокислоты E113A увеличивает специфическую активность свертывания FVIII в два раза и увеличивает сродство к фактору IXa в четыре раза (*Biochemistry*, 41:8485 (2002), *J. Biol. Chem.*, 279:12677 (2004); и *Biochemistry*, 44:10298 (2005)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII содержат замену аминокислоты E113A.

Замещение одного или нескольких аминокислотных остатков, окружающих сайт расщепления APC фактора VIII (остатки 331-341 (SPE)), снижает инактивацию фактора VIII активированным белком C, не влияя на активность FVIII. Например, аминокислотные замены PQL333-335VDQ (SPE) уменьшают инактивацию фактора VIII в 16 раз. Аналогично, аминокислотные замены MKN33 6-339GNQ уменьшают инактивацию фактора VIII в 9 раз. При объединении две тройные замены аминокислот (например, PQLRMKN333-339VDQRGNQ) (SEQ ID NO: 34 и 35 соответственно) уменьшают инактивацию фактора VIII в 100 раз (*J. Biol. Chem.*, 282:20264 (2007)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения кодируемый полипептид фактора VIII содержит аминокислотные замены PQL333-335VDQ и/или MKN337-339GNQ (SPE).

Мутации в интерфейсе домена A2 также повышают стабильность фактора VIII. В частности, мутация заряженных остатков в интерфейсах домена A1-A2 и A2-A3 повышает стабильность и сохранение субъединицы A2 в факторе VIIIa. Например, мутация D519, E665 и E1984 до V или A обеспечивает повышение стабильности в факторе VIII до 2 раз и стабильности в факторе VIIIa до 5 раз. В частности, аминокислотные замены D519A/E665V обеспечивают 3-кратное увеличение стабильности; замены аминокислот D519V/E665V обеспечивают 2-кратное повышение стабильности, 8-кратное уменьшение диссоциации A2 и увеличение потенциала генерации тромбина в 2-4 раза; D519V/E1984A аминокислотные замены обеспечивают 2-кратное увеличение стабильности; и замена аминокислоты D519V/E665V/E1984A обеспечивает 2-кратное повышение стабильности (*Blood* 112:2761-69 (2008), *J. Thromb. Haemost.*, 7:438-44 (2009)).

Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII содержат одну или несколько аминокислотных замен D519A/V, E665A/V и E1984A/V.

Особое значение для данного описания представляет ряд конкретных мутаций, которые могут быть включены отдельно или в комбинации с другими вариантами, описанными в данном документе. Эти варианты кодируются следующим образом: "m1" относится к одному изменению аминокислоты, "m2" представляет собой набор из 5 аминокислотных вариантов, "m3" представляет собой комбинацию делеции 7 аминокислот и вставки шести аминокислот, которые охватывают соединение между полипептидным линкером и тяжелой цепью, "m4" представляет собой комбинацию единственной мутации m1 и двойной мутации m5, а "m5" представляет собой набор из двух аблаций цистеина. Эти мутации описаны ниже. Они могут быть включены в любую конкретную конструкцию самостоятельно или в сочетании с

другими вариантами, и они кодируются соответствующим образом. Например, "m23" представляет собой комбинацию вариантов m2 и m3 на конкретном каркасе, как описано в данном документе; таким образом, "CS01m23-FL-NA" или "CS01-FL-NA_{m23}" относится к полинуклеотидной последовательности CS01 с измененными кодонами, с нуклеотидами, кодирующими включенные мутации m2 и m3, и "CS01m23-FL-AA" или "CS01-FL-AA_{m23}" относится к аминокислотной последовательности. Поскольку CS01 имеет измененные кодоны, но не изменяет аминокислотную последовательность Refacto, их можно рассматривать на уровне аминокислот как мутации по сравнению с аминокислотной последовательностью Refacto CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2).

Во многих вариантах реализации изобретения полипептиды описания производятся с включенным вариантом "m1". Мутации в пределах 11 аминокислот гидрофобного β-листа в области A1, который взаимодействует с BiP, усиливают секрецию фактора VIII. Например, замена аминокислоты F328S (SPI, F309S SPE) в зоне взаимодействия увеличила секрецию фактора VIII в 3 раза. Вариант F328S упоминается в данном документе как мутация "m1" и находится в тяжелой цепи. Опять же, как описано в данном документе, множество вариантов может быть реализовано с включенным сигнальным пептидом "Signal Peptide Inclusive" или "SPI", или начиная с конечной белковой последовательности, прошедшей процессинг "Signal Peptide Exclusive" или "SPE". Таким образом, используя нумерацию SPI, мутация F328S такая же, как и у мутанта F309 SPE. Как правило, спецификация использует нумерацию SPI, но, как будет понятно специалистам в данной области, любая система нумерации относится к одной и той же мутации.

Соответственно, в данное описание включены полипептиды, которые содержат мутацию m1, включая CS01-FL-AA_{m1}, CS01-NC-AA_{m1}, CS04-FL-AA_{m1}, CS04-NC-AA_{m1}, CS23-FL-AA_{m1}, CS23-NC-AA_{m1}, CS40-FL-AA_{m1} и CS40-NC-AA_{m1} (все они кодируют одни и те же соответствующие последовательности белка).

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m1, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m1, такие как CS01-FL-NA_{m1}, CS01-NC-NA_{m1}, CS04-FL-NA_{m1}, CS04-NC-NA_{m1}, CS23-FL-NA_{m1}, CS23-NC-NA_{m1}, CS40-FL-NA_{m1} и CS40-NC-NA_{m1}.

Во многих вариантах реализации изобретения полипептиды данного описания производятся с включенным вариантом "m2", который представляет собой мутации I105V/A127S/G151K/M166T/L171P (нумерация SPI; (нумерация SPE - V86I/S108A/K132G/T147M/P152L соответственно). Набор мутаций m2 основан на том факте, что замена аминокислот 82-176 свиньи на соответствующие аминокислоты человека в конструкции генной терапии с удаленным В-доменом повышала активность фактора VIII при экспрессии в клетках HEK293 (W. Xiao, сообщение). Обратная мутация одиночных аминокислот последовательности свиньи в соответствующие аминокислоты последовательности человека конструкции BDD-FVIII идентифицировала пять аминокислот в области A1, которые способствуют этому явлению: I105V, A127S, G151K, M166T и L171P (SPI). Введение комбинации этих мутаций в человеческую конструкцию повторило улучшенную активность более крупного замещения свиньи. Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII содержат одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, со всем набором из 5 аминокислот, m2, находя особое применение во многих вариантах реализации изобретения. Что касается мутации m1, варианты m2 находятся в тяжелой цепи, и, следовательно, данное описание включает полипептиды, которые содержат мутацию m2, включая CS01-FL-AA_{m2}, CS01-NC-AA_{m2}, CS04-FL-AA_{m2}, CS04-NC-AA_{m2}, CS23-FL-AA_{m2}, CS23-NC-AA_{m2}, CS40-FL-AA_{m2} и CS40-NC-AA_{m2} (все из которых кодируют одни и те же соответствующие последовательности белка).

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m2, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m2, такие как CS01-FL-NA_{m2}, CS01-NC-NA_{m2}, CS04-FL-NA_{m2}, CS04-NC-NA_{m2}, CS23-FL-NA_{m2}, CS23-NC-NA_{m2}, CS40-FL-NA_{m2} и CS40-NC-NA_{m2}.

В дополнительных вариантах реализации изобретения полипептиды и полинуклеотиды изобретения содержат m3 мутации. m3 представляет собой замену семи аминокислот на шесть в интерфейсе домена NC-B, что вводит дополнительный сайт гликозилирования, введенный вблизи интерфейса. Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения m3 представляет собой делецию аминокислот AIEPRSF755-761 и добавление аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) (например, AIEPRSF755-761TTYVNRSL) ("TTYVNRSL" описано как SEQ ID NO: 33). Остатки AIEPR755-759 относительно SEQ ID NO: 19, находятся в конце тяжелой цепи, а остатки S760 и F761 находятся в В-доме. В некоторых вариантах реализации изобретения, где В-домен FVIII удален, усечен или заменен, остатки S760 и F761 могут отсутствовать в последующей мутированной аминокислотной последовательности. Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения m3 представляет собой делецию аминокислот AIEPR755-759 и добавление аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19) (например, AIEPR755-759TTYVNRSL ("TTYVNRSL" описано как SEQ ID NO: 33).

Варианты m3 находятся в соединении между тяжелой цепью и доменом В и, следовательно, данное описание включает полипептиды, которые содержат мутацию m3, включая CS01-FL-AA_{m3},

CS01-HC-AAm3, CS04-FL-AAm3, CS04-HC-AAm3, CS23-FL-AAm3, CS23-HC-AAm3, CS40-FL-AAm3 и CS40-HC-AAm3 (все они кодируют одни и те же соответствующие последовательности белка).

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m3, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m3, такие как CS01-FL-NAm3, CS01-HC-NAm3, CS04-FL-NAm3, CS04-HC-NAm3, CS23-FL-NAm3, CS23-HC-NA-m3, CS40-FL-NAm3 и CS40-HC-NAm3.

В дополнительных вариантах реализации изобретения полипептиды и полинуклеотиды изобретения содержат m4 мутации. Устранение дисульфидной связи C1899-C1903 в факторе VIII также усиливало секрецию. Более того, увеличение секреции фактора VIII является аддитивным для комбинации аминокислотных замен F328S (SPI, F309S SPE) и C1918G/C1922G (Miao et al., Blood, 103:3412-19 (2004), Selvaraj et al., J. Thromb. Haemost., 10:107-15 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII содержат m4 мутации, которые представляют собой аминокислотные замены F328S (SPI, F309S SPE) и C1918G/C1922G (SPI). Поскольку вариант F328S находится в тяжелой цепи, а два варианта цистеина находятся в легкой цепи, полипептидные последовательности, которые содержат мутации m4, представляют собой CS01-FL-AAm4, CS01-HC-AAm4, CS01-LC-AAm4, CS04-FL-AAm4, CS04-HC-AAm4, CS04-LC-AAm4, CS23-FL-AAm4, CS23-HC-AAm4 и CS23-LC-AAm4.

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m4, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m4, такие как CS01-FL-NAm4, CS01-HC-NAm4, CS01-LC-NAm4, CS04-FL-NAm4, CS04-HC-NAm4, CS04-LC-NAm4, CS23-FL-NAm4, CS23-HC-NAm4, CS23-LC-NAm4, CS40-FL-NA-m4, CS40-HC-NA-m4 и CS40-LC-NA-m4.

В дополнительных вариантах реализации изобретения полипептиды и полинуклеотиды изобретения содержат m5 мутации. Как и выше, устранение дисульфидной связи C1899-C1903 в факторе VIII также увеличивает секрецию. Аминокислотные замены C1918G/C1922G (SPI), содержащиеся в легкой цепи, называются в данном документе как набор мутаций m5.

Варианты m5 находятся в легкой цепи и, таким образом, данное описание включает полипептиды, которые содержат мутацию m5, включая CS01-FL-AAm5, CS01-LC-AAm5, CS04-FL-AAm5, CS04-LC-AAm5, CS23-FL-AAm5, CS23-LC-AAm5, CS40-FL-AAm5 и CS40-LC-AAm5 (все из которых кодируют одни и те же соответствующие последовательности белка).

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m5, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m5, такие как CS01-FL-NAm5, CS01-LC-NAm5, CS04-FL-NAm5, CS04-LC-NAm5, CS23-FL-NA-m5, CS23-LC-NA-m5, CS40-FL-NA-m5 и CS40-LC-NA-m5.

В дополнение к конкретным конструкциям (как аминокислотным последовательностям, так и нуклеиновым кислотам), которые содержат m1, m2, m3, m4 и m5 отдельно, могут быть сделаны комбинации наборов мутаций, как описано в данном документе. Как отмечено в данном документе, они обозначены как "m12", который представляет собой комбинацию наборов m1 и m2 или "m123", который представляет собой комбинацию наборов m1, m2 и m3. Таким образом, в описание включены двойные комбинации, включающие m12, m13, m14, m15, m23, m24, m25, m34, m35 и m45. Также включены тройные комбинации, m123, m124, m125, m234, m235 и m345. Далее включены комбинации четырех наборов: m1234, m1235, m1345 и комбинация m12345.

Особый интерес в некоторых вариантах реализации изобретения представляют следующие наборы мутаций: m1, m2, m3 и m4, m23, m123 и m234.

В. Линкер, замещающий В-домен фактора VIII.

В некоторых вариантах реализации изобретения связь между тяжелой цепью FVIII и легкой цепью (например, В-доменом в факторе VIII дикого типа) дополнительно изменяется. Из-за ограничений по размеру упаковочной емкости AAV, варианты с удаленным, усеченным и/или замещенным на линкер В-доменом должны улучшить эффективность конструкции генной терапии FVIII. Наиболее традиционно используемый замещающий В-домен линкер относится к SQ FVIII, который сохраняет только 14 аминокислот домена В в качестве линкерной последовательности. Другой вариант VIII свиньи ("OBI-1", описанный в патенте США № 6,458,563) хорошо экспрессируется в клетках CHO и имеет более длинный линкер из 24 аминокислот. В некоторых вариантах реализации изобретения конструкции фактора VIII, кодируемые полинуклеотидами с измененными кодонами, описанные в данном документе, содержат линкерную последовательность типа SQ В-домена. В других вариантах реализации изобретения конструкции фактора VIII, кодируемые полинуклеотидами с измененными кодонами, описанные в данном документе, содержат линкерную последовательность типа OBI-1 В-домена.

В некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII, описанные в данном документе, содержат В-доменный линкер типа SQ, включая аминокислоты 760-762/1657-1667 В-домена фактора VIII дикого типа человека (FVIII-FL-AA, SEQ ID NO: 19) (Sandberg et al., Thromb. Haemost. 85:93 (2001)). В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер SQ-типа имеет одну аминокислотную замену относительно соответствующей последовательности дикого типа. В

некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер SQ-типа имеет две аминокислотные замены относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в линкер SQ-типа В-домена. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид выбирают из тех, которые показаны на фиг. 13 (SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания).

В некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII, описанные в данном документе, содержат линкер В-домена типа Greengene, включая аминокислоты 760/1582-1667 В-домена фактора VIII дикого типа человека (FVIII-FL-AA, SEQ ID NO: 19) (Oh et al., *Biotechnol. Prog.*, 17:1999 (2001)). В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер Greengene-типа имеет одну аминокислотную замену относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер Greengene-типа имеет две аминокислотные замены относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в линкер Greengene-типа В-домена. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид выбирают из тех, которые показаны на фиг. 13 (SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания).

В некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII, описанные в данном документе, содержат расширенный линкер В-домена SQ-типа (SFSQNPVLRHQR, BDL-SQ-AA, SEQ ID NO: 30), включая аминокислоты 760-769/1657-1667 фактора VIII дикого типа человека (FVIII-FL-AA, SEQ ID NO: 19) (Thim et al., *Haemophilia*, 16:349 (2010)). В некоторых вариантах реализации изобретения удлиненный В-доменный линкер SQ-типа имеет одну аминокислотную замену относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения удлиненный В-доменный линкер SQ-типа имеет две аминокислотные замены относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в удлиненный линкер SQ-типа В-домена. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид выбирают из тех, которые показаны на фиг. 13 (SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания).

В некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII, описанные в данном документе, содержат В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи, включая аминокислоты SFA-QNSRPPSASAPKPPVLRHQR (SEQ ID NO: 31) из В-домена свиного фактора VIII дикого типа (Toschi et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 12:517 (2010)). В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи имеет одну аминокислотную замену относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи имеет две аминокислотные замены относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид выбирают из тех, которые показаны на фиг. 13 (SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания).

В некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII, описанные в данном документе, содержат В-доменный линкер типа OBI-1 человека, включая аминокислоты 760-772/1655-1667 В-домена фактора VIII дикого типа человека (FVIII-FL-AA, SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер типа OBI-1 человека имеет одну аминокислотную замену относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер типа OBI-1 человека имеет две аминокислотные замены относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в В-доменный линкер типа OBI-1 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид выбирают из тех, которые показаны на фиг. 13 (SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания).

В некоторых вариантах реализации изобретения кодируемые полипептиды фактора VIII, описанные в данном документе, содержат В-доменный линкер типа O8, включая аминокислоты SFSQNSRHQAYRYRRG (SEQ ID NO: 32) из В-домена фактора VIII дикого типа свиньи (Toschi et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 12:517 (2010)). В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи имеет одну аминокислотную замену относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи имеет две аминокислотные замены относительно соответствующей последовательности дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в В-доменный линкер типа OBI-1 свиньи. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид выбирают из тех, которые показаны на фиг. 13 (SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания).

Удаление В-домена из конструкций фактора VIII, по-видимому, не влияет на активность активированного фермента (например, FVIIIa), по-видимому, потому, что В-домен удаляется во время активации.

Однако В-домен фактора VIII содержит несколько остатков, которые посттрансляционно модифицированы, например, путем N- или O-опосредованного гликозилирования. Анализ *in silico* (предсказание сайтов N-гликозилирования в белках человека, R. Gupta, E. Jung and S. Brunak, в подготовке (2004)) В-домена фактора VIII дикого типа, предсказывает, что по меньшей мере четыре из этих сайтов гликозилируются *in vivo* (фиг. 14). Считается, что эти модификации внутри В-домена вносят вклад в посттрансляционное регулирование и/или период полураспада фактора VIII *in vivo*.

Хотя В-домен фактора VIII отсутствует в зрелом белке фактора VIIIa, гликозилирование в В-доме молекулы предшественника фактора VIII может увеличить период полувыведения белка до активации. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер кодируемой конструкции фактора VIII, описанный в данном документе, содержит одну или несколько последовательностей гликозилирования, чтобы обеспечить гликозилирование *in vivo*. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере одну консенсусную последовательность гликозилирования (например, консенсусную последовательность с N- или O-опосредованным гликозилированием). В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере две консенсусные гликозилируемые последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере три консенсусные гликозилируемые последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере четыре консенсусные гликозилируемые последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере пять консенсусных гликозилируемых последовательностей. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10 или более консенсусных гликозилируемых последовательностей.

В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере одну последовательность для N-опосредованного гликозилирования N-X-S/T, где X представляет собой любую аминокислоту, отличную от P, S или T. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере две последовательности для N-опосредованного гликозилирования N-X-S/T, где X представляет собой любую аминокислоту, отличную от P, S или T. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере три последовательности для N-опосредованного гликозилирования N-X-S/T, где X представляет собой любую аминокислоту, отличную от P, S или T. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере четыре последовательности для N-опосредованного гликозилирования N-X-S/T, где X представляет собой любую аминокислоту, отличную от P, S или T. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере пять последовательностей для N-опосредованного гликозилирования N-X-S/T, где X представляет собой любую аминокислоту, отличную от P, S или T. В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10 или более последовательностей для N-опосредованного гликозилирования N-X-S/T, где X представляет собой любую аминокислоту, отличную от P, S или T.

В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид с высокой идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый полипептид имеет по меньшей мере 92% идентичность с любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид имеет не более двух аминокислотных замен по отношению к любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75, соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид имеет не более одной аминокислотной замены по отношению к любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75, соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B.

В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид имеет по меньшей мере 92% идентичность с любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B, и кодируется полинуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 90% идентичность с соответствующей нуклеотидной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, как изображено на фиг. 13A, 13B. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид имеет по меньшей мере 92% идентичность с любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B, и кодируется полинуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с соответствующей нуклеотидной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13A, 13B. В некоторых вариантах

ты 760-773 CS04-FL-AA, SEQ ID NO: 2). В конкретном варианте реализации изобретения пептид выбран из любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13А, 13В, гликозилируемый пептид, имеющий по меньшей мере 92% идентичность с любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13А, 13В, гликозилируемый пептид, имеющий не более двух аминокислотных замен по отношению к любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13А, 13В, и гликозилируемый пептид, имеющий не более одной аминокислотной замены по отношению к любой из SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73 и 75 соответственно, в порядке их упоминания, как изображено на фиг. 13А, 13В. В некоторых вариантах реализации изобретения гликозилируемый пептид вводится в SQ-пептид между остатками N768 и P769 (относительно CS04-FL-AA, SEQ ID NO: 2).

В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер конструкции фактора VIII кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с любой из тех, которые изображены на фиг. 6 (SEQ ID NO: 5-7 и 36-48 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 96% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 97% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 98% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,5% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,9% идентичность с любым из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность идентична любой из тех, которые изображены на фиг. 13 (SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и 74 соответственно, в порядке их упоминания).

С. Полинуклеотиды с измененными кодонами, кодирующие вариант фактора VIII с расщепляемым линкером CS04 полинуклеотиды с измененными кодонами.

В одном варианте реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант полипептида фактора VIII, с линкером, который расщепляется *in vivo*. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь фактора VIII, тяжелую цепь фактора VIII и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3), которая представляет собой часть CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1), кодирующей тяжелую цепь фактора VIII. Легкая цепь полипептида фактора VIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью с высокой идентичностью последовательности с CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4), которая представляет собой часть CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1) кодирующей легкую цепь фактора VIII. Полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления, который позволяет созревать *in vivo* (например, после экспрессии *in vivo* или введения полипептида-предшественника).

В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 95% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 96% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 97% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 98% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и

последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,5% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,9% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность идентична CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13).

В некоторых вариантах реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом с измененными кодонами, имеет аминокислотную последовательность с высокой идентичностью с CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения аминокислотная последовательность имеет по меньшей мере 97% идентичность с CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения аминокислотная последовательность имеет по меньшей мере 98% идентичность с CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения аминокислотная последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность с CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения аминокислотная последовательность имеет по меньшей мере 99,5% идентичность с CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения аминокислотная последовательность имеет по меньшей мере 99,9% идентичность с CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения аминокислотная последовательность идентична CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2).

В некоторых вариантах реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, имеющий высокую гомологию последовательности с CS01-FL-AA (например, по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичность) содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из m1, m2, m3, m4 и m5.

В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотную замену m1. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотную замену m2. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотную замену m3. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотную замену m4. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотную замену m5.

В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m12. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m13. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m23. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m24. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m25. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m34. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m35.

В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m123. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m234. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS01, содержит аминокислотные замены m125.

CS23 полинуклеотиды с измененными кодонами.

В одном варианте реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант полипептида фактора VIII, с линкером, который расщепляется *in vivo*. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь фактора VIII, тяжелую цепь фактора VIII и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22), которая представляет собой часть CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20), кодирующей тяжелую цепь фактора VIII. Легкая цепь полипептида фактора VIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью с высокой идентичностью последовательности с CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23), которая представляет собой часть CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20) кодирующей легкую цепь фактора VIII. Полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления, который позволяет созревать *in vivo* (например, после экспрессии *in vivo* или введения полипептида-предшественника).

В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 95% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 96% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации

вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотную замену m5.

В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m12. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m13. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m23. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m24. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m25. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m34. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m35.

В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m123. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m234. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m125.

D. Полинуклеотиды с измененными кодонами, кодирующие одноцепочечный белок фактора VIII.

Конструкции фактора VIII, в которых фуриновый сайт расщепления, расположенный на С-конце В-домена удален, сохраняют активность в виде одноцепочечного полипептида, несмотря на то, что нормальное созревание молекулы фактора VIII не может происходить (Leyte et al. (1991)). Аналогично, конструкция фактора VIII с отсутствующим В-доменом с аттенуированным фуриновым сайтом (содержащим аминокислотную замену R1664H) более биологически активна, чем соответствующая конструкция фактора VIII с фуриновым сайтом расщепления дикого типа (Siner et al. (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую одноцепочечный вариант полипептида фактора VIII. Одноцепочечный полипептид фактора VIII содержит легкую цепь фактора VIII, тяжелую цепь фактора VIII и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Полипептидный линкер не содержит фуриновый сайт расщепления.

CS04 одноцепочечные полинуклеотиды с измененными кодонами.

В одном варианте реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую одноцепочечный вариант полипептида фактора VIII. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь фактора VIII, тяжелую цепь фактора VIII и, необязательно, полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3), которая представляет собой часть CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1), кодирующей тяжелую цепь фактора VIII. Легкая цепь полипептида фактора VIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью с высокой идентичностью последовательности с CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4), которая представляет собой часть CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1) кодирующей легкую цепь фактора VIII. Необязательный полипептидный линкер не содержит фуриновый сайт расщепления.

В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 95% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 96% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 97% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 98% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99,5% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99,9% идентичность последовательности с CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности идентичны CS04-HC-NA и CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 3 и 4) соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотид с измененными кодонами имеет нуклеотидную последовательность с высокой идентичностью последовательности с CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность с CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9). В некоторых вариантах реализа-

мый полинуклеотидом CS04-SC2, имеющий высокую гомологию последовательности с CS04-SC2-AA (например, по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичности), содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из m1, m2, m3, m4 и m5.

В одном варианте реализации изобретения одноцепочечный вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотную замену m1. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотную замену m2. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотную замену m3. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотную замену m4. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотную замену m5.

В одном варианте реализации изобретения одноцепочечный вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m12. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m13. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m23. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m24. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m25. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m34. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m35.

В одном варианте реализации изобретения одноцепочечный вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m123. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m234. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS04, содержит аминокислотные замены m125.

CS01 одноцепочечные полинуклеотиды с измененными кодонами.

В одном варианте реализации изобретения полинуклеотиды с кодонами, представленные в данном документе, содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую одноцепочечный вариант полипептида фактора VIII. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь фактора VIII, тяжелую цепь фактора VIII и, необязательно, полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24), которая представляет собой часть CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13), кодирующей тяжелую цепь фактора VIII. Легкая цепь полипептида фактора VIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью с высокой идентичностью последовательности с CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25), которая представляет собой часть CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13) кодирующей легкую цепь фактора VIII. Необязательный полипептидный линкер не содержит фуриновый сайт расщепления.

В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 95% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 96% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 97% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 98% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99,5% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99,9% идентичность последовательности с CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности идентичны CS01-HC-NA и CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 24 и 25) соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотид с измененными кодонами имеет нуклеотидную последовательность с высокой идентичностью последовательности с CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность с CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 96% идентичность с CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последо-

линуклеотидом CS23, содержит аминокислотную замену m1. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотную замену m2. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотную замену m3. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотную замену m4. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотную замену m5.

В одном варианте реализации изобретения одноцепочечный вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m12. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m13. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m23. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m24. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m25. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m34. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m35.

В одном варианте реализации изобретения одноцепочечный вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m123. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m234. В одном варианте реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, содержит аминокислотные замены m125.

Е. Экспрессирующие векторы фактора VIII.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе полинуклеотиды с измененными кодонами, интегрированы в экспрессирующие векторы. Неограничивающие примеры экспрессирующих векторов включают вирусные векторы (например, векторы, подходящие для генной терапии), векторы в виде плазмид, векторы в виде бактериофагов, космиды, фазмиды, искусственные хромосомы и тому подобное.

Неограничивающие примеры вирусных векторов включают ретровирус, например вирус мышиной лейкемии Молони (MMLV), вирус мышиной саркомы Харви, вирус мышиной опухоли молочной железы и вирус саркомы Роуса; аденовирусы, аденоассоциированные вирусы; вирусы типа SV40; полиомавирусы; вирусы Эпштейна-Барра; вирусы папилломы; вирусы герпеса; вирусы осповакцины и вирусы полиомиелита.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе полинуклеотиды с измененными кодонами интегрированы в векторы генной терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения вектор генной терапии является ретровирусом и, в частности, ретровирусом с дефективной репликацией. Протоколы для производства ретровирусов с дефицитной репликацией известны в данной области техники. Для обзора см. Kriegler, M., *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, W.H. Freeman Co., New York (1990) and Murry, E.J., *Methods in Molecular Biology*, Vol. 7, Humana Press, Inc., Clifton, N.J. (1991).

В одном варианте реализации изобретения вектор генной терапии представляет собой вектор генной терапии, основанный на аденоассоциированном вирусе (AAV). AAV-системы были описаны ранее и, как правило, хорошо известны в данной области (Kelleher and Vos, *Biotechniques*, 17(6):1110-17 (1994); Cotten et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(13):6094-98 (1992); Curiel, *Nat. Immun.*, 13(2-3):141-64 (1994); Muzyczka, *Curr Top Microbiol. Immunol.*, 158:97-129 (1992) и Asokan A., et al., *Mol. Ther.*, 20(4):699-708 (2012), которые включены в данное описание посредством ссылки во всей полноте для всех целей). Подробная информация о генерации и использовании векторов гAAV описана, например, в патентах США № 5139941 и 4797368, каждый из которых включен в данное описание посредством ссылки во всей их полноте для всех целей. В конкретном варианте реализации изобретения вектор AAV представляет собой вектор AAV-8.

В некоторых вариантах реализации изобретения, описанные в данном документе полинуклеотиды с измененными кодонами, интегрированы в ретровирусный вектор экспрессии. Эти системы были описаны ранее и, как правило, хорошо известны в данной области (Mann et al., *Cell*, 33:153-159, 1983; Nicolas and Rubinstein, In: *Vectors: A survey of molecular cloning vectors and their uses*, Rodriguez and Denhardt, eds., Stoneham: Butterworth, p. 494-513, 1988; Temin, In: *Gene Transfer*, Kucherlapati (ed.), New York: Plenum Press, pp. 149-188, 1986). В конкретном варианте реализации изобретения ретровирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор (см., например, Naldini et al., *Science*, 272(5259):263-267, 1996; Zuferey et al., *Nat. Biotechnol.*, 15(9):871-875, 1997; Blomer et al., *J. Virol.*, 71(9):6641-6649, 1997; патенты США № 6013516 и 5994136).

Широкое разнообразие векторов может быть использовано для экспрессии полипептида фактора VIII из полипептида с измененными кодонами в культуре клеток, включая эукариотические и прокариотические экспрессирующие векторы. В некоторых вариантах реализации изобретения предполагается,

что плазмидный вектор используется для экспрессии полипептида фактора VIII в культуре клеток. В общем, плазмидные векторы, содержащие репликон и контрольные последовательности, которые получены от видов, совместимых с клеткой-хозяином, используются в связи с этими хозяевами. Вектор может содержать сайт репликации, а также маркирующие последовательности, которые способны обеспечивать фенотипический отбор в трансформированных клетках. Плазида будет содержать полинуклеотид с измененными кодонами, кодирующий полипептид фактора VIII, функционально связанный с одной или несколькими контрольными последовательностями, например, промотором.

Неограничивающие примеры векторов для прокариотической экспрессии включают плазмиды, такие как pRSET, pET, pBAD и т. д., где промоторы, используемые в прокариотических экспрессирующих векторах, содержат lac, trc, trp, recA, araBAD и т.д. Примеры векторов для эукариотической экспрессии включают (i) для экспрессии в дрожжах векторы, такие как pAO, pPIC, pYES, pMET, с использованием промоторов, таких как AOX1, GAP, GAL1, AUG1 и т.д.; (ii) для экспрессии в клетках насекомых векторы, такие как pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC и т.д., с использованием промоторов, таких как PH, p10, MT, Ac5, OpIE2, gp64, polh и т.д. и (iii) для экспрессии в клетках млекопитающих векторы, такие как pSVL, pCMV, pRc/RSV, pcDNA3, pBPV и т.д., и векторы, полученные из вирусных систем, таких как вирус осповакцины, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса, ретровирусы и т. д., с использованием промоторов таких как CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV и β-актиновый.

IV. Примеры.

Пример 1. Конструирование экспрессирующей последовательности с измененными кодонами варианта фактора VIII.

Необходимо было преодолеть два препятствия, чтобы создать кодирующую последовательность фактора VIII, которая эффективна для генной терапии гемофилии А. Во-первых, из-за ограничений размера генома обычных векторов доставки генной терапии (например, AAV-вирионов) полипептид, кодирующий фактор VIII, должен быть значительно укорочен. Во-вторых, кодирующую последовательность необходимо было изменить, чтобы (i) стабилизировать взаимодействия при упаковке внутри вектора доставки, (ii) стабилизировать промежуточную мРНК и (iii) улучшить стабильность транскрипции/трансляции мРНК.

Для достижения первой цели Заявители начали с конструкции варианта фактора VIII с удаленным В-доменом, называемой в данном документе "FVIII-BDD-SQ". В этой конструкции В-домен заменяется последовательностью из 14 аминокислот, называемой последовательностью "SQ". Рекомбинантный FVIII-BDD-SQ продается под торговым названием REFACTO® и, как было показано, эффективен для лечения гемофилии А. Однако нативная кодирующая последовательность для FVIII-BDD-SQ, которая содержит нуклеотидную последовательность дикого типа человека для тяжелой и легкой цепей фактора VIII, неэффективно экспрессируется в векторах генной терапии.

Чтобы усилить слабую экспрессию нативного FVIII-BDD-SQ, алгоритм оптимизации кодонов, описанный в Fath et al. (PLoS ONE, 6:e17596 (2011)), модифицированный, как описано в Ward et al. (Blood, 117:798 (2011)) и в McIntosh et al. (Blood, 121, 3335-3344 (2013)) применяли к последовательности FVIII-BDD-SQ для создания первой промежуточной кодирующей последовательности CS04a. Однако заявители признали, что последовательность CS04a, созданная с использованием модифицированного алгоритма, может быть улучшена путем дальнейшей модификации последовательности. Соответственно, заявители повторно вводили CpG-динуклеотиды, повторно вводили кодон CGC для аргинина, меняли распределения лейцинового и серинового кодона, повторно вводили высококонсервативные пары кодонов и удаляли скрытый блок ТАТА, блок ССААТ и элементы сайта сплайсинга, избегая при этом CpG-островков и локального преобладания АТ и GC-богатых участков.

Во-первых, модифицированный алгоритм систематически заменяет кодоны, содержащие CpG-динуклеотиды (например, аргининовые кодоны) на не-CpG динуклеотидные кодоны, и исключает/избегает CpG-динуклеотидов, формируемых соседними кодонами. Это строгое избегание CpG-динуклеотидов обычно делается для предотвращения индуцированного TLR иммунитета после внутримышечной инъекции ДНК-вакцин. Однако это ограничивает возможности оптимизации кодонов. Например, модифицированный алгоритм исключает использование полного набора кодонов CGX аргинина. Это особенно разрушительно в кодировании генов для экспрессии в клетках человека, поскольку CGC является наиболее часто используемым аргининовым кодоном в высоко экспрессируемых генах человека. Кроме того, предотвращение создания CpGs соседними кодонами дополнительно ограничивает возможности оптимизации (например, ограничивает количество пар кодонов, которые могут использоваться вместе).

Поскольку не ожидается, что индуцированный TLR иммунитет будет проблемой, связанной с печеночной генной терапией на основе AAV, кодоны, содержащие CpG, и соседние кодоны, формирующие CpG, были повторно введены в промежуточную кодирующую последовательность CS04a, предпочтительно в последовательности, кодирующей легкую цепь фактора VIII (например, на 3'-конце кодирующей последовательности FVIII-BDD-SQ). Это позволило применять более частое использование предпочтительных кодонов человека, особенно для аргинина. Однако была предпринята осторожность, чтобы

избежать создания островков CpG, которые являются областями кодирующей последовательности, имеющими высокую частоту CpG-сайтов. Это противоречит учениям Krinner et al. (*Nucleic Acids Res.*, 42(6):3551-64 (2014)), где предполагается, что домены CpG ниже сайтов начала транскрипции способствуют высоким уровням экспрессии генов.

Во-вторых, модифицированный алгоритм применяет исключительно кодоны, такие как CTG для лейцина, GTG для валина и CAG для глутамина. Однако это нарушает принципы сбалансированного использования кодонов, например, как предложено в Haas et al. (*Current Biology*, 6(3):315-24 (1996)). Для учета чрезмерного использования предпочтительных кодонов с помощью модифицированного алгоритма, альтернативные кодоны лейцина были повторно введены, если это позволялось другими правилами, применяемыми к изменению кодона (например, частота CpG и содержание GC).

В-третьих, модифицированный алгоритм заменяет пары кодонов независимо от того, насколько они консервативны, когда выполняются определенные условия (например, наличие CG-динуклеотидов). Для учета полезных свойств, которые могли быть сохранены путем эволюции, наиболее консервативные пары кодонов, которые были заменены алгоритмом и наиболее консервативные предпочтительные пары кодонов, например, как описано в Tats et al. (*BMC Genomics*, 9:463 (2008)), были проанализированы и скорректированы там, где это позволялось другими правилами, применяемыми к изменению кодонов (например, частота CpG и содержание GC).

В-четвертых, сериновые кодоны, используемые в промежуточной кодирующей последовательности, также были повторно модифицированы. В частности, сериновые кодоны AGC, TCC и TCT были введены в модифицированную кодирующую последовательность с более высокой частотой, чтобы лучше соответствовать природному распределению кодонов человека (Haas et al., *supra*).

В-пятых, элементы ТАТА-бокса, ССААТ-бокса и сайты сплайна интрон/экзон были выявлены и удалены из модифицированной кодирующей последовательности. При модификации кодирующей последовательности была предпринята осторожность, чтобы избежать локального избыточного увеличения встречаемости АТ- или GC-насыщенных участков.

Наконец, помимо оптимизации использования кодонов в кодирующей последовательности, структурные требования для ААV-вириона были рассмотрены при дальнейшей модификации промежуточной кодирующей последовательности CS04a. ААV-векторы (например, часть нуклеиновой кислоты ААV-вириона) упаковываются в виде одноцепочечных молекул ДНК в их капсиды (для обзора см. Daya and Berns, *Clin. Microbiol Rev.*, 21(4):583-93 (2008)). Следовательно, содержание GC в векторе, вероятно, будет влиять на упаковку генома и, следовательно, на выход вектора во время продукции. Как и многие алгоритмы, модифицированный алгоритм, используемый в данном документе, создает оптимизированную последовательность генов с содержанием GC не менее 60% (см. Fath et al., *PLoS One*, 6(3), e17596 (2011), (erratum in: *PLoS One*, (6)3, (2011)). Однако капсидный белок ААV8 кодируется нуклеотидной последовательностью, имеющей более низкое содержание GC около 56%. Таким образом, чтобы лучше имитировать природную кодирующую последовательность белка капсидного ААV8, содержание GC в промежуточной кодирующей последовательности CS04a было снижено до 56%.

Полученная CS04 кодирующая последовательность, изображенная на фиг. 2, имеет общее содержание GC равное 56%. Содержание CpG-динуклеотида в последовательности является умеренным. Однако CpG-динуклеотиды преимущественно присутствуют в нижерасположенной части кодирующей последовательности, например части, кодирующей легкую цепь фактора VIII. Последовательность CS04 имеет идентичность нуклеотидной последовательности 79,77% с соответствующими кодирующими последовательностями фактора VIII дикого типа (номер доступа Genbank M14113).

Для сравнения были подготовлены несколько других конструкций ReFacto с оптимизированными кодонами. CS01 был сконструирован путем применения алгоритма оптимизации кодонов Fath et al., модифицированного согласно Ward et al., как это сделано для CS04. Однако, в отличие от CS04, конструкция CS01 не содержит никаких островков CpG. Конструкция CS08 ReFacto была подвергнута оптимизации кодонов, как описано в Radcliff P.M. et al., *Gene Therapy*, 15:289-97 (2008), чье содержание полностью включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Конструкцию ReFacto с оптимизированными кодонами, основанную на кодонах CS10, была получена от Eurofins Genomics (Эберсберг, Германия). Конструкция CS11 ReFacto с оптимизированными кодонами, была получена от Integrated DNA Technologies, Inc. (Коралвилль, США). Конструкция CH25 ReFacto с оптимизированными кодонами, была получена от ThermoFischer Scientific's GeneArt services (Регенсбург, Германия). Конструкция CS40 ReFacto состоит из кодирующей последовательности фактора VIII дикого типа. Алгоритм, используемый для построения CS23, основан на JCAT tool (www.jcat.de), онлайн инструмент для оптимизации кодонов (Grote et al., 2005; *Nucl. Acids Res.* W526-31). Последовательность была дополнительно модифицирована, чтобы больше соответствовать использованию кодонов надсемейства альбумина (Mirafian et al., 2014: *Sc. Word Journal* 2014, ID 639682). Идентификаторы последовательностей, общие для каждой из кодирующих последовательностей ReFacto, показаны в табл. 2.

Таблица 2

Процентная матрица идентичности для конструкций фактора FVIII с измененными кодонами

| | CS01 | CS04 | CS08 | CS10 | CS11 | CS40 | CH25 | CS23 |
|------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| CS01 | 100% | | | | | | | |
| CS04 | 93.0% | 100% | | | | | | |
| CS08 | 80.7% | 82.2.% | 100% | | | | | |
| CS10 | 79.1% | 79.4% | 78.4% | 100% | | | | |
| CS11 | 78.3% | 78.3% | 78.1% | 77.5% | 100% | | | |
| CS40 | 79.6% | 79.8% | 76.7% | 77.6% | 75.4% | 100% | | |
| CH25 | 81.3% | 85.1% | 85.0% | 79.9% | 79.4% | 75.8% | 100% | |
| CS23 | 84.3% | 89.2% | 85.1% | 80.3% | 79.9 | 76.5% | 93.2% | 100% |

Плазмиды каждой конструкции были сконструированы путем клонирования различных синтетических фрагментов ДНК в одну и ту же векторную основную плазмиду (pCh-BB01). Синтез ДНК фрагментов BDD-FVIII Refacto-типа с фланкирующими сайтами рестрикции ферментов AscI и NotI были выполнены с помощью ThermoFischer Scientific (Регенсбург, Германия). Основа вектора содержит два фланкирующих инвертированных концевых повторов AAV2 (ITR), которые содержат последовательность промотора/энхансера, полученную из мышинового транстиретаина печени, сайты рестрикции фермента AscI и NotI для вставки соответствующего BDD-FVIII типа Refacto и синтетический полиА-сайт. После лигирования подготовленной векторной основы и вставок с помощью сайтов AscI и NotI полученные плазмиды амплифицировали в миллиграммном масштабе. Последовательности конструкций BDD-FVIII типа Refacto были подтверждены прямым секвенированием (Microsynth, Balgach, Switzerland). Клонирование приводило к созданию семи различных плазмидных конструкций с именем pCS40, pCS01, pCS04, pCS08, pCS10, pCS11 и pCh25 (фиг. 23). Конструкции имеют одинаковую векторную основу и кодируют один и тот же белок FVIII с отсутствующим В-доменом (Refacto-тип BDD-FVIII), но отличаются по своей кодирующей последовательности FVIII.

Векторы AAV8 были получены с помощью трех способов трансфекции плаزمидами, как описано в Grieger J.C., et al. (Virus Vectors Using Suspension HEK293 Cells and Continuous Harvest of Vector From the Culture Media for GMP FIX and FLT1 Clinical Vector, *Mol. Ther.*, Oct 6. (2015), doi: 10.1038/mt.2015.187. [Еpub перед печатью]), чье содержание полностью включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Суспензированные клетки HEK293 использовали для трансфекции плазмидами с использованием соответствующей векторной плазмиды FVIII, хелперной плазмиды pXX6-80 (несущей аденовирусные хелперные гены) и упаковочной плазмиды pGSK2/8 (вносящей гены *gsp2* и *cap8*). Чтобы изолировать конструкции AAV8, клеточный осадок из одного литра культуры обрабатывали с использованием градиентов йодиксанола, как описано в Grieger et al. (2015, *Supra*). Процедура привела к получению векторных препаратов, называемых vCS01, vCS04, vCS08, vCS10, vCS11 и vCH25. Векторы были количественно оценены с помощью qPCR, используя универсальную процедуру qPCR, с использованием инвертированных концевых повторов AAV2 (Aurnhammer, *Human Gene Therapy Methods: Part B*, 23:18-28 (2012)). Контрольная векторная плазида, несущая инвертированные концевые повторы AAV2, использовалась для получения стандартной кривой. Результирующая конструкция vCS04 представлена как SEQ ID NO: 8 на фиг. 7A-7C.

Целостность векторных геномов анализировали с помощью электрофореза AAV в агарозном геле. Электрофорез проводили, как описано в Fagone et al., *Human Gene Therapy Methods* 23:1-7 (2012). Вкратце, препараты AAV-вектора инкубировали при температуре 75°C в течение 10 мин в присутствии 0,5 SDS и затем охлаждали до комнатной температуры. Приблизительно 1.5E10 векторных геномов (vg) загружали на дорожку 1 × TAE агарозного геля и подвергали электрофорезу в течение 60 мин при напряженности электрического поля 7 В/см длины геля. Затем гель окрашивали с помощью раствора 2× GelRed (Biotium Cat # 41003) и визуализировали с помощью ChemiDoc™MP (Biorad). Результаты, изображенные на фиг. 24, показывают, что вирусные векторы vCS01, vCS04 и vCS40 имеют геном одинакового размера, обозначенный отдельной полосой в диапазоне 5 кб (фиг. 24, дорожки 2-4). Несмотря на размер вектора около 5,2 кб, геном проявляется в виде однородной полоски, подтверждающей правильную упаковку генома несколько завышенного размера (относительно AAV генома дикого типа 4,7 кб). Все остальные векторы vCS демонстрируют тот же геномный размер (данные не показаны).

Чтобы подтвердить ожидаемый паттерн капсидных белков, SDS PAGE с последующим окрашиванием серебром проводили с векторами vCS01, vCS04 и vCS40 (фиг. 25). Как показано на фиг. 25, дальнейшая процедура очистки привела к получению высокоочищенного препарата, демонстрирующего ожидаемый паттерн белков VP1, VP2 и VP3 (фиг. 25, дорожки 2-4). Тот же паттерн была получен для

всех других вирусных препаратов (не показаны). Процедура SDS-PAGE препаратов AAV проводилась в соответствии со стандартными протоколами. Каждая дорожка содержала 1×10^{10} vg соответствующей вирусной конструкции и разделялась на 4-12 геле Bis-Tris (NuPAGE® Novex, Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Окрашивание серебром выполнялось с помощью набора SilverQuest™ (Novex, Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя.

Удивительно, но AAV-векторы vCS01 и vCS04 имели более плотную упаковку вирионов, измеряемую более высокими выходами при производстве вируса AAV по сравнению с кодирующей конструкцией дикого типа VCS40 и другими конструкциями с оптимизированными кодонами. Как показано в табл. 3, векторы vCS01 и vCS04 реплицируются значительно лучше, чем VCS40, что обеспечивает увеличение выхода AAV в 5-7 раз.

Таблица 3

Выход на 1 л клеточной культуры, полученной с помощью векторных конструкций AAV vCS01, vCS04 и vCD40 при очищении от клеточного осадка

| В1. Конструкция | В2. Векторная концентрация В3. [vg/мл] В4. $\times 10^6$ | В5. Выход В6. [vg/л] В7. $\times 10^6$ | В8. Кратность увеличения В9. относительно wt |
|---------------------------|--|--|---|
| | | | |
| В14. vCS01 | В15. 9.2 | В16. 51.4 | В17. 4.7 |
| В18. vCS04 - Образец 1 | В19. 17.6 | В20. 79.2 | В21. 7.2 |
| В22. vCS04 - Образец 2 | В23. 15.9 | В24. 58.8 | В25. 5.4 |

Пример 2. Экспрессия *in vivo* вариантов экспрессирующих последовательностей фактора VIII с измененными кодонами.

Для проверки биологической активности вариантов последовательностей фактора VIII с измененными кодонами, конструкции FVIII типа ReFacto, описанные в примере 1, вводили мышам, не имеющим фактора VIII. Вкратце, анализы проводили с использованием нокаутных по C57Bl/6 FVIII мышей (на) (6-8 животных на группу) путем инъекции в хвостовую вену 4×10^6 векторных геномов (vg) на килограмм массы тела мыши. Кровь отбирали через 14 дней после инъекции путем ретроорбитальной пункции, плазму готовили и замораживали, используя стандартные процедуры. Уровни экспрессии измеряли на 14-й день из-за минимального влияния ингибирующих антител в это время, которое наблюдаются у некоторых животных этой мышинной модели в более поздние сроки. Активность FVIII в мышинной плазме определяли с использованием анализа Technochrome FVIII с незначительными модификациями, как это было предложено производителем (Technoclone, Вена, Австрия). Для анализа образцы плазмы соответствующим образом разбавляли и смешивали с аналитическими реагентами, содержащими тромбин, активированный фактор IX (FIXa), фосфолипиды, фактор X и кальций. После активации FVIII тромбином образуется комплекс с FIXa, фосфолипидами и кальцием. Этот комплекс активирует FX приводя к образованию активного FX (FXa), который, в свою очередь, отщепляет пара-нитроанилид (pNA) от хромогенного субстрата. Кинетику образования pNA измеряют при 405 нм. Скорость прямо пропорциональна концентрации FVIII в образце. Концентрации FVIII считываются с контрольной кривой, и результаты приведены в виде ME FVIII/мл.

Результаты, представленные в табл. 4, демонстрируют, что последовательности с измененными кодонами, разработанные с использованием коммерческих алгоритмов (CS10, CS11 и CH25), обеспечили лишь небольшое увеличение BDD-фактора VIII (в 3-4 раза) по сравнению с конструкцией BDD-фактора VIII дикого типа (CS40). Аналогично, конструкция BDD-фактора VIII с измененными кодонами, полученная, как описано в Radcliffe et al. (CS08) обеспечила лишь 3-4-кратное увеличение экспрессии BDD-FVIII. Этот результат согласуется с результатами, полученными в Radcliff et al. Удивительно, что конструкции CS01, CS04 и CS23 обеспечивали значительно более высокую экспрессию BDD-FVIII в исследованиях активности *in vivo* (соответственно 18, 74 и 30 раз).

Таблица 4

Экспрессия FVIII в плазме нокаутных по FVIII мышей,
индуцированная различными векторными конструкциями AAV

| Конструкция | Кодоновый Алгоритм | Средний Уровень Экспрессии FVIII на 14 День [МЕ/мл] | Стандартное отклонение | Количество мышей | Кратность увеличения относительно wt |
|-------------|--------------------|---|------------------------|------------------|--------------------------------------|
| vCS40 | Человек, дикий тип | 0.03 | 0.03 | 12 | - |
| vCS01 | Способ Заявителе й | 0.55 | 0.28 | 22 | 18.3 |
| vCS04 | Способ Заявителе й | 2.21 | 1.20 | 55 | 73.7 |
| vCS08 | Radcliffe et al. | 0.11 | 0.01 | 6 | 3.6 |
| vCS10 | Eurofins | 0.09 | 0.01 | 7 | 3.0 |
| vCS11 | IDT | 0.08 | 0.02 | 8 | 2.7 |
| vCH25 | GeneArt | 0.13 | 0.12 | 18 | 4.3 |
| vCS23 | Способ Заявителе й | 0.91 | 0.32 | 5 | 30.3 |

Пример 3. Разработка гликолизуемых пептидов линкера, замещающего В-домен.

Другие исследования показали, что включение небольшого пептида ("V3-пептида"), содержащего шесть предполагаемых N-опосредованных сайтов гликозилирования из В-домена фактора VIII дикого типа, в конструкцию генной терапии с удаленным В-доменом, увеличивает уровни фактора VIII в плазме мышей (McIntosh et al., Blood, 121(17):3335-44 (2013)). Однако для поддержания небольшого размера линкера, замещающего В-домен сайты гликозилирования были вынесены из контекста В-домена дикого типа. В предсказании *in silico* (Gupta et al., Supra) линкера, содержащего пептид V3, предполагается, что только два из этих сайтов гликозилирования в V3-пептиде будут модифицированы *in vivo* (фиг. 15).

Таким образом, заявители пытались идентифицировать альтернативные гликолизуемые пептиды, которые поддерживали бы более высокие уровни гликозилирования *in vivo*, которые более близки к гликозилированию дикого типа, нежели V3-пептид. Заявители разработали и испытали *in silico* несколько альтернативных гликолизуемых пептидов. Было предсказано, что некоторые из этих пептидов, показанные на фиг. 13А, 13В, имеют равную или большую степень гликозилирования *in vivo*, нежели V3-пептид, в случаях, когда они помещены между аминокислотами N768 и P769 линкера, замещающего В-домен в SEQ ID NO: 2. Результаты предсказаний *in silico* приведены в табл. 5. В табл. 5 также приводятся результаты экспериментов по исследованию экспрессии, проведенных для нескольких конструкций, кодирующих белок фактора VIII типа ReFacto, с гликолизуемым пептидом, включенным в линкер, замещающий В-домен, взяв за основу CS01 с измененными кодонами.

Таблица 5

Прогнозирование N-гликозилирования в пептидах с линкером, замещающим В-домен и эффективность векторных конструкций AAV in vivo

| Последовательность | Число прогнозируемых сайтов N-гликозилирования | Уровень экспрессии, День 28 [МЕ/мл] | SD | Количество мышей [n] | Кратность экспрессии |
|--------------------|--|-------------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|
| vCS01 | 0 | 0.74 | 0.52 | 5 | 21 |
| vNG1/CS01 | 4 | n.d. | - | - | - |
| vNG4/CS01 | 3 | 1.93 | 0.57 | 6 | 55 |
| vNG5/CS01 | 2 | n.d. | - | - | - |
| vNG6/CS01 | 1 | 0.80 | 0.67 | 5 | 23 |
| vNG9/CS01 | 1 | n.d. | - | - | - |
| vNG10/CS01 | 2 | 2.66 | 0.52 | 6 | 76 |
| vNG16/CS01 | 2 | 1.59 | 0.57 | 6 | 45 |
| vNG17/CS01 | 2 | n.d. | - | - | - |
| vNG18/CS01 | 2 | n.d. | - | - | - |
| vNG19/CS01 | 2 | 0.88 | 0.25 | 5 | 25 |
| vNG20/CS01 | 2 | n.d. | - | - | - |
| vNG21/CS01 | 2 | n.d. | - | - | - |
| vCS40 | 0 | 0.035 | 0.030 | 12 | 1 |

Векторы AAV, содержащие варианты NG, были сконструированы так, как описано в примере 1, и тестировались на нокаутных по FVIII мышях, как описано в примере 2. Все вирусные векторы (кроме контрольного вектора VCS40), показанные в табл. 5, основаны на алгоритме, используемом для vCS01. Также был подготовлен параллельный набор конструкций с использованием алгоритма VCS04 (серия VNG/CS04) и протестирован в мышинной модели. Результаты сравнивали с уровнями экспрессии, полученными с помощью конструкции vCS40 дикого типа. В этом примере были выбраны уровни экспрессии 28-го дня, поскольку уровни экспрессии большинства конструкций достигли наивысших уровней в этот момент времени. Три вектора AAV достигали более чем 40-кратных уровней экспрессии FVIII, включая VNG4/CS01, vNG10/CS01 и VNG16/CS01 (табл. 5). Ожидается, что соответствующие конструкции VNG4/CS04, VNG10/CS04 и VNG16/CS04 будут показывать еще более высокую экспрессию, поскольку они основаны на лучшем алгоритме VCS04.

Удивительно, но векторы AAV серии vNG/CS01 имели более плотную упаковку вириона, измеряемую более высокими выходами при производстве вируса AAV по сравнению с кодирующей конструкцией дикого типа VCS40. Как показано в табл. 6, векторы на основе vNG/CS01 реплицируются значительно лучше, чем VCS40, обеспечивая примерно 3-кратное увеличение выхода в титре AAV.

Таблица 6

Выход на 1 л клеточной культуры конструкций AAV вектора при очищении от клеточного осадка

| Последовательность | Конц. вектора [vg/мл] $\times 10^{12}$ | Выход [vg/л] $\times 10^{12}$ | Кратность увеличения относительно дикого типа |
|--------------------|--|-------------------------------|---|
| vCS01 | 9.17 | 51.35 | 4.7 |
| vNG1/CS01 | 2.13 | 17.04 | 1.5 |
| vNG4/CS01 | 5.74 | 33.01 | 3.0 |
| vNG5/CS01 | 6.91 | 27.29 | 2.5 |
| vNG6/CS01 | 7.01 | 40.66 | 3.7 |
| vNG9/CS01 | 6.39 | 29.39 | 2.7 |
| vNG10/CS01 | 8.57 | 37.71 | 3.4 |
| vNG16/CS01 | 5.3 | 28.36 | 2.6 |
| vNG17/CS01 | 4.24 | 32.22 | 2.9 |
| vNG18/CS01 | 6.11 | 37.88 | 3.4 |
| vNG19/CS01 | 9.42 | 39.56 | 3.6 |
| vNG20/CS01 | 4.09 | 30.27 | 2.8 |
| vNG21/CS01 | n.d. | - | - |
| vCS40 | 2.03 | 11 | 1.0 |

Пример 4. Получение конструкций мутантного BDD-FVIII.

Были клонированы и скринированы многочисленные различные мутантные конструкции BDD-FVIII типа Refacto, несущие аминокислотные мутации в тяжелой цепи фактора VIII и/или линкере, замещающем В-домен. Соответствующие векторы, называемые в данном документе серией векторов "vCS", кодируют варианты BDD-FVIII из CS01, CS04 и CS23 основ с измененными кодонами. Способ, используемый для создания основ CS01 и CS04, описан в примере 1. Способ, используемый для построения CS23, был основан на JCAT tool (www.jcat.de), онлайн инструмент для оптимизации кодонов (Grote et al., 2005; Nucl. Acids Res. W526-31).

Последовательность была дополнительно модифицирована, чтобы лучше соответствовать использованию кодонов надсемейства альбумина (Mirzafian et al., Sc. Word Journal, ID 639682 (2014)), содержание которого полностью включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

Комбинации трех типов мутаций были включены в последовательности FVIII серии конструкций vCS. Первое изменение аминокислоты, введенное в последовательность FVIII, представляет собой мутацию X1 (TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33); X. Xiao), которая вводит дополнительный сайт гликозилирования вблизи линкера, замещающего В-домен. Мутация X1 также упоминается в данном документе как мутация m3. Второе изменение аминокислоты, сделанное в последовательности FVIII, включает мутацию F328S (SPI, F309S SPE), изменение аминокислоты, известное, как приводящее к улучшению секреции FVIII (Swaaroor, J. Biol. Chem., 272:24121-24 (1997)). Эта мутация также упоминается в данном документе как мутация m1. Третьим изменением является так называемая мутация X5, которая представляет собой комбинацию из пяти аминокислотных изменений в домене A1 тяжелой цепи, которая улучшает специфическую активность и секрецию BDD-FVIII (Cao et al., 2014; тезисы ASGCT № 460, подробности мутаций описаны в устном докладе). Мутация X5 также упоминается в данном документе как мутация m2. Затем были реализованы комбинации X1 и F328S (SPI, F309S SPE), а затем комбинации X1 и X5, также называемые "X6", а также были сделаны другие комбинации X5 и F328S (SPI, F309S SPE) (табл. 7).

Синтез генов и клонирование векторных плазмид.

Плазмиды были сконструированы путем клонирования различных синтетических фрагментов ДНК в одну и ту же векторную основную плазмиду (pCh-BB01). Синтез ДНК фрагментов BDD-FVIII Refacto-типа с фланкирующими сайтами рестрикции ферментов AscI и NotI были выполнены с помощью ThermoFischer Scientific (Регенсбург, Германия). Основа вектора содержит два фланкирующих инвертированных концевых повтора AAV2 (ITR), которые содержат последовательность промотора/энхансера, полученную из мышинового транстиретина печени, сайты рестрикции фермента AscI и NotI для вставки соответствующего BDD-FVIII типа Refacto и синтетический полиА-сайт. После лигирования подготовленной векторной основы и вставок с помощью сайтов AscI и NotI полученные плазмиды амплифицировали в миллиграммном масштабе. Последовательности конструкций BDD-FVIII типа Refacto были подтверждены прямым секвенированием (Microsynth, Balgach, Switzerland). Клонирование приводило к получению различных плазмидных конструкций, как изображено на фиг. 44.

Маломасштабные векторные препараты и количественная оценка с помощью количественной ПЦР (qPCR). Векторы AAV8 были получены с помощью трех способов трансфекции плазмидами, полностью как описано в Grieger et al. (2015, Supra). Суспензированные клетки HEK293 использовали для трансфекции плазмидами с использованием соответствующей векторной плазмиды FVIII, хелперной плазмиды pXX6X80 (несущей аденовирусные хелперные гены) и упаковочной плазмиды pGSK2/8 (вносящей гены гер2 и сар8). В последующем процессе клеточный осадок 1 л культуры обрабатывали с использованием градиентов йодиксанола, как описано выше.

Процедура привела к получению векторов, как указано в табл. 8. Векторы были количественно оценены с помощью qPCR, используя универсальную процедуру qPCR, с использованием инвертированных концевых повторов AAV2 (Aurnhammer, HUMAN GENE THERAPY METHODS: Part B 23:18-28 (2012)). Контрольная векторная плаزمид, точно оцененная количественно, несущая инвертированные концевые повторы AAV2, использовалась для получения стандартной кривой.

Характеристики AAV вектора.

Целостность векторного генома анализировали с помощью электрофореза AAV в агарозном геле. Электрофорез проводили согласно Fagone et al. (Human Gene Therapy Methods, 23:1-7 (2012)). Препараты AAV-вектора инкубировали при температуре 75°C в течение 10 мин в присутствии 0,5 SDS и затем охлаждали до комнатной температуры. Приблизительно 1.5E10 векторных геномов (vg) загружали на дорожку 1 x TAE агарозного геля и подвергали электрофорезу в течение 60 мин при напряженности электрического поля 7 В/см длины геля. Затем гель окрашивали с помощью раствора 2x GelRed (Biotium Cat #41003) и визуализировали с помощью ChemiDoc™MP (BioRad). Результаты отбора векторов показаны на фиг. 45. Вирусные векторы VCS04 (контроль), vCS17, vCS20, vCS24, vCS16 и vCS40 (контроль) демонстрируют геномы одного и того же размера в виде отдельной полоски в диапазоне 5 кб (фиг. 45, полосы 2-7, стрелка справа). Несмотря на размер вектора около 5,2 кб, геном проявляется в виде однородной

полоски, подтверждающей правильную упаковку генома несколько повышенного размера (относительно AAV генома дикого типа 4,7 кб).

Чтобы подтвердить чистоту вектора и ожидаемый паттерн капсидных белков, SDS PAGE с последующим окрашиванием серебром проводили с векторами, как изображено на фиг. 46. Как показано на фиг. 46, дальнейшая процедура очистки привела к получению высокоочищенного препарата, демонстрирующего ожидаемый паттерн белков VP1, VP2 и VP3 (фиг. 46, дорожки 2-9; стрелки справа). Процедура SDS-PAGE препаратов AAV проводилась в соответствии со стандартными протоколами. Каждая дорожка содержала 1E10 vg и разделение проводилось с помощью 4-12 геля Bis-Tris (NuPAGE® Novex, Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Окрашивание серебром выполнялось с помощью набора SilverQuest™ (Novex, Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя.

Исследование активности векторов *in vivo* Различные конструкции BDD-FVIII типа Refacto были подвергнуты скринингу в мышинной модели. Исследование проводили на нокаутных по C57Bl/6 FVIII мышей (на) (6-8 животных на группу) путем инъекции в хвостовую вену 4E12 векторных геномов (vg) на килограмм массы тела мыши. Кровь отбирали через 14 дней после инъекции путем ретроорбитальной пункции, плазму готовили и замораживали, используя стандартные процедуры. Активность FVIII в плазме мышей определяли с помощью хромогенного анализа Technoclone с незначительными модификациями (Technochrome FVIII, Technoclone, Вена, Австрия). Вкратце, образец плазмы соответствующим образом разбавляли и смешивали с аналитическими реагентами, содержащими тромбин, активированный фактор IX (FIXa), фосфолипиды, фактор X и кальций. После активации FVIII тромбином образуется комплекс с FIXa, фосфолипидами и кальцием. Этот комплекс активирует FX приводя к образованию активного FX (FXa), который, в свою очередь, отщепляет пара-нитроанилид (pNA) от хромогенного субстрата. Кинетику образования pNA измеряют при 405 нм. Скорость прямо пропорциональна концентрации FVIII в образце. Концентрации FVIII считываются с контрольной кривой, и результаты приведены в виде ME FVIII/мл.

Результаты исследования активности у мышей (данные экспрессии FVIII на 14-й день в международных единицах на миллилитр [ME/мл] в мышинной плазме и кратность увеличения экспрессии по сравнению с контролем vCS40 дикого типа) показаны в табл. 7. AAV-векторы vCS19, vCS26 и vCS32 все содержат сайт гликозилирования X1 в соответствующих CS01, CS04 и CS23 основах с измененными кодонами. Как показано в табл. 7, были получены удивительно высокие уровни экспрессии по сравнению с конструкцией дикого типа vCS40 (уровень, определенный как 1). Например, vCS26 демонстрирует в 202 раза более высокие уровни экспрессии по сравнению с вектором VCS40 дикого типа. Другая контрольная конструкция для векторов серии X1, vCH111, которая содержит мутацию X1 в контексте кодонов Geneart, показала более умеренное увеличение экспрессии (в 12 раз).

Векторы vCS16, vCS28 и VCS34 все содержат мутацию усиления секреции F328S (SPI, F309S SPE) в соответствующих CS01, CS04 и CS23 основах с измененными кодонами. Как показано в табл. 7, высокие уровни экспрессии (в 45-93 раз выше, чем контроль VCS40 дикого типа) были получены с помощью VCS16 и VCS28.

Векторы vCS20, VCS24 и VCS33 содержат мутацию X5 в соответствующих CS01, CS04 и CS23 основах с измененными кодонами. Наилучшим вариантом в серии X5 был VCS20, достигающий уровней >3 единицы/мл после 14-го дня и 121-кратное увеличение по сравнению с контролем VCS40 дикого типа.

Векторы vCS17, VCS29 и VCS31 содержат комбинацию мутаций X1 и F328S (SPI, F309S SPE) в соответствующих CS01, CS04 и CS23 основах с измененными кодонами (табл. 6). Конструкции VCS17 и vCS29 достигли очень высоких уровней экспрессии в исследованиях на мышинной модели (115-246-кратное увеличение по сравнению с контролем vCS40). Примечательно, что в используемой мышинной модели с нокаутом FVIII большинство мышей, обработанных конструкцией vCS17, со временем не развивали нейтрализующие антитела, о чем свидетельствуют увеличение уровней FVIII в более поздние моменты времени (например, 28-й день и 42-й день, данные не показаны). Это неожиданное открытие, потому что для некоторых других конструкций уровни экспрессии начали уменьшаться со временем из-за образования нейтрализующих антител. Основа CS01 в сочетании с мутациями F328S, усиливающими секрецию (SPI, F309S SPE) и X1, приводила к низкой индукции иммуногенности.

Векторы vCS18, VCS27 и VCS35 содержат комбинацию мутаций X1 и X5 в соответствующих CS01, CS04 и CS23 основах с измененными кодонами. Комбинация этих двух мутаций также была очень эффективной. 145-кратное увеличение по сравнению с контролем vCS40 может быть достигнуто, например, с помощью VCS18 (табл. 7).

Векторы vCS48 и VCS49 содержат комбинацию мутаций X5 и F328S (SPI, F309S SPE) в соответствующих основах CS01 и CS04 с измененными кодонами. Комбинация этих двух мутаций также была очень эффективной. Одно из самых больших увеличений среди всех мутантов, в 239 раз превышающее контроль VCS40, может быть достигнуто с помощью vCS49, подтверждающее особое значение комбинаций, содержащих мутацию F328S (SPI, F309S SPE).

Еще одно удивительное наблюдение заключалось в том, что мутантные векторы AAV формируются значительно лучше, чем в случае конструкции VCS40, содержащей кодоны BDD-FVIII дикого типа. Оп-

тимизация последовательности привела к увеличению выхода векторов в несколько раз. В некоторых из лучших экспрессирующих конструкций (например, vCS29, vCS17, vCS20 и vCS26) увеличение выхода в результате изменения кодонов и/или мутантной последовательности было примерно в 3-5 раз выше по сравнению с вектором дикого типа (табл. 8).

Экспрессия BDD-FVIII в плазме мышей, нокаутных по FVIII, обработанных различными векторными конструкциями AAV, приведена в табл. 7. Конструкции имеют одинаковую векторную основную цепь, однако кодируют различные типы мутированных FVIII, включая различные версии оптимизации кодонов. Уровни экспрессии измеряли на 14-й день из-за минимального влияния ингибирующих антител в этот момент времени, которое обычно наблюдаются у некоторых животных этой мышшиной модели в более поздние сроки. N.d., не определено

Таблица 7

Данные активности конструкций vCS in vivo

| # | Векторы: | Алгоритм, мутации | Уровень экспрессии, День 14 [МЕ/мл] | SD | Количество мышей [n] | Кратность экспрессии |
|----|----------|--------------------|-------------------------------------|-------|----------------------|----------------------|
| 1 | vCS19 | CS01, X1 | 2.34 | 1.10 | 13 | 78 |
| 2 | vCS26 | CS04, X1 | 6.07 | 2.72 | 12 | 202 |
| 3 | vCS32 | CS23, X1 | n.d. | - | - | - |
| 4 | vCS16 | CS01, F328S | 1.35 | 0.88 | 6 | 45 |
| 5 | vCS28 | CS04, F328S | 2.78 | 0.92 | 7 | 93 |
| 6 | vCS34 | CS23, F328S | n.d. | - | - | - |
| 7 | vCS20 | CS01, X5 | 3.62 | 1.96 | 21 | 121 |
| 8 | vCS24 | CS04, X5 | 0.79 | 0.89 | 18 | 26 |
| 9 | vCS33 | CS23, X5 | n.d. | - | - | n.d. |
| 10 | vCS17 | CS01, X1, F328S | 3.44 | 1.92 | 20 | 115 |
| 11 | vCS29 | CS04, X1, F328S | 7.39 | 2.64 | 9 | 246 |
| 12 | vCS31 | CS23, X1, F328S | n.d. | | | n.d. |
| 13 | vCS18 | CS01, X1+X5 (X6) | 4.34 | 2.50 | 6 | 145 |
| 14 | vCS27 | CS04, X1+X5 (X6) | 8.03 | 3.97- | 6- | 268- |
| 15 | vCS35 | CS23, X1+X5 (X6) | n.d. | - | - | - |
| 19 | vCS48 | CS01, X5, F328S | 2.54 | 0.72 | 8 | 85 |
| 20 | vCS49 | CS04, X5, F328S | 7.17 | 1.30 | 7 | 239 |
| | контроли | | | | | |
| 16 | vCS40 | Человек, дикий тип | 0.03 | 0.03 | 12 | 1 |
| 17 | vCh25 | Geneart | 0.13 | 0.12 | 18 | 4 |
| 18 | vCh111 | Geneart+X1 | 0.37 | 0.21 | 17 | 12 |

Таблица 8

Выход на 1 л клеточной культуры (эффективность упаковки),
полученный с использованием различных векторных конструкций AAV.

Векторы очищали от клеточного осадка; n.d., не определено

| | конструкция | Алгоритм, мутации | Конц. вектора [vg/мл] $\times 10^{12}$ | Выход [vg/л] $\times 10^{12}$ | Кратность увеличения относительно wt |
|----|-------------|--------------------------|---|-------------------------------------|---|
| 1 | vCS19 | CS01, X1 | 9.71 | 36 | 3.22 |
| 2 | vCS26 | CS04, X1 | 5.93 | 32 | 2.87 |
| 3 | vCS32 | CS23, X1 | n.d. | n.d. | n.d. |
| 4 | vCS16 | CS01, F328S | 6.51 | 29 | 2.56 |
| 5 | vCS28 | CS04, F328S | 5.85 | 32 | 2.88 |
| 6 | vCS34 | CS23, F328S | n.d. | n.d. | n.d. |
| 7 | vCS20 | CS01, X5 | 9.90 | 50 | 4.48 |
| 8 | vCS24 | CS04, X5 | 3.00 | 16 | 1.46 |
| 9 | vCS33 | CS23, X5 | n.d. | n.d. | n.d. |
| 10 | vCS17 | CS01, X1, F328S | 8.94 | 37 | 3.34 |
| 11 | vCS29 | CS04, X1, F328S | 7.42 | 53 | 4.72 |
| 12 | vCS31 | CS23, X1, F328S | n.d. | n.d. | n.d. |
| 13 | vCS18 | CS01, X1+X5 (X6) | 21.20 | 53 | 4.75 |
| 14 | vCS27 | CS04, X1+X5 (X6) | 4.15 | 19 | 1.67 |
| 15 | vCS35 | CS23, X1+X5 (X6) | n.d. | n.d. | n.d. |
| 16 | vCS48 | CS01, X5, F328S | 7.14 | 42.1 | 3.77 |
| 17 | vCS49 | CS04, X5, F328S | 8.27 | 37.2 | 3.33 |
| 18 | vCS40 | Человек, дикий тип | 2.03 | 11 | 1.00 |

Понятно, что примеры и варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в свете этого будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в объем применения данного документа и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, приведенные в данном документе, включены посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид фактора VIII, указанный полипептид фактора VIII, содержащий легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи, где

тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO: 3;

легкая цепь полипептида фактора FVIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO: 4;

полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления; а также

полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 92% идентичность с гликозилируемым пептидом, выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 73.

2. Полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO: 6.

3. Полинуклеотид по п.1 или 2, отличающийся тем, что

первая нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность с SEQ ID NO: 3;

вторая нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность с SEQ ID NO: 4.

4. Полинуклеотид по п.1 или 2, отличающийся тем, что

первая нуклеотидная последовательность представляет собой SEQ ID NO: 3;

вторая нуклеотидная последовательность представляет собой SEQ ID NO: 4.

5. Полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что кодируемый полипептидный линкер содержит

гликозилируемый пептид, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 73.

6. Полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что кодируемый полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55.

7. Полинуклеотид по п.1 или 5, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом с нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 72.

8. Полинуклеотид по п.1 или п.5, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 95% идентичность с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 54.

9. Полинуклеотид по п.1 или п.5, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом с нуклеотидной последовательностью, выбранной из одной из SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 72.

10. Полинуклеотид по п.1 или п.5, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 54.

11. Полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47.

12. Полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 38.

13. Полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей последовательностью, имеющей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 38.

14. Полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид фактора VIII, указанный полипептид фактора VIII, содержащий легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи, где

тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO: 3;

легкая цепь полипептида фактора FVIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO: 4;

полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления; а также кодируемый полипептид фактора VIII содержит аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P относительно SEQ ID NO: 19.

15. Полинуклеотид по п.14, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO: 6.

16. Полинуклеотид по любому из пп.14 или 15, отличающийся тем, что кодируемый полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 92% идентичность с гликозилируемым пептидом, выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 73.

17. Полинуклеотид по любому из пп.14 или 15, отличающийся тем, что кодируемый полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 73.

18. Полинуклеотид по любому из пп.14 или 15, отличающийся тем, что кодируемый полипептидный линкер содержит гликозилируемый пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55.

19. Полинуклеотид по любому из пп.16-18, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом с нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 72.

20. Полинуклеотид по п.19, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 95% идентичность с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 54.

21. Полинуклеотид по любому из пп.16-18, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид коди-

руется полинуклеотидом с нуклеотидной последовательностью, выбранной из одной из SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 72.

22. Полинуклеотид по п.21, отличающийся тем, что гликозилируемый пептид кодируется полинуклеотидом, имеющим нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 54.

23. Полинуклеотид по любому из пп.16-18, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47.

24. Полинуклеотид по п.23, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей последовательностью, имеющей по меньшей мере 95% идентичность с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 38.

25. Полинуклеотид по п.23, отличающийся тем, что полипептидный линкер кодируется третьей последовательностью, имеющей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 38.

26. Полинуклеотид по любому из пп.1-25, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит аминокислотную замену F328S относительно SEQ ID NO: 19.

27. Полинуклеотид по любому из пп.1-25, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) делецию аминокислот AIEPRSF755-761 относительно SEQ ID NO: 19;
- b) вставку аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно SEQ ID NO: 19.

28. Полинуклеотид по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) аминокислотную замену F328S относительно SEQ ID NO: 19;
- b) аминокислотные замены C1918G и C1922G относительно SEQ ID NO: 19.

29. Полинуклеотид по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) аминокислотную замену F328S относительно SEQ ID NO: 19;
- b) делецию аминокислот AIEPRSF755-761 относительно SEQ ID NO: 19;
- c) вставку аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно SEQ ID NO: 19.

30. Полинуклеотид по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P относительно SEQ ID NO: 19;
- b) делецию аминокислот AIEPRSF755-761 относительно SEQ ID NO: 19;
- c) вставку аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно SEQ ID NO: 19.

31. Полинуклеотид по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) аминокислотную замену F328S относительно SEQ ID NO: 19;
- b) аминокислотные замены C1918G и C1922G относительно SEQ ID NO: 19;
- c) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P относительно SEQ ID NO: 19.

32. Полинуклеотид по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) аминокислотную замену F328S относительно SEQ ID NO: 19;
- b) аминокислотные замены C1918G и C1922G относительно SEQ ID NO: 19;
- c) делецию аминокислот AIEPRSF755-761 относительно SEQ ID NO: 19;
- d) вставку аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно SEQ ID NO: 19.

33. Полинуклеотид по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что кодируемый полипептид фактора VIII содержит:

- a) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P относительно SEQ ID NO: 19;
- b) аминокислотную замену F328S относительно SEQ ID NO: 19;
- c) аминокислотные замены C1918G и C1922G относительно SEQ ID NO: 19;
- d) делецию аминокислот AIEPRSF755-761 относительно SEQ ID NO: 19;
- e) вставку аминокислот TTYVNRSL (SEQ ID NO: 33) после N754 относительно SEQ ID NO: 19.

34. Полинуклеотид по любому из пп.1-33, дополнительно содержащий промоторный элемент, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид фактора VIII.

35. Полинуклеотид по п.34, отличающийся тем, что промоторный элемент представляет собой специфическую для печени промоторную последовательность перед нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид фактора VIII.

36. Полинуклеотид по п.35, дополнительно содержащий последовательность интрона, расположенную между специфической для печени промоторной последовательностью и нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид фактора VIII.

37. Вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), содержащий полинуклеотид по любому-

му из пп.1-36, для лечения гемофилии А.

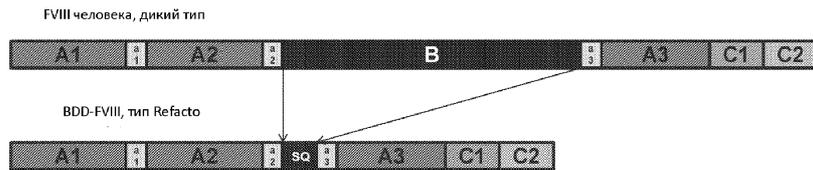
38. Частица аденоассоциированного вируса (AAV), содержащая полинуклеотид по любому из пп.1-36, для лечения гемофилии А.

39. Клетка-хозяин, инфицированная частицей аденоассоциированного вируса (AAV), содержащей полинуклеотид по любому из пп.1-36.

40. Способ получения частицы аденоассоциированного вируса (AAV), включающий введение полинуклеотида по любому из пп.1-36 в клетку-хозяин млекопитающего, причем полинуклеотид является способным к репликации в указанной клетке-хозяине млекопитающего.

41. Способ лечения гемофилии А, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, частицы аденоассоциированного вируса (AAV) по п.38.

42. Способ трансдукции клетки-хозяина, включающий контактирование клетки-хозяина с частицей аденоассоциированного вируса (AAV) по п.38.



Фиг. 1

CS04-FL-NA

```

atgcagattgagctgagcacctgcttcttctctgtgctgctgaggttctgcttctctgccaccagga
gatactacctggggctgtggagcttcttgggactacatgcagctgacctgggggagctgctgt
ggatgcccagggtcccaccagagtgcccacaaatccttcccatccaacacctctgtggtctacaagaag
accctcttctgtggagttcaactgaccacctgttcaacattgccaaaccagggccacctggatgggac
tctgtgggaccaccattcaggctgaggtgtatgacactgtggtcatcaccctcaagaacatggcctc
ccacctgtgagcctgcatgctgtgggggtcagctactggaaggcctctgaggggctgagttgat
gaccagacctcccagaggagaaggaggatgacaaagtgttccctgggggagccacacctatgtgt
ggcaggtcctcaaggagaatggcccatggcctctgaccacctctgacctgacctactcctacottt
tcatgtggacctggtcaaggacctcaactctggactgattggggcctgctggtgtgacgggagggc
tccctggccaaagagaagaccagacctgcacaagtcaattctctctgttctgtcttctgatgagg
gcaagagctggcactctgaaaccaagaactccctgatgacggacagggatgctgacctgcccagggc
ctggcccaagatgcacactgtgaatggctatgtgaacaggagcctgacctgacctatggctgccac
aggaaatctgtctactggcatgtgattggcatggggacaaccctgaggtgacctccatttctctgg
aggccacaccttctggtcaggaaccacagaccagccagcctggagatcagcccatcactctct
cactgcccagacctgctgatggacctcggacagtctctgctgttctgcccatacagctcccaccag
catgatggcatggaggcctatgtcaaggtggacagctgacctgaggagccacagctcaggatgaaga
acaatgaggagctgaggactatgatgatgacctgactgactctgagatggatgtggctcctgtga
tgatgacaacagcccatcctcattcagatcaggctctgtggccaagaacaccccagacctgggtg
cactacattgctgctgaggaggagactgggactatgcccactggtcctggccctgatgacagga
gctacaagagccagctacctcaacaatggccacagaggatggagcgaagtacaagaagtcaggtt
catggcctacctgatgaaacctccaagaccagggagggcattcagcatgagctggcatcctgggc
ccactcctgtatggggaggtgggggacacctgctcatcacttcaagaaccaggcctccaggccct
acaacatctaccacatggcatcactgatgtcaggccctgtacagccgaggctgccaagggggt
gaaacacctcaaggacttcccattctgctggggagatcttcaagtacaagtggaactgctactgtg
gaggatggaccaaccaaatctgaccccaggtgctcaccagatactactccagcttctggaacatgg
agagggacctggcctctggcctgatggcccaactgctcatctgctacaaggagtctgtggaccagag
gggaaaccagatcatgtctgacaagaggaaatgtgattctgttctctgtcttctgatgagaacaggagc
tggtacctgactgagaacattcagcgttctgcccaccctgctgggggtgagctggaggaccctg
agttccaggccagcaacatcatgacctccatcaatggctatgtgttgacagcctccagcttctgt
ctgctgcatgaggtggcctactggtacattcttctctattggggcccagactgacttcttctgtc
ttctctctggctacacctcaaacacaagatggtgtatgaggacacctgacctcttccattct
ctggggagactgtgttcatgagcatggagaacctggcctgtggattctgggatgccacaactctga
cttccgcaacagggcctgactgacctgctcctgctcctcctgctgacaagaacactgggactac
tatgaggacagctatgaggacatctctgctacctgctcagcaagaacaatgccattgagcccagga
gcttcagccagaatccacctgtcctgaaacgcccaccagaggagatcaccaggaccacctccagctc
tgaccaggaggatgactatgatgacaccttctgtggagatgaagaagaggactttgacatc
tatgacgaggagcagaccagaccagaggacttccagaagaagaccagggcactactcattgtctg
ctgtggagcgcctgtgggactatggcatgagctccagccccatgtcctcaggaacagggcccagctc
tggctctgtgccacagttcaagaagtggtcttccaagagtcaactgatggcagcttccaccagccc
ctgtacagaggggagctgaatgagcaacctggactcctggcccatacatcagggctgaggtggagg
acaacatcatggtgaccttccgcaaccaggcctccagggcctcagacttctcagactcctcatcag
ctatgagGaggaccagagggcaggggctgagcccagcaagaacttctgaaacccaatgaaaccaag
acctacttctggaagtccagaccacatggccccaccaggatgagttgactgcaaggcctggg

```

Фиг. 2A

cctacttctctgatgtggacctggagaaggatgtgactctggcctgatggcccaactcctggctc
ccacaccaaacacctgaacctgccccatggaaggcaagtactgtgaggagttggccctctctc
accatctttgatgaaaccaagagctggtaacttcaactgagaacatggagcgaactgagggccca
gcaacatcagatggaggaccccccttcaagagaactaccgcttccatgccaatcaatggctaca
catggacacctgacctgggcttgcattggcccaggaccagaggatcaggtggtaactgctttctatg
ggctccaatgagaacattcaactccatccacttctctgggcatgtcttcaactgtgcgcaagaaggag
agtacaagatggccctgtacaacctctaccctgggctctttgagactgtggagatgctgcccctca
agctggcatctggagggtggagtgccctcattggggagcaacctgcatgctggcatgagcaacctgtt
ctggcttacagcaacaagtgccagacccccctgggaatggcctctggccacatcagggactccaga
tcaactgacctggccagtatggccagtggcccccaagctggccaggtccactactctggatccat
caatgacctggagcaccagggccattcagctggatcaaatggagcctgctggccccatgatcatc
catggcatcaagccccagggggccaggcagaagtctccagcctgtacatcagccaagtccatca
tgtacagcctggatggcaagaatggcagacctacagaggcaactccactggaacactcatggtctt
ctttggcaatgtggacagctctggcatcaagcaacatcttcaaccccccaatcatcgccagatac
atcaggtgcaccccccaactacagcatccgcagcaccctcaggatggagctgatgggctgtgacc
tgaactcctgcagcatgcccctggcctggagagcaaggccatttctgatgccagatcactgctc
cagctacttcaacaacatgtttgccacctggagcccaagcaagccaggtgcacctccaggaagg
agcaatgctggaggccccaggtcaacaacccaagaggtgctgcaagtggaactccagaagacca
tgaaggtcactgggtgaccaccaggggtcaagagcctgctcaccagcatgtatgtgaaggagt
cctgatcagctccagccaggtggccaccagtgaccctctctccagaatggcaaggtcaaggtg
ttccagggcaaccaggacagcttccCctgtggtgaaagcctggacccccctcctgaccagat
acctgaggattccccccagagctgggtcccacagattgcccagaggatggaggtcctgggatgta
ggccccagacctgtactga (SEQ ID NO:1)

Фиг. 2В

CS04-FL-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDAR' FPPRVKSPFFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPMGLLGP TIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFPFGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVLDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFEDEKSWHSETKNLSMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC
HRKSVYWHVIGMCTTPEVHSIFLEGHTFLVRNRHQASLEISPIITFLTAQTLIMDLGQFLLFCHISSH
QHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTSEMDEVRFDDNSPFIQIRSVAKKHPKTF
VHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSYLNNQPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTRAIQHESGIL
GPLLYGEVGDLLIIFKNQASRPYNIYPHGI TDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPI LPGEIFKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLI CYKESVDQRGNQIMSDKRNVI LFSVFDENR
SWYLTENIQRFLENPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS IGAQTDFLS
VFFSGYTFKHKMVEEDTLTFPFGSETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVVSSCDKNTGD
YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEFRSFSQNPVLRKHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEFD
IYDEDENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSVPFKVVVFQEF TDGSDFTQ
PLYRGELEHGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLI SYEEDQRQCAEPRKNFVKPNET
KTYFWKVQHMMAPTKEDEFDC KAWAYFSDVDLEKDVHSGLICPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALF
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLS
MGSNENIHSIHPSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLEPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL
FLVYSNKQQTPLGMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI
IHGIKTQGARQKFSYSLYSQPIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSGKHNIFNPP IAR
YIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGME SKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQ
RSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTVGVTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVK
VFQGNQDSFTPVVNSLDPPLELTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:2)

Фиг. 3

CS04-HC-NA

```

gcc
accaggagat actacctggg ggotgtggag ctttcttggg actacatgca gctcagctg
ggggagctgc ctgtggatgc caggttccca cccagagtgc ccaaatcctt cccattcaac
acctctgtgg tctacaagaa gacctctttt gtggagttca ctgaccacct gttcaacatt
gccaacccca ggccacctg gatgggactc ctgggaccca ccattcaggc tgagggtgat
gacctgtgg tcatcaccct caagaacatg gcctcccacc ctgtgagcct gcatgctgtg
ggggtcagct actggaaggc ctctgagggg gctgagtatg atgaccagac ctcccagagg
gagaaggagg atgacaaaat gttccctggg ggccagccaca cctatgtgtg gcaggctctc
aaggagaatg gccccatggc ctctgaccga ctctgacctga cctactccta cctttctcat
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cctgtgtggt gtgcaggggag
ggctccctgg ccaaagagaa gaccagacc ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtc
tttggatgag gcaagagctg gcaactctgaa accaagaact ccctgatgca ggacagggat
gctgcctctg ccagggacct gcccagatg cacactgtga atggctatgt gaacaggaggc
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcattgtgat tggcatgggg
acaaccctg aggtgcactc cattttcctg gagggccaca ccttccctgt cagggaaccag
agacaggcca gctggagat cagccccatc accttctca ctgcccagac cctgctgatg
gacctcggac agttcctgct gttctgccac atcagctccc accagcatga tggcatggag
gcctatgtca aggtggacag ctgacctgag gagccacagc tcaggatgaa gaacaatgag
gaggctgagg actatgtgta tgacctgact gactctgaga tggatgtggt ccgctttgat
gatgacaaca gccatcctt caitcagatc aggtctgtgg ccaagaaaca ccccaagacc
tgggtgcact acattgtctg tgaggaggag gactgggact atgccccact ggtcctggcc
cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac ctcaacaatg gccccagag gattggaccg
aagtacaaga aagtcaggtt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac cagggaggcc
attcagcatg agtctggcat cctgggcccc ctctgtatg gggagggtgg ggacaccctg
ctcatctct tcaagaacca ggctccagg cctacaaca tetaccaca tggcatcact
gatgtcagc cctgtacag ccgcaggctg ccaaaagggg tgaaacacct caaggcttc
cccatctctg ctggggagat cttcaagtac aagtggactg tcactgtgga ggatgacca
accaaatctg accccaggtg cctcaccaga tactactcca gctttgtgaa catggagagg
gacctggcct ctggcctgat tggccccctg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag
aggggaaacc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag
aacaggagct ggtacctgac tgagaacatt cagcgtctcc tgccccacc tgcctgggtg
cagctggagg acctgagtt ccaggccagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg
tttgacagcc tccagctttc tgtctgctg catgagggtg cctactggta ctttcttct
attggggccc agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gctacacctt caaacacaag
atggtgatg aggaaccctt gacctcttc ccattctctg gggagactgt gttcatgagc
atggagaacc ctggcctgtg gattctggga tgccacaact ctgacttccg caacaggggc
atgactgccc tgcctcaaag ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac
agctatgagg acatctctgc ctacctgtc agcaagaaca atgcccattga gccccagg
(SEQ ID NO:3)

```

Фиг. 4

CS04-LC-NA

```

g agatcaccag gaccaccctc
cagcttgacc aggaggagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaagag
gactttgaca tctatgacga ggaagagaac cagagcccaa ggaacttcca gaagaagacc
aggaactact tcaattgctgc tgtggagcgc ctgtgggact atggcatgag ctccagcccc
catgtcctca ggaacagggc ccagtctggc tetgtgccac agttcaagaa agtggctctc
caagagtca ctgatggcag cttcaccag cccctgtaca gggggagct gaatgagcac
ctgggactcc tgggcccata catcaggget gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc
cgcaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tacagctccc tcatcageta tgaggaggac
cagaggcagg gggctgagcc acgcaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac
ttctggaaag tccagaccga catggcccc accaaggatg agtttgacty caaggcctgg
gcetaactct ctgatgtgga cctggagaa gattgtgcaet ctggcctgat tggccccctc
ctggtctgcc acaccaaac ctggaacct gcccatgaa ggcaagtgc tgtgcaaggag
ttgcccctct tcttcaacct ctttgatgaa accaagagct ggtacttca tgagaacatg
gagcgaact gcaggcccc atgcaacatt cagatggagg accccacctt caaagagaac
taccgcttcc atgccatcaa tggctacatc atggaacccc tgcctgggct tgtcatggcc
caggaaccaga ggatcaggty gtacctgct tctatgggct ccaatgagaa cttcactcc
atccactct ctgggcatgt cttcactgtg cgaagaagg aggagtacaa gatggccctg
tacaactct accctgggg ctgtgagact gtggagatgc tgcctccaa agctggcctc
tggagggty agtgcctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgagcac cctgttctg
gtctacagca acaagtgcca gacccccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tggccccca agctggccag gctccactac
ctggatcca tcaatgctg gagcaccag gagccattca gctggatcaa agtggacctg
ctggccccca tgatcatcca tggcatcaag acccaggggg ccaggcagaa gttctccagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggatg gcaagaatg gcagacctac
agaggcaact ccactggaac actcatggtc ttctttggca atgtggacag ctctggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc cccaatcatc gccagatata tcaggctgca ccccaccac
tacagcatcc gcaagcaccct caggatggag ctgatgggct gtagcctgaa ctctgcaagc
atgcccctg gcatggagag caaggccatt tetgatgccc agatcactgc ctccagctac
ttcacaaca tgtttgccac ctggagccca agcaaggcca ggotgcacct ccagggaaag
agcaatgct ggaggcccca ggtcaacaac ccaaaaggagt ggotgcaagt ggaactccag
aagaccatga aggtcactgg ggtgaccacc cagggggtca agagcctgct caccagcatg
tatgtgaaag agttcctgat cagctccagc caggatggcc accaagtgag cctcttctc
cagaatggca aggtcaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc tgtggtgaa
agcctggacc cccccctct gaccagatc ctgaggatc acccccagag ctgggtccc
cagattgccc tgaggatgga ggtcctggga tgtgaggccc aggacctgta c
(SEQ ID NO:4)

```

Фиг. 5

2521 tctgctggg gagatcttca agtacaagt gactgtcact gtggaggatg gaccaacca
2581 atctgacccc aggtgctcca ccagatacta ctccagcttt gtgaacatgg agagggacct
2641 ggctctggc ctgattggc caotgctcat ctgctacaag gactgtgtgg accagagggg
2701 aaaccagatc atgtctgaca agaggaatgt gattctgttc tctgtcttg atgagaacag
2761 gagctggtag ctgactgaga acattcagcg ctctcctgcc aacctcctgt ggtgtcagct
2821 ggaggacct gacttccagg ccagcaacat catgcaotcc atcaatggct atgtgtttga
2881 cagcctccag ctltctgtct gcctgcatga ggtggcctac tggtagatc tttctattgg
2941 ggcccagact gacttctctt ctgtctctct ctctgggtac acctcaaac acaagatggt
3001 gtatgaggac acctgaccc tcttccatt ctctggggag actgtgttca tgagcatgga
3061 gaacctggc ctgtggatc tgggatgcca caactctgac tccgcaaca gggcatgac
3121 tgcctgtctc aaagtctctt cctgtgacaa gaacctggg gactactatg aggacagcta
3181 tgaggacatc tctgctacc tgctcagcaa gaacaatgcc attgagccca ggagctcag
3241 ccagaatcca cctgtctgca aacgccacca gaggagatc accaggacca cctccagt
3301 tgaccaggag gagattgact atgatgacac cacttctgtg gagatgaaga aagaggactt
3361 tgacatctat gacgaggagc agaaccagag cccaaggagc tccagaaga agaccaggca
3421 ctactctatt gctgtgtgg agcgcctgtg gactatggc atgagctcca gccccatgt
3481 cctcaggaac agggccagt ctggctctgt gccacagttc aagaaagtgg tctccaaga
3541 gttcactgat ggcagcttca cccagccctt gtacagaggg gagctgaatg agcacctggg
3601 actcctgggc ccatacatca gggctgaggt ggaggacaac atcatggtga cctccgca
3661 ccaggcctcc aggcctaca gcttctacag ctccctcacc agctatgagg aggaccagag
3721 gcagggggct gagccacgca agaactttgt gaaacccaat gaaacccaaga cctactctg
3781 gaaagtccag caccacatgg cccccaccaa ggtatgagtt gactgcaagg cctgggctt
3841 ctctctgat gtggactgg agaaggatgt gcaactctggc ctgattggcc cactcctgt
3901 ctgcccacc aaacacctga accctgocca tggaaaggcaa gtgactgtgc aggagtgtg
3961 cctctctctc accatctttg atgaaaccaa gagctgtgac ttcactgaga acatggagcg
4021 caactgagc gcccacgca acattcagat ggaggacccc acctcaaaag agaactacc
4081 ctctcactcc atcaatggct acatcatgga caccctgctt gggctgttca tggcccagg
4141 ccagaggatc aggtgtgacc tcttctctat gggctccaat gagaacatc actccatcca
4201 ctctctggc catgtcttca ctgtgoccaa gaaggaggag tacaagatgg cctgtacaa
4261 cctctacct ggggtctttg agactgttga gatgctgccc tccaaagtgt gcatctggag
4321 ggtggagtgc ctcatgggg agcacctgca tctgtggcat gcacacctgt tctgtgtcta
4381 cagcaacaag tgccagacc cctggggaat ggcctctggc cacatcaggg actccagat
4441 cactgctctt ggccagtatg gccagtgggc ccccaagctg gccaggtctc actactctg
4501 atccatcaat gctggagca ccaaggagcc attcagctgg atcaaaagtgg acctgtgtg
4561 ccccatgac atccatggca tcaagaccca gggggcccagg cagaagtctc ccagctgta
4621 catcagccag tcatatca tgtaacagcct ggtggcagg aatggcaga cctacagagg
4681 caactcactt ggaacactca tggctctctt tggcaatgtg gacagctctg gcatcaagca
4741 caacatcttc aacccccaa tcatcgcagg atacatcagg ctgcacccca cccactacag
4801 catccgagc acctcagga tggagctgat gggctgtgac ctgaaactct gcagcatg
4861 cctgggcatg gagagcaagg ccatctctga tggccagatc actgctcca gctacttcc
4921 caacatggtt gcccactgga gcccagcctg cactccagg gaggagcaca
4981 tgctggagg cccacgttca acaacccaaa ggtgtgctg caggtggact tccagaagac

Фиг. 7В

5041 catgaaggtc actgggggta ccaccaggg ggtcaagagc ctgctcacc gcatgtatg
5101 gaaggagttc ctgatcagct ccagccagga tggccaccag tggacctct tctccagaa
5161 tggcaaggtc aaggtgttcc agggcaacca ggacagcttc acctctgtg tgaacagct
5221 ggaacccccc ctccagaca gatacctgag gattcaacccc cagagctggg tccaccagat
5281 tgcctgagg atggaggtcc tgggatgta gcccagagc ctgtactgat gacgagcgg
5341 cgtcttagt agcagtagc ataataaaag atctttatt tcatagatc tgtgtgttg
5401 tttttgtgt gtaattaag ctgcggaagg aacctcagt gatggagtg gccactctt
5461 ctctgctgc tcgctcgtc actgagccg ggcgaccaaa ggtgcccga cgcctggct
5521 ttgcccggc ggcctcagtg agcagcagag cgcgacagaga gggagtggc aagacgattt
5581 aaatgacaag ctltgctgaa tcatggtcat agctgttcc tgtgtgaaat tgttatccg
5641 tcaacatctc acacaacata cagccggaa gataaaagt taagacctg ggtgctaat
5701 gagttagctc actcacatta attggttgc gctcactgcc cgtctccag tccggaaacc
5761 tctgtgcca gctgcataa tgaatcggc aacgcgggg gagagcgtt ttgctattg
5821 ggcctctct cgttctctg ctactgact cgtgctctc ggtgtctg tctgcccag
5881 cgtatcagc tcaactcaag gcgtaatac ggttatccac agaactcagg gataaccag
5941 gaaagaacat gtgagcaaaa gcccagcaaa agcccaggaa ccgtaaaaag gccctgtg
6001 ttgcttttt ccataggctc cccccctg acgagcatca caaaaatcga cgtcaagt
6061 agaggtggcg aaccccagca gactataaa gataccaggg gtttccccg gaaagctccc
6121 tctgctgctc tctgttccg acctgcccg ttaccggata cctgcccct tttctcctt
6181 cgggaagcgt ggcctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttc ggtgagctg
6241 tctgctccaa gctggctgt gtgcacgaac cccccttca gccgaccgc tgccttat
6301 cggtaacta tctgtctgag tccaaccgg taagacacga ctatcgcca ctggcagcag
6361 ccactgttaa caggattagc agagcagagt atgtaggcg tctacagag tictgaaat
6421 ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgctc ctgctgaagc
6481 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct ctgtatccgg caaacaacc acctggtg
6541 cgggtgtttt tttgtttgc aagcagcaga ttacgcgag aaaaaagga tctcaagaag
6601 atccttctg ctlttctac ggtctgagc ctcaagtga cgaaaactc cgttaagga
6661 tttgtctat gagattatca aaaagatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatga
6721 gtttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggc tgacagttac caatgctta
6781 tcagtgagcc acctatctca gcgatctgtc tatlctgtc atccatagtt gctgactcc
6841 ccgtctgta gataactacg ataccggagg gcttaccatc tggcccagt gctgcaatga
6901 taccggaga cccacgctca cggctccag atttatcagc aataaacag ccagccggaa
6961 ggcggagcg cagaagtgt cctgcaactt tatccgctc catccagctc attaattgtt
7021 gccggaaagc tagaagtagt agttccagc ttaatagttt gcgcaactt gttgcaatg
7081 ctacaggcat cgtgtgtca cgtctgtct tggtagtgg ttcattcagc tccggttccc
7141 aacgatacaag gcgaattaca tgatcccca tgttgtgcaa aaaagcgtt agctcctctg
7201 gtccctcagat cgttctcaga agtaagtgt cgcaggtgt atcactcatg gttatggcag
7261 cactgcataa ttctcttact gtcattgcat ccgtaagatg ctlttctgt actggtgagt
7321 actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtc tgcggcagc gactgtctc tgcggcgtg
7381 caatacggga taataccgag ccacatagca gaactttaa agtctctac attggaac
7441 gttctctggc gcaaaaact tcaagatct taccgtgtt gagatccagt tctggtaac
7501 ccactctgac acccaactga tctcagcat ctlttacttt caccagcgt tctggtgag
7561 caaaaacagg agggcaaat gccgcaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgttga
7621 tactcatact ctctctttt caatattatt gaagcattta tcaaggttat tctctcatga
7681 cgggatacat atttgaatgt atttagaaa ataacaat aggggttccg ccgacattt
7741 cccgaaagt gccacctgac gctaaagaaa ccattattat catgacatta acctataaa
7801 atagcgtat cagcggccc tttctg (SEQ ID NO:8)

Фиг. 7С

CSO1m1-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTGCCACCAGGA
GATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGGCTGT
GGATGCCAGGTTCCCACCAGAGTGCCTCAAGTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAAGAAG
ACACTCTTTGTGGAATTCACCTGACCACCTGTTCACATTCGAAAACCCAGACCACCTGGATGGGAC
TCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTTCATCACCTCAAGAACATGGCATC
CCACCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACFGGAAAGCCTCTGAAGGGCTGAGTATGAT
GACCAGACATCCCAGAGAGAAAAGAGGATGACAAGGTGTCCCTGGGGGATCTCACACCTATGTGT
GGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGGATCTGACCCACTCTGGCTGACATCTCTACCTTTCT
TCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATGGGGCACTGGTGGTGCAGGGGAAGGA
TCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCCTGTTGTGTCTTTGATGAGG
GCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGTGCTCTGCCAGGGC
ATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGGCTGGACTCATTGGCTGCCAC
AGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATGGCATGGGGCAACCCCTGAAGTGCACCTCCATTTCTCTGG
AGGGACACACCTTCCGTGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACCTTCTCT
CACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTGGACAGTTCCTGGTCTGCTGCCACATCTCTTCCCACAG
CATGATGGCATGGGAGCCTATGTCAAGTGGACTCATGCCCTGAGGAAACACAGCTCAGGATGAAGA
ACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCTCAGATTTGA
TGATGACAACCTCTCCATCTCTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAACACCCCAAGACATGGGTG
CACTACATTTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCTGGCCCTGATGACAGGA
GCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAAAGAATTGGAAGAAAGTACAAGAAAGTCAAGATT
CATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGGAAGCCATTGAGATGAGTCTGGCATTCTGGGA
CCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCTCTCAAGAACCAGGCTCCAGGGCCCT
ACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCCAGGCCCTGTACAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGT
GAACACCTCAAGGACTTCCCATTCTGCCCTGGAGAGATCTCAAGTACAAGTGGACTGTCATCTGTG
GAGGATGGACCAAAAGTCTGACCCAGGTGCCCTACCAGATACTACTCTCTTTTGTGAACATGG
AGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTTGGACACTGCTCATCTGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAG
AGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTTCTGTTCTCTGCTTTGATGAGAACAGATCA
TGATGACTGACTGAGAACATTCASAGATTCCTGCCAACCCTGCTGGGGTGCACCTGGAAGACCTTG
AGTTCAGGCAAGCAACATTCAGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGT
CTGCCCTGATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTCTTATTTGGGGCACAACCTGACTCTCTTCTGTCT
TTCTTCTGGATACACCTTCAAGCACAGATGGTGTATGAGGACACCTGACACCTTCTCCATTCTCT
CTGGGAAACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCTGGACTGTGGATTTCTGGGATGCCACAACCTGTA
CTTCAGAAAACAGGGGATGACTGCACTGCTCAAAGTCTCTCTCTGTGACAAAGCACTGGGGACTAC
TATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCCTACCTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCAGAA
GCTTCTCTCAGAAATCCACCTGTCTGAGAGACACCCAGAGAGAGATCACAGGACACCCCTCCAGTC
TGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCAATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATC
TATGATGAGGACAGAAACCAAGTCTCAAGATCATTCAGAAAGAAAGCAAGACACTACTTCATTTGCTG
CTGTGGAAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTCTCTCCCTCCCTCTGCTCAGGAACAGGGCACAGTCT
TGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTCTACTGATGGCTCATTCACCCAGCCC
CTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCACCTGGGACTCTGGGACCATACATCAGGGCTCAGGTGGAAAG
ACAACATCATGGTGCATTCAGAAACCCAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTCTCCATCATCAG
CTATGAGGAAGACAGAGACAGGGGCTGAGCCAGAAAGAACTTTGTCAAAACCAATGAACCACAG
ACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCATGTCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAGGGCTGGG

Фиг. 8А

CATACTTCTGTGATGTGGACCTGGAGAAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATGGCCCACTCCTGGTCTG
CCACACCAACACCTGAACCTGACATGGGAAAGCAAGTACTGTGCAGGAGTTTGCCTCTTCTCTC
ACCATCTTTGATGAAACCAAGTCAATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCAAT
GGAAACATTCAGATGGAAAGACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCATGGCATCAATGGCTACAT
CATGACACCCCTGCCTGGGCTTGTTCATGGCAGGACAGAGAAATCAGATGGTACTGCTTCTATG
GGATCCAAATGAGAACATTCACATCCACTTCTCTGGGCACTCTCACTGTGAGAAAGAAAGGAGG
AATACAAGATGGCCTGTACAACCTTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAA
AGCTGGCATCTGGAGGGTGGAAATGCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTTGTCT
CTGGTCTACAGCAACAAAGTGCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGA
TCATGCTCTGTGCCAGTATGGCCAGTGGGACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCAT
CAATGCATGGTCAACCAAGGACCAATCTCTTGGATCAAGGTGGACTGCTGGCACCATGATCATF
CATGGCATCAAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTTATCATCA
TGACTCTCTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCATGGCACCCCTCATGGTCTT
CTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCTTCCATCATTTGCCAGATAC
ATCAGGCTGCACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGACTGATGGGATGTGACC
TGAACCTCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATC
CTTTACTTCAACCAACATGTTGCCACCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGAAGA
AGCAATGCCTGGAGACCCAGGTCAACCAACCAAGGAAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAAGCAA
TGAAAGTCACTGGGGTGAACAACCCAGGGGTCAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGATTT
CCTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACCCAGTGGACACTCTCTTCCAGAAATGGCAAAGTCAAGGTG
TTCAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACTTGTGTGAACCTCACTGGACCCCTCTCTGACAAAGAT
ACCTGAGAAATCACCCCACTTGGGTCCACAGATTCCTGAGAAATGGAAATGCTGGGATGTGA
GCCACAAGACTGTACTGA (SEQ ID NO:49)

Фиг. 8В

CS04A(760-1667) - CS04-SC1-NA

ATGCAGATTGAGTGTGACACCTGCTTCTTCTGCTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCTGCCACAGGAGATAC
TACCTGGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCGAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCTGTGGATGCCAGG
TCCCACCCAGAGTGGCCAAATCTTCCATTCACAGCCTCTGTGGTCTACAGAAGAGCCCTTTTGTGGAG
TTCACTGACCCCTGTTCACATTTGCCAAACCCAGGCCACCCCTGGATGGGACTTCTGGGACCCACATTCAG
GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTTCATCACCCCTCAAGAACATGGCCCTCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTG
GGGCTCAGCTACTGGAAGCCCTCTGAGGGGCTGAGTATGATGACCAACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGGAT
GACAAAGTGTTCCTGGGGGAGCCACACCTATGCTGGCAGTCTCAAGGAGATGGCCCCATGGCCCTT
GAGCCACTCTGCTGACCTACTCTACCTTTCATGTTGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGAT
GGGGCCCTGCTGCTGCTGAGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAAGTTCATTCTC
CTGTTTGGCTGCTTGTGATGAGGGCAAGAGCTGGCCTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGAGGAGCAGGGAT
GCTGCTCTGCCAGGGCCCTGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTAACAGGAGCCCTGCCCTGGACTC
ATTTGGCTGCCACAGAAATCTGCTACTGGCATGTGATTTGGCATGGGGACAAACCCCTGAGGTGCATCCATTT
TTCTGGAGGGCCACACCTTCTTGGTCAAGAACCCAGAGACAGGGCCAGCCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTC
CTCACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATTCAGCTCCACACAGCAT
GATGGCATGGAGCCCTATGTCAGAGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCACAGCTCAGGATGAAGAACATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTTGCTCCGTTTGTATGATGACAACAGC
CCATCCTTCAITTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAACACCCCAAGACCTGGTGCATACATTTGCTGTGAG
GAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGCTCTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAC
AATGGCCACAGAGGATTTGAGCCAAATGACAAAGATTCAGGTTCAATGGCTGACATGATGAAACCTTCAG
ACCAGGGAGGCCATTCAGCATGAGTCTGGCATCTGGGCCCTCTCTGATGGGGAGGTGGGGACACCCCTG
CTCATCATCTTCAAGAACAGGGCCCTCCAGGCCCTACAAACATTTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCC
CTGTACAGCCGACAGGCTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATCTTGGCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAAGTGGACTGTCACTGTTGGAGGATGGACCAACAAATCTGACCCAGGTGCCCTCACAGATACAC
TCCACCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTTGGCTGATTTGGCCACTGCTCAITCTGCTACAAGGAG
TCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGCTGACAAGAGGAATGATTTCTGTTCTCTGCTTTGATGAG
AACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCCCTTCCCTGCCAACCCCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGAC
CCTGAGTTCAGGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTTGTTGACAGCCCTCCAGCTTTCTGTC
TGGCTGATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTTCTATTTGGGGCCAGACTGACTTCCCTTTCTGCTCTCTC
TCTGGCTACACCTTCAAACAAAGATGGTGTATGAGGACACCCCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACT
GTGTTATGAGCATGGAGAACCCCTGGCCCTGAGGATTTGGGATGCCAACACTGACTTCCGCAACAGGGGC
ATGACTGCCCTGCTCAAAGTCTCCCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGAC
ATCTCTGCCCTACTGCTCAGCAAGAACATGCCATTTGAGCCAGGAGATCACCAGGACACCCCTCCAGTCT
GACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTTCTGTGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGAC
GAGGACAGAACCCAGGCCCAAGGAGCTTCCAGAGAGAGACAGGCACTACTTCAATGCTGCTGTGGAGCC
CTGTGGACTATGGCATGAGCTCCAGCCCCCATGCTCCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAG
TTCAGAAAGTGGTCTTCCAAAGAGTTCATGATGGCAGCTTCCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAAT
GAGCACTGGGACTCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACTCATGTTGACTTCCGCAAC
CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATAGCTATGAGGAGGACAGAGGCAAGGGGCTGAG
CCACCCAAAGAACTTTGTGAACCCATGAAACCAAGACCTACTTCTGAAAGTCCAGCACCACATGGCCCC

Фиг. 9А

ACCAAGGATGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGCCCTACTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACCTT
GGCCCTGATTTGGCCACTCTTGGTCTGCCACACCAACCCCTGAAACCCCTGCCATGGAAGGCAAGTACTGTG
CAGGGTTTCCCTCTCTTCCACCTCTTTGATGAAACCAAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATCGAGGCC
AARTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGACCCACCTTCAAAGAGAATACCGCTTCCATGCCATC
AATGGCTACATCATGGACCCCTGCTGGCTTGTCTATGGCCAGGACAGAGGATCAGTGGTACTGCTT
TCTATGGGCTCCAAATGAGAACATTCATCTCATCCACTCTCTGGCATGCTTCACTGTGGCCAAAGAGGAG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACTCTACCCCTGGGTCCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCAAAGCT
GCCATCTGAGGGCTGGAGTCCCTCATTTGGGACCACTGCACTGCTGGCATGAGCACCTGCTTCTGCTTAC
AGCAACAAGTGCAGACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTTGGATCCATCAATGCTGGAGCACCAG
GAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAGGGGCC
AGGCAAGTCTTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTCACTCATGATACAGCTGGATGCCAAGAAATGGCAC
ACCTACAGAGGCACTCCACTGGAACACTCATGCTCTCTTTGGCAATGTGGACAGCTTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCAATCATGCGCAGATACATCAGGCTGCACCCACCCACTACAGCATCCGACAGCACC
CTCAGGATGGAGCTGATGGCTGTGACTGAACTCTGACATGCCCTTGGCATGAGAGCAAGGCCATTT
TCTGATGCCAGCATCACTGCTCCAGCTACTTCCAAACATGTTTGGACCTGGAGCCCAAGCAGGGGCC
CTGCACCTCCAGGGAGGAGCAATGCTGGAGGCCCAAGCTCAACACCCAAAGGAGTGGCTCGAGCTGGAC
TTCAGAAAGACCATGAGGTCACTGGGCTGACCAACCCAGGGGCTCAAGAGCCCTGCTCACAGCATGATG
AAGGAGTCTCTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACAGTGGACCCCTCTTCTCCAGAAATGGCAAGSTCAG
GTGTTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGTTGGTGAACAGCTGGACCCCCCTCTCTGACAGATAC
CTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGTCCCTGGGATGTGAGGGCCAG
GACCTGACTGA (SEQ ID NO: 9)

Фиг. 9В

CS04A(760-1667) - CS04-SC1-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRPVPSFPFNTSVVYKK
TLFVEFTDHLFNI AKRPPPMGLLGP TIQAQVYDVTVI TLKNMASHFVSLHAVGVSYWKASEGAEYD
DQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREG
SLAKEKTQTLHKFILLFAVFEDEKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPLIGCH
RKSVMYVHVMGTTPEVHSIFLEHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSHQ
HDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEAEYD DDLT DSEMDVVRFD D D D N S P S F I Q I R S V A K K H P K T W
HYIAAEEEDWDYAPLVLPADDRSYKSYLNNQPQRIGRYKVRFMAYTDETFKTRAIQHEISGLIG
PLLYGEVGD TLLII PKNQASRPYNIYPHGI TDVRFYSRRLEKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTV
EDGPTKSDPRCLTRYSS FVNMERDLASGLIGPLLLICYRESVDQRGNQIMS D K R N V I L F S V F D E N R S
WYLTENIQRF L P N P A G V Q L E D P E F Q A S N I M H S I N G V F P D S L Q L S V C L H E V A Y W Y I L S I G A Q T D F L S V
F F S G Y T F K H K M V Y E D T L F P F S G E T V F M S M E N P L W I L G C H N S D F R N R G M T A L L K V S S C D K N T G D Y
Y E D S Y E D I S A Y L L S K N N A I E P R E I T R T L Q S D Q E E I D Y D D T I S V E M K K E D F D I Y D E D E N Q S P R S F Q K
K T R H Y F I A A V E R L W D Y G M S S S P H V L R N R A Q S G S V P Q F K K V F Q E F T D G S F T Q P L Y R G E L N E H L G L L G
P Y I R A E V E D N I M V T F R N Q A S R P Y S F X S S L I S Y E E D Q R G A E P R K N F V K P N E T K T Y F W K V Q H H M A P T K
D E F D C K A W A Y F S D V D L E K D V H S G L I G P L L V C H T N T L N P A H G R Q V T V Q E F A L F F T I F D E T K S W Y F T E N
M E R N C R A P C N I Q M E D P T F K E N Y R F H A I N G Y I M D T L P G L V M A Q D Q R I R W Y L L S M G S N E N I H S I H F S G H
V F T R K K E E Y K M A L Y N L Y P G V F T E M L E P S K A G I W R V E C L I G E H L H A G M S T L F V Y S N K C Q T P L G M A
S G H I R D F Q I T A S G Y G W A P K L A R L H Y S G S I N A W S T K E P F S W I K V D L L A P M I H G I K T Q G A R Q K P S S
L Y I S Q F I I M Y S L D G K K W Q T Y R G N S T G T L M V F P G N V D S S G I K H N I F N P P I L A R Y I R L H P T H Y S I R S T L
R M E L M G C D L N S C M P L G M E S K A I S D A Q I T A S S Y P T M F A T W S P S K A R L H L Q R S N A W R P Q V N N P K E W
L Q V D P Q K T M K V T G V T T Q G V K S L L T S M Y V K E F L I S S S Q D G H W T L F F Q N G K V V F Q G N Q D S F T P V V N S
L D P P L L T R Y L R I H P Q S W V H Q I A L R M E V L G C E A Q D L Y (SEQ ID NO: 10)

Фиг. 10

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCTT
GTGGATGCCAGGTTCCACCCAGAGTGCACAAATCCTTCCCATCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCTGGGACCCACCTTTCAGGCTGAGGTGATGACACTGTGGTCAACCTCAAGAACATG
GCCTCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTGAGTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCAGAGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGGGACGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTTCTCAAGGAGAATGCCCCATGGCCCTGACCCACTCTGCTGACCTACCTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTCTGTC
TTTGTATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCTGGSCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTC TACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTCTGAGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTCACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCACCCAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGTTCGCTTTGATGATGACAAACAGCCATCCTTCAATCAGATCAGGTTCTGTGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAGAGCCAGTACCTCAACAAATGGCCACAGAGGATTTGGAGCC
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTCATGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGGAGGACTTTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCACTCCTGTATGGGAGGTGGGGACACCCCTGCTCATCATCTTC
ARGAACAGGCCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGGCCCTGTAC
AGCCGAGGCTGCCAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTTGCCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGAGCTGGCCCTGTCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGAGGACTCTGTGGACAGAGGGGAACACAGATCATGCTGACAAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCTGCCCAAC
CCTGCTGGGTGACGCTGGAGGACCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGATGAGGTGGCTACTGTTGATCATTTCTTCT
ATTGGGGCCAGACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTGCTGCTACACCTTCAAAACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCCTGACCCCTTCCCATTTCTGGGGAGACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTTCTGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAAGACTGGGGACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATGAGCCAGGAGCTTACGCCAGAATTCAGACACCCCAAGCACC
AGGGAGATCACCCAGGACACCCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT
GTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGGAGCTTC

Фиг. 11А

CAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATGAGCTCC
AGCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAAGATTTCACTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAAATGAGCACCTGGGA
CTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAAACATCAATGAGTTCCTCCGCAACCCAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCCAGAGCCAGGGGGCTGAG
CCACCGAAGAACTTTGTGAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCCATG
GCCCCACCAAGGATGAGTTTGAAGTCAAGGCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAG
GATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCCCTGAACCTTGGCCAT
GGAAGGCAAGTGAAGTGTGAGGAGTTTGGCCCTTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGG
TACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGAGGGCCCAATGCAACATTCAGATGGAGGACCCACCC
TTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCCTGGCTTGTG
ATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATTCACCTCC
ATCCACTTCTTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAAGGAGGATCAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCTTGGGCTTTTGAAGCTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCCCTCATTTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTCTTGGTCTACAGCAACAAGTGC
CAGACCCCCCTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGGCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTTGGATCCATCAATGCCTGGAGCACAAG
GAGCCATTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAG
GGGGCAGGCAGAAGTTCTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTCATCATGACAGCTGGATGGC
AAGAAATGGCAGACTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATGCCAGATACATCAGGCTGCACCC
ACCCACTACAGCATCCGACACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCCTGCAGC
ATGCCCTTGGGATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCAGCTACTTCAAC
AACATGTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCTGAG
AGGCCCAAGTCAACCAACCAAGGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTCACT
GGGGTGACCACCCAGGGGTCAAGAGCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTGATCAGC
TCCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTCCAGGGC
AACAGGACAGCTTCAACCCCTTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCCTGACCAGATACCTGAGG
ATTCACCCCAAGGCTGGTCCACAGATGGCCCTGAGGATGGAGTCTTGGGATGTGAGGCCAG
GACCTGACTGA (SEQ ID NO:11)

Фиг. 11В

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-AA

MQIELSTCCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELFVDARFFPRVPKSPFNTSVVYKTLFVEF
 TDHLENIAPRPPMGLLGPPIQAEVYDVTVVITLKNMASHFVSLHAVGVSYWKASEGARYDDQTSQREKEDDK
 VFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLITYSYLSHVLDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKQTTLHKFILLFA
 VFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTEPVHISIFLEG
 HTFLVRNHRQASLEISFITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCEPEBPQLRMKNNEEAEDY
 DDDLTDEMDVVRFDDNSPFSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEDWDYAPLVLAPDDRYSKQYLNNQPQR I
 GRKYKVRFMAYTDETFKTRFAIQHESGILGPLYGVEGDTLLIIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLP
 KGVKHLKDFPILPGEIFKPKWTVVEVDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMERDLASGLIGPLLIYKESVDQRGNQ
 IMSDKRNVILFSVDENRSWYLTENIQRFLEPNAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWY
 ILSIGAQTDFLSVFFSGYTFRHKMVEYEDTLTLPFSGETVFMMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKRVSSC
 DKNTGDYEDSYEDI SAYLLSKGNNAIEPRSFQNSRHFSTREITRRTTQSDQEBIDYDDTI SVEMKKEDFDIY
 DEDENQSPRSPQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRRAQSGSVQPKKVVFEFTDGSFTQPLRYGELN
 EHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEBEDQRQGAEPKNEFVKPNETKTYFWKVQHMMAPT
 KDEFDCKAWAYESDVLDEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVEFALFTTIFDETKSWYFTEMERNR
 RAPCNIQMEDPTFKENYRFAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYK
 MALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCCQPLGMAAGHIRDFQITASGGYQG
 WAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHIGIKTQGARQKFSLSLYISQFTIMYSLDGGKWKQTYRGN
 STGTLMVFFGNVDSGGIKHNI FNPEIIARYIRLHFTHYSIRSTLRMELMGCCLNSCSMPLGMESKASDAQIT
 ASSYFNMFATWSPSKARLHLQGRSNARFPQVNNPKWELQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLTSMYVKEFLISS
 SQDGHQWTLFFQNGKVKVQGNQDSFTFVNSLDPPLLTRYLRIRHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY
 (SEQ ID NO:12)

Фиг. 12

NG1: V S N N V S N N A T N N A T N (SEQ ID NO:51)
 GTG AGC AAC AAT GTG AGC AAC AAT GCC ACC AAT AAT GCT ACC AAC (SEQ ID NO:50)

NG4: V S N N A T N N V S N (SEQ ID NO:53)
 GTG AGC AAC AAT GCC ACC AAC AAT GTG AGC AAC (SEQ ID NO:52)

NG5: V S N N A T N (SEQ ID NO:55)
 GTG AGC AAT AAT GCC ACC AAC (SEQ ID NO:54)

NG6: V S N N (SEQ ID NO:57)
 GTG AGC AAT AAT (SEQ ID NO:56)

NG9: R S L (SEQ ID NO:59)
 AGG AGC CTG (SEQ ID NO:58)

NG10: A T N V S N N S A T S A D S A V S (SEQ ID NO:61)
 GCC ACT AAT GTG TCT AAC AAC TCT GCT ACC TCT GCT GAC TCT GCT GTG AGC (SEQ ID NO:60)

NG16: A T N Y V N R S L (SEQ ID NO:63)
 GCC ACC AAC TAT GTG AAC AGG AGC CTG (SEQ ID NO:62)

Фиг. 13A

NG17: A T N Y V N R S L S A T S A D S A V S Q N (SEQ ID NO:65)
 GCC ACC AAC TAT GTG AAC AGG AGC CTG TCT GCC ACC TCT GCT GAC TCT GCT GTG AGC CAG AAT (SEQ ID NO:64)

NG18: V S N N V S N A V S A V S A (SEQ ID NO:67)
 GTG AGC AAC AAT GTG AGC AAT GCT GTG TCT GCT GTG TCT GCT (SEQ ID NO:66)

NG19: I T V A S A T S N I T V A S A D (SEQ ID NO:69)
 ATC ACT GTG GCC TCT GCC ACC TCT AAC ATC ACT GTG GCC TCT GCT GAC (SEQ ID NO:68)

NG20: I T V T N I T V T A (SEQ ID NO:71)
 ATC ACT GTG ACC AAC ATC ACT GTG ACT GCC (SEQ ID NO:70)

NG21: Q T V T N I T V T A (SEQ ID NO:73)
 CAG ACT GTG ACC AAC ATC ACT GTG ACT GCC (SEQ ID NO:72)

NGV: A T N V S N N S N T S N D S N V S (SEQ ID NO:75)
 GCC ACT AAT GTG TCT AAC AAC AGC AAC ACC AGC AAT GAC AGC AAT GTG TCT (SEQ ID NO:74)

Фиг. 13B

* Предсказание N-опосредованных сайтов гликозилирования в 1-й последовательности

Название: **CSG_HUMAN** Длина: 403

(Последовательность)

Сиквоны Asp-Хаа-Ser/Thr (включая Asp-Pro-Ser/Thr) показаны Синим
 Аспарагины, которые, согласно предсказанию, N-гликозилированы показаны красным
 Обратите внимание, что не все сиквоны, согласно предсказанию, гликозилированы

```

MKPLLYTCLLNLPTSCQMTVQMDYFAAYVSSSSRRGLASMTDFAFSLYKDLVALSPKDHIFISFVSIEMALANLSLG 80
YQNTAAQLLQQLQFNLTREKTELEHQDFHLSGLFARSDTSLRHTMKALELQGLLELLEFSAIIRKYYDSEVLANIP 160
QWATASRQINSYVGGTYKQIVDFSGLDSPALLVWNYFFKDTWYQDFDLASTKSEKNTYDDETTVYKVPKQLQSTI 240
SYLDDSLFQDLVYKQVYVDFVFFLFDKQDQWVYLAALSRPTIHHSAKLTSGQVYLYFFPTFISQVYDLDPLDQK 320
LADLPTQDARFTRITDQQLKSKVYKAVLQLNKKETVDTAGSTQVTLNLYSRPILIRFQDFIIMFQDPTWSSLFLAR 400
MSEYV
    
```

(Обозначения)

'N' – предсказанный сайт N-гликозилирования

'n' – Asp с положительной оценкой, но не встречающийся среди сиквонов Asp-Хаа-Ser/Thr

```

.....N..... 80
.....N..... 160
.....N..... 240
.....N..... 320
.....N..... 400
    
```

(Пороговое значение = 0.5)

| Название последовательности | Позиция | Потенциал | Общая оценка | Результат N-гликозилирования |
|-----------------------------|----------|-----------|--------------|---|
| CSG_HUMAN | 31 NMSN | 0.7166 | {9/9} | ++ <--- Предсказан как N-Гликозилированный {**} |
| CSG_HUMAN | 98 NLTE | 0.6396 | {8/9} | + <--- Предсказан как N-Гликозилированный {**} |
| CSG_HUMAN | 176 NKTQ | 0.3941 | {7/9} | - <--- Отрицательный сайт |
| CSG_HUMAN | 260 NQTV | 0.7400 | {8/9} | ++ |
| CSG_HUMAN | 330 NPSR | 0.4223 | {7/9} | - См. ниже для дополнительной информации |
| CSG_HUMAN | 369 NLYS | 0.6684 | {8/9} | ++ |

Фиг. 14

Название: Последовательность Длина: 41

LSKNNAIIEPRSFQ^NAT^NNVSN^NNSN^NTSN^DSN^VSP^PVLK^RH^RQ^R

. N . N

(Пороговое значение = 0.5)

| Название последовательности | Позиция | Потенциал | Общая оценка | Результат N-гликозилирования |
|-----------------------------|---------|-----------|--------------|------------------------------|
| Последовательность | 15 NATN | 0.6224 | (8/9) | + |
| Последовательность | 18 NVSN | 0.6453 | (9/9) | ++ |
| Последовательность | 21 NNSN | 0.4158 | (8/9) | - |
| Последовательность | 24 NTSN | 0.4158 | (8/9) | - |
| Последовательность | 27 NDSN | 0.3619 | (8/9) | - |
| Последовательность | 30 NVSP | 0.1149 | (9/9) | --- |

Фиг. 15

CS01-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACTTCTTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCT
GTGGATTGCCAGGTTCACCACCAGAGTGGCCAAAGTCTTCCCATTAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAAATCACTGACCACCTGTTCACATGCAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCACCATTCCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCAACCCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCTGTGTCTGTGCATGCTGTGGAGTCTCATACTGGAAAGCCCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCCAAGGAGAATGGACCCATGGCATGTGACCACCTGTGCCTGACATACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCAGTGTGGTGTGC
AGGGAAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCCTGTTTGTCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGACACACCTTCTGGTTCAGGAACACAGACAAAGCCCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCCTTCCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTGGACAGTTCCTGCTGTCTTGCACAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACATACATGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACCTGGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAAAGAAATTTGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCCTACACTGATGAAACCTTCAAGCAAGAGAGAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACCTCTGTATGGGAAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATCTTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCCCTACCCAGA
TACTACTCCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCACCTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGCTGACAAGAGAAAATGTGATTTCTG
TCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTTGCCTAAC
CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACTCTTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGATGAGGTGGCCCTACTGGTACATCTTTCT
ATTTGGGGCACAACTGACTTCCCTTCTGTCTTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGATGGT
TATGAGGACACCTGACACTCTCCCATCTCTGGGAAACTGTGTTCAATGAGCATGGGAACCCCT
GGACTGTGGATTTGGGATGCCACAACCTGACTTCAGAAAACAGGGGAATGACTGCATGCTCAAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTTGAGCCCAAGAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCTGAAAGAGA
CACACAGAGAGATCACCCAGGACAACCCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTCTTGTGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAAGA
TCATTTCCAGAAAGACAAGACACTACTTCAATGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCTCCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGGACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGT
GTCTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCAC

Фиг. 16А

CTGGGACTCCTGGGACCATAACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTACATTCAGA AAC
CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGG
GCTTGAGCCAAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCACCAGGATGAGTTTGAAGTGCACAGGCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACTCTGGCTGATTTGGCCACTCTCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAACCCCT
GCACATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGCAAGGAGTTTGGCCCTTCTTCAACCATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGTACATCATGGACACCCCTGCCCTGGG
CTTGTGATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTCTATGGGATCCAATGAGAACATTC
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTTACCCCTGGGCTCTTGTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAAATGCCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCCTGTTCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCCCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCCCTGGG
CAGTATGGCCAGTGGGACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACACATCTTCAACCCCTCCATCATGGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGGCACCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGAAAT
GCCTGGAGACCCAGGTCAACACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAAGACAATGAAA
GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCAACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCTCTTCCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTCT
CAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTGAGACCCCTCCCTCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCAAGTCTTGGTCCACCAGATTCGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:13)

Фиг. 16В

CS08-FL-NA

ATGCAGATCGAACTGAGCACTTGCTTCTTCCTGTGTCTCCTGCGCTTTTGCTTCTCCGCCACAAGG
 AGATACTATCTCGTGGCCGTGGAGCTCAGCTGGGACTACATGCAGAGCGACTTGGGTGAAGTGCCT
 GTGGACGCCAGGTTTCCACCCCGCTGCCAAGAGTTTCCCGTTCAACACCAGTGTGTGTACAAG
 AAAACCCCTCTTCGTGGAAATCACCGACCCCTGTTCACATCGCCAAACCCGCGCCCTCCCTGGATG
 GGGCTGCTCGGCCCGAGATCCAGGCTGAGGTTATGACACGGTGGTGTATACCTCAAGAACATG
 GCTAGCCACCCGGTGAACCTGCACGCCGTGGGCTGTCTATTTGAAAGCTCCGAGGGTGGCGAG
 TACGATGACCAGACTTCACAGCGGGAGAAGGAAGACGACAAAGTGTCCCGGGGGTTCCACACC
 TATGTCTGGCAGGTCCTGAAGGAGAATGGTCTATGGCTCCGACCCATTGTGCTCACCTACTCT
 TACC2AAGCCATGTGGATCTCGTCAAGGACCTGAAGTCCGGGGCTGATCGGGCCCTGCTCGTGTGC
 CGGGAGGGCTCACTGGCCAAGGAGAAGACCCAAACTTGCACAAAGTTCATCCTGCTGTTCGCGGTA
 TTCGACGAGGGGAAGTCTTGGCACTCCGAGACCAAGAACAGCTGATCGAGGACCCGGACCGAGCC
 TCGGCCCGTGCCTGGCCAAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTTAACAGGAGCCTACCCGGCCCTG
 ATCGGCTGCCACCGCAAATCGGTCTACTGGCATGTGATCGGAATGGGCACAACCCCGAGGTCCAC
 AGTATCTTCC2CGAGGGCCACACTTCC2TGGTCCGGAAFCACCGCCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
 CCCATAACCTTTC2GACGGCCGACAGCTTACTCATGGATCTCGGCCAGTTCCTCCTGTCTGCCAC
 ATTTCCGTC2CCACAGCACGATGGGATGGAAAGCATATGTGAAAGTGGACTCCTGCCCGGAGAAACCC
 CAGCTTAGGATGAAGAACAATGAGGAGCCGAGGACTACGACGATGACCTTACCGATTCAGAAATG
 GACGTAGTACGCTTTGACGACGACAACCTCCATCCTTCATACAGATTCCGTC2CGTCCGCAAGAAG
 CACCCTAAGACTTGGGTGCAC2TACATCGCGGCCAGGAGGAGGACTGGGATATGCTCCCTCGGTG
 CTGGCCCGGACGACCCGACTCAAGAGCCAGTACCTGAATAACGGGCC2CCAGCGCATCGGCCGG
 AAGTACAAGAAGTGGGTTTATGGCTTACACGGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCTATCCAG
 CATGAGAGCGGCATCTTGGGGCCCTCCTGTACGGCGAAGTTGGAGACACACTGCTGATCATCTTC
 AAGAACCAGGGGAGCAGGCCCTACAACATCTACCC2CAGCGCATTACCGATGTCCGGCCGTTTAC
 AGCCGACGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTTCGATCCTGCCGGCCGAGATCTTC
 AAGTACAAGTGGACTGTGACCGTGGAGGATGGGCCGACCAAGAGCGATCCCGCCTGCTGACCCGT
 TACTACTCCAGCTTTGTCAATATGGAGCGGACCTCGCTAGCGGCTTGATTTGGCCCTCTGCTGATC
 TGCTACAAGGAGTCCGTGGACCAGAGGGGAATCAGATCATGATGACAGAGGAAACGTTGATCCTG
 TTCTCCGTGTTTCGACGAAAACCCGACGCTGGTATCTCACCGAGAATATCCAGCGCTTCTGCCCAAC
 CGGGCCGCTGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTTCAGGCCAGCAACATCATGCATTCATCAAGCGGA
 TATGTGTTGATTTCCCTGCAGCTCTCAGTGTGTCTGCACGAGGTCGCTACTGGTATATCCTCAGC
 ATTTGGGGCACAGACCGACTTCC2TGAGCGTGTCTTCTCCGGGTA2TACCTTCAAGCAAGATGGTG
 TACGAGGATACCTTGACCTGTTC2CTT2AGCGGCGAAACCGTGT2TATGTCTATGGAGAACCC
 GGGCTCTGGATCCTTGGCTGCCATAACTCCGACTTCCGCAACCCGGAATGACCCGCTCCTGAAA
 GTGTCGATTTGTGACAAGAACACCCGCGACTATTACGAGGACAGTTACGAGGACATCTTCGCGTAC
 CTCTT2AGCAAGAA2TACGCCATCGAGCCAAAGATCCTT2CAGCCAGAACCC2CAGTGTGAAGAGG
 CATCAGCGGGAGATCACCCGACGACCC2TGCAGTCCGATCAGGAGGAGATGATTACGACGACAGC
 ATCAGTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCCACATCTACGACGAAGATGAAAACCACTCCCTCCGG
 TCTTCCAAAAGAAGACCCGGCACTACTT2CATCGCCGCTGTGGAACGCTGTGGACTATGGAAATG

Фиг. 17A

TCCTTAGCCCTCACGTTT2GAGGAACCGGCCAGTCCGGCCAGCGTCC2CAGTTCAAGAAAAGTG
 GTGTTCCAGGAGTTCACCCGACGGCTCCTTCA2CCAGCCACTTACCCGGGCGAGCTCAATGAACAT
 CTGGCCCTGCTGGGACCTTACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACATTCGGAAT
 CAGGCCAGCAGACCATACAGTTC2TACAGTTCAC2TATCTCCTACGAGGAGGACCCAGCCGAGGGG
 GCTGAACCCCGTAAAGAACTTCGTGAAGCCAAACGAAACAAAGACCTACTTCTGGAAGGTCCAGCAC
 CACATGGCACCTACCAAGGACGAGTTCGATTGCAAGGCC2TGGCC2TACTTCTCCGACGTTGGACCTG
 GAGAAAGATGTGCACAGCGGCC2TGAATGGCCCTCTGCTGGTGTGCACAGCAACACTCAACCCCT
 GCACACGGGGCGCAGGTCACTGTGCAGGAATTCGCCCTGTCTTTACCATCTTTGATGAGACGAA
 TCCTGGTATTTCA2CGAAAACATGGAGAGGAACTGCCGCGCACCTGCAACATCCAGATGGAAGAT
 CCGACATTC2AAGGAGAACTACCGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCC2GGC
 CTCGTGATGGCC2AAGACCGATATCCGCTGGTATCTGCTGTGATGGGCTCCAACGAGAACATC
 CATAGATCCACTT2CAGCGGGCATGTCTT2CACGGTGGGAAAAGGAGGAGTACAAGATGGCACTG
 TACAACTCTATCCCGGCGTGTTCGAGACCC2TGGAGATGCTGCCTCC2AAGGCCGCGCATCTGGAGA
 GTGGAATGCC2GATCGGCGAGCACCTCCACGCTGGGATGTCCACGCTGTTCCTCGTTACAGCAAT
 AAGTGCCAGACCCCTCTGGGCA2TGGCGAGCGGCCACATCCGCGACTTCCAGATTACAGCCAGCGCG
 CAGTACGGTCA2TGGGCTCCAAAGCTGGCCGCTTGCAC2TACTCCGGATCCATCAACGCTGTGTC
 ACCAAGGAACCGTTCTCCTGGATCAAAAGTAGACCTGTAGCC2CCATGATCATTCAGCGCATCAAG
 ACACAAGGCGCCGACAGAAGTTC2CGAGCCTCTATATCTCCAGTT2CATCATCATGTATAGCCTG
 GACGGAAAAGAAGTGGCAGACTTACCCGGAAA2CTGCACAGGACCC2TGA2TGTATTTCTCGTAA
 GTGGACAGCTCCGGAA2TCAAGCACAACATCTTCA2CCACCCAT2TATCGCCCGTACATCCGCGCT
 CACCCCACTCA2TATAGCATTAGGTC2CCACC2TGGCAATGGAGCTCATGGGCTGTGACCTGAACAG
 TGTAGCATGCCCTCGGCA2TGGAGTCTAAGCGGATCTCCGACGCAAGATAA2CGGCATCATCTAC
 TTTACCAACATGTTCGCTACCTGGTCC2CCCTCCAAAGGCCGACTCCACCTGCAAGGGAGATCCAA
 GCCTGGCGGCCACAGGTCAACAA2TCCAAAGGAGTGGCTGCAAGTGGACTTTCAGAAAAC2TATGAAA
 GTCACCCGGAGT2CACACAGGGAGTGAAGTCTCTGCTGACCAGCATGTACGTTGAAGGAGTTCCTC
 ATCTCCAGTTCGCAAGGATGGCCAC2AGTGGACGTTGTCTTCCAAAACGGTAAAGTCAAAGTCTC
 CAAGGGAAC2CAGGACAGCTTTACACCCGTCGTGAAC2CCTGGACCCCGCTTCTCACTAGATAC
 CTCGCGATCCACCTCAGAGCTGGGTGCAC2AGATTGCCCTGGC2CATGGAGGTTCTGGGCTGTGAA
 GCCCAGGACCTGTACTAA (SEQ ID NO:14)

Фиг. 17B

CS10-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTCTCCACCTGCTTCTTTCTGCTTCTTCGCTTCTGCTTTTCTGCCACACGC
 AGGTAATATTTGGGAGCAGTGAAGTGAAGTGGGATACATGCAGAGTACCTTGGTGAAGTTCCT
 GTGGACGCTCGTTTTCCACCTAGAGTTCCCAAGTCTTCCCTTCAACACCTCAGTGGTCTACAAG
 AAAACGCTGTTTGTGGAGTTCCTGACCCTCTTCAACATTGCCAAACCAAGACCCCTTGGATG
 GGATGTCTGGGACCCACAATACAAGCAGAAGTCTACGACACGGTGGTATTACCTGAAGAATG
 GCGTCACACCTGTTTACCTTACCGCTGTTGGGGTCAAGTATTGGAAAGCCTCAGAGGGTGGGAA
 TACGATGATCAAAACAGCCAGAGGGAGAAGGAAGATGACAAGGCTTTTCTGGGGGTAGCCATACC
 TATGTTTGGCAGGTGCTGAAAGAGAATGGGCCATGGCCTCTGATCCCTTGTGCTCACATACTCT
 TACCTGAGTACCGTCCGCTGTTGAAAGACCTGAAATAGCGGTCTGATTGGTGCAGTCTGTTGT
 AGAGAGGGGAGTTTGGCCAAAGGAGAAAACCTCAGACTCTCCACAAGTTTATCCTCCTGTTTGTG
 TTCGACGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGAGATGCTGCA
 TCTGCAAGGGCTTGGCCAAAATGACACAGTGAACGGCTATGTGAATCGATCACTGCCAGGACTG
 ATAGGCTGTCTACCGAAGTCAAGTATTTGGCAGCTTATCGGGATGGGAACAACCTCCGAAGTGCAC
 AGCATCTTCTTGGAGGCCACACTTCTGCTGCGAATCATAGACAGGCCAGCCTTGGATCAGC
 CCAATCACCTTCTGACTGCCCAAACTTGGCTGATGGATCTGGGACAGTTCCTCCTGTTTGTCTAC
 ATCTCCTCCCAACCATGACGGGATGGAGCTTATGTGAAGTCTGATAGCTGTCCGGAGGAACCA
 CAACGAGGATGAAGAACAACGAAGAGGACAGGACTATGACGACGATCTGACTGACAGTGAATG
 GACGTTGGTTCGGTTCGACGATGACAATTTCTCTTCAATTTATCCAGATCCGTTCCGTGGCCAAAG
 CATGGCCAAAGACTTGGGTTTATACATCGCTGCTGAGGAGGAGGATGGGACTACGCGCCCTGTG
 TTGGCCCCAGACGATCGCTCATACAAGAGCCAGTACCTTAACAATGGTCCACAAAGGATCGGCCG
 AAGTACAAGAAGGTTAGATTTATGGCTTATACCGACGAGACTTTAAAACTAGGGAAAGCAATTCAG
 CATGGAAAGTGGCATTTGGACCCCTGCTGATGGCGAGGTTGGCGACACCTGCTGATATCTTT
 AAGAACCAGGCAAGCCGGCCCTACAACATCTACCCGACGGCATAACCGATGTACGACCCCTGTAC
 AGTCCGACACTTCTTAAAGGGGTGAAACACCTGAAGGACTTCCCAATTTCTGCCGGGGAGATCTTC
 AAGTATAAATGGACCGTGCAGGTTGAGGATGGTCCCAAAAGTCCGATCCGAGATGCTTACCCGA
 TATTTATCCAGCTTCTGTAACATGGAAGGACCTGGCCAGCGGGCTGATGGCCCACTGCTGAT
 TGTACAAGGAGTCTGCTGATCAAGAGGAAACCAAAATATGAGCGCAAAACGTTAAGCTCATCTGT
 TTCAGCGCTCTTGTGAGAAATGAGAAGCTGGTACCTCACAGAAAATATTACGCGGTTTCTGCCAAC
 CCCCAGCGGCTCCAGTGGAAAGATCCCGAGTTCCAAGCCTCAAAATCATGCATAGCATCAACGGA
 TACGATTTCCGATAGCTGACGCTGCTCCCTCTGCTCCATGAAGTGGCATATTTGGTACATCCTGAGT
 ATCGGGGCGCAGACCCGACTTCTGAGCGTGTCTTTCTGGATACACGTTCAAAACAAAATGCTG
 TATGAAGATACCCCTGACTCTGTTTCCATTTCTCAGGAGAGACAGTCTTTATGAGTATGAAAATCCT
 GACTGTGGATCTGGGCTGTCAAAATTTGATTTTCGGAACAGAGGATGACAGCCCTGCTTAA
 GTGAGCTCATGCGACAAGAACCAGCGGATTAACACGAAAGATAGCTATGAGGACATCAGTGGCTAT
 TTGCTCTCAAGAACAACGCTATCGAGCCAGGCTTTTCAGTCAAGATCCTCCCGTCTGAGCGG
 CATCAGCGGCAAAATAACACGCCAACAACCTTTCAGTCAAGCAAGAGGAAATCGACTAGGATGAT
 ATCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGATTTCCGACATTTACGACGAGGACGAGAAATCAGTCCCAAG
 AGCTTTCAGAAGAAAACAAGACACTATTTTCATTTGCCCGCTGGAGCGACTGTGGACTACGCCATG

Фиг. 18А

TCTAGCTCTCCGATGTACTTAGAAAATAGGGCACAAAGCGGATCCGTCCTCAGTTAAGAAAGTT
 GTCTTTCAGGAGTTTACAGATGGCTCCTTCACCCAGCCCTTGTATCGCGGGGAACATGAACAC
 CTGGGCTCCTGGGTCTTATATAGGGCCGAAGTGCAGGACAAATATCATGGTGAACCTTATAGGAA
 CAGGCATCTAGACCTTACTCTTCTACTCTCCCTGATATCCTATGAGGAGGACACAGCGGCAAGG
 GCTGAGCCTCGGAAGAACTTTGTGAAGCCAAATGAAACCAAAACATACTTTTGGAAAGTTCAGCAC
 CACATGGCTCCCAAGAAAGACGAATTTGACTGTAAGAGCCTGGGCCACTTCTCAGATGTAGATCTC
 GAGAAAGACGTCGACTCAGGGCTCATTGGTCCCTCCTGGTCTGTCATACTAATACCCCTCAATCCA
 GCACACGGACGTCAGGTAACCGTCCAGGAATTTGCCCTGTCTTTTACCATTTTCGATGAGACTAAA
 TCCTGGTACTTTACCGAAAACATGCGAGGAAATGCGAGGCCCATGCAACATCCAGATGGAGGAC
 CCTACCTTCAAAGAGAACTATCGCTTCCATGCCATTAACGGTTACATTTAGGATACTCTCCAGGA
 CTTGTGATGGCACAGGATCAGCGGATAAGATGGTATCTGTTGAGCATGGGCTCCAACGAGAATAT
 CACAGCATCCATTTCTCCGGTCAAGTGTTTACAGTGCAGAAAGAAAGAGTACAAAGATGGCTCTG
 TATAATCTCTATCCAGCGTATTCGAAACGGTGGAGATGTTGCCATGCAAGCGCGCATTTGGCGGA
 GTAGAATGCCCTTATCGGGGAACATCTGCATGCCGGAATGAGCACGCTCTTCTGGTGTATAGTAAC
 AAGTGCAGACTCCGCTGGGCATGGCATCTGGCCATATACGGGACTTTCAGATTTACGGCTAGCGGG
 CAGTATGGGCAAGTGGGCACCCAAACTTGCAGGACTGCATATTCAGGCTCTATCAATGCATGGTCC
 ACCAAGGAACCTTCTTGGATTAAGTGGACCTTTGGCGCCATGATAATCCATGGGATCAAA
 ACCAAGGCGCTCGTCAAAAATTTCTATCACTTACATCTCTCAGTTCATAAATGATTTCACTG
 GATGGGAAGAAATGGCAGACTTACAGAGGAAACAGCACCGGGACGCTGATGGTGTCTTTGGCAAC
 GTGGACAGCAGCGGATCAAAACACAACATCTTCAATCCTCCCATTTTGCCTGTTATATAGACTG
 CATCCCACTCACTACTCTATACGACGACACTTAGGATGGAGTCTATGGGATGGCAGCTGAAACAGT
 TGTAGTATGCCCTTGGGATGGAGTCCAAAGCTATAAGCGACGCACAAATACAGCTAGCTCTTAC
 TTTACGAATATGTTCCGACGTTGGAGCCCAAGCAAGCCCGGCTGCATTTGCAGGCTCGGAGTAA
 GCTTGGCGCCACAGGTGAATAACCTTAAGGAATGGTTGCAAGTATGATTTCCAGAAAATATGAAG
 GTAACCGGCTCACTACACAGGAGTCAAGTCCCTCTGACCTCTATGTACGTCAGGAGTTCCTG
 ATTAGCAGCAGTCAAGGATGGGCACCAATGGACACTGTTCTTCCAGAAATGGGAAAGTTAAAGTATTT
 CAGGGTAAACAGGACTCCTTACACCTGTGGTGAATAGCCTCGACCCACCCCTGCTGACACGATAC
 CTCCGCATCCACCTCAGTCTTGGGTGCATCAAATTTGCCCTGCCAATGGAGGTTTGGGATGGGAA
 GCTCAGGACCTTACTGA (SEQ ID NO:15)

Фиг. 18В

CS11-FL-NA

ATGCAGATCGAACTCTACTTGTCTTCCTGTGCCTTCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACTCCG
CGATATTACCTCGGGGCCGTGGAGTTGAGTTGGGACTACATGCAATCAGATCTGGGCGAACTCCCT
GTGGATGCCCGGATCCACCGCCGCTGCCCAAGTCTTCCCATTTAATACCTCTGTGGGTACAAG
AAGACATTTGTTGTGGAGTTTACCGATCACCTGTTCACATCGCCAAAACCGCGGCCCATGGATG
GGTCTGCTTGGGCCACCATTCAAGCGGAGGTCATGATACAGTGGTGATAACGCTTAAGAACATG
GCGAGCCACCAGTGTCTCTGCATGCCGTTGGTGTATCATATTGGAGGCCAGCGAAGGAGCGGAG
TACGATGACCAGACCTCTCAGAGAGAGAGGAGGACGATAAGGTTTTCTTGGCGAAGTCATACA
TATGTATGGCAGTCTTGAAGAGAAATGGGCCGATGGCTTCTGACCCCTTTGTCTTACCTATAGT
TATCTGACCCACGTTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACACTGGTCTGATTGGGCTCTGCTTGTCTGT
AGAGAGGTAGCTTGGCTAAGGAGAAAACCCAAACACTCCATAAGTTCATTTTGTCTTCCGGGTG
TTCGACGAGGAAAGAGTTGGCACAGCGAAACAAAGAATTCAGTGTGCAAGACAGGACCGCCGCT
TCCGCAAGGGCTTGGCCTAAGATGCATACGGTGAATGGGTATGTGAACCGGAGCCTCCCGGGCTG
ATCCGGTCCCATCGCAAGTCTGTTTACTGGCAGTTCATTGGAATGGGACAAACCGCAGAGGTACAT
AGTATATTTCTTGAAGGCCACAGTCTCTCGTACGGAACCCAGCAGGCTTCCCTGGAGATAAGC
CCCATTACCTTTCTGACCGCTCAGACTCTGCTGATGGACCTTGGCCAGTTTCTCCTGTTTGGCAT
ATTAGCAGCCACCAGCAGCGGATGGAAGCATACGTTGAAAGTCGATAGCTGTCTTGGAGGCTT
CAGCTCAGAAATGAAGAACAACGAGGAGCCGAAGACTATGACGATGACCTTACAGATCCGAGATG
GACGTGGTGGCTTTGACGACGATAACAGTCTTAGTTTCATTCAAATCAGATCCGATGCCAAAAG
CATCCAAAAGACATGGGTGCATACATTGACGCGAAGAGGAGGATGGGATTTATGCCCTTGTGTT
CTGGCTCCAGATGACAGGAGCTATAAGTCCAGTACTTGAACAACGGGCCACAGCGAATCGGTAGA
AAATATAAGAAGGTAAGATTCAATGGCTTACACTGACGAAACATTTAAAACCGAGGAAAGTATCCAA
CAGCAATCTGGAAATCTCGGCCCTCTGCTTACGGTGGGTTGGGTTGGGACACCTTGTCTCATTTTC
AAAAATCAGGCATCCAGGCCTTACAACATATACCCCATGGCATCACCGATGTCGGCCCGTGTAT
TCCAGAAGACTCCCAAGGGAGTGAACATCTGAAGATTTTCCCATCTGCCGGCGAGATCTTT
AAATACAAATGGACTGTGACTGTAGAGGACGGCCCTACAATAACAGACCCACGGTCTGACAGG
TATTACAGTAGCTTCTGCAACATGGAAACCGGACCTCGCCAGCGGACTCATTTGGCCACTGTTGATC
TGTTCAAAAGAGTCACTGGATCAGAGGGGAAATCAGATCATGAGCGGATAAGAGAAAACGTTATCTGT
TTTACTGTCTTCCGACGAAACCGGCTTGGTACCTTACTGAGAACATCCAGAGGTTCTGCGCGAAT
CCGGCTGGCGTTTACGCTCGAGGACCCAGAGTTCAGGCCAGTAAATATAATGCATCAATCAACGGT
TATGTGTTTCGATAGCTTGCAGCTGAGCGCTTGCCTCCAGAGGTAGCCTATTTGGTACATATGTTCC
ATCGGGGCTCAGACCGATTTCTGTGCTGCTTCTTACGGGTAATACCTTTAAAACATAAAATGGTCT
TATGAAGACACCTTACCCTGTTCCTTCTCCGTTGAGACTGTGTTTCAATGTCATGGAGAACCCA
GGGCTGTGGATCTTGGGTTGCACAAATAGTACTTTAGGAATCGGGGAATGACGGCACTGCTGAAG
GTGAGTCTTTCGATAAAAATACAGGAGATTAATATGAGGATAGTTACGAGGATATCAGTGCCTAT
CTGCTTTCAAAAACAACGCAATTTAGCCCGGCTTTCTCACAACCCCGGTTGCTGAAGCGC
CACCAGCGCAAAATACCCGGACAACCTTGCAGTCCGACAGGAGGAAATCGATTTATGACGATACT
ATCAGTGTAGAAATGAAAAGGAGGATTTGATATTTACGACGAAGACGAGAACCAGTCTCCGCGA

Фиг. 19А

AGTTTTCAGAAGAAAACCGGACACTACTTTATAGCTGCCGTGGAACGACTCTGGGATTTATGGCATG
TCCTCCAGCCCTCATGTCTTTAGGAATCGAGCGCAGAGTGGCTCTGTGCCCTCAGTTCAAAAAGGTT
GTGTTCCAGGAATTCACCGACGGCTCATTTACCCAGCCGCTGTACAGAGGGCAACTCAACGACAC
CTTGGGCTGCTTGGGCCATATATTCGAGCAGAGGTTGGAAGATAATATCATGGTAACTTTAGAAAC
CAGGCGTCAAGACCCATTTCTCTACAGTCTCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAGACAGGGA
GCTGAACCCAGGAAGAACTTTGTGAAACCTAATGAGACCAAGACTACTTCTGGAAGTCCAGCAC
CATATGGCCCAACTAAAAGATGAATTCGATTCGAAAGGCTGGGCTTATTTTACGCGACGTTGATCTC
GAAAAGGATGTGCACAGCGGGTTGATCGGACCGCTTTTGGTGTGCCACACAAATACCCCTCAATCC
GCCACCGGGCGGAGGTCACAGTCAAGAGTTTGCACCTCTTTTACAATATTTGACGAGACAAAG
TCATGATATTTTACAGAGAAATGAGAGAGAAATTTGCGCCACCTTGCACCAATTCAGATGGAGGAC
CCACATTTAAGGAGAAATACAGATTTTCAATGCTATCAATGGGTACATATGGATACTCTGCTTGGT
CTGGTCAATGCCCGGATCAGCGCATAGGTGGTACTTCTGAGCATGGGATCTAATGAGAAATATA
CACAGCATTCATTCAGTGGCCACGTTTTTACTGTTAGAAAAGAGGAGGATACAAAATGGCGCTC
TACAACCTTTACCGGGTGTGTTTGGACAGTGGAGATGCTGCCAAGCAAGGACGAGCATCTGGAGG
GTTGAGTGTCTTATGGGAGCATCTGCATGCTGGAAATGTCACCCCTCTTTCTTGTGTACAGCAAT
AAGTGCAGACACCGCTTGGCATGGCCAGCGCCACATTTAGGGACTTTTCAAGTAACTGCCAGTGGGA
CAGTACGGCCAGTGGGCTCCCAAGCTTGCAGACTCCACTACTCCGGAAGCATAAACGCAATGGAGC
ACCAGGAACCTTTCTTGGATTAAGTGGACCTGCTGGCCCAATGATCATTCACGGCATAAA
ACCCAAAGGGCACGACAGAAATTTTCACTTTTGTATATTAGTCACTTTATCATCATGTACAGCTTG
GATGGAAAGAAAGTGGCAGAGTACAGGGGCAATTTACAGGAACACTTATGGTGTTTTTTGGGAAT
GTGATTCAGCGGGATCAAACATAACATCTTCAATCTCTTATTTATCGCCGATATATCCGCTG
CACCCTACGCATTAATCCATCAGGTCCACATTTGAGAATGGAACAGTATGGGTTGCCACCTGAAATAGT
TGTAGTATGCCACTGGGCATGGAGTCTAAAAGCCATCAGCGATGCACAGATCACTGCCAGCTCTTAC
TTCAACCAACATGTTTGCACCTTGGTCCCTCTTAAAGCTCGGCTGATCTGCGAGGACGCTCAAA
GCAATGGCGACCAAGGTGAACAAATCCAAAAGAGTGGCTCCAGGTGCACTTTTCAAGAAACAATGAAG
GTAACAGGAGTGAACAACCCAGGGTGTAAAAGGCTCTTACGAGTATGATCGTTAAGGAGTTTCTG
ATTTCTAGCTCCAGGACGGACACCGAGTGGACTCTGTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGATTTT
CAGGAAACCCAGGATTTCTTTACCCGGTATGAAATAGCTGGATCCACCGTTGCTGACCCGCTAT
CTGAGAAATTCATCCAAATCCTGGGTGCATCAGATTGCCCTCCGATGGAAGTCTCGGCTGTGAA
GCTCAGGATCTGTATTAG (SEQ ID NO:16)

Фиг. 19В

CS40-FL-NA

ATGCAAAATAGAGCTCTCCACCTGCTTCTTCTGTGCCTTTTGGCATTTCTGCTTTAGTGCCACOCAGA
 AGATACTACCTGGGTGCAGTGGAACTGTGCATGGGACTATATGCAAAGTGATCTCGGTGAGCTGCCT
 GTGGACGCAAGATTTCCCTCTAGAGTGCACAAATCTTTCCATTCAACACCTCAGTCTGTACAAA
 AAGACTCTGTTTGTAGAATTACCGGATCACCTTTTCAACATCGCTAAGCCRAAGGCCACCTCGATG
 GGTCGTAGTCTACCATCCAGGCTGAGGTTTATGATACAGTGGTCATTACACTTAAGAACATG
 GCTTCCCATCCTGTGAGTCTTTCATGCTGTGGTGTATCCTACTGGAAAGCTTCTGAGGGAGCTGAA
 TATGATGATCAGACCAGTCAAGGGGAGAAAGAGATGATAAAGTCTCCCTGGTGGAAAGCCATACA
 TATGCTGTGGCAGGTCCTGAAAGAGAATGGTCCAATGGCCCTGTGACCCACTGTGCCTTACCTACTCA
 TATCTTTCATGTGGACCTGGTAAAGACTTGAATTCAGGCCTCATTTGGAGCCCTACTAGTATGT
 AGAGAAGGGAGTCTGGCCAAAGGAAAAGACACAGACCTTGCACAAATTTATACTACTTTTTGCTGTA
 TTTGATGAAGGGAAAAGTTGGCACTCAGAAAACAAAGAACTCCTTGATGCAGGATAGGGATGCTGCA
 TCTGCTCGGGCCCTGGCCTAAAAATGCACACAGTCAATGGTATGTAACAGGTCCTGTCAGGTCG
 ATTTGGATGCCACAGGAAATCAGTCTTATGGCATGTGATTTGGAATGGGCACCCTCCTGAAATGCAC
 TCAATATTTCTCGAAGGTCACACATTTCTTGTGAGGAACCATCGCCAGGCGCTTGGAAATCTCG
 CCAATAACTTTCCCTTACTGCTCAAACTCTTGTGAGGACCTTGGACAGTTTCTACTGTTTTGTTCAT
 ATCTCTTCCACCAACATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAAGTAGACAGCTGTCCAGGAAACCC
 CAACTACGAATGAAAATAATGAAGAAGCGGAAGACTATGATGATGATCTTACTGATTTGAAATG
 GATGTGGTCAGGTTTGTGATGATGACAACCTCTCCTCCTTTATCCAAATTCGCTCAGTTGCCAAGAAG
 CATCTTAAACTTGGGTACATTTACATTTGCTGCTGAAGAGGAGGACTGGGACTATGCTCCCTTAGTC
 CTCGCCCCGATGACAGAAGTTATAAAAGTCAATATTTGAACAATGGCCCTCAGCGGATTTGGTAGG
 AAGTACAAAAGTCCGATTTATGGCATACACAGATGAAACCTTAAAGACTCCTGAAAGCTATTTCAG
 CATGAATCAGGAATTTGGGACCTTTACTTTATGGGAAAGTTGGAGACACACTGTTGATTATTT
 AAGAATCAAGCAAGCAGACCATATAACATCTACCCTCACGGAATCACTGATGTCCTGCTTTGTAT
 TCAAGGAGATTTACCAAAGGTTAAACATTTGAAGGATTTTCCAATTTCCAGGAGAAAATATTC
 AAATATAAATGGACAGTGTACTGTAGAAGATGGGCCAACTAAATCAGATCTCGGTGCTGACCCGCG
 TATTACTCTAGTTTCGTTAATATGGAGAGAGATCTAGCTTCAGGACTCATTTGGCCCTCTCCTCATC
 TGCTACAAAAGAACTCTGTAGATCAAAGAGGAAAACCCAGATAATGTCAGACAGAGGAAATGTCATCCTG
 TTTTCTGTATTTGATGAGAACCAGGCTGGTACCTCACAGAGAATATACAACTCTTCTCCCAAAT
 CCAGCTGGAGTGCAGCTTGGAGATCCAGAGTTCCAAAGCCTCCAACATCATGCACAGCATCAATGGC
 TATGTTTTGATAGTTTGCAGTTGTGATTTGTTTGCATGAGGTGGCATACTGGTACATTTCTAAGC
 ATTTGGAGCAGACTGACTTCCCTTCTGCTTCTTCTCTGGATATACCTTCAACACAAAATGGGTC
 TATGAAGACACACTCACCTTATCCCATCTCAGGAGAACTGTCTTCATGTCGATGGAAAACCCA
 GGTCTATGGATTTCTGGGGTGCACAACTCAGACTTTCCGAAACAGAGGCATGACCCCTTACTGAAG
 GTTTCTAGTTGTGACAAGAACACTGGTATTTATACGAGGACAGTTATGAAGATATTTTCAGCATAC
 TTGCTGAGTAAAAACATGCCATTTGAACCAAGAAGCTTCTCCAGAATCCACCAGCTTTGAAACGC
 CATCAACGGGAAATACTCGTACTACTCTTTCAGTCAAGATCAAGAGGAAATGACTATGATGATACC
 ATATCAGTTGAAATGAAGAAAGGAAGATTTTACATTTATGATGAGGATGAAAATCAGAGCCCCCGC
 AGCTTTCAAAGAAAACACGACACTATTTTATGCTGCAGTGGAGAGGCTCTGGGATTTATGGGATG

Фиг. 20А

AGTAGTCCCCACATGTTCTAAGAAAACAGGGCTCAGAGTGGCAGTGTCCCTCAGTTCAAGAAAAGTT
 GTTTTCCAGGAATTTACTGATGGCTCCTTTACTCAGCCCTTATACCGTGGAGAACTAAATGAACAT
 TTGGGACTCCTGGGGCCATATATAAGAGCAGAAGTTGAAGATAATATCATGGTAACTTTCAGAAAT
 CAGGCCCTCGTCCCTATTCCTTATTTCTAGCCTTATTTCTTATGAGGAAAGATCAGAGGCCAAGGA
 GCAGAACCCTAGAAAAAACTTTGTCAAGCCTAATGAAACCAAACCTTACTTTTGGAAAAGTCAACAT
 CATATGGCACCCTAAAGATGAGTTTACTGCAAAAGCCTGGGCTTATTTCTCTGATGTTGACCTG
 GAAAAAGATGTCACCTCAGGCCCTGATTTGGACCCCTTCTGCTTGCACACTAACACACTGAACCTT
 GCTCATGGGAGACAAGTGCAGTACAGGAATTTGCTCTGTTTTTCCACCATCTTTGATGAGACCAA
 AGCTGGTACTTCACTGAAAATATGGAAGAAACTGCAGGGCTCCCTGCAATATCCAGATGGAAGAT
 CCCACTTTTAAAGAGAATATCGCTTCCATGCAATCAATGGCTACATAATGGATACACTACCTGGC
 TTAGTAATGGCTCAGGATCAAGGATTCGATGGTATCTGCTCAGCATGGGCAGCAATGAAAACATC
 CATCTATTTCAATTTCAAGTGGACATGTGTTCACTGTACGAAAAAAGAGGAGTATAAAAATGGCAGT
 TACAATCTCTATCCAGGTGTTTTTGGACAGTGGAAATGTTACCATCCAAAGCTGGAATTTGGCGG
 GTGGAATGCCTTATTTGGCGAGCATCTACATGCTGGGATGAGCACAATTTTTCTGGTGTACAGCAAT
 AAGTGTGAGACTCCCTGGGAATGGCTTCTGGACACATAGAGATTTTTCAGATTTACAGCTTCAGGA
 CAATATGGACAGTGGGCCCAAAGCTGGCCAGACTTCATTTATCCGGATCAATCAATGCCTGGAGC
 ACCAAGGAGCCCTTTCTTGGATCAAGGTGGATCTGTGGCACCATGATTTATCCAGGCATCAAG
 ACCCAGGGTGCCTGTCAGAAATTTCCAGCCCTACATCTCTCAGTTTATCATCATGTATAGTCTT
 GATGGGAAGAAGTGGCAGACTTATCGAGGAAATTTCACTGGAACCTTAAATGGCTTCTTTGGCAAT
 GTGGATTCATCTGGGATAAAAACACAATATTTTAAACCTTCAATTTATGCTCGATACATCCCTTTG
 CACCCAACTCATTTAGCATTTGCAGCACTCTTCGCATGGAGTTGATGGGCTGTGATTTAAATAGT
 TGCAGCATGCCATTTGGGAATGGAGAGTAAAGCAATATCAGATGCACAGATTTACTGCTTCATCTTAC
 TTTTACCAATATGTTTTGCCACCTGGTCTCCTTCAAAGCTCGACTTCACTTCCAAAGGAGGAGTAAT
 GCCTGGAGACCTCAGGTGAATTAATCCAAAAGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGCAATGAAA
 GTCACAGGAGTAACTACTCAGGGAGTAAATCTCTGCTTACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCCTC
 ATCTCCAGCAGTCAAGATGGCCATCAGTGGACTCTCTTTTTTTCAGAAATGGCAAAGTAAAGTTTTT
 CAGGGAAATCAAGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCTAGACCCACCGTTACTGACTCGTAC
 CTTCGAATTCACCCCAAGATTTGGGTGCACAGATTTGCCCTGAGGATGGAGGTTCTGGGCTGCGAG
 GCACAGGACCTCTACTGA (SEQ ID NO:17)

Фиг. 20В

CH25-FL-NA

ATGCAGATCGAGCTGTCCACATGCTTTTCTGTGCCTGCTGCGGTTCTGCTTCAGCGCCACCCGG
CGGTACTACCTGGGGCCCGTGGAGCTGTCTCTGGGACTACATGCAGAGCGACCTGGGGGAGCTGCC
GTGGACGCCCGGTCCCCCCAGAGTGCCTCAAGAGCTTCCCTTCAACACCAGCGTGGTGTACAAG
AAAACCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTGTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGTACCCCTGAAGAATATG
GCCAGCCACCCCGTGAAGCTGCACGCCGTGGCGTGAAGTACTGGAAGGCCCTCCGAGGGCCCGAG
TACGACAGCCAGACCAGCCAGCGGGGAGAAAGAGGACGACAAAGTCTTTCTGGCGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTCCGAAAGAAAACGGCCCATGGCTCCGACCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACAGCGGGCTGATTGGGGCCCTGCTGGTCTGC
CGGGAGGGCAGCTGGCCAAAGAGAAAACCCAGACCTGCACAAGTTCATCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGACGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCTGATGCGAGGACCGGGACCGCCG
TCTGCCAGAGCTGGCCAAAGATGCACACCCTGAACGGCTACGTGAACAGAAGCTGCCCGGCCCTG
ATTGGCTGCCACCAGGAGCGTGTACTGGCAGCTGATCGGCATGGGCACACACCCGAGGTGCAC
AGCATCTTTCGAAAGGGCACACCTTTCGTTGGGAAACCACCGGCAGGCCAGCCTGGAATCAGC
CCTATCACCTTCTGACCGCCAGACACTGCTGATGGACCTGGCCAGTTCCTGCTGTTTGGCCAC
ATCAGCTCTCACCAGCAGCAGCCATGGAGCCTACGTGAAGGTGGACTTCCTGCCCGGAGGAACCC
TACGTGCGGATGAAGAACAACGAGGAAGCCGAGGACTACGACGAGGACCTGACCGACAGCGGATG
GACGTGGTGCCTTCGACGACGACAAACAGCCAGCTTCATCCAGATCAGAAGCGTGGCCAAAGAG
CAGCCCAAGACCTGGTGCACATACATCGCCCGCAGGAAAGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGTTG
CTGGCCCGGACGACGAAGCTACAAAGAGCCAGTACCTGAACAATGGCCCGCAGCGGATCGGCCGG
AAGTACAAGAAAGTGGGTTTCAATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCCATCCAG
CAGGAGAGCGGCATCTGGGCCCTGCTGTACGGCGAAGTGGGGACACACTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCCGGCCCTACAACATCTACCCACCGGCATCAGGACGTGGCCCGCTGTAC
AGCAGGGCGGCTGCCAAAGGGCGTGAAGCACCCTGAAGGACTTCCCATCTGCCCGGCAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGCACCGTGGAGGACGGCCACCACAGAGCGACCCAGATGCTGACCCGG
TACTACAGCAGCTTCGTAACATGGAACGGGACCTGGCCTCCGGGCTGATCGGACCTCTGCTGATC
TGCTACAAGAAAGCGTGGACAGCGGGSCAACAGATCATGAGCGACAAGCGGAACCTGATCTCTG
TTCAGCGTGTTCGATGAGAACCCTGCTGTAATCTGACCGAGAACATCCAGCGGTTTCTGCCAAC
CCTGCCGGGTGCAGCTGGAAGATCCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCATCCATCAATGGC
TACATGTTTCAGACGCTTCAGCTGTCCGTGTGTCTGCACGAGGTGGCCCTACTGGTACATCTGAGC
ATCGGCCGCCAGACCGACTTCTGAGCGTGTCTTCAGCGGCTACACCTTCAAGCACAGATGGTGT
TACGAGGACACCCTGACCTGTTCCTTTCAGCGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAAAACCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCAGCTTCCGGAACCGGGGATGACCCCTGCTGAA
GTGTCCAGCTGCACAGAACACCGCGCAGTACTACGAGGACAGCTACGAGGATATCAGCGCCTAC
CTGCTGTCCAAGAACACCGCATCGAGCCSAGAAGCTTCAGCCAGAACCCCTGTGCTGAAGCGG
CACCAGAGAGATCACCCGGACACCTTGCAGTCCGACCAAGGAGATCGATTACGACGACACC

Фиг. 21А

ATCAGCTGGAGATGAAAAAAGAGATTTGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCGG
TCTTCCAGAAGAAAACCGGCACTACTTTATCGCCCGCTGGAGCGGCTGTGGGACTACGGCATG
AGCAGCAGCCCCACCTGTCTGCGGAACCGGGCCAGAGCGCGCAGCGTCCCCAGTTCAAGAAAGT
GTGTTCCAGGAATTCACCGACCGCAGCTTCAACCCAGCCCTGTACCGGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGGCTGCTGGGGCCCTACATCAGGGCCGAAGTGGAGGACAACATCATGTTGACCTTCCGGAA
CAGGCCAGCAGACCTTACTCTTCTACAGCAGCTTGAATCAGTACGAAAGAGGACAGCGCGCAGGGC
GCTGAACCCCGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTGCAGCAC
CAGATGGCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCCTGGCCCTACTTCAGCGACGTGGATCG
GAAAAGGACGTGCATCTGGACTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGCACACCACACCCCTGAACCCC
GCCACGGCCGCGAGGTGACCGTGCAGGAATTCGCCCTGTCTTCCACATCTTCGACGAGACCAAG
TCTTGGTACTTCAACGAGAATATGGAACGGAACCTGCAGAGCCCTTGCACATCCAGATGGAAGAT
CCTACTTCAAGAGAACTACCGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCCTGCCGCG
CTGTTGATGGCCAGGACCAAGGATCCCGGTGGTATCTGCTGTCCATGGGCAGCAACGAGAATATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCAACCTGAGGAAGAAAGAGATCAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCCGCATCTGGCGG
GTGGAGTGTCTGATCGCGGAGCACCCTGCATGCCGGATGAGCACCCCTGTTCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGGCAGACCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCCGGGACTTCCAGATCACCGCCTCCGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCCGGCTGCATACAGCGCGAGCATCAACCCCTGTTCC
ACCAAAGAGCCCTTACGCTGGATCAAGGTGAGCTGCTGGCCCTTATGATCATCCAGGCCATTAAG
ACCAGGGCCCGCAGGCAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTATCATCATATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAAGTGGCAGACCTACCGGGCAACAGCACCGGCCCTGATGGTGTCTTCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACTCTCAACCCCCCATCATCGCCCGGTACATCCGGCTC
CACCCACCCACTACAGCATCAGATCCACCCCTGCGGATGGAAGTGTGGGCTGCGACTGAACTCC
TGCAGCATGCTCTGGCATGGAAAGCAAGGCCATCAGCGAGCCCGGATCACAGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTCCGCCACTGGTCCCCCTCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCCGGTCCAA
CCCTGGCGGCTCAGGTGAACAACCCCAAGAAATGGCTGCAGGTGGACTTTCAGAAAACCATGAAG
GTGACCGCGGTGACCCAGGCGGTGAAAAGCCTGCTGACCGAGCATGTACGTGAAAGAGTTCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACCGCCACAGTGGACCTGTTCTTTCAGAACGGCAAGGTGAAAGTGTTC
CAGGGCAACAGGACTCTTCAACCCCGTGGTGAACCTCCCTGGACCCCCCTGCTGACCCGCTAC
CTGCGGATCCACCCAGTCTTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGGATGGAAGTGTGGGATGTGAG
GCCAGGATCTGTACTGA (SEQ ID NO:18)

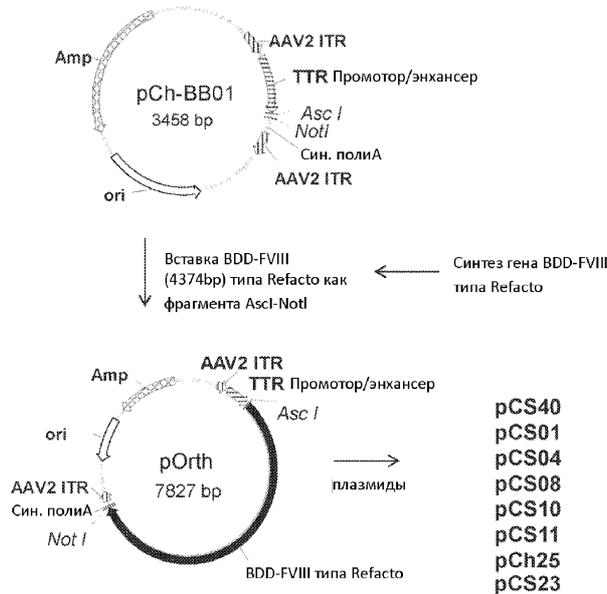
Фиг. 21В

FVIII-FL-AA

```

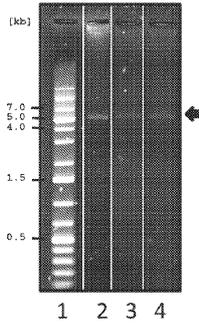
mqielstcfff lcllrfcfsa trryylgave lswdymqsdl gelpvdarfp prvpkspfpn
tsvvykktlif veftdhlfni akprppwngl lgptiqaevy dtvvitlknm ashpvsihav
gvsywkaseg aeyddqtsqr ekeddkvfpq gshtyvwqvl kengpmascp lcltysylsh
vdlvkdlnsq ligallvcre gslakektqt lhbfillfav fdegkshwae tknslmqdrd
aasarawpkm htvngyvnrslpgligchrk svywhvigmg ttpvhsifl eghtflvrnh
rqasleispi tfltaqtllm dlqqflfch isshqhdgme ayvkvdscep epqlrmkane
eaedydddit dsemdvvrfd ddnspstfqi rsvakhhpkt wvhyiaaeed dwdyaplvia
pddrsyksqy lnnqpqrigr kykkvrfmay tdetfktrea iqhesgilgp llygevgdtl
liifknqasr pyniypghit dvrplysrri pkgvkhkldf pilpgeifky kwtvtvedgp
tksdprcltr yssfvnmmer dlasgligpl licykesvdq rgnqimsdkr nvilfsvfde
nrswyllteni qrfllpnpagv qledpefqas nimhsingyv fdsllqlsvcl hevaywyils
iqaqtdflsv ffsqytfkhh nvyedtltif pfsqetvfms menpgliwig chnsdfrnrg
mtallkvssc dkntgdyyed syedisayll sknnaieprs fsqnsrhpst rqqqfnatti
pendiektdp wfahrtmpmk iqnvssdill mlrqsptph qlslsdieqa kyetfsddps
pgaidsnnsal semthfrpql hhsqdmvftp esglqlrine klgttaatel kkldfkvsst
snnlstips dnlaagtnt sslgppmpv hydsgiddtl fgkksplte sggplisisee
nndskllesq lmsqesswg knvssstesgr lfkgrahgp alltkdnalf kvsislktn
ktsnnsatnr kthidgpsll ienspsvwqn ilesdtefkk vtplihdrml mdknatalrl
nhmsnkttss knmemvqqkk egpipdaqn pdmsffkmlf lpesarwiqr thgknslnsg
qgpspkqlvs lgpeksvegg nflsekknkv vqkgeftkdv glkemvfps rnlfltnldn
lhennthnqe kkiqeeiekk etligenvvl pqihtvtgk nfmknlflis trqnvegsyd
gayavplqdf rslndstnrt kkhtahfskk geeenleglg nqtqkiveky acttrisnt
sqgnfvtrsr kralqkflrp leetelekri ivddtstqws knmkhltpst ltqidyneke
kgaitqspis dcltrshsip qanrspipia kvssfpirp iyltrvlfgd nsshpaasy
rkkdsgvqes shflqgakkn nlsailtle mtgdqrevgs lgtstnsvt ykkventvlp
kpdlpktsqk vellpkvhiy qkdlftets ngspghldlv egslilqgteg aikwneanrp
gkvpflrvat essaktpskl ldplawdnhy gtqipkeew sqekspekta fkkkdtlsl
nacesnhaia ainegqkpe ievtwakqgr terlcsqpp vlkrhgreit rttlqsdqee
idyddtisve mkkedfdiyd edengsprsf qktrhyfia averlwdygm sssphvlrnr
aqsgsvpqfk kvvfqeftdg sftqplyrge lnehlgllgp yiraavedni mvtfrnqasr
pysfyssllis yeedqrqgae prknfvkpne tktyfwkvqh hmaptkdefd ckawayfsdv
dlekdvhsgl igp1lvchn tlnpahgrqv tvqefalfft ifdetkswyf tenmerncra
pcnigmedpt fkenyrfhai ngylmdtlpg lvmaqdqrir wylilmsgsne nihsihfsg
vftvrkkey kmalynlypg vftvemlps kagiwrvecl igehlhags tfllyvsnkc
qtplgmasgh irdfqtasg qyqwapkla rlyhysgsina wstkepfswi kvdlapmii
hgiktqgarq kfsslyisqf iimysldgkk wqtyrgnstg tlmvffgnvd ssgikhnifa
twspksarlh lqgrsnawrp qvnnpkewlq vdfqtkmkvt gvttgqvksl ltsmyvkefl
issdqghqw t1ffqngkvv vfqgnqdsft pvvnslppl ltrylrihpq svwhqialrm
evlgcaaqdl y (SEQ ID NO:19)
    
```

Фиг. 22

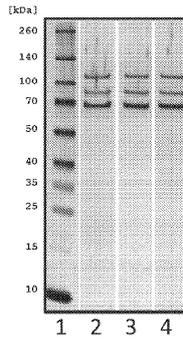


Фиг. 23

038288



Фиг. 24



Фиг. 25

CS23-FL-NA

```
atgcagattgagctgagcacctgcttcttctctgctgctgaggttctgcttctctgccaccagg
agatactacctgggocgctggagctgagctgggactacatgcagctctgacctgggagctgctt
gtggacgccaggttccccccagagtgcccaagagcttccccctcaacacctcagtggtgtacaag
aagaccctgtctgtggagttcaccgaccaactgttcaacatcgccaagccccagccccctggatg
ggcctgctgggccccaccatccagggccgaggtgtacgcacaccgtggtgatccacctgaagaaatg
gccagccaccctgagcctgcacgcctgggctgagctactggaaggcctctgagggcgccag
tatgacgaccagaccagccagggagaaaggaggaagcaaggtgtccccggcgccagccacacc
tacgtgtggcaggtgctgaaggagaaacggccccatggccagcagccccctgtgctgacctacagc
tacctgagccagctggacctggggaaggaacctgaacctctggcctgatcgggcctctgctggtgctc
agggagggcagcctggccaaggagaaagaccagaccctgcacaagtcatcctgctgttcgcccgtg
ttcgatgagggcaagagctggcaccagcagaccgaagaaacagcctgatgcaggacagggatgcccct
cttgccagggctggcccaagatgcacaccgtgaacggctacgtgaacaggagcctgcccggcctg
atcggctgccacaggaagtctgtgtactggcactgatcggcatgggcaccacccccaggtgcac
agcatcttctggaggggccacccttctggtgaggaaaccagggcagggcagcctggagatcagc
cccatcacccttctgaccgcccagaccctgctgatggacctgggccaagtctctgctgtctgcccac
atcagcagccaccagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc
cagctgagggatgaagaaacagagggagccaggaactatgatgatgacctgacctctgagatg
gacgtggtgaggtttgatgatgacaacagcccagcttcatccagatcaggtctgtggccaagaaag
caccocaaagacctgggtgactacatcgcgcccagggagggaggaactgggactacgccccctggtg
ctggccccccgacagcagggactacaagagccagctacctgaacaacggccccccagggatcggcag
aagtacaagaaggtcagattcatggcctacaccgacgagacctcaagaccagggagggccatccag
cagcagctcggcatcctgggccccctgctgtacggcgaggtggcgacacctgctgatactctc
aagaaccagggcagcagggccctacaacatctacccccacggcatcaccgatgtgagggccctgtac
agcagggagctggccaaagggcylgaagcaactgaaggacttccccatcctgcccggcgagatcttc
aagtacaagtggaacctgacctggaggatggcccccaagctctgacccccaggtgacctgacctg
tactacagcagctctgtgaacatggagagggacctggcctctggcctgatcggccccctgctgatc
tgctacaaggagagcctggaccagggggcaaccagatcatgtctgacaagaggaaactgatcctg
ttctctgtgtcogatgagaacaggagctggtatctgaccgagaacatccagaggttctcgcccaac
cccggcggcgtgacgtgaggaaccccagttccagggcagcaacatcatgcacagcatcaaccggc
tacgtgttcgacagcctgcagctgtctgtgtgctgcacaggggtggcctactggtacatcctgagc
atcggcggccagaccgacttctgtctgtgttcttctctggtacacctcaagcaacaagatggtg
tacgaggacacctgacctgttcccccttcagcggcgagaccogtgttcatgagcatggagaacccc
ggcctgtggtcctggctgccaacaacagcagcttcaggaaacaggggcatgaccgcccctgctgaaa
gtcagcagctgcacaagaacaccggcgaactactacgaggacagctacgaggacatcagcgcctac
ctgctgagcaagaacaacgcccctcagaccagagcttcagccagaacccccctgctgaaagag
caccagagggagatcaccagggaccacctgcagagcagaccagggagatcgactatgatgacacc
```

Фиг. 26А

atcagcgtggagatgaagaaggaggacttgcacatctacgacgagacgagaaccagagccccagg
agcttccagaagaagaccaggcactacttcatcgccgccgtggagaggctgtgggactatggcatg
agcagcagccccacgtgctgaggaacagggccccagagcggcagcgtgccccagttcaagaaggtg
gtgttccaggagtccaccgacggcagcttccaccagccctgtacagaggcagctgaaccgagcac
ctgggctctgctgggccccatcatcaggccgaggtggaggacaacatcatggtgacctcaggaaac
caggccagcagggccctacagcttctacagcagcctgatcagctacgagggagaccagagcagggc
gcccagccccaggaagaacttcgtgaagcccaacgagaccaagacctacttctggaaggtgagcac
cacatggcccccccaaggacgagttcgactgcaaggcctgggctacttctctgatgtggacctg
gagaaggacgtgacagcggcctgatcgcccccctgctggtgtgccacaccaaccctgaaccoc
gcccagggcagggaggtgacctgacggagtgcgctgttcttcccatcttcgacgagaccaag
agctgggtacttccagcagaacatggagaggaactgcaggccccctgcaacatccagatggaggac
cccccttcaaggagaactacaggttccacgcccatacaaggctacatcatggacaccctgcccggc
ctggtgatggcccaggaccagaggatcaggtggtatctgctgagcatgggcagcaacgagaacatc
cacagcatccacttcagcggccagctgttccaccgtgaggaagaaggaggatcaaatggccctg
tacaacctgtaccocggcgtgttcogagaccgtggagatgctgccagcaagcccgccatctggagg
gtggagtgcctgatcgccgagcacctgcacgcccggcatgagcacctgttctctggttacagcaac
aagtgccagacccccctggcagctggccagcggccacatcagggacttccagatcaccgctctggc
cagtaaggcagctgggcccccaagctggccaggtgcaactacagcggcagcatcaacgcccggagc
accaaggagccctcagctggatcaaggtggacctgctggccccatgatcatccacggcatcaag
acccagggcggcagagcaagttcagcagcctgtacatcagccagttcatcatcatgtacagcctg
gacggcaagaagtggcagacctacaggggcaacagcaccggcaccctgatggtgttcttcggcaac
gtggacagcagggcatcaagcacaacatcttcaacccccccatcatcggcaggtacatcaggctg
caccocccccactacagcatcaggagcaccctgggagtgaaactgatgggctgcgacctgaacagc
tgacagcatgccccctggcagtgagagcaaggccatctctgacgcccagatcaccgcccagcagctac
ttcaccacaatgttcgcccactggagccccagcaagggcaggtgcaacctgcagggcagggagcaac
gcccctggaggccccaggtgaacaacccccagggaggtggctgcaggtggacttccagaagaccatgaag
gtgacccggcgtgacaccccagggcgtgaagagcctgctgaccagcatgtactgaaaggagtctctg
atcagcagcagccaggacggccaccagtgaccctgttcttccagaacggcaagtgaaggtgttc
cagggcaaccagcagccttccaccccctggtgaacagcctggacccccccctgctgaccaggtat
ctgaggatcccccccagagctgggtgaccagatgcccctgagaatggaagtgtctggatggag
gcccaggacctgtactga (SEQ ID NO:20)

Фиг. 26В

CS23-FL-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDELGELFVDAR' FPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNI AKPRPPWMGLLGP TIQAEVYDTVVI TLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGFMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG
HRKSVYWHVIMGMTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSH
QHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDESEMDVVRFDNNSPFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL
GPLYGEVGDTLII FKNQASRPYNIYPHGI TDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMERDLASGLIGPLLI CYKESVDQRGNQIMS DKNRNVILFSVFDENR
SWYL TENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLS
FLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPT
KTYFWKVQHMAPTKDEFCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP AHGRQVTVQEFALF
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNI QMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTPGLVMAQDQIRIRWYLLS
MGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGELHAGMSTL
FLVYSNKCQTPGLMASGHIRDFQITASGQYQWAPKRLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI
IHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSGKHNIFNPP IAR
YIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMEKALSDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQG
RSNAWRPQVNNPKREWLVQDFQKTMKVTGVTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVK
VFQCNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIRHPQSWVHQAIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:21)

Фиг. 27

CS23-HC-NA

```

gcc
accaggagat actacctggg cgccgtggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg
ggcgagctgc ctgtggacgc caggltcccc ccagagtgcc ccaagagctt ccccttcaac
acctcagtggt tgtacaagaa gacctgttcc gtggagttca ccgaccacct gttcaacatc
gccaaagccca ggccccctcg gatgggectg ctgggccccca ccatccaggc cgaggtgtac
gacaccgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgcccgtg
ggcgtgagct actggaaggc ctctgagggc gccagatag acgaccagac cagccagagg
gagaaggag acgacaagggt gttccccggc gccagccaca cctacgtgtg gcagggtctg
aaggagaacg gccccatggc cagcagcccc ctgtgcctga cctacagta cctgagccac
gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgatcggcg ccttctctgt gtgcaaggag
gtccagcctgg ccaaggagaa gaccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcggcgtg
ttcagatgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggacagggat
gccgcctctg ccagggcctg gcccaagatg cacaccgtga acggctacgt gaacagggag
ctgcccggcc tgatcggctg ccacaggaag tetgtgtact ggcacgtgat cggctggggc
accacccccg aggtgcacag catcttctctg gagggccaca ccttctctgt gaggaaccac
aggcaggcca gcctggagat cagccccatc accttctctga ccgccagac cctgctgatg
gaacctgggc agttctctgct gttctgccc acacagcagc accagcaga cggcatggag
gcctacgtga aggtggacag ctgccccgag gacccccagc tgaggatgaa gaacaacgag
gagggccgagg actatgatga tgacctgacc gactctgaga tggacgtggt gaggtttgat
gatgacaaca gccccagctt catccagatc aggtctgtgg ccaagaagca ccccaagacc
tgggtgcact acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgccccct ggtgctggcc
cccgacgaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gcccccagag gatcggcagg
aagtacaaga aggtcagatt catggcctac accgacgaga ccttcaagac caggggaggc
atccagcacg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaggtggg cgacaccctg
ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg cctacaaca tctaccccc cggtaccac
gatgtgagg ccctgtacag caggaggctg cccaagggcg tgaagcact gaagacttcc
ccatcctgc cggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggtggcccc
accaagtctg accccaggtg cctgaccagg tactacagca gcttctgtga catggagagg
gacctggcct ctggcctgat cggccccctg ctgatctgtct acaaggagag cgtggaccag
aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aacgtgatcc tgttctctgt gttcagatgag
aacaggagct ggtatctgac cgagaacatc cagaggttcc tgccccacc ccgcccgtg
cagctggagg accccagatt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggctacgtg
ttcagacacc tgcagctgtc tgtgtgcctg cacgaggtgg cctactggt catcctgagc
atcggcgccc agaccgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacct caagcacaag
atggtgtacg aggacaccct gacctgttcc ccttccagcg gcgagaccgt gttcatgagc
atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgactteag gaacaggggc
atgaccgccc tgcagaaagt cagcagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac
agctacgagg acatcagcgc ctacctgctg agcaagaaca acccctcga gccacgg
(SEQ ID NO:22)

```

Фиг. 28

CS23-LC-NA

```

g agatcaccag gaccacctg
cagagcgacc agggaggat cgactatgat gacaccatca gcctggagat gaagaaggag
gacttcgaca tctacgacga ggacgagaac cagagcccca ggagcttcca gaagaagacc
aggcactact tcatcgcccg cgtggagagg ctgtgggact atggcatgag cagcagcccc
cacgtgctga ggaacagggc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa ggtggttcc
caggagtcca ccgacggcag cttcaccagg ccctgtaca gaggcgagct gaacgagcac
ctgggcctgc tgggccccta catcagggcc gaggtggagg acaacatcat ggtgacctc
cggaaaccag ccagcaggcc ctacagcttc tacagcagcc tgatcagcta cgaggaggac
cagaggcagg gccccgagcc caggaagaac ttcgtgaagc ccaacgagac caagacctac
ttctggaagg tgcagcacca catggccccc accaaggacg agttcagctg caaggcctgg
gacctactct ctgatgtgga cctggagaag gacgtgcaca gcggcctgat cggccccctg
ctggtgtgccc acaccaaac cctgaacccc gcccaaggca ggacggtgac cgtgcaggag
ttcgcctctg tcttcacctt cttcagcag accaagagct ggtacttca cgaagaacatg
gagaggaact gcaggccccc ctgcaacatc cagatggagg accccacctt caaggagaac
tacaggttcc acgcatcaa cggctacatc atggacacc tgcccggcct ggtgatggcc
caggaccaga ggatcaggtg gtatctgctg agcatgggca gcaacgagaa catccacagc
atccacttca gccggcacgt gttcaccgtg aggaagaagg aggagtaca gatggccctg
tacaacctgt accccggcgt gttcagagcc gtggagatgc tgcocagcaa ggcgggcatc
tgagggggtg agtgcctgat cggcagcac ctgcacgccc gcctgagcac cctgttctctg
gtgtacagca acaagtgcc gacccccctg ggcattggcca gcggccact cagggaactt
cagatcaccg cctctggcca gtacggccag tgggccccca agctggccag gctgcactac
agcggcagca tcaacgctg gagcaccag gaggccttca gctggatcaa ggtggacctg
ctggccccca tgatcatcca cggcatcaag acccagggcg ccaggcagaa gttcagcagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggagc gcaagaagtg gcagacctac
aggggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc ccccatcatc gccaggtaca tcaaggctga ccccaccacc
tacagcatca ggagcaccct gcggatggaa ctgatgggct gcgacctgaa cagctgcagc
atgccccctg gcatggagag caaggccatc tctgacgccc agatcacccc cagcagctac
ttcaccaca tgttcgccac ctggagcccc agcaaggcca ggtgacact gcagggcagg
agcaaccgct ggaggcccca ggtgaacaac cccaaggagt ggtgacggt ggaacttccg
aagaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc cagggcgtga agagcctgct gaccagatg
tacgtgaagg agttcctgat cagcagcagc caggacggcc accagtgagc cctgttctct
cagaacggca aagtgaagggt gttccagggc aaccaggaca gcttaccacc cgtggtgaac
agcctggacc cccccctgct gaccaggtat ctgaggatcc acccccagag ctgggtgac
cagatcgccc tgagaatgga agtgcctggg tgcaggcccc aggacctgta c
(SEQ ID NO:23)

```

Фиг. 29

CS01m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCACCAGAGTGCACAGTCTTCCCATTCACACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACCTGACCACCTGTTCAACATTCGAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTATCACCTCAAGAATG
GCATCCACACCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACCTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTTGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGAAGGATCCCTGGCCAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCCTGTTTGTCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAAACAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGSAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCCCTGGTCAGGAACCCAGACACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCCCTGCCAC
ATCTCTTCCCACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAAGATTGATGATGACAACCTCTCCATCCCTTCAATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCTGATGACAGGACTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCACAAGAAATGGAAGA
AAGTACAGAAAGTCAGATTCAATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAACCCATTCAAG
CATGAGTCTGGCACTTCTGGACCACTTCTGTATGGGAAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGACCCCTCATC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTTGCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAGTCTGACCCCAAGTGGCTCACCAAGA
TACTACTCCCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAAGGACTCTGTGGACAGAGGCAACCCAGATCATCTGACAAGAGAAATGTGATTTCTG
TTCTCTGCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGAACCTGGAAAGCCTGAGTCCAGGCAAGCAACATCATGCACCTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGGCAAACTGACTTCCCTTTCTGTCTTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCTTGACACTCTTCCCATCTCTGGGAAACTGTGTTTCAAGATGGAGAACCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACCTGCTCAA
GTCTCTCTGTGACAAAGCACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGTCTAGCAAGAACATACCACCTACGTGAACCCCTCCCTGTCTCAGAAATCCACCTGCTCAGAA
AGACACCAGAGAGATCACCAAGGCAACCCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAAACAGTCTCCA
AGATCATTCAGAAAGACAAGACACTACTTCCATTGCTGTGTGGAAAGACTGTGGGACTGTGGG
ATGTCTTCTCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAA

Фиг. 30А

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACCTGATGGCTCATTACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACGAAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGTATGAGGAAGACAGAGACAAA
GGGGCTGAGCCAGAAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCAATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGAAGTCAAGGCTGGGCATCTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCACCTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGAATGTGACAGGAGTTTGGCCCTTCTTCCACATCTTTGATGAAACC
AAGTCAATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCATGCCATCAATGGTACATCATGGACACCTTGCCT
GGGCTTGTATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTCTATGGGATCCAAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAAGGAGAAATACAAGATGGCC
CTGTACAACTCTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAAATGCCTATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCTGTTACTACAG
AACAAAGTCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGCCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATCTCTTGGATCAAGTGGACCTGTGGCACCCATGATCATCATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCCCTCTGTACATCTCACAGTTTCAATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCTTCCCATCATGGCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAACCTGATGGGATGTGACCTGAAAC
TCCCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCT
TACTTCAACCAATGTTTGGCACTTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAAG
AATGCCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGTGCAGTGGACTTCCAGAAAGCAATG
AAAGTCACTGGGGTGCACACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGATTC
CTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCCAGGACTTCTTCAACCTTGTGTAACCTGACTGGACCCCTCCCTGACAAGA
TACCTGAGAAATCACCCCAAGTCTTGGTCCACCAAGATGGCCTGAGAAATGGAAGTCCCTGGGATGT
GAGGCACAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 90)

Фиг. 30В

CS01m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGCCACCTGCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCACCAAGTCTTCCCAATCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGCACTCTTTGTGGAAATCACTGACCACCTGTCAACATTGCAAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCTGGGACCCACCATTCAAGGCTGAGGTGATGACACTGTGGTCTGACCCCTCAAGAACATG
GCATCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAATCCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAAGAGGATGACAAGTGTTCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGTGTGC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAGAACTCCCTGATGACAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATGGCATGGGGCAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTCTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCAAGAACCCAGACAGACCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACTTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAAGTTGATGATGACAACCTCTCCATCCTTCAATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCATACATTGCTGTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCCTGGTCT
CTGGCCCTGTGATGACAGGAGTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAACAAGAAATGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTCATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCAATCTGGGACCCTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCCAGGCTTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTCTGCCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGCTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAAGTGCCTCACAGA
TACTACTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGCTGACAAGAGAAATGTGATCTGT
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGGCCAA
CCTGCTGGGGTGAACCTGGAAGACCTGAGTTCAGGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGGACTCTCTCCAGCTTCTGTCTGCTGCTGCAATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTTCT
ATTGGGGCACAACCTGACTTCTTCTGTCTTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAGATGGTG
TATGAGGACACCCCTGACACTCTTCCCATCTCTGGGGAACCTGTGTTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCATGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAAATACCACCTACGGTGAACCCGCTCCCTGTCTCAGAAATCCACCTGTCTGA
AGACACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACAGTCTCCA
AGATCATTCAGAAAGAACAGACAACTACTTCAATGCTGTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGC
ATGTCTCTCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAA

Фиг. 31А

GTGGTCTCCAGGAGTTCATGATGGCTCAATCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACCTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTACATTCAGA
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCCAGAGACAA
GGGCTGAGCCAAAGAAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGAATGCAAGGCTGGGCATACTTCTGTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCACFTTGGCCTGATTTGGCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAA
CCTGCACATGGAAAGCAAGTACTGTGCAGGAGTTTGGCCCTTCTTCCACCATCTTGTGAAAC
AAGTCAATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCT
GGGCTGTGATGGCACAGGACAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGGAATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAAATGCCCTATTTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGGAATCCAGATCACTGCCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGTGGCACCCATGATCATTCATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCTCTCTGTACATCTCACAGTTTATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCCCTCCATCATTGCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACTTGAAC
TCTGTCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCT
TACTTACCAACATGTTTGGCACCCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGAG
AATGGCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGCAATG
AAAGTCACTGGGGTGCACACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGATGTGAAAGGATTC
CTGATCTCTCTCACAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAAG
TACCTGAGAATTCACCCCACTTGGGTCCACCAGATGGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGTG
GAGGCACAAGACCTTACTGA (SEQ ID NO:91)

Фиг. 31В

CS01m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGCCACCTGCTTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTTCTTTGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCTCAAGTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAAG
AAGACACTCTTTGFGAATTCATGACCACCTGTTCAACATTGCAAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCTGGGACCACCATTGAGGCTGAGGTGATGACACTGTGGTTCATCACCCTCAAGAACATG
GCATCCACCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGCCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGCCCAAGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTTCACTCTCTGTTGCTGTC
TTTGTGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAGAAGCTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACACCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACTTCCCTCACTGCACAGACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTCTGCTTCTGGCCAC
ATCTCTTCCACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAAACA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAAGTTGATGATGACAACCTTCCATCTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGFGCACTACATGTCTGTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCGTGATGACAGGACTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAATGGAAGA
AAGTACAAGAAGTCAAGTTTCACTGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAAGAGACCCATTGAG
AATGGGTCTGCAATCTGGGACCACTCTCTGTATGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATCTGCTGGAGAGATCTTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCAATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTTCT
TTCTGTCTTTGATGAGAAGAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTGCCCCAAC
CTGCTGGGTGCAACTGGAGACCCGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCCTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACTCTTCCAGCTTCTGTCTGCTGCTGATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTTCT
ATGGGGCACAAACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCAAGAATGGTG
TATGAGGACACCTGACACTTCTCCATCTCTGGGAAACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGAATCTGGGATGCCAACCTGACTTCAGAAACAGGGGAACTGACTGCCTGCTCAAA
GCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCTTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTAACCCGCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCTGAAG
AGACACCAGAGAGATCACCAGGACAACCCCTCCAGTCTGACCAGGAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCA
AGATCATTCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCTATGCTGCTGTGAAAGACTGTGGACTATGGC
ATGCTTCTCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAA

Фиг. 32А

GTGGTCTTCCAGGAGTTCATGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACGAAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGACCATAATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCCAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGTATGAGGAAGACCAGAGACA
GGGGCTGAGCCCAAGAAGAATTTGTGAACCCAAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCATATGGCACCACCAAGGATGAGTTTACTGCAAGGCCCTGGGCATATCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCACTTCTGGCCTGATTTGGCCACTCCTGGTCTGCCACACCACACCTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGCAAGGATTTGCCCTCTTCTCACCATCTTTGATGAAAC
AAGTCAATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCACCCTCAAGGAGAATACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGGCT
GGGCTTGTGATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTTGGGATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCAAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAAATGCCCTATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCTGGTCTACAGC
AACAAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGGTCTTCTTTGG
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTCAACCTTCCATCATTTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAAGTGTGGGATGTGACCTGAAC
TCCCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCT
TACTTCAACCAACTGTTTGGCCACTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGAGC
AATGCTGGAGACCCAGGTCAACCAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG
AAAGTCACTGGGGTGCACACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTCT
CTGATCTCTTCTCAGGATGGCCACCAAGTGGACACTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCCAGGACTTTTCAACCTGTGGTGAACCTACTGGACCCCCCTCTGACAAGA
TACCTGAGAAATCACCCAGTCTTGGGTCCACAGATGGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGT
GAGGCACAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 92)

Фиг. 32В

CS01m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTCTGTGCCTGCTGAGATTCGTCTTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCACCAGGAGTGCACCAAGTCTTCCCATTAACACCTCTGTGGTCTACAAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATFCACTGACCACCTGTTCACCAATTGCAAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCGTCAACCTCAAGAACATG
GCATCCACCCCTGTGTCTGTCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAATCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTCCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCCCTGCCTGACATACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGGTGGTGTGC
AGGGGAAGGATCCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCCTCTGTTTGGCTGC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
CTGGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTTGGCTGGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTTGGCATGGGGACAAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCCAGGAACCCAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCTCACTGCACAGACACTGTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGTCTGTCTGGCCAC
ATCTCTTCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAAGATTTGATGATGACAACCTCCATCCTTCATTGATCAGTCAAGTCTGTGGCAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCCTACATTTCTGCTGAGGAGAGGACTGGGACTATGCACCCTGGTGC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGGCCACAAAGAAATGGGAAGA
AAGTACAAAGAAATCAGATTCATGGCCACACTGATGAAACCTTCAAGACAAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCAATCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCCTGCCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGGCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGAGAGATCTTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAAGTGCCTCACCA
TACTACTTCTTCTTGTGAACAATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATGGACCCACTGGTCACT
TGCTTACAAGGAGTCTTGGACCAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAATGTGATTTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCAACTGGAAAGCCCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACCTCAATCAATGGC
TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCCACTGGTACATTTCTTCT
ATTTGGGACACAACTGACTTCTCTTCTGTCTTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGATGGTG
TATGAGGACACCCCTGACACTTCTCCCATTTCTGGGGAACATGTGTTTATGAGCATGGAGAACCT
GGACTGTGGATTTCTGGATGCCACAACCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCCTGCTCAAAA
GTCTCTCTGTGACAAAGCACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTTAC
CTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTTGAGCCCAAGAGCTTCTTCAGAAATCCACTGTCTGAGAGAGA
CACCCAGAGAGATCACCCAGGACAAACCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGA
TCATTTCCAGAAGAAAGACACACTACTTCAATTTCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCTCTCCCCATGCTCCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAAGTG

Фиг. 33А

GTCTTCCAGGAGTTCAGTGTGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAAGTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTACATTCAGAAAC
CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAAGACCCAGAGACAAGG
GCTGAGCCCAAGAAAGAACTTTGTGAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGGC
CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATCTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACTCTGGCTGATTTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCCCTGAACCC
TGCATGGAAGGCAAGTCACTGTGCAAGGATTTGCCCTTCTTCAACCATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACAATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCCTGGG
CTTGTCAATGGCACAGGACCCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTCTATGGGATCCAATGAGAACAT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAGATGGCCCTG
TACAACCTTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCAATGCTGGCATGTCAACCTGTTCTCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCACAGACACCCCTGGGAATGGCCCTGTGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTTCTTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCAATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCTTCCATCATGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTTCCAGGATGGAAGTGGATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGGCACTGGTCAACATCAAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGAAGAAAGCAAT
GCCTGGAGACCCAGGTCACCAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGGAGACAATGAAA
GTCACTGGGGTGAACAACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCTTCTCTCACAGGATGGCCACAGTGGACACTCTTCTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTTT
CAGGGCAACCCAGGACTCTTCCACACTGTGGTGAAGTCACTGGACCCCCCTCTGACAAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCAAGTCTTGGTCCACCAGATTCCTGAGAAATGGAAATCCTGGGATGTGAG
GCACAAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 93)

Фиг. 33В

CS04m2-FL-NA

ATGCAAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGTCACCCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCACCAGGAGTGCACCAATCCTTCCCATCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTGTGGAGTTCCTGACACCTGTTPCAACATGCAACACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCTGGGACCCACCATTGAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGACCCCTCAAGAACATG
GCCTCCACCTGTGAGCTGCATGCTGTGGGGTCACTACTGGAAGTCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACACAGCTCCACAGGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGAGAGCCACACC
TATGTGTGSCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCACTGCTCTGACCCACCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCAACAAGTTCATTTCTCTGTTTGCCTC
TTTGTATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAATCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCCTGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCCTGCCTGGACT
ATTTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTCACTGCCCCAGACCTGTGTATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTTCTGCCCCA
ATCAGCTCCACAGCATGATGGCATGGAGCCATGTCAAGGTGGACAGCTGCCTGAGGAGCCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTGTATGATGACAACAGCCCATCCTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA
CACCACAAAGCTGGGTGCACTACATTTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCACTGGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTCAATGGCTTCACTGATGAAACCTCAAGACAGGGAGGCCATTGAG
CATGGGCTGGCATCCTGGGCCACTTCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCTGTAC
AGCCGCAAGGCTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCCTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACTGGCCCTGGCCCTGATTGGCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCGT
TTCTCTGTCTTGTATGAGAACAGGAGCTGGTACTGACTGAGAACATTCAGCCCTTCTGCCCCAAC
CCTGCTGGGTGACGCTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACAGCTCCAGCTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCCCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTTGGGCCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
CCTGCTGGGTGACGCTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACAGCTCCAGCTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCCCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTTGGGCCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATCTCTGGGGAGACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT
GGCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTGCTGCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGGCCAGGAGCTTCAGCCAGAATCCACTGTCTGAAACGC
CACCAGAGGGAGATCACACAGGACCCCTCCAGTCTGACAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCAATGCTGCTGTGGAGCCCTGTGGACTATGGCATG
AGCTCCAGGCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

Фиг. 34А

GTCTTCCAAGAGTTCATGATGGCAGCTTCAACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGGACTTCCGCAAC
CAGGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGCCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CAGTGGCCCCCACCAGGATGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGCCCTACTTCTGTATGTGGACCTG
GAGAAGGATGTGCACTCTGGCCGTGATTGGCCACTCTGCTGCTGCCACACCAACCCCTGAAACCT
GCCCATGGAAGGCAAGTACTGTGCAAGGATTTGCCCTCTTCTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGGTACTTCACTGAGAACAATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGTACATCATGGACACCTGCCTGGG
CTTGTCAATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTACTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACAT
CACTCCATCCAATTTCTGGGCATGTCTTCACTGTGGCAAGAAGGAGGATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCTCTGCTACAGCAAC
AAGTGGCAGACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGTGGCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAGAAATTCCTCAGCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTTCAACCCCCCAATCAATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCACCCCACTACAGCATCCGACGACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGCTAC
TTCACCAACATGTTTGCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT
GCCTGGAGGGCCAGGTCACCAACCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTCACTGGGGTGAACCCAGGGGGTCAAGAGCCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGATTCCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACAGTGGACCTTCTTCTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTTCCAGACAGATAC
CTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGTCCACAGATGGCTGAGGATGGAGGCTCTGGGATGTGAG
GCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID No: 94)

Фиг. 34В

CS04m3-FL-NA

ATGCAGATFGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCTAAATCCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCACATTCGCAAAACCCAGGCCACCCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTTCATCACCCCTCAAGAACAATG
GCCTCCCACCTGTGAGCTGCATGCTGTGGGGTTCAGTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGGGACGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCTCAAGGAGAATGGCCCATGGCCCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTTGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCTGGCCAAAGAGAGACCCAGACCCCTGCACAAAGTTCATTCCTCTGTTTGTCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACCTCTGAAACCAAGAAGTCCCTGATGCAGGACAGGGATGTGGCC
TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTCACTGCCAGACCCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACACATTTCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTGC
CTGGCCCCGTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTCATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCCTCCAGGCCCTTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGGCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGGCTGGGGAGATCTTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTTGGCCCTGATTTGGCCACTGCTCATC
TGCTACAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCTGCCAAC
CCTGTGGGTGCAGCTGGAGGACCCCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGACCTCCATCAATGGC
TATGTGTTTTCAGACCTCCAGCTTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCCACTGGTACATCTTTCT
ATTGGGGCCAGACTGACTTCCCTTCTGTCTTCTTCTGCTGACACTTCAAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCTGACCCCTTCCCATCTCTGGGGAGACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCGTGGATTTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGTCAAA
GTCTCCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGTATGAGGACATCTCTGCCAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTTGAACCCCTCCCTGAGCCAGATCCACCTGTCTGAAA
CGCCACAGAGGGAGATCACCAGGACCCCTCCAGTCTGACCAAGGAGGATGACTATGATGAC
ACCAATTTCTGTGGAGATGAAGAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCA
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCAATGCTGCTGTGGAGCCCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAAA

Фиг. 35А

GTGGTCTTCCAAGAGTTCAGTGTGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACTTCCGC
AACCAAGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAAGAGCAG
GGGGCTGAGCCACGCAAGAAGTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCAATGGCCCCACCAAGGATGAGTTTACTGCAAGGCCCTGGCCCTACTTCTGTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCGTGATTTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAA
CCTGGCCATGGAGGGCAAGTACTGTGAGGAGTGTGGCCCTTCTTCCACCATCTTGTGAAACC
AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACAATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCCACTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGTACATCATGGACACCCCTGCCT
GGGCTGTGATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCCAATGAGAAC
ATTCACCTCACTCCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGGCAAGAAGGAGGATACAAGATGGCC
CTGTGACAACCTTACCCCTGGGCTTTTGTAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTTCTGGTCTACAGC
AACAAAGTCCAGACCCCTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCTGG
AGCACCAAGGAGCCATTCAGTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATC
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACAATCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACAGCATCCGACGACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGC
TACTTCAACCAATGTTTGGCCACTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGGAGC
AATGCCTGGAGGCCCAAGTCAACCAACCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAAGACCATG
AAGGTCACTGGGGTGAACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACAGTGGACCCCTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTGACCCAGA
TACCTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGTCCACAGATTTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGT
GAGGCCAGGACTGTACTGA (SEQ ID NO: 95)

Фиг. 35В

CS04m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCCACCAGG
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
 GTGGATGCCAGGTTCCACCAGAGTGCCTCAAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
 AAGACCCTCTTTGGAGGTTCACTGACCACCTGTCAACATGCCCACCCAGGCCACCCTGGGATG
 GGACTCCTGGGACCCACCATTGAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGTGCACCCTCAAGAACATG
 GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGTCACTACTGGAAGTCTCTGAGGGGCTGAG
 TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGAAGAGCCACACC
 TATGTGTGGCAGTCTCAAGGAGAATGGCCCCACTGCCTCTGACCCACCCTGCCTGACCTACTCC
 TACCCTTCTCATGTGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATGGGGCCCTGCTGGTGTGC
 AGGGAGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGTCTGTC
 TTTGATGAGGGCAAGGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
 TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
 ATTGGCTCCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATPGGCATGGGGACAAACCCTGAGGTGCAC
 TCCATTTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
 CCCATCACCCTTCCCTACTGCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
 ATCAGCTCCCACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGTGGACAGCTGCCCTGAGGACCA
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
 GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCTTCAATCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAA
 CAGCCCAAGACCTGGGTGCACATCTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
 CTGGCCCCGTGATGACAGGACTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCCACAGAGGATTGGACGC
 AAGTACAAGAAAGTCAAGTTCATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
 ATGAGCTGTGGCATCCTGGGCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGACACCCTGCTCATCGTCTC
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCGTGAC
 AGCCCAAGGCTGGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTCTGCTGGGGAGATCTTC
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAATCTGACCAAGTGGCTCCACAGGA
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAAACAGATCATGCTGACAAAGAGGAAATGTGATCTGT
 TTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAAACATTCAGCGCTTCTGCCCCAAC
 CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACCTCCATCAATGGC
 TATGTGTTTGCAGCCTCCAGCTTCTGTCTGCCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTTCTTC
 ATTTGGGGCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAAACACAAAGATGCTG
 TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCATCTCTGGGGAGACTGTGTTGATGAGCATGGAGAACCCT
 GGCCCTGTGGATCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
 GTCTCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCATC
 CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCCGCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGTCTGAAA
 GCCCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCTCCAGCTGTGACCAGGAGGAGATGACTATGATGAC
 ACCATTTCTGPGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGGAC
 AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCAATGCTGCTGTGGAGGCGCTGTGGGACTATGGC
 ATGAGCTCCAGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAA

Фиг. 36А

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACCTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCCGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
 CACTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC
 AACCCAGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCCAGAGGACG
 GGGCTGAGCCAGCAAGAACTTTGTGAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
 CACCACATGGCCCCACCAAGGATGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGCCTACTTCTGATGTGGAC
 CTGGAGAAGGATGTGACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACCAACACCTTGAAC
 CCTGCCATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGAGGAGTTGGCCCTTCTTCCACCATCTTTGATGAAACC
 AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCCCACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGG
 GACCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCC
 GGGCTTGTATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
 ATTCACTCCATCCACTTCTGTGGCATGTCTCACTGTGGCAAGAAGGAGGATACAAGATGGCC
 CTGTACAACCTTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
 AGGGTGGAGTGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTCTTGGTCTACAGC
 AACAGTGCAGACCCCTGGGAAATGGCCTGTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCCCTCT
 GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTTGGATCCATCAATGSCCTGG
 AGCACCAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGTGGCCCCATGATCATCCATGGCATC
 AAGACCAGGGGGCCAGGCAGAAGTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
 CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC
 AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
 CTGCACCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
 TCTGTCAGCATGCCCTGGGCAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCCAGC
 TACTTCAACCAACATGTTTGGCACTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGGAGC
 AATGCCGTGGAGGCCAGGTCACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
 AAGGTCACTGGGGTACCCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGATGTGAAGGAGTTC
 CTGATCAGCTCCAGCAGGATGGCCACCAGTGGACCCCTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTCAAGGTG
 TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTGACCAGA
 TACCTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGGTCCACCAGATTTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGT
 GAGGCCAGGACTGTACTGA (SEQ ID NO:96)

Фиг. 36В

CS04m1 - FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCCACCAGG
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
 GTGGATGCCAGGTTCCACCAGAGTGCCTAAATCCTTCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG
 AAGACCTCTTTGTGGAGTTCCTGACCACCTGTTCACATTCGCAACCTGGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG
 GGACTCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTTCATCACCTCAAGAACATG
 GCCTCCACCTGTGAGCTGCATGCTGTGGGGTCACTACTGGAAGGCTCTGAGGGGGCTGAG
 TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTGGGGGACGCCACAC
 TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCATGGCCCTGACCCACTGTGCTGACCTACTCC
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTG
 AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCATTCCTCTTTGCTGTG
 TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCGAGGACAGGGATGCTGCC
 TCTGCCAGGGCTGGCCAAAGTGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCTGCTGGACTC
 ATTTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
 FCCATTTCTGGAGGGCCACACTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCCCTGGAGATCAGC
 CCCATCACCTTCTCACTGCCAGACCTGTGTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTCTGCCAC
 ATCAGCTCCACCAGCATGATGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCCA
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
 GATGTGGTCCGCTTGTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA
 CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCTACTGGTC
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGAGCC
 AAGTACAAGAAGTCAAGTTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAGGGAGGCCATTTCAG
 AATGGCTGGCATCCTGGGCCACTCCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTC
 AAGAACAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC
 AGCCGACGGCTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCTCACAGAG
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTGGCTGATGGCCACTGCTCATC
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATCTG
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCCCTTCTGCCCAAC
 CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCATCCATCAATGGC
 TATGTGTTGACAGCTCCAGCTTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTTCT
 ATGGGGCCAGACTGACTTCCCTTCTGTCTTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 TATGAGGACACCTGACCTTCTCCCATCTCTGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCT
 GGCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCACTGACTGCCCTGCTCAAA
 GTCTCCCTGTGACAAGAACAACCTGGGACTACTATGAGSACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
 CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCAGGAGCTTCAGCCAGAAATCCACCTGTCTGAAACCC
 CACCAGAGGGAGATCACAGGACCCCTCCAGTCTGACCCAGGAGGATGACTATGATGACACC
 ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGAGGACTTTGACATCTATGACAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGG
 AGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCCCTGTGGGACTATGGCATG
 AGCTCCAGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAAGT

Фиг. 37А

GTCTCCAAGAGTTCCTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
 CTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAAACATCATGTTGACCTTCCGCAAC
 CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
 GCTGAGCCACGCAAGAATTTGTGAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAATCCAGCAC
 CACATGGCCCCCAAGGATGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGCCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
 GAGAAGGATGTGCACTCTGGCTGTGTTGGCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACCCCTGAACCTT
 GCCCATGGAAGGCAAGTGAATGTGCAAGGAGTTGGCCCTTCTTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
 AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
 CCCACCTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATTCATGGACCCCTGCCTGGG
 CTTGTATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAAATGAGAACATT
 CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
 TACAACCTTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
 GTGGAGTGCCTATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCTCTGGTCTACAGCAAC
 AAGTGCCAGACCCCTGGGAATGGCCCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
 CAGTATGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGC
 ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGTGGCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
 ACCCAGGGGGCCAGGCAAGTTCCTCAGCCGTGATCATCAGCCAGTTCATCATGTACAGCCCTG
 GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
 GTGGACAGCTCTGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
 CACCCACCCACTACAGCATCCGACACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
 TGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGCTAC
 TTCACCAACATGTTTGGCCACTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT
 GCCTGGAGGGCCCAAGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
 GTCACCTGGGGTGAACCCAGGGGGTCAAGAGCCCTGTCAACAGCATGTATGTGAAGGAGTCTCTG
 ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCACTGGACCCCTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTCAAGGTGTTCT
 CAGGGCAACCCAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCTGGACCCCCCTCTGACAGATAC
 CTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGTCCACAGATTCCTGAGGATGGAGTCTGGGATGTGAG
 GCCAGGACCTGACTGA (SEQ ID NO: 97)

Фиг. 37В

CS04m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCCCACCAGG
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
 GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCTCAAAATCCTTCCCATTCACACACCTCTGTGGTCTACAAAG
 AAGACCTCTTTGTGGAGTCTACTGACCACCTGTTCACACATTCGCAAAACCCAGGCCACCTGGATG
 GGACTCCTGGGACCCACCATTCCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCACTCACCTCAGAACATG
 GCCTCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
 TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGGGAGCCACACC
 TATGTGTGGCAGTCCCTCAAGGAGAAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
 AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTCTGC
 TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAATCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
 TCTGCCAGGGCCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCCTGCCTGGACTC
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
 TCCATTTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCCCTGGAGATCAGC
 CCCATCACCTTCTCACTGCCAGACCCCTGTGATGGACCTCGGCACAGTTCTGCTCTCTGGCCAC
 ATCAGTCCCACAGCATGATGGCATGGAGCCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
 GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCCTTCATTAGATCAGGCTGTGGCCAAAGAAA
 CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGACGC
 AAGTACAAGAAGTCAAGTTCATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGAGGGCCATTGAG
 CATGAGTCTGGCATCTGGGCCACTCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTC
 AAGAACCCAGGCCCTCCAGGCCCTTACAACATCTACCACATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
 AGCCGAGGCTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATCTGCTGCTGGGGAGATCTTC
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAATCTGACCCAGGTGCCTCACCAGA
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTCTGGCCGATGGCCCACTGCTCATC
 TGGTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAAATGTGATCTCTG
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCCCTTCTGCCAAC
 CTFGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
 TATGTGTTTGGACAGCCTCCAGCTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCACTGTTGATCATTTCT
 ATTGGGGCCAGACTGACTTCTTTCTGTCTTCTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
 TATGAGGACACCCCTGACCTCTTCCCATCTCTGGGGAGACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT
 GGCTGTGGATTTCTGGATGGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAA
 GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
 CTGCTCAGCAAGAACAATACCACTACGTGAACCCCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGCTCTGAAA
 CGCCACCAGAGGAGATCACAGGACCAACCTCCAGTCTGACAGGAGGAGATTGACTATGATGAC
 ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACAGGAGCAGGAACCCAGAGCCCA
 AGGAGCTTCCAGAAGAAGAACAGGCACTACTTCAATGCTGCTGTGGAGCCCTGTGGGACTATGGC
 ATGAGCTCCAGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAA

Фиг. 38А

GTGGTCTTCCAAGAGTTCATGATGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
 CACCTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGAACCTTCCCG
 AACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCCAG
 GGGCTGAGCCACGCAAGAATTTGTGAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
 CACCACATGGCCCCACCAAGGATGAGTTTGAAGTCAAGGCTGGGCCACTTCTCTGATGTGGAC
 CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCTGATTTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAA
 CTFGCCCCAGGAAGCAAGTGAAGTGTGCAAGGAGTTTGGCCCTTCTTCAACATCTTTGATGAAACC
 AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCCACTGCAGGGCCCATGCAACATTCAGATGGAG
 GACCCACCTTCAAAGAGAATACCCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCT
 GGGCTTGTATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGGCAGAAGGAGGATACAAAGATGGCC
 CTGTACAACCTTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
 AGGGTGGAGTGCCTCATTTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTCTGGTCTACAGC
 AACAGTGCAGACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTCT
 GGCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGG
 AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATC
 AAGACCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
 CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTTCTTGGC
 AATGTGGACAGCTTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
 CTGCACCCACCCACTACAGCATCCGACAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGCTGTGACCTGAAC
 TCTTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGC
 TACTTCAACCAACATGTTTCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGGAGC
 AATGCTGGAGGGCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
 AAGGTCACTGGGTGACCCACCCAGGGGTCAGAGCCCTGCTCACCAGCATGATGTGAAGGAGTTC
 CTGATAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
 TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTGACCCAGA
 TACCTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGCTCTGGGATGT
 GAGGCCAGGACTGTACTGA (SEQ ID NO:98)

Фиг. 38В

CS23m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTCCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGAGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCTCAAGAGCTTCCCCCTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAGACCCTGTTCTGGAGTTTACCCGACCACCTGTTCACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCCTGGTGTACACCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGCCGTGAGCTACTGGAAGGCCCTCTGAGGGCCCGGAG
TATGACGACCAGACCCAGCCAGAGGAGAAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCTCCGGCGGACGCCACCC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCAGCCCTGTGCTGTACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAAGGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCCACAGCAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
CTGCCCCAGGCGCTGGCCCAAGATGCACACCCTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGCCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTCGTGGAGGAAACAGGAGGCCAGCCCTGGAGATCAGC
CCCATACCTTCTGACCCGCCAGACCCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTGCTGTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCAGCAGGCCATGGAGGCCCTACGTGAAGTGGACAGCTGCCCGAGGAGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACAGGAGGCCAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGGGTTTGTATGATGACAACAGCCCGACTTCATCCAGATCAGGCTGTGGCCAAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCCTACATCGCCCGCAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTGTG
CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTGAGATTTCATGGCTTACACCCGACGAGACCTTCAAGACCCAGGGAGGCCATCCAG
CAGGATPCTGGCATCCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCCTTFC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGACCTGAAGGACTTCCCATCCCTGCCCGGCGAGATCTFC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCCAGG
TACTACAGCAGCTTCTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTGTCGGCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCCTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAAGGAACCTGATCTTG
TCTCTGTGTTCTGATGAGAAGAGGAGCTGGTATCTGACCCGAGAACATCCAGAGGTTCTTCCGCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACGAGGTGGCCCTACTGGTACATCTGAGC
ATCGGGCCCGCAGACCCGACTTCTGTCTGTGTCTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCCTGACCCCTGTTCCTTTCAGCGCGGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCCGCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGGCACAAGAACCACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
TGGCTGAGCAAGAACACACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAACCCCCCGTGTGAAG
AGGCACAGGAGGAGATCACAGGACCACCCCTGCAGAGCGACCCAGGAGGAGATCGACTATGATGAC
ACCATACCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCC
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACCTACTTCATCGCCCGCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCAGAGCGGCAGCCTGCCCGAGTCAAGAAG

Фиг. 39А

GTGGTGTTCAGGAGTTACCCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGCAGCTGAACGAG
CACCTGGGCCCTGCTGGGCCCTTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGCACCTCAGG
AACCCAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGTACCGAGGAGGCCAGAGGGCAG
GGCGCCGAGCCCAGGAAGAACTTCTGTAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
CACCCATGGCCCCCACCAGGACGAGTTCTGACTGCAAGGCCCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCACACCTGAAAC
CCCGCCACGGCAGGCGAGTGCCTGTCAGGAGTTCGCCCTGTCTTCCACCATCTTCGACGAGACC
AAGAGCTGGTACTTCAACGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCC
GGCCTGGTGTGAGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGAGCAACGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCAACCGTGAAGGAAGAGGAGGATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTGTACCCCGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTGATCGGGCAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCCTGTCTCTGGTGTACAGC
AACAAAGTGGCAGACCCCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCCGCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACCTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTCAAGTGAAGTCAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGGCATC
AAGACCCAGGGCCGCGAGGCAAGTTCAAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTATCATCATGTATACAGC
CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGCAACAGCACCCGGCACCTGATGGTGTCTTCCGCC
AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG
CTGCACCCCAACCACTACAGCATCAGGAGCACCTTGGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAAC
AGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTACCAACATGTTCCGCCACTGGAGCCCGCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC
AACGCCCTGGAGGCCCGAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGACAGGTGGACTTCCAGAAGCAGATG
AAGGTGACCGGCTGACCCACCCAGGCGTGAAGGCCTGCTGACCCAGCATGTACGTGAAGGAGTTC
TCTGATCAGCAGCAGCCAGGACGCCACCAAGTGGACCCCTGTCTTCCAGAAGCGCAAGTGAAGGTG
TTCCAGGGCAACCCAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACAGG
TATCTGAGGATCCACCCAGAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGC
GAGGCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 99)

Фиг. 39В

CS23m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCCTGTGCCCTGCTGAGGTTCCTGCTTCTGCCCACCAGG
 AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGTGGCT
 GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCSCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
 AAGACCCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCCTGTTCAACATCGCCAAGCCAGGCCCCCTGGATG
 GGCTGTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGTATCACCTGAAGAACATG
 GCCAGCCACCCCGTGAACCTGCACCCCGTGGGCGTGGCTACTGGAAAGCCCTCGAGGGCGCCGAG
 TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTCCCCGGCGGACGCCACACC
 TACGTGTGGCAGGTGTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCTGTGCTGACCTACAGC
 TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTTGGCCCTGATCGGGCCCTGCTGGTGTGC
 AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAAGGAGAAGACCAGACCCCTGCACAAGTTCATCTGCTGTTCGCCGTG
 TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAGAAGCAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
 TCTGCCAGGGCCCTGGCCAAAGATGCACACCCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGCCCTG
 ATCCGCTCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCGAGGTGCAC
 AGCATCTTCCGTGGAGGGCCACCTTCTGCTGAGGAACACAGGCGAGCCAGCCTGGAGATCAGC
 CCCATCACCTTCTGACCGCCAGACCCCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTTCCTGCTGTTCGCCAC
 ATCAGCAGCCACAGCACGAGCCATGGAGGCCATCGTGAAGTGGACAGCTGCCCGGAGGAGCC
 CAGCTGAGGATGAAGAACAAACAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
 GACCTGGTGAAGTTTGTATGATGACAAACAGCCCGAGCTTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA
 CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATCGCCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTG
 CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCAGAGGATCGGCAGG
 AAGTACAAGAAGGTGAGTTCATGGCCACACCGAGAGACCTTCAAGACAGGGAGGCCATCCAG
 CACCGACTGTGCATCCTGGGCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGCGACACCTGCTGATCATCTTC
 AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCAACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC
 AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCTGCTGCCCGGCGAGATCTTC
 AAGTACAAGTGGACCTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAG
 TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGAGAGGGACCTGGCCCTCGGCCCTGATCGGCCCTGCTGATC
 TGCTACAAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
 TCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
 CCGCGCGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
 TACGTGTTTCGACAGCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTTGGCCACTGTTACATCTGAGC
 ATCGCGCCAGAGACCCACTTCCGTCTGTGTTCTTCTGCGCTACACCTTCAAGCACAAGATGCTG
 TACGAGGACACCTGACCTTGTCCCTTCAAGCGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC
 GGCCCTGTGGATCCTGGGCTGCCAACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
 GTCAGCAGCTGCACAAGAACACCGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCTAC
 CTGCTGAGCAAGAACAACACCTACCTGACCGCTCCCTGAGCCAGAACCCCCCGTGTGAG
 AGGCCACAGAGGAGATCACAGGACCCCTGCAGAGCGACAGGAGGAGATCGACTATGATGAC
 ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCC
 AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCCGCTGGAGAGGCTGTGGACTATGGC
 ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAAACAGGGCCAGAGGGCGAGCCTGCCACGTTCAAGAA

Фиг. 40А

GTGGTGTTCAGGAGTTACCGGACGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGCGAGCTGAACGAG
 CACCTGGGCTGCTGGGCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGAACCTTCAGG
 AACCCGCGCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAGGCGAG
 GGCGCCGAGCCAGGAAGAATCTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
 CACCACATGGCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCCTGGCCCTACTTCTGTATGTGGAC
 TGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTGAAAC
 CCGGCCACGGCAGGCGAGTGCAGCTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACC
 AAGAGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCTTCGAACATCCAGATGGAG
 GACCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCACCGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTGCCCC
 GGCTGGTGTGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGCGACCAACGAGAAC
 ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAAGGAAGAAGGAGGATACAAGATGGCC
 CTGTACAACCTGTACCCTGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCCGGCATCTGG
 AGGGTGGAGTGCCTGATCGGGAGCACCTGCACCGCGCATGAGCACCTGTTCTGGTGTACAGC
 AACAAAGTGCACAGCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGACTTCAGATCACCGCCTCT
 GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACACAGCGGACGATCAACGCTGG
 AGCACCAGGAGCCCTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATC
 AAGACCCAGGGCGCCAGGCGAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
 CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCCACCTGATGGTGTTCCTCGGC
 AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATGCCAGGTACATCAGG
 CTGCACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTGCGGATGGAACTGATGGCTGCCACCTGAAAC
 AGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTGTACGCCAGATCACCGCCAGGACG
 TACTTCAACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC
 AACGCCCTGGAGGCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
 AAGGTGACCGGCGTGAACACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCGCATGTACGTGAAGGATTC
 CTGATCAGCAGCAGCAGGACGGCCACCGTGGACCTGTTCTTCCAGAAGCGCAAGTGAAGGTG
 TTCAGGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAG
 TATCTAGGATCCACCCAGAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGC
 GAGGCCAGGACCTGACTGA (SEQ ID NO:100)

Фиг. 40В

CS23m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGCAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAGACCCGTGTTCTGGAGTTCCACCGACCACCTGTTCACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGGTCAACCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAAGCTGCACGCCCTGGGCGTGAAGTCTGGAAGTCTCTGAGGGGCCGAG
TATGACACCAGACCCAGCCAGAGGAGGAGGAGGACGACCAAGGTGTTCCCGGCAAGAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCACTGCCAGCGACCCCCCTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATCTCTGCTGTTCCGCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGACAGGACAGGGATGCCGCG
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTGAAGAACACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCCTTCTGACCGCCAGACCCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACAGCAGCAGCGCATGGAGGCTTACGTGAAGTGGACAGCTGCCCGAGGAGGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACACAGGAGGCGGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAAGTGTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGA
CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATCGCCCGGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTG
CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCAGAGGATCGGCGAG
AAGTACAAGAAGGTGAGATTCATGGCTTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCTGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGGACACCCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCCAGGCCAGCAGGCCCTTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCATCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGAACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACACAGG
TACTACAGCAGCTTCTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCTGATCGGCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCTG
TCTCTGTGTTCTGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGGAGAACATCCAGAGGTTCCTCCCAAC
CCCCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGACGAGGTTGGCCTACTGGTACATCTCTGAG
ATCGGGGCCACAGCCGACTTCTGTCTGTGTTCTCTCTGCTGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCCTGACCCCTGTTCCCTTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC
GGCCTGTGGATCTTGGGTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGGCAGTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCAGGAGCTTCAGCCAGAACCCCCCTGCTGAAGAGG
CACCCAGGGAGATCACAGGACCCCTGCAGAGCGACAGGAGGAGATCGACTATGATGACACC
ATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGAGGAGGACGAGAACCAGAGCCCGAG
AGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTTCATCGCCGCGTGGAGAGGCTGTGGACTATGGCATG
AGCAGCAGCCCCACTGCTGAGGAACAGGGSCCAGAGCGGCGAGCTGCCCGAGTTCAGAGAGGTG

Фиг. 41А

GTGTTCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGCTGCTGGGCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGCCTTCAGGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGTACGAGGAGGACAGAGGCCAGGG
GCCGAGCCAGGAAGAATTCTGTAAGCCCAACGAGACCAAGACTTACTTCTGGAAGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGACGTGCACAGCGCCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACCCCTGAAGCCC
GCCACCGGAGGACGAGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCAACATCTTCGACCGAGACCAAG
AGCTGCTACTTCAACGAGAACATGGAGAGGAAGTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCCTGCCCGGC
CTGGTGTGGCCAGGACAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCAACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGCGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACCGCGGCATGAGCACCTGTTCTGTTGATACAGCAAC
AAGTGCAGACCCCTGGGCAATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCCTTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTGCATACAGCGGCAGCATCAACGCCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTCACTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATCAAG
ACCCAGGGCGCCAGGACAGAAATTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGCAACAGCACCGGCCACCCCTGATGGTGTCTTCCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG
CACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCCTGCGGATGGAAGTGTGGGCTGCGACCTGAACAGC
TGCAGCATGCCCTGGGCAATGGAGAGCAAGGCCATCTGACGCCCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTCCGCCACCTGGAGCCCGCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAC
GCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTGACCGGCTGACCAACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAAGCATGTACCTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACGCCACCAAGTGGACCCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTGTTT
CAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACAGGAT
CTGAGGATCCACCCAGAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGGGAG
GCCAGGACCTGACTGA (SEQ ID NO:101)

Фиг. 41В

CS23m1 -FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTTCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCTAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAGACCCCTGTTCTGGAGTTTCAACGACCCCTGTTCAACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGTATCACCTGAAGAATCATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCCTTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCCAGACAGCCAGGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCGGCGAGCCACAC
TAGCTGTGGCAGGTGTGAAGGAGAAGCGCCCATGGCCAGCGACCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAAGCAGCTGATGAGGACAGGGATGCCGCC
TTCCTCACCTTCTGACCCGAGACCCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACAGCACGCGCATGGAGGCCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGAGGAGCCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCCGACTCTGAGATG
GACCTGGTGGGTTTGTATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCCTACATCGCCCGCAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCAGAGGATGCGCCAGG
AAGTACAAGAAGTCAAGTTCATGGCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCCAGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCCTGCTGATCATCTT
AAGAACAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCCTGAAGGACTTCCCCTTCTGCCGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCCGTGACCCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCCTGACCCAGG
TACTACAGCAGCTTCTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCTTCTGTGATC
TGCTACAAGGAGAGCTGGACCCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACTGATCCTG
TCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCAAGCATCAACGGC
TACGTTTCGACAGCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTTGGCCTACTGGTACATCTCTGAGC
ATCGGGGCCAGACCCGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGAGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTCCTTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGATCCTGGGCTGCCACAACAGCAGCTTCAGGAACAGGGGATGACCCGCTTCTGTGAAA
TCTCAGCAGCTGCGACAGAACAACCCGGCCTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAAGCCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCAGGAGCTTCAGCCAGAACCCCCCGTGTGAAGAGG
CACCCAGAGGAGATCACAGGACCCCTGACAGAGCGACAGGAGGAGATCGACTATGATGACACG
ATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCACG
AGCTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCATCGCCGCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATG
AGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCAGAGCGGACGCTGCCCCAGTTCAGAAGGTTG

Фиг. 42А

GTGTTCCAGGAGTTTCAACGACGGCAGCTTCAACCCAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGCGTGTGGGCCCCACATACAGGCGGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGAACCTTCAAGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCTGATCAGCTACGAGGAGGACAGAGGCGAGGCC
GCCGAGCCAGGAAGAAGTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAC
CACATGGCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGACGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCCTGAACCCC
GCCACGGCAGGCGAGTTCAGCGTGCAGGAGTTCGCCCTTCTTCAACCTCTTCGACGAGACCAAG
AGTGTGTACTTCAACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCCTGCCCGGC
CTGGTGTGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGACCAAGAGAATCATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCAGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGCGGTGTTCCGAGACCCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCCTGTTCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGGCAGACCCCTGGGCGATGGCCAGCGGCCACATCAGGAGCTTCCAGATCACCGCCCTTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACCCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCAGGCCATCAAG
ACCCAGGGCGCCAGGACAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGCAACAGCACCCGGCACCCCTGATGGTGTCTTCCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTCAACCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG
CACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCCTGGGATGGAACCTGATGGGCTGCGACCTGAACAGC
TGCAGCATGCCCTGGGCGATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTCCGCCACTGGAGCCCGAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCGAGGACCAAC
GCCTGGAGGCCCGAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGCACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTACCGGGCGTGCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACGAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACAGTGGACCCCTGTTCTTCCAGAAGCGCAAGTGAAGGTGTTCC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCCAGGTAT
CTGAGGATCCACCCAGAGCTGGTGCACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGCGAG
GCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:102)

Фиг. 42В

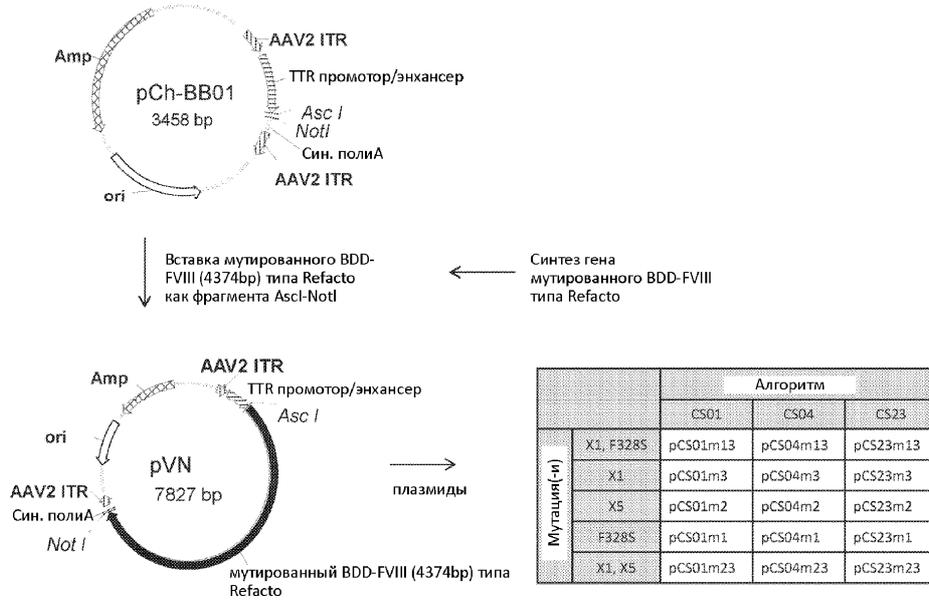
CS23m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCCAGAGTGCCTCAAGAGCTTCCCCCTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAGACCCCTGTTCGTGGAGTTCCACCGACCACCTGTTCACACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTTCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGGTCAACCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCGTGAGCTGCACGCCCTGGGCGTGGAGCTACTGGAAGTCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGGAGAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCGGCAAGAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACCGCCCACTGCCAGCGACCCCTGCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTTGGCCTGATCGGCGCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCGAGCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCTGTATGCGAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCTGCCCGGCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGACACCCTGGAGGTGCAC
AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTGGAGAACACAGGCGCCAGCTGAGGACAGCCCTGGAGTCAAG
CCCATCACCTTCTGACCGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTCTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACAGCAGCAGCGCATGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGAGGAGGATCCAG
CAGCTGAGGATGAAGAACAACAGGAGGCGGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTGAGATG
GACGTGGTGGAGTTGATGATGACAACAGCCCGAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATCGCCCGCAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTGTG
CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTGAGTTCATGCTTACCGCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCAAGCGCATCACCGATGTGAGGCCCCGTGATC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCCTGAAGGACTTCCCCTGTCGCCCGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCTGACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTGTGCCCTGATCGGCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGGCTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACCTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTCTTCCGCCAAC
CCCGCCGCGCTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCAGGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCTTCGAGCTGTCTGTGTGCCGTCGACGAGGTGGCCACTGTTGATATCTGAGC
ATCGGCGCCAGACCGACTTCTGTCTGTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAGATGGTGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTCCTTCCAGCGCGGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC
GGCCTGTGGATCCTGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGGCACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCTAC
CTGCTGAGCAAGAAACACACCTACCTGAACCGCTCCCTGAGCGAGAACCCCTGCTGAGG
AGGCACCAGAGGAGATCACAGGACCCCTGCAGAGCGACAGGAGGAGATCGACTATGATGAC
ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACAGAGCC
AGGAGCTTCCAGAAGAGACCCAGGCACTACTTCATCGCCCGCTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCAGAGCGGACGCTGCCAGTTCAGAAG

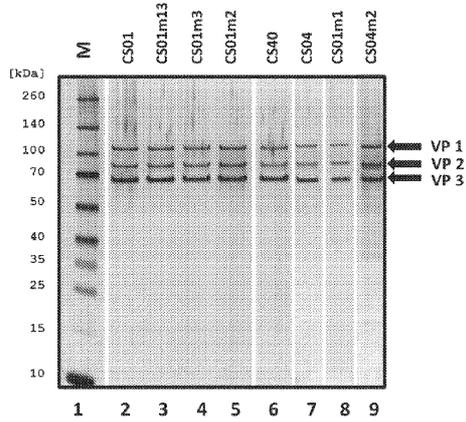
Фиг. 43А

GTGGTGTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAACGAG
CAGCTGGGCCCTGCTGGGCCCTTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGAACCTCAGG
AACAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGTACGAGGAGGACAGAGGCGAG
GGCGCCGAGCCCAGGAAGAAGTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGTGGAG
CACCACATGGCCCCCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGCCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTGAAAC
CCCGCCACGGCAGGCGAGTGCAGCTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTACCATCTTCGACGAGACC
AAGAGCTGGTACTTCAACGAGAATGGAGAGGAACGACGGCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCCACTTCAAGGAGAATACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCCTGCC
GGCCTGGTGTGGCCAGGACAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGACCAAGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCAGTGTTCACCGTGGAGAGAAGGAGGATACAGATGGCC
CTGTACAACCTGATCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGCCGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCTGTCTCTGGTGTACAGC
AACAGTGCAGACCCCTGGGCTGCGCAGCGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACCGCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCGAGCATCAACGCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTACAGTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATC
AAGACCCAGGGCGCCAGGACAGAAGTTCAGCAGCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCCACCTGATGGTGTCTTCGGC
AAGCTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCTCATCATCGCAGGTACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTGCGGATGGAAGTGTGGCTGCGACCTGAAAC
AGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTGACGCGCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTCAACCAACATGTTCGCCCTGGAGCCCGAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC
AACGCCCTGGAGGCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTGACCGCGCTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGACGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCAGCAGCAGGACGGCCACAGTGGACCTGTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTG
TTCAGGGCAACCCAGGACAGCTTCAACCCCTGTTGAACAGCCTGGACCCCTGCTGACCCAGG
TATCTGAGGATCCACCCAGAGCTGGGTGCAACAGATCGCCCTGAGAAATGGAAGTGTGGGATGC
GAGGCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:103)

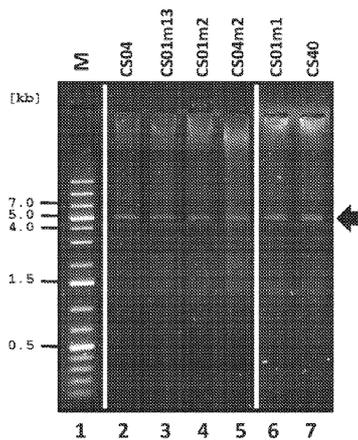
Фиг. 43В



Фиг. 44



Фиг. 45



Фиг. 46

CS01-HC-NA

```

gcc
accaggagat actacctggg ggctgtggaa ctttcttggg actacatgca gtctgacctg
ggagagctgc ctgtggatgc caggttccca cccagagtgc ccaagtcctt cccattcaac
ccctctgtgg tctacaagaa gacactcttt gtggaattca ctgaccacct gttcaacatt
gcaaaaccca gaccacctg gatgggactc ctgggacca ccattcaggc tgaggtgtat
gacactgtgg tcatcacct caagaacatg gcatccacc ctgtgtctct gcatgctgtg
ggagtctcat actgaaaagc ctctgaagg gctgagtatg atgaccagac atcccagaga
gagaaaagag atgacaagg gttccctggg ggatctcaca cctatgtgtg gcaagtcctc
aaggagaatg gacccatggc atctgaocca ctctgcctga catacctcta cctttctcat
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cactgctggt gtgcagggaa
ggatccctgg ccaaggagaa aaccagaca ctgcacaagt tcattctcct gtttgcgtc
tttgatgagg gcaagtcttg gcaacttgaa acaaagaact ccoctgatgca agacagggat
gtgcctctg ccagggcatg gcccaagatg cacactgtga atggctatgt gaacagatca
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatggaa
acaacctctg aagtgcactc cttttctctg gagggacaca ccttctctgt caggaaccac
agacaagcct ctctggagat ctctccatc accttctca ctgacagac actgctgtatg
gaccttggac agttctctgt gttctgccc atctcttccc accagcatga tggcatggaa
gcctatgtca aggtggactc atgcctgag gaaccacagc tcaggatgaa gaacaatgag
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggt cagatttgat
gatgacaact ctccatcctt cattcagatc aggtctgtgg caaagaaaca ccccaagaca
tgggtgcact acattgctgc tgaggaagag gactgggact atgcaacct ggtcctggcc
cctgatgaca ggagctacaa gtctcagtac ctcaacaatg gcccaacaag aattggaaaga
aagtacaaga aagtacagatt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac aagagaagcc
attcagcatg agtctggcat tctgggacca ctctgtatg gggaaagtg agacacctg
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg cctacaaca tctaccaca tggcatcact
gatgtcaggc cctgtacag caggagactg ccaaaagggg tgaaacacct caaggacttc
ccattctgc ctggagagat cttcaagtac aagtggactg tcactgtgga ggatggacca
acaaagtctg accccaggtg cctcaccaga tactactcct cttttgtgaa catggagaga
gacctggcat ctggactgat tggaccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtgaccag
agaggcaacc agatcatgtc tgacaagaga aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag
aacagatcat ggtacctgac tgagaacatt cagagattcc tgcccacccc tgcctgggtg
caactggaag accctgagtt ccaggcaagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg
tttgactctc tccagcttct tgtctgctg catgaggtgg cctactggta cattcttct
attggggcac aaactgactt ctttctctg ttcttctctg gatacacctt caagcacaag
atggtgtatg aggcaccctt gacactcttc ccatctctg gggaaactgt gttcatgagc
atggagaacc ctggactgtg gattctggga tgccacaact ctgactctag aaacagggga
atgactgcac tgcctcaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac
tcttatgagg acatctctgc ctacctgctc agcaagaaca atgccattga gccccaga
(SEQ ID NO:24X)

```

Фиг. 47

CS01-LC-NA

```

g agatcaccag gacaacctc
cagctgacc aggaagagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaggag
gactttgaca tctatgatga ggacgagaac cagtctccaa gatcattcca gaagaagaca
agacactact tcattgctgc tgtggaaaga ctgtgggact atggcatgtc ttcctctccc
catgtctctca ggaacagggc acagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc
caggagtca ctgatggctc attcaccacg cccctgtaca gaggggaaat gaatgagcac
ctgggactcc tgggaccata catcagggct gaggtggaag acaacatcat ggtgacctc
agaaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tactcttccc tcatcagcta tgaggaagac
cagagacaag gggctgagcc aagaaaagac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac
ftctggaaaag tccagcacca catggcacc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg
gcatactctc ctgatgtgga cctggagaaa gatgtgcact ctggcctgat tggccactc
ctggtctgcc acaccaacac cctgaaccct gcacatggaa ggcaagtgac tgtcaggag
tttgccctct tcttaccat ctttgatgaa accaagtcac ggtacttccac tgagaacatg
gagagaaaact gcagagcacc atgcaacatt cagatggaag accccacctt caagggaac
tacaggttcc atgccatcaa tggctacatc atggacaccc tgcctgggct tgtcatggca
caggaccaga gaatcagatg gtacctgctt tctatgggat ccaatgagaa cattcactcc
atccactctc ctgggcatgt cttcactgtg agaaagaagg aggaatacaa gatggccctg
tacaacctct accctggggt ctttgagact gtggagatgc tgccctcaa agctggcatc
tggaggggtg aatgcctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgtcaac cctgttctct
gtctacagca acaagtcca gacaccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggcacca aactggccag gctccactac
tctggctcca tcaatgatg gtcaaccaag gagccattct cttggatcaa ggtggacctg
ctggcaccca tgatcattca tggcatcaag acacaggggg caagacagaa attctctct
ctgtacatct cacagttcat catcatgtac tctctggatg gcaagaagtg gcagacatc
agaggcaact ccactggcac cctcatggtc tctttggca atgtggacag ctctggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc tccatcatt gccagataca tcagggtgca cccaccacc
tactcaatca gatcaacct caggatggaa ctgatgggat gtgacctgaa ctctgctca
atgcccctgg gaatggagag caaggccatt tctgatgcc agatcactgc atcctcttac
ttcaccaca tgtttgccac ctggtcacca tcaaaagcca ggtgcacct ccagggaaaga
agcaaatga aagtcaactg ggtgacaacc ccaagggaat ggtgcaagt ggacttccag
tatgtgaagg agttcctgat ctcttctca caggtggcc accagtgga actcttctc
cagaatggca aagtcaagg gttccaggcc aaccaggact ctttccacc tgggtgaaac
tcaactggacc cccccctct gacaagatac ctgagaattc acccccagtc ttgggtccac
cagattgccc tgagaatgga agtctctgga tbtgaggcac aagacctgta c
(SEQ ID NO:25)

```

Фиг. 48

CS01A(760-1667) - CS01-SC1-NA

ATPGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTGTCACCAGGAGATAC
TACCTGGGGCTGTGGAACTTTCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCTGTGGATGCCAGG
TTCACCCAGAGTGCCTCAAGTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAGAAAGACACTCTTTGTGGAA
TTCACCTGACCACCTGTTCAACATTCGAAAACCCAGACCCTCTGGATGGGACTCTGGGACCCACCATTCAG
GCTGAGGTTGATGACACTGTGGTCAACCCCTCAAGAACATGGCATCCACCCCTGTGTCTCTGCATGCTGTG
GGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGCTGACTATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGAT
GACAAAGTGTTCCTGGGGATCTCACACCTATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCT
GACCCACTCTGGCTGACATACCTCTACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT
GGGGCACTGCTGGTGTGCAGGGAAGGATCCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTTCT
CTGTTTGTCTCTTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGAT
GCTGCTCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTTGGCATGGGGACAAACCCCTGAAGTGCACCTAAT
TTCTGGAGGGACACACCTTCTTGGTCAAGAACCCAGACAGAACCCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACCTTC
CTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTCTGCTGTTCTGCCACATCTCTTCCACAGCAT
CTGTGCATGGAAAGCCTATGTCAAGTGGACTCATGCCCTGAGGACCCACAGCTCAGGATGAAGAACATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGGTTCAGATTTGATGATGACAACTCT
CUATCCTTCAATTCAGATCAGGCTCTGTGGCAAGAAACACCCCAAGACATGGTGCACACTACATTTGCTGCTGAG
GAAGAGGACTGGGACTATGCAACACTGGTCCCTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAAC
AATGGCCCAACAAGAAATTTGAAGAAAGTACAAGAAAGTCAAGATTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAG
ACAAGGAAAGCCATTCAGCATGAGTCTGGCATTTCTGGACCACTCTCTGATGGGAAAGTGGGAGACACCTCTG
CTCATCATCTTCAAGAACAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATPCTCAGGCC
CTGTACAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGTGAACAACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCTGGAGAGATCTTTC
AAGTACAAAGTGGACTGTCTACTGTGGAGGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTCCTCACCAGATACAC
TCTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCTCTGACTGATTTGGACCACTGCTCATCTGCTACAGAGAG
TCTGTGGACCAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAAGAAATGTGATTTCTGTTCTCTGTCTTTGATGAG
AACAGATCATGCTTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATCTCTGCCAACCCCTGCTGGGCTGCCAACTGGAAGAC
CCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTTGTTGACTCTCTCCAGCTTCTGTCT
TCCCTGATGAGGTTGGCTACTGTTGATCTTTCTATTTGGGGACAAACTGACTTCTCTGCTCTCTCTCT
TCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGTGGTGTATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATTTCTGTGGGAAACT
GTGTTTCAAGCATGGAGAACCTTGGACTGTGGATTTGGGATGCCACAACCTGACTTCAGAAACAGGGGA
CTGACTGCACCTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGACAGAACACTGGGACTACTATGAGGACTCTATGAGGACT
ATCTCTCCTTACCTGCTCAGCAAGAACATGCTCTTGGCCAGAGAGATCAACAGGACACCCCTCCAGTCT
GACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCAATTTCTGTGGAGATGAAGAGGAGGACTTTGACATCTATGAT
GAGGACGAGAACAGCTCTCCAAAGATCATCCAGAAAGACAAAGACACTACTTCAATGCTGCTGTGAAAGA
CTGTGGGACTATGGCATCTCTCCTCTCCCATCTCCTCAGGAAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAG
TTCAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTTCATGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACTGAAAT
GAGGACCTGGGACTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACTCATGGTGCATTCAGAAAC
CAGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAAGACAGAGACAAAGGGCTGAG
CCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACTGGCACCC

Фиг. 49А

ACCAGGATGAGTTTGAAGGCTGGGCACTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACTCT
GGCCTGATTTGGCCACTCTGGTCTGCCACACCAACCCCTGAACCCCTGCACATGGAAAGGCAAGTACTGTG
CAGGAGTTTGGCCCTCTTTTCAACCATCTTTGATGAAACCAAGTCAATGGTACTTTCACTGAGAACATGGAGAGA
AAGTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGACCCCACTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGGCCATC
AATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCCTGGGCTTGTCTATGGCACAGGACAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTT
TCTATGGGATCCAAATGAGAACATTCACCTCCATCCACTTCTCTGGGCATGCTTCACTGTGAGAAAGAGGAG
GAATACAAGATGGCCCTGTACAACCTTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCT
GGCATCTGGAGGTTGAAATGGCTCATTTGGGGAGCACCTGCAATGCTGGCATGTCAACCCCTGTTCTCTTAC
AGCAACAAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTTCTCTTGGATCAAGGTTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAGACACAGGGGCA
AGACAGAAATTTCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCTGACTCTCTGGATGGCAAGAAAGTGGCAG
ACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTATGCTCTCTTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCCAACCCACTACTCAATCAGATCAACC
CTCAGGATGGAACCTGATGGGATGTGACCTGAACTCTGCAATGCCCCCTGGGAAATGGAGAGCAAGGCCATTT
TCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTACTTCAACCAACATGTTTGGCCACTGGTCAACCATCAAAAAGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGAACAAATGCTCTGGAGACCCAGGTCACCAACCCAAAGGAAATGGCTGCAAGTGGAC
TTCAGAAAGACAATGAAAGTCACTGGGGTGAACAACCCAGGGGTCAGGTTCTCTGCTCACCTCAATGATGTG
AAGGAGTTCTGATCTCTCTCTCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAG
GTGTTCCAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACACTGAGGACCCCCCTCTGACAAAGATAC
CTGAGAAATTCACCCCAAGTCTTGGGTCACCCAGATGGCCCTGAGAAATGGAAAGTCTGGGATGTGAGGCACA
GACCTGACTGA (SEQ ID NO: 26)

Фиг. 49В

CS01A(772-1667) - CS01-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCTTCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAACTCACTGACCACCTGTTCAACATFGCAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCTGGGACCCACCATTGAGGCTGAGGTGATGACACTGTGGTCAFCACCTCAAGAACATG
GCATCCACCTCTGTCTCTGCATGCTGTGGAGTCTCATACTGGAAAGCTCTGAAGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCCTGGAGGGACACACCTTCCCTGGTCAAGAACCCAGACACAGCCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACTGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAAGTTGATGATGACAACCTCTCCATCTTCTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCATACATTTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACACCTGTGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGAACCAAGAAATGGAAAGA
AAGTACAAGAAGTCAAGTTTCACTGATGAACTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCCTGCTCATCATCTCT
AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTTACAACATCTACCCACATGGCATCATCTGATGTCAGGCCCCGTGAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCCTCAGCAGA
TACTACTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCCTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATCTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCTGAGTCCAGGCAAGCAACATCATGCACCTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCATGTTGGTACATCTTTCT
ATTGGGACACAACCTGACTTCTTTCTGTCTTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCCTGACACTCTTCCCATCTCTGGGAAAAGTGTGTTGATGAGCATGGGAACCCCT
GGACTGTGGATTTGGGATGCCACAACCTGACTTCAAGAACAGGGGAATGACTGCACCTGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACATGCCATTGAGCCCAAGACTTCTCTCAGAATTCAGACACCCAGCAGCC
AGGGAGATCACAGGACCAACCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCAATTTCT
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTC

Фиг. 50A

CAGAAGAAGACAAGACACTACTTCAATGCTGCTGTGGAAGACTGTGGACTATGGCATGTCTTCC
TCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAAGTGGTCTTC
CAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACTGAAATGAGCACCTGGGA
CTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAACCAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGCTGAG
CCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAAATGAAACCAAGACTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCATG
GCACCCCAAGGATGAGTTTGAATGCAAGGCTGGGCATACTTCTGTGATGTGGACCTGGCAAAA
GATGTGCACTCTGGCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACCAACACCTTGAACCTGCACAT
GGAAGGCAAGTACTGTGCAGGAGTTGGCCCTTCTTCAACCATCTTTGATGAAACCAAGTCAATGC
TACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAAGACCCACCC
TTCAAGGAGAACTACAGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCTGGCTGTGTC
ATGGCACAGGACAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTTCTATGGGATCCAATGAGAACATTCACCTCC
ATCCACTTCTCTGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCTTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAA
TGCCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTCTCTGGTCTACAGCAACAGTGC
CAGACACCCCTGGGAAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCCCTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCAATGGTCAACCAAG
GAGCCATTTCTTGGATCAAGGTGGACTGTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAGAGACAG
GGGGCAAGACAGAAATTTCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTGGATGGC
AAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACACATCTTCAACCTCCCATTCATGGCAGATACATCAGGCTGCACCC
ACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAAGTATGGGATGTGACCTGAACTCTGCTCA
ATGCCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTACTTCAAC
AACATGTTTGGCACCTGGTCAACATCAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAGCAATGGCTGG
AGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAAGTCACT
GGGGTGACAACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTGATCTCT
TCTTCAAGGATGGCCACAGTGGACACTCTTCTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTCCAGGGC
AACAGGACTCTTCAACCTGTGGTGAACACTGAGCCACCCCTCTGACAAGATACCTGAGA
ATTCACCCAGTCTTGGTCCACAGATGGCCCTGAGAAATGGAAGTCTGGGATGTGAGGCACAA
GACCTGACTGA (SEQ ID NO:27)

Фиг. 50B

CS23A(760-1667) - CS23-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCCTGCTTCTTCTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCTGCCACCAGGAGATACTACCTGGGCGCCGTTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCACTGACCTGGGGAGCTGCCGTGGACGCCAGG GACAAAGGTGTTCCTCCGGCGGCAGCCACACCTACGTTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAAGCGGCCCATGGCCAGC GACCCCTGTGCTGACCTACAGCTACCTGAGCCACGTTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATC GCGCCCTGCTGTGTGGCAGGAGGGCAGCTGGCCAAAGGAGAGACCAGACCTGCACAAGTTTATCTCTG CTGTTCCGCGTGTTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAGAACCAGCTGATGCAGGACAGGGAT GCCGCTCTGCGAGGGCTGGCCCAAGATGCACACCTGAAACGGCTACGTGAACAGGAGGCTGCCCGGCTG ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCCACCCCGAGGTGCACAGCATC TTCTGGAGGGCCACACCTTCTGCTGAGGAAACACAGGCAGGCCAGCTGGGATCAGCCCATCACCTTC CTGACCCGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGCCAGTTCTCTGCTGCTGCTGCCACATCAGCAGCCACAGCAC GACGGCATGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGAGGAGCCCAAGCTGAGGATGAAGAACAACGAG GAGGCGGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATGGACGTTGGTGAAGTTTATGATGACACAGC CCCAGCTTCAATCCAGATCAGGTTCTGTGGCCAGAGAGCCCAAGACCTGGGTGCACATCATCCGCGCGAG GAGGAGGACTGGACTACGCCCCCTGCTGCTGGCCCGGACAGGAGCTACRAGAGCCAGTACCTGAAAC AACGGCCCGCAGAGGATCGGACAGGAATACAGAAGGTGAGATTCATGGCTTACACCGCAGGAGCTTCAAG ACCCAGGGAGGCCATCCAGCACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCTGCTGTACGGGAGGTGGGCGCACACCTTG CTGATCATCTTCAAGAACAGGCCAGCCAGGCCCTACAACATCTACCCCAAGGCATCACCGATGTGAGGCC CTGTACAGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCAGAGGACTTCCCATCTGCTGCCCGGAGATCTTC AAGTACAAGTGGACCGTACCGTGGAGGATGGCCCAACCAAGTCTGACCCAGGTGCTTACCAAGTACTAC AGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGACCTGGCCCTGGCCCTGATCGGCCCTGCTGATCTGTACAAGGAG ACCCTGGCACAGCGCCGCAACCATCATCTCTCAAGACAGAACCTGATCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTGAG AACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCCAACCCCGCCGCTGCAGCTGGAGGAC CCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGCTACGTTTCCGACAGCTGCAGCTGTCTGTG TGCCTGCAAGAGGTGGCTTACTTGGTACATCTGAGCATCGGGCGCCAGACCGGACTTCTGTCTGTCTCTT CTGTGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTGTACGAGGACACCTGACCTGTCTCCCTTCAAGCGCGAGACC GTGTTCATGAGCATGGAGAACCAGGCTGTTGGATCTGGGCTGCCACACAGGCACTTCAGAACAGGGGC ATGACCGCCCTGCTGAAAGTCAAGCAGCTGCGACAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGAC ATCAGCGCCTACCTGCTGAGCAAGAACACCGCCATCGAGCCAGGAGATCACAGGACACCCCTGCAGAGC GACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGC ACAGGACGAGAACCCAGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCATCGCCGCGTGGAGAGG CTGTGGGACTATGGCATGAGCAGAGCCCCACCTGCTGAGGAAACAGGGCCAGAGCGGCGAGCTGCCCCAG TTCAAGAAGGTGGTGTTCAGGAGTTCAACCGACGGCAGCTTCAACCCAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAAC GAGCACCTGGGCTGCTGGGCCCTACATCAGGCGGAGGTGGAGGACAACTCATGTTGACCTTCAGGAAAC CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCCTGATCAGCTACGAGGAGGACAGAGGCGGGCGCCGAG

Фиг. 51А

CCGAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAAGGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAAGCACCACATGGCCCC ACCAAGGACAGATTCGACTGCAAGGCTGGCCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGACGTTGCACAGC GGCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTGAAACCCCGCCACGGCAGGCGAGGTGACCGGTG CAGGAGTTCCGCTGCTTCTTCAACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGGTACTTCAACCGAGAACATGGAGAGG AACTCAGGCGCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCTTC AACGGCTACATCATGGACACCTTGGCCGGCTGGTGTATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTTGGTATCTGTG AGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGCATCCACTTCAGCGCCACCTGTTCACCCGTGAGGAAGAAGGAG GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTGTACCCCGGCTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAGGAGCC GGCATCTGAGGAGTGGATGCTGATCGGGCAGCACCTGCACGCGGCAATGAGCACCTGTCTCTGTTGATAC AGCAACAAGTGCAGACCCCTGGGCATGGCCAGCGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCCGCTCTGGC CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACACAGCGGCGAGCATCAACGCTTGGAGCACCAAG GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCCAATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAGGGCGCC AGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTATCATCATGTACAGCCTGGACGGCAAGAAGTGGCAG ACCTACAGGGGCAACAGCACCCGCACTGATGGTGTCTTCGGCAACCTGACAGCAGCGGCAATCAAGCAC AACATTTCAACCCCCCATCATCAGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCACCACTACAGCATCAGGAGCACCC CTGCGGATGGAATGATGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATC TCTGACGCCAGATCACCCGACGACTACTTCAACAAATGTTCCGCACTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGG CTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAGCCTGGAGGCCCAAGGTGAACAACCCAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC TTCCAGAAGACCATGAAGGTGACCCGCGTGAACCCAGGGCTGAAGAGCCTGCTGACAGCATGTACGTG AAGGAGTTCTGATCAGCAGCAGCCAGGACGCCACCAAGTGGACCTGTCTTCCAGAAGGCCAAGTGAAG GTGTTCCAGGCCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACAGGATPAC CTGAGGATCCACCCAGAGCTGGGTGCACAGATGCCCTGAGAATGAAGTGTGGATGCGAGGCCGAG GACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 28)

Фиг. 51В

CS23A(772-1667) - CS23-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCCTTCTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGACCGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCTCAAGAGCTTCCCTTCAACACCTCAGTGGGTACAAAG
AAGACCTGTTCGTGGAGTTCAACGACCACTGTTCACATCGCCAAAGCCAGGCCCTGGATG
GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCCGTGGTATCACCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGGAGCTGCACGCCGTGGGGGTGAGCTACGGAAGGCTCTGAGGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGAGGAGGAGGACGCAAGGTGTTCCTGGCGGCGAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCATGGCCAGCCAGCCCTGTGCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTTGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTCTGGCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGCGAGCCTGGCCAAGGAGAAGCCAGACCCCTGCACAAAGTTCATCTGCTGTTCCGCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACCCGTAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCCACCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTGAAGAACACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTGACCGCCAGACCCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACAGCAGGACGGCATGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGAGGAGGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAAGTTCGATGATGACAACAGCCCGCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCCTACATCGCCCGGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTG
CTGGCCCGGACGAGGAGCTACAAAGACCCAGTACCTGAACAACGGCCCGCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTGAGTTTCATGGCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACAGTCTGCACTCCTGGGCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGGCAGACCCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACAGGGCCAGCAGGCCCTACAACTATACCCCGAGGATACCCGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCATCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTACCGTGGAGGATGGCCCAACCAAGTTCAGCCAGGTGCTGACAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCTCTGGCTGATCGGCCCTGCTGATC
TGCTACAGGAGAGCGTGGACAGAGGGCAACAGATCATGTCTGACAAAGGAACGATGATCTGT
TTCTCTGTGTTGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCAAC
CCCGCCGCGTGCAGCTGGAGGACCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCTGAGC
ATCGGGCGCCAGACCGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACAGGAGACCCCTGACCTGTTCCTTTCAGCGCGGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACC
GGCTGTGGATCCTGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGCGATGACCGCCCTGCTGAAA
GTACAGCAGCTGCGACAAGAACCAGGGCAGTACTACGAGGACAGCTACAGGACATCAGCGCTAC
CTGTTGAGCAAGAACAAGCCATCGAGCCAGGAGCTTCAGCCAGAACTCCAGACACCCAGCACC

Фиг. 52А

AGGGAGATCACCCAGGACCACCTTCAGAGCGGACCAGGAGGATCGACTATGATGACACCATCAGC
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCGAGGAGCTTC
CAGAAGAAGACCCAGGCACTACTTTCATCGCCCGCTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATGAGCAGC
AGCCCCACCGTGTGAGGAACAGGGCCAGAGCGGCAGCGTGCCTCAGTTCAAGAAGGTGGTGTTC
CAGGAGTTCACCCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGCAGCTGAACGAGCACCTGGCC
CTGCTGGGCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGAACCTCAGGAACCCAGGCC
AGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCCAGGGCGCCGAG
CCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTTCGGAAGGTGCAGCACCCATC
GCCCCCAAGGACCGAGTTCGACTGCAAGGCTGGCCCTACTTCTGATGTGGACCTGGAGAAG
GACGTGCACAGCGCCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTGAACCCCGCCAC
GGCAGGCAAGTGCAGGAGTTCGGCTGTCTTTCACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGG
TACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACCTGCAGGGCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCAC
TTCAAGGAGAATACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTGCCCGGCTGGTG
ATGGCCCGAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGC
ATCCACTTCAGCGGCCACGTTTCACCGTGAAGGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAA
CTGTACCCCGGCTGTTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGCACTGGAGGTTGGAG
TGCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCTGTTCCTGGTGTACAGCAAGTGC
CAGACCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACCGCTCTGGCCAGTAC
GGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACCTACAGCGGACGATCAACGCTGGAGCAACAA
GAGCCCTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCATGATCATCCAGGCATCAAGACCCAG
GGCGCCAGGCAAGTTCAGCAGCTTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGACGGC
AAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGCCACCTGATGGTGTCTTCGGCAACCTGGAC
AGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCC
ACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTGCGGATGGAACCTGATGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGC
ATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTACC
AACATGTTCGCCACCTGGAGCCCGAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCTGG
AGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAACCATGAAGGTGACC
GGCGTGACCAACCAGGGCGTGAAGAGCTGTGACCAAGCATGACGTGAAGGAGTTCCTGATCAGC
AGCAGCCAGGACGGCCACAGTGGACCTGTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTGTTCAGGG
AACCAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCTGCTGACCAAGTATCTGAGG
ATCCACCCAGAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGCGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:29)

Фиг. 52В

CS01m23-FL-AA (SEQ ID NO: 104)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSDWYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSPFPN
 TSVVYKKTLEFVEFTDHLFNIAKPRPPWMLLGGFTIQAEVYDVTVVVTLKNMASHPVS LHAV
 GVSYWKSSEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPFGKSHTYVWQVLKENGPTASDPCLTYSYLSH
 VDLVKDLNLSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRD
 AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH
 RQASLEISPIITFLTAQTLMLDGLQFLFCHISSSHQHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNE
 EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTTWVHYIAAEEDWDYAPLVLA
 PDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLYGVEVGDTL
 LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEGDP
 TKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPELLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDE
 NRSWYL TENIQRFLPNPAGVQLEDEPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS
 IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVEYEDTLTLPFSGETVFMSEMPGLWILGCHNSDFRNRG
 MTALLKVVSSCDKNTGDYEDSYEDI SAYLLSKNNTTYVNRSLSQNPVVKRHRQREITRTT
 LQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDEFDIYDEENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
 PHVLRNRAQSGSVPOFKKVVQEFDTGSGFTQPLYRGELNEHLGGLGPIRAEVEDNIMVT
 FRNQASRPYSFYSSLSIYEEDQRQGAEPKRNFKVKNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKA
 WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN
 MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGNSNIH
 SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGELHAGMSTLF
 LVYSNKCQTPGLMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD
 LLAPMIHGIKTQGARQKFSLSYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG
 IKHNI FNPPIIARYIRLHPHTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS
 YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLS
 MYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIRHPQSWV
 HQIALRMEVLGCEAQDLY

Фиг. 53

CS04m3-FL-AA (SEQ ID NO: 105)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSDWYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSPFPN
 TSVVYKKTLEFVEFTDHLFNIAKPRPPWMLLGGFTIQAEVYDVTVVI TLKNMASHPVS LHAV
 GVSYWKA SEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSH
 VDLVKDLNLSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRD
 AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH
 RQASLEISPIITFLTAQTLMLDGLQFLFCHISSSHQHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNE
 EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTTWVHYIAAEEDWDYAPLVLA
 PDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLYGVEVGDTL
 LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEGDP
 TKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPELLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDE
 NRSWYL TENIQRFLPNPAGVQLEDEPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS
 IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVEYEDTLTLPFSGETVFMSEMPGLWILGCHNSDFRNRG
 MTALLKVVSSCDKNTGDYEDSYEDI SAYLLSKNNTTYVNRSLSQNPVVKRHRQREITRTT
 LQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDEFDIYDEENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
 PHVLRNRAQSGSVPOFKKVVQEFDTGSGFTQPLYRGELNEHLGGLGPIRAEVEDNIMVT
 FRNQASRPYSFYSSLSIYEEDQRQGAEPKRNFKVKNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKA
 WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN
 MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGNSNIH
 SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGELHAGMSTLF
 LVYSNKCQTPGLMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD
 LLAPMIHGIKTQGARQKFSLSYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG
 IKHNI FNPPIIARYIRLHPHTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS
 YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLS
 MYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIRHPQSWV
 HQIALRMEVLGCEAQDLY

Фиг. 54

CS01-FL-AAm12 (SEQ ID NO: 106)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPITQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKSSEGAE
YDDQTSQREKEDDKVFPKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSHVLDLVKDLNSGLIGALLVC
REGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGL
IGCHRKSVYVHWVIGMGTTPPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLSCH
ISSHQHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDENSPSFIQIRSVAKK
HPKTVVHYIAAEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTRAIQ
HESGILGPLLYGEVGDITLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIF
KYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMRDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVL
FSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNMHSINGYVFDLQSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVEEDTLTLPFSGETVFMSEMPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLK
VSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQNPVVKRHRQREITRITLQSDQEEIDYDDT
ISVEMKKEFDIYDEEDENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVPQFKKV
VFQEFDDGSFTQPLRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNOASRPYSFYSSLI SYEEDQRQG
AEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP
AHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPG
LVMAQDQIRIRWYLLSMGNSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWR
VECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWS
TKEPFSWIKVDLLAPMI IHGIKTQGARQKFSLSYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGN
VDSSGIKHNI FNPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAI SDAQITASSY
FTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLTSMYVKEFL
ISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSVVHQIALRMEVLGCE
AQDLY

Фиг. 55

CS04-FL-AAm12 (SEQ ID NO: 107)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPITQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKSSEGAE
YDDQTSQREKEDDKVFPKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSHVLDLVKDLNSGLIGALLVC
REGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGL
IGCHRKSVYVHWVIGMGTTPPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLSCH
ISSHQHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDENSPSFIQIRSVAKK
HPKTVVHYIAAEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTRAIQ
HESGILGPLLYGEVGDITLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIF
KYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMRDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVL
FSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNMHSINGYVFDLQSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVEEDTLTLPFSGETVFMSEMPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLK
VSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQNPVVKRHRQREITRITLQSDQEEIDYDDT
ISVEMKKEFDIYDEEDENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVPQFKKV
VFQEFDDGSFTQPLRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNOASRPYSFYSSLI SYEEDQRQG
AEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP
AHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPG
LVMAQDQIRIRWYLLSMGNSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWR
VECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWS
TKEPFSWIKVDLLAPMI IHGIKTQGARQKFSLSYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGN
VDSSGIKHNI FNPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAI SDAQITASSY
FTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLTSMYVKEFL
ISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSVVHQIALRMEVLGCE
AQDLY

Фиг. 56

CS01-FL-Nam12 (SEQ ID NO: 108)
 ATGCAGATTGAGCTGCCACCTGCCTCTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
 AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
 GTGGATGCCAGTTCACCCAGAGTGCACCAAGTCTTCCCATCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
 AAGACACTCTTGTGGAAATCACTGACCACCTGTTCACATTCGAAAACCCAGACCACCCCTGGATG
 GGACTCCTGGGACCCACATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGACCCCTCAAGAACATG
 GCATCCCACTGTCTCTGTCATGCTGTGGAGTCTCATACTGGAAATCCTCTGAAGGGGTGAG
 TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTTCCTCTGGGAGTCTCACACC
 TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCTGCCTGACATACTCC
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
 AGGGAAGGATCCCTGGCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTGCTC
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
 TCTGGCAAGGGCATGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
 TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCTGTGTCAGGAAACACAGACAAGCCCTCTCTGGAGATCTCT
 CCCATCACCTTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCTGCCAC
 ATCTCTTCCCACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAAACCA
 CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
 GATGTGGTCAGATTGATGATGACAACCTCCATCTTCATTCAGATCAGGCTCTGTGGCAAAGAAA
 CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACCTGGTC
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCACAAGAAATGGGAAGA
 AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCTACACTGATGAAACCTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
 CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGAGACACCCCTGCTCATCTCTC
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCTGTAC
 AAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATCTGCTGGAGAGACTCTCT
 CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGAGACACCCCTGCTCATCTCTC
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCTGTAC
 AAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATCTGCTGGAGAGACTCTCT
 CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGAGACACCCCTGCTCATCTCTC
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCTGTAC
 TACTACTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACCTGCTCATC
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAAGATCATGCTGTGACAAGAGAATGTGATCTCT
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCAAC
 CCTGTGGGTGGCACTTCAAGACCCCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
 TATGTGTTTACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCTGCTGATGAGGTGGCCCTACTGGTACATCTCTCT
 ATTGGGGCACAAACTGACTTCTCTTTCTGCTCTCTCTGATACACCTTCAAGCACAGATGGTG
 TATGAGGACACCCCTGACACTTCTCCATCTCTGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCT
 GGACTGTGGATTCCTGGGATGCCAACCTCTGACTTCAGAAAACAGGGGAATGACTGCATGCTCAA
 GTCTCTCTCTGTGCAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGGCTAC
 CTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTTGAGCCAGAAAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCTGAAAGAG
 CACCAGAGAGATCACCAGGACAACCCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
 ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGA
 TCAATTCAGAAAGAACAAAGACACTACTTCATGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
 TCTTTCTCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAAGTGT

Фиг. 57A

GTCTTCCAGGAGTTCATGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACTGAAATGAGCAC
 CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGCATTCAGAAAAC
 CAGGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG
 GCTGAGCCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAATCCAGCC
 CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
 GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCCTGATTTGGCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCCCTGAACCC
 GCACATGGAAGCAAGTACTGTGCAAGGATTTGGCCCTCTCTTCCACATCTTTGATGAAACCAAG
 TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
 CCCACTTCAAGGAGAATACAGTTCCATGCCATCAATGGTACATCATGGACACCCCTGCTGGG
 CTGTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAAATGAGAACA
 CACTCCATCCACTTCTCTGGGATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
 TACAACCTTACCCCTGGGCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
 GTGGAAATGCCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCCTGGTCTACAGCAA
 AAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTTGGC
 CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
 ACCAAGGAGCCATCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCACCATGATCATTCATGGCATCAAG
 ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTTCTCTCTGTACATCTCACAGTTTCATCATCATGTACTCTCTG
 GATGGCAAGAAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTCTTTGGCAAT
 GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCTCCATTCATGCCAGATACATCAGGCTG
 CACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACATGATGGGATGTGACCTGAACTC
 TGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTAC
 TTCACCAACATGTTTGGCCACTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAAGCAAT
 GCTGGAGACCCAGGTCACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAAGCAATGAAA
 GTCACTGGGTGACAACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGATGTGAAGGATTCCTGTG
 ATCTCTTCTCAGGATGGCCACAGTGGACACTCTCTTCCAGAAATGGCAAAGTCAAGGTGTTTC
 CAGGGCAACAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAGATAC
 CTGAGAATTCACCCCACTGTGGTCCACCAGATTCCTGAGAAATGGAATCCTGGGATGTGAG
 GCACAAGACCTGTACTGA

Фиг. 57B

CS04-FL-NAm12 (SEQ ID NO: 109)

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTTGCACCAGG
AGATACCTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCACCAGAGTGGCCAAATCCTTCCCATTC AACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTCGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGCACCCCTCAAGAACATG
GCC'TCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGTACAGTACTGGAAGTCCCTGTGAGGGGCTGAG
TATGATGACCAAGACCTCCAGAGGGAGAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTGGGAAGAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCACCTGCTCTGACCCACCTGCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGTGTGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTGTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCCTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGACAGGACAGGGATGCTGTC
TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCCTGCTGGACTC
ATTGGCTGGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTCTCTGGAGGGCCACACCTTCTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCC'TGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTCAC'TGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGACAGTTCCTGCTGTCTGCCAC
ATCAGCTCCACACAGCATGATGGCATGGAGGCCATGTC AAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCTTCATTCAGATCAGGTCCTGTGGCCAAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCCTACATTTGCTGTCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCACTGGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTACATGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGATCTGGCATCTGGGCCACTCTGTATGGGGAGGTGGGGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACAGGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCATGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCCGACAGGCTGGCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAACTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTGGCCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGC'TACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAAGAGGAATGTGATTTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCTTCTTCTCTGGTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCTGACCCCTTCCCATTTCTGGGGAGACTGTGTTCAATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGTCAA
GTCTCCCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCTTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATGAGCCAGGAGCTTACGCCAGAATCCACCTGTCTGAAACGC
CACCAGGGGAGATCACCAAGGACACCCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTTCATTTGCTGTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATG
AGCTCCAGCCCTCTGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG
GTCTTCCAAGAGTTTCACTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCTGGGCCATAACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC

Фиг. 58А

CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGCCACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCCTGGTCTGCCACACCACACCCCTGAACCTT
GCCCATGGAAGGCAAGTACTGTGCAGGAGTTTGGCCCTCTTCTTACCATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTCTGGG
CTTGTCTATGGCCAGGACAGGAGTACAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATTC
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTCTCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGGCAGACCCCTTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCTTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAAGTCTTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCAATCATGTGACAGCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCCAGCTAC
TTCACCAACATGTTTGGCACCTGGAGCCAAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAAGGAGCAAT
GCCTGGAGGCCAGGTTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTCACTGGGGTGAACACCCAGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCACTGGACCTTCTTCTCCAGAAATGGCAAGGTGAGGTGTCTC
CAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTGACCAAGATAC
CTGAGGATTCACCCCAAGGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGTGAG
GCCAGGACCTGTACTGA

Фиг. 58В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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