



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120917** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
A61K 38/36 (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)
C07K 16/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 07049	(72) Винахідник(и):	Чхабра Екта Сетх (US), Лю Тонгяо (US)
(22) Дата подання заявки:	09.01.2015	(73) Власник(и):	БІОВЕРАТІВ ТЕРАПЕУТИКС ІНК., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.03.2020	(74) Представник:	Кістерський Тимофій Арсенійович, реєстр. №457
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/926,226, 61/988,104	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2011 183907 A1, 28.07.2011 US 2012289468 A1, 15.11.2012 WO 2013122617 A1, 22.08.2013 WO 2010091122 A1, 12.08.2010 WO 2014011819 A2, 16.01.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.01.2014, 02.05.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2016, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.03.2020, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2015/010738, 09.01.2015		

(54) ХИМЕРНИЙ БІЛОК ФАКТОРА VIII ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується химерного білка, що містить перший поліпептид, який містить білок FVIII та першу константну область Ig або її частину та другий поліпептид, який містить білок ФВ (білок-фактор фон Віллербранда), що містить домен D' та домен D3 ФВ, послідовність XTEN, що має довжину менше 288 амінокислотних залишків, та другу константну область Ig або її частину, причому перший поліпептид та другий поліпептид з'єднані один з одним; нуклеотиду, вектора, клітини-господаря, способу використання химерного білка.

UA 120917 C2

[0001] Зміст списку послідовностей, поданого в електронному вигляді у текстовому файлі формату ASCII (назва: 2159_441PC02_SequenceListing_ST25.txt; розмір: 823 500 байт; дата створення: 9 Січня, 2015, повний зміст якого включено в даний документ шляхом посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Гемофілія А - це порушення згортання крові, що зумовлене дефектами гена, кодуєчого фактор згортання крові VIII (FVIII), і вражає 1-2 з 10000 новонароджених хлопчиків. Graw et al., Nat. Rev. Genet. 6(6): 488-501 (2005 рік). Пацієнтів з гемофілією А можна лікувати шляхом інфузій очищеного або рекомбінантного FVIII. Проте, за даними літератури, препарати FVIII тривалої дії, що розробляються в даний час, незалежно від використаного методу білкової інженерії, мають обмежені періоди напіввиведення всього лише до близько 8-12 годин в доклінічних дослідженнях на тваринних моделях. Див. Weiner M.A. та Cairo, M.S., Pediatric Hematology Secrets, Lee, M.T., 12. Disorders of Coagulation, Elsevier Health Sciences, 2001 рік; Lillicrap, D. Thromb. Res. 122 Suppl 4:S2-8 (2008 рік). Крім того, був випробуваний ряд підходів з метою продовжити період напіввиведення FVIII. Наприклад, підходи, що розробляються до продовження періоду напіввиведення факторів згортання крові включають пегілювання, глікопегілювання і кон'югації з альбуміном. Див. Dumont et al., Blood. 119(13): 3024-3030 (опубліковано онлайн 13 січня 2012 року). Проте, за даними літератури, препарати FVIII тривалої дії, що розробляються в даний час, незалежно від використаного методу білкової інженерії, мають обмежені періоди напіввиведення (всього лише до близько 1,5-2 годин в доклінічних дослідженнях на тваринних моделях. Див. там же. Результати, що узгоджуються отримані і у людей; наприклад, повідомлялося, що використання rFVIII^{Fc} збільшує період напіввиведення максимум у близько 1,7 рази в порівнянні з таким препаратом ADVATE[®] у пацієнтів з гемофілією А. Див. там же. Таким чином, незважаючи на невеликі покращення, збільшення періоду напіввиведення може вказувати на наявність інших обмежуючих факторів T1/2. Див. Liu, T. et al., 2007 ISTH meeting, abstract #P-M-035; Henrik, A. et al., 2011 ISTH meeting, abstract #P-MO-181; Liu, T. et al., 2011 ISTH meeting abstract #P-WE-131.

[0003] Період напіввиведення плазматичного фактора фон Віллебранда (ФВ) становить близько 16 годин (варіюючи від 13 до 18 годин). Goudemand J, et al. J Thromb Haemost 2005 рік;3:2219-27. На період напіввиведення ФВ може впливати ряд чинників: профіль глікозилювання, ADAMTS-13 (дезінтегрин та металопротеаза з тромбоспондиновим мотивом-13) і різні мутації у гені ФВ.

[0004] У плазмі 95-98 % FVIII циркулює у тісному нековалентному комплексі з повнорозмірним ФВ. Утворення цього комплексу є важливим для підтримки належних плазматичних рівнів FVIII in vivo. Lenting et al., Blood. 92(11): 3983-96 (1998 рік); Lenting et al., J. Thromb. Haemost. 5(7): 1353-60 (2007 рік). Повнорозмірний FVIII дикого типу в основному представлений у вигляді гетеродимера, що складається з важкого ланцюга (молекулярна маса - 200 кД) та легкого ланцюга (молекулярна маса - 73 кДа). За активації FVIII шляхом протеолізу у позиціях 372 та 740 важкого ланцюга і позиції 1689 легкого ланцюга ФВ, зв'язаний з FVIII відщеплюється від активованого FVIII. Активований FVIII разом з активованим фактором IX, кальцієм та фосфоліпідом ("теназний комплекс") індукуює активацію фактора X, утворюючи тромбін у великих кількостях. Тромбін, в свою чергу, розщеплює фібриноген з утворенням розчинних мономерів, які потім спонтанно полімеризуються, утворюючи розчинний фібриновий полімер. Тромбін також активує фактор XIII, який разом з кальцієм перехресно зшиває та стабілізує розчинний фібриновий полімер, утворюючи перехресно-зв'язаний (нерозчинний) фібрин. Активований FVIII швидко виводиться з кровообігу шляхом протеолізу.

[0005] У зв'язку з необхідністю частого введення та незручностями, що зумовлені схемою введення, все ще існує потреба в розробці препаратів FVIII, що вимагають менш частого введення, тобто, препарату FVIII, період напіввиведення якого перевищує вищезазначене 1,5-2 разове обмеження.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

[0006] У даному винаході запропонований химерний білок, що включає (i) перший поліпептид, що складається з білка фактора VIII ("FVIII"), злитого з першою константною областю імуноглобуліну ("ІГ") або її частиною, та (ii) другий поліпептид, що складається з білка фактора фон Віллебранда ("ФВ"), який включає домен D' та домен D3 ФВ, злитого з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою розташованої між ними послідовності XTEN, який відрізняється тим, що послідовність XTEN містить менше 288 амінокислотних залишків, та відрізняється тим, що перший поліпептид зв'язаний або з'єднаний з другим поліпептидом. Певні варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису у даному документі, який відрізняється тим, що послідовність XTEN в другому поліпептиді складається з амінокислотної послідовності довжиною 12-287 амінокислот.

[0007] Також розкритий химерний білок відповідно до опису у даному документі, який відрізняється тим, що химерний білок демонструє більш тривалий період напіввиведення в порівнянні з відповідним злитим білком, що містить перший поліпептид та другий поліпептид, у якому другий поліпептид у складі злитого білка включає послідовність XTEN, що містить щонайменше 288 амінокислот. Деякі варіанти реалізації винаходу включають послідовність XTEN AE288, що містить щонайменше 288 амінокислот. У деяких варіантах реалізації винаходу AE288 являє собою послідовність SEQ ID NO: 8.

[0008] Також розкритий химерний білок відповідно до опису у даному документі, який відрізняється тим, що послідовність XTEN другого поліпептиду містить близько 36, близько 42, близько 72 або близько 144 амінокислот. У деяких варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN другого поліпептиду обрана з AE42, AE72, AE144, AG42, AG72 або AG144.

[0009] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису у даному документі, який відрізняється тим, що послідовність XTEN другого поліпептиду вибрана з SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63.

[0010] В певних варіантах реалізації винаходу перший поліпептид додатково містить другу послідовність XTEN, яка зв'язує білок FVIII з першою константною областю ІГ або її частиною. Також розкритий химерний білок відповідно до опису у даному документі, який відрізняється тим, що перший поліпептид містить третю послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII. У деяких варіантах реалізації винаходу перший поліпептид додатково містить другу послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII. В певних варіантах реалізації винаходу перший поліпептид містить третю послідовність XTEN, яка зв'язує білок FVIII з першою константною областю ІГ або її частиною.

[0011] Також розкритий химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що друга послідовність XTEN, третя послідовність XTEN або друга та третя послідовності XTEN, кожна незалежно від інших, вибрані з AE42, AE72, AE864, AE576, AE288, AE144, AG864, AG576, AG288 та AG144. У деяких варіантах реалізації винаходу друга послідовність XTEN, третя послідовність XTEN або друга та третя послідовності XTEN, кожна незалежно від інших, вибрані з SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63. В певних варіантах реалізації винаходу друга послідовність XTEN, третя послідовність XTEN або і друга, і третя послідовності XTEN, кожна незалежно від інших, являє собою AE288 або AG288. У деяких варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN в другому поліпептиді злита з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою лінкера. В певних варіантах реалізації винаходу лінкер являє собою лінкер, що розщеплюється.

[0012] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що лінкер піддається розщепленню протеазою, вибраною з фактора XIa, фактора XIIa, калікреїну, фактора VIIa, фактора IXa, фактора Xa, фактора IIa (тромбіну), еластази 2, гранзиму B, протеази вірусу гравіювання тютюну (TEV), ентерокинази, протеази 3C, сортази A, матриксної металопротеази-12 (MMP-12), MMP-13, MMP-17 та MMP-20. У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер піддається розщепленню фактором IIa (тромбіном).

[0013] Також розкритий химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що лінкер містить один або більше сайтів розщеплення, що містять амінокислотну послідовність, вибрану з RRRR (SEQ ID NO: 102), RKRRKR (SEQ ID NO: 103), RRRRS (SEQ ID NO: 104), TQSFNDFTR (SEQ ID NO: 1), SVSQTSKLTR (SEQ ID NO: 3), DFLAEGGGVR (SEQ ID NO: 4), TTKIKPR (SEQ ID NO: 5), LVPRG (SEQ ID NO: 6), ALRPR (SEQ ID NO: 7), KLTRAET (SEQ ID NO: 121), DFTRVVG (SEQ ID NO: 122), TMTRIVGG (SEQ ID NO: 123), SPFRSTGG (SEQ ID NO: 124), LQVRIVGG (SEQ ID NO: 125), PLGRIVGG (SEQ ID NO: 126), IEGRTVGG (SEQ ID NO: 127), LTPRSLV (SEQ ID NO: 128), LGPVSGVP (SEQ ID NO: 129), VAGDSLEE (SEQ ID NO: 130), GPAGLGGA (SEQ ID NO: 131), GPAGLRGA (SEQ ID NO: 132), APLGLRLR (SEQ ID NO: 133), PALPLVAQ (SEQ ID NO: 134), ENLYFQG (SEQ ID NO: 135), DDDKIVGG (SEQ ID NO: 136), LEVLFGQP (SEQ ID NO: 137), LPKTGSES (SEQ ID NO: 138), DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 88) та IEPFSFS (SEQ ID NO: 194). У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер містить послідовність TLDPRSFLLRNPNDKYEPFWEDEEK (SEQ ID NO: 146). У деяких варіантах реалізації винаходу

сайти розщеплення містять амінокислотну послідовність LVPRG (SEQ ID NO: 6). В інших варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення містить амінокислотну послідовність IEPRSFS (SEQ ID NO: 194). У ще одних варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення містить амінокислотну послідовність IEPRSFS (SEQ ID NO: 194), причому сайт розщеплення не являє собою повнорозмірну область а2 білка FVIII. У деяких варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення містить фрагмент області а2 білка FVIII, що містить щонайменше послідовність IEPR (SEQ ID NO: 200). В інших варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення містить фрагмент області а2 білка FVIII, що містить щонайменше послідовність IEPR (SEQ ID NO: 200), причому сайт розщеплення не являє собою повнорозмірну область а2. В певних варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення піддається розщепленню у тесті на гідроліз тромбіном, як запропоновано в даному документі або відомо в даній області техніки.

[0014] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису у даному документі, у якому перша константна область ІГ або її частина містить перший фрагмент Fc та/або друга константна область ІГ або її частина містить другий фрагмент Fc. У деяких варіантах реалізації винаходу перша константна область ІГ або її частина і друга константна область ІГ або її частина подовжують період напіввиведення химерного білка. У деяких варіантах реалізації винаходу перший поліпептид і другий поліпептид злиті за допомогою лінкера. В певних варіантах реалізації винаходу перший поліпептид і другий поліпептид злиті за допомогою лінкера, що процесується. У деяких варіантах реалізації винаходу перша константна область ІГ або її частина з'єднана з другою константною областю ІГ або її частиною. У певних варіантах реалізації винаходу перша константна область ІГ або її частина з'єднана з другою константною областю ІГ або її частиною ковалентним зв'язком. У деяких варіантах реалізації винаходу ковалентний зв'язок являє собою дисульфідний зв'язок.

[0015] Також описаний химерний білок, що включає кожну з наведених нижче формул (а)-(hh):

- (a) FVIII-F1:F2-L2-X-L1-V;
- (b) FVIII-F1:V-L1-X-L2-F2;
- (c) F1-FVIII:F2-L2-X-L1-V;
- (d) F1-FVIII:V-L1-X-L2-F2;
- (e) FVIII-X2-F1:F2-L2-X1-L1-V;
- (f) FVIII-X2-F1:V-L1-X1-L2-F2;
- (g) FVIII(X2)-F1:F2-L2-X1-L1-V;
- (h) FVIII(X2)-F1:V-L1-X1-L2-F2;
- (i) F1-X2-F1:F2-L2-X1-L1-V;
- (j) F1-X2-F1:V-L1-X1-L2-F2;
- (k) V-L1-X-L2-F2-L3-FVIII-L4-F1;
- (l) V-L1-X-L2-F2-L3-F1-L4-FVIII;
- (m) F1-L4-FVIII-L3-F2-L2-X-L1-V;
- (n) FVIII-L4-F1-L3-F2-L2-X-L1-V;
- (o) FVIII-L4-F1-L3-V-L1-X-L2-F2;
- (p) FVIII-L4-F1-L3-F2-L2-X-L1-V;
- (q) F2-L2-X-L1-V-L3-F1-L4-FVIII;
- (r) F2-L2-X-L1-V-L3-FVIII-L4-F1;
- (s) V-L1-X1-L2-F2-L3-FVIII(X2)-L4-F1;
- (t) V-L1-X1-L2-F2-L3-F1-L4-FVIII(X2);
- (u) F1-L4-FVIII(X2)-L3-F2-L2-X1-L1-V;
- (v) F-L4-FVIII(X2)-L3-V-L1-X1-L2-F2;
- (w) FVIII(X2)-L4-F1-L3-V-L1-X1-L2-F2;
- (x) FVIII(X2)-L4-F1-L3-F2-L2-X1-L1-V;
- (y) F2-L2-X1-L1-V-L3-F1-L4-FVIII(X2);
- (z) F2-L2-X1-L1-V-L3-FVIII(X2)-L4-F1;
- (aa) V-L1-X2-L2-F2-L3-FVIII-L4-X2-L5-F1;
- (bb) V-L1-X2-L2-F2-L3-F1-L5-X2-L4-FVIII;
- (cc) F1-L5-X2-L4-FVIII-L3-F2-L2-X2-L1-V;
- (dd) F1-L5-X2-L4-FVIII-L3-V-L1-X2-L2-F2;
- (ee) FVIII-L5-X2-L4-F2-L3-V-L1-X1-L2-F1;
- (ff) FVIII-L5-X2-L4-F2-L3-F1-L2-X1-L1-V;
- (gg) F1-L2-X1-L1-V-L3-F2-L4-X2-L5-FVIII; або
- (hh) F1-L2-X1-L1-V-L3-FVIII-L5-X2-L4-F2;

де V являє собою білок ФВ, що містить домен D' та домен D3, X або X1 являє собою першу

послідовність XTEN, що містить менше 288 амінокислот, X2 являє собою другу послідовність XTEN, FVIII містить білок FVIII, FVIII (X2) включає білок FVIII з другою послідовністю XTEN, вбудованою в один або більше сайтів вбудовування у межах білка FVIII, F1 являє собою першу константну область ІГ або її частину, F2 являє собою другу константну область ІГ або її частину, L1, L2, L3, L4 або L5 являє собою необов'язковий лінкер, (-) являє собою пептидний зв'язок та (:) являє собою ковалентний або нековалентний зв'язок.

[0016] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що X або X1 складається з амінокислотної послідовності довжиною 12-287 амінокислот.

[0017] У певних варіантах реалізації винаходу химерний білок відповідно до опису в даному документі демонструє більш тривалий період напіввиведення в порівнянні з відповідним химерним білком, що включає наведену формулу, за винятком того, що X або X1 являє собою AE288. У деяких варіантах реалізації винаходу AE288 являє собою SEQ ID NO: 8.

[0018] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що X або X1 у формулі містить близько 36, близько 42, близько 72 або близько 144 амінокислот. У певних варіантах реалізації винаходу X або X1 у формулі вибрана з AE42, AE72, AE144, AG42, AG72 або AG144. У деяких варіантах реалізації винаходу X або X1 у формулі вибрана з SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63. У певних варіантах реалізації винаходу X2 містить амінокислотну послідовність довжиною щонайменше близько 36 амінокислот, щонайменше близько 42 амінокислот, щонайменше близько 144 амінокислот, щонайменше близько 288 амінокислот, щонайменше близько 576 амінокислот, щонайменше близько 864 амінокислот. У певних варіантах реалізації винаходу X2 вибрана з AE42, AE72, AE864, AE576, AE288, AE144, AG864, AG576, AG288 та AG144. У деяких варіантах реалізації винаходу X2 вибрана з SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63. У певних варіантах реалізації винаходу X2 являє собою AE288 або AG288.

[0019] Також розкритий химерний білок відповідно до опису в даному документі, що містить X або X1 та/або X2, який демонструє більш тривалий період напіввиведення в порівнянні з химерним білком, що не містить X або X1 та/або X2. У деяких варіантах реалізації винаходу L1 та/або L2 являє собою лінкер, що розщеплюється. У певних варіантах реалізації винаходу L4 та/або L5 являє собою лінкер, що розщеплюється. У певних варіантах реалізації винаходу лінкер піддається розщепленню протеазою, вибраною з фактора XIa, фактора XIIa, калікреїну, фактора VIIa, фактора IXa, фактора Xa, фактора IIa (тромбіну), еластази 2, гранзиму B, протеази TEV, ентерокинази, протеази 3C, сортази A, MMP-12, MMP-13, MMP-17 та MMP-20. У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер піддається розщепленню фактором IIa (тромбіном).

[0020] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що лінкер містить один або більше сайтів розщеплення, що містять амінокислотну послідовність, вибрану з RRRR (SEQ ID NO: 102), RKRRKR (SEQ ID NO: 103), RRRRS (SEQ ID NO: 104), TQSFNDFTR (SEQ ID NO: 2), SVSQTSLKTR (SEQ ID NO: 3), DFLAEGGGVR (SEQ ID NO: 4), TTKIKPR (SEQ ID NO: 5), LVPRG (SEQ ID NO: 6), ALRPR (SEQ ID NO: 7), KLTRAET (SEQ ID NO: 121), DFTRVVG (SEQ ID NO: 122), TMTRIVGG (SEQ ID NO: 123), SPFRSTGG (SEQ ID NO: 124), LQVRIVGG (SEQ ID NO: 125), PLGRIVGG (SEQ ID NO: 126), IEGRTVGG (SEQ ID NO: 127), LTPRSLLV (SEQ ID NO: 128), LGPVSGVP (SEQ ID NO: 129), VAGDSLEE (SEQ ID NO: 130), GPAGLGGA (SEQ ID NO: 131), GPAGLRGA (SEQ ID NO: 132), APLGLRLR (SEQ ID NO: 133), PALPLVAQ (SEQ ID NO: 134), ENLYFQG (SEQ ID NO: 135), DDDKIVGG (SEQ ID NO: 136), LEVLFGQP (SEQ ID NO: 137) та LPKTGSES (SEQ ID NO: 138). У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер містить послідовність TLDPRSFLLRNPNDKYEPFWEDEEK (SEQ ID NO: 146). У певних варіантах реалізації винаходу лінкер містить амінокислотну послідовність LVPRG (SEQ ID NO: 6). У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер містить область a1 FVIII, область a2 FVIII, область a3 FVIII чи будь-яке їх поєднання. У певних варіантах реалізації винаходу лінкер містить фрагмент області a2 FVIII. У деяких випадках фрагмент області a2 може містити послідовність DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSF (SEQ ID NO: 88). У ще одних варіантах реалізації винаходу може бути використаний менший фрагмент області a2 FVIII, включаючи фрагмент з послідовністю IEPFSFS (SEQ ID NO: 194). В одному конкретному варіанті реалізації винаходу лінкер містить амінокислотну послідовність IEPFSFS (SEQ ID NO: 194). В іншому варіанті

реалізації винаходу лінкер містить амінокислотну послідовність IEPRSFS (SEQ ID NO: 194), причому лінкер не являє собою повнорозмірну область a2 FVIII.

[0021] Також розкритий химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що область a2 FVIII містить амінокислотну послідовність, щонайменше на близько 80 %, на близько 85 %, на близько 90 %, на близько 95 % або 100 % ідентичну або послідовності ISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 106), або послідовності DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 88). У деяких варіантах реалізації винаходу область a1 містить амінокислотну послідовність, щонайменше на близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 % або 100 % ідентичну послідовності ISMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSV (SEQ ID NO: 107). У певних варіантах реалізації винаходу область a3 містить амінокислотну послідовність, щонайменше на близько 80 %, на близько 85 %, на близько 90 %, на близько 95 % або 100 % ідентичну послідовності ISEITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEENQSPRSFQ (SEQ ID NO: 108). У деяких варіантах реалізації винаходу F1 містить перший фрагмент Fc та/або F2 містить другий фрагмент Fc.

[0022] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що химерний білок, що містить F1 та F2, демонструє більш тривалий період напіввиведення в порівнянні з химерним білком, що не містить F1 або F2. У певних варіантах реалізації винаходу L3 являє собою лінкер, що розщеплюється. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ сполучений з білком FVIII нековалентним зв'язком. У деяких варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка є подовженим порівняно з білком FVIII без білка ФВ та/або послідовності XTEN або в порівнянні з FVIII дикого типу. У деяких варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка щонайменше в близько 1,5 рази, щонайменше в близько 2 рази, щонайменше в близько 2,5 рази, щонайменше в близько 3 рази, щонайменше в близько 4 рази, щонайменше в близько 5 разів, щонайменше в близько 6 разів, щонайменше в близько 7 разів, щонайменше в близько 8 разів, щонайменше в близько 9 разів, щонайменше в близько 10 разів, щонайменше в близько 11 разів або щонайменше в близько 12 разів триваліший, ніж такий білка FVIII без білка ФВ або послідовності XTEN або ніж такий білка FVIII дикого типу.

[0023] Також розкритий химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що період напіввиведення химерного білка становить щонайменше близько 17 годин, щонайменше близько 18 годин, щонайменше близько 19 годин, щонайменше близько 20 годин, щонайменше близько 21 години, щонайменше близько 22 годин, щонайменше близько 23 годин, щонайменше близько 24 годин, щонайменше близько 25 годин, щонайменше близько 26 годин, щонайменше близько 27 годин, щонайменше близько 28 годин, щонайменше близько 29 годин, щонайменше близько 30 годин, щонайменше близько 31 години, щонайменше близько 32 годин, щонайменше близько 33 годин, щонайменше близько 34 годин, щонайменше близько 35 годин, щонайменше близько 36 годин, щонайменше близько 48 годин, щонайменше близько 60 годин, щонайменше близько 72 годин, щонайменше близько 84 годин, щонайменше близько 96 годин або щонайменше близько 108 годин. У деяких варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка становить близько 40 годин у мишей з гемофілією А. В деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ по суті не зв'язується з рецептором кліренсу ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ здатен захищати білок FVIII від розщеплення однією або більше протеазами, захищаючи білок FVIII від активації, стабілізуючи важкий ланцюг та/або легкий ланцюг білка FVIII або запобігаючи кліренсу білка FVIII одним або більше фагоцитарними рецепторами.

[0024] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок згідно з описом в даному документі, який відрізняється тим, що білок ФВ пригнічує або запобігає зв'язуванню ендогенного ФВ з білком FVIII, екрануючи або блокуючи сайт зв'язування ФВ на білку FVIII. У деяких варіантах реалізації винаходу сайт зв'язування ФВ розташований в домені A3 або домені C2 білка FVIII, або і в домені A3 і в домені C2. У деяких варіантах реалізації винаходу сайт зв'язування ФВ містить амінокислотну послідовність, що відповідає амінокислотам 1669-1689 та 2303-2332 послідовності SEQ ID NO: 65. У деяких варіантах реалізації винаходу перша константна область ІГ або її частина та друга константна область ІГ або її частина є однаковими або відрізняються. У деяких варіантах реалізації винаходу до білка FVIII приєднані та/або в білок FVIII вбудовані щонайменше дві послідовності XTEN, щонайменше три послідовності XTEN, щонайменше чотири послідовності XTEN, щонайменше п'ять послідовностей XTEN або щонайменше шість послідовностей XTEN.

[0025] Також розкрито химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що білок FVIII містить один або більше доменів FVIII, обраних з домену A1,

кислої області a1, домену A2, кислої області a2, домену B, домену A3, кислої області a3, домену C1, домену C2, одного або більше їх фрагментів та будь-яких їх поєднань.

[0026] Також розкрито химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що один або більше сайтів вбудовування в білку FVIII розташовані в межах одного або більше доменів білка FVIII, обраних з домену A1, кислої області a1, домену A2, кислої області a2, домену A3, домену B, домену C1, домену C2 і будь-яких їх поєднань або між одним або більше доменами білка FVIII, обраних з групи, що складається з домену A1 та кислої області a1, кислої області a1 та домену A2, домену A2 та кислої області A2, кислої області A2 та домену B, домену B та домену A3, домену A3 та домену C1, домену C1 та домену C2 та будь-яких їх поєднань, або між двома доменами білка FVIII, вибраними з домену A1 та кислої області a1, кислої області a1 та домену A2, домену A2 та кислої області A2, кислої області A2 та домену B, домену B та домену A3, домену A3 та домену C1, домену C1 та домену C2 і будь-яких їх поєднань. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше сайтів вбудовування в білку FVIII являє собою одну або більше амінокислоту, вибрану з групи, що складається з амінокислотних залишків в таблиці 7, таблиці 8, таблиці 9 і таблиці 10. В певних варіантах реалізації винаходу сайти вбудовування в білку FVIII розташовані безпосередньо нижче амінокислоти, що відповідає амінокислоті 745 в зрілому білку FVIII (SEQ ID NO: 65). В певних варіантах реалізації винаходу сайти вбудовування в білку FVIII розташовані безпосередньо нижче амінокислотних залишків, що відповідають залишкам 1656 та 1900 у зрілому білку FVIII (SEQ ID NO: 65). В певних варіантах реалізації винаходу сайти вбудовування в білку FVIII розташовані безпосередньо нижче амінокислотних залишків, що відповідають залишкам 26, 1656 та 1900 у зрілому білку FVIII (SEQ ID NO: 65). В певних варіантах реалізації винаходу сайти вбудовування в білку FVIII розташовані безпосередньо нижче амінокислотних залишків, що відповідають залишкам 403 та 745 у зрілому білку FVIII (SEQ ID NO: 65). В певних варіантах реалізації винаходу сайти вбудовування в білку FVIII розташовані безпосередньо нижче амінокислотних залишків, що відповідають залишкам 745 та 1900 у зрілому білку FVIII (SEQ ID NO: 65). В певних варіантах реалізації винаходу сайти вбудовування в білку FVIII розташовані безпосередньо нижче амінокислотних залишків, що відповідають залишкам 18 та 745 у зрілому білку FVIII (SEQ ID NO: 65). У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII являє собою дволанцюгову ізоформу FVIII. У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII являє собою одностанцюгову ізоформу FVIII. В певних варіантах реалізації винаходу білок FVIII містить домен B або його частину. У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII являє собою білок FVIII з видаленням доменом SQ B.

[0027] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису у даному документі, який відрізняється тим, що одностанцюгова ізоформа FVIII містить щонайменше одну амінокислотну заміну у позиції, що відповідає залишку 1648, залишку 1645 або обом залишкам у повнорозмірному зрілому поліпептиді фактора VIII (SEQ ID NO: 65), або залишку 754, залишку 751 або обом залишкам у факторі VIII з видаленням доменом SQ B (SEQ ID NO: 67). В певних варіантах реалізації винаходу амінокислотна заміна являє собою амінокислоту, відмінну від аргініну. У деяких варіантах реалізації винаходу дволанцюгова ізоформа FVIII складається з першого ланцюга, що містить важкий ланцюг FVIII, і другого ланцюга, що містить легкий ланцюг FVIII, причому важкий ланцюг і легкий ланцюг з'єднані між собою металевим зв'язком. В певних варіантах реалізації винаходу домен D' містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичну амінокислотам 764-866 послідовності SEQ ID NO: 21. У деяких варіантах реалізації винаходу домен D3 містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичну амінокислотам 867-1240 послідовності SEQ ID NO: 21. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ являє собою мономер.

[0028] Також розкрито химерний білок відповідно до опису у даному документі, що містить щонайменше два білка ФВ, щонайменше три білка ФВ, щонайменше чотири білка ФВ, щонайменше п'ять білків ФВ або щонайменше шість білків ФВ. В певних варіантах реалізації винаходу білок ФВ містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичну амінокислотам 764-1240 послідовності SEQ ID NO: 21. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ по суті складається або складається з амінокислот 764-1240 послідовності SEQ ID NO: 21. В певних варіантах реалізації винаходу білок ФВ містить щонайменше одну амінокислотну заміну в позиції, що відповідає залишку 1099, залишку 1142 або обом залишкам 1099 та 1142 послідовності SEQ ID NO: 21. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ містить амінокислоту, відмінну від цистеїну, яка заміщає залишок, що відповідає залишку 1099, залишку 1142 або обом залишкам (1099 та 1142) послідовності SEQ ID NO: 21. В певних варіантах реалізації винаходу білок ФВ додатково

містить домен D1, домен D2 або домени D1 і D2 білка ФВ.

[0029] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що білок ФВ додатково містить домен ФВ, обраний з домену A1, домену A2, домену A3, домену D4, домену B1, домену B2, домену B3, домену C1, домену C2, домену CK, одного або більше їх фрагментів та будь-яких їх поєднань.

[0030] Також розкрито химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що білок ФВ складається або по суті складається з: (1) доменів D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (2) доменів D1, D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (3) доменів D2, D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (4) доменів D1, D2, D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (5) доменів D1, D2, D', D3 та A1 ФВ або їх фрагментів.

[0031] Деякі варіанти реалізації винаходу включають химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що білок ФВ додатково містить сигнальний пептид ФВ або FVIII, функціонально пов'язаний з білком ФВ.

[0032] Також розкрито химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що один або більше лінкерів мають довжину щонайменше близько 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800 або 2000 амінокислотних залишків. У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше лінкерів мають довжину від близько 1 до близько 2000 амінокислотних залишків. У певних варіантах реалізації винаходу один або більше лінкерів містять пептид gly/ser. У деяких варіантах реалізації винаходу пептид gly/ser має формулу (Gly4Ser)_n (SEQ ID NO: 94) або S(Gly4Ser)_n (SEQ ID NO: 164), де n являє собою позитивне ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 та 10. У певних варіантах реалізації винаходу лінкер (Gly4Ser)_n являє собою (Gly4Ser)₃ (SEQ ID NO: 100) або (Gly4Ser)₄ (SEQ ID NO: 165). У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер містить 20 амінокислот, 35 амінокислот, 48 амінокислот, 73 амінокислоти або 95 амінокислот. У певних варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється, являє собою послідовність SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLVPRGSGG (SEQ ID NO: 166).

[0033] У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок відповідно до опису в даному документі є полісіалільованим, ПЕГільованим або ГЕКільованим.

[0034] Також розкрито химерний білок відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що перший поліпептид містить послідовність, щонайменше на близько 80 %, 90 %, 95 %, 99 % або 100 % ідентичну FVIII161 (SEQ ID NO: 69), FVIII169 (SEQ ID NO: 70), FVIII173 (SEQ ID NO: 72), FVIII195 (SEQ ID NO: 73), FVIII196 (SEQ ID NO: 74), FVIII199 (SEQ ID NO: 75), FVIII201 (SEQ ID NO: 76), FVIII203 (SEQ ID NO: 77), FVIII204 (SEQ ID NO: 78), FVIII205 (SEQ ID NO: 79), FVIII266 (SEQ ID NO: 80), FVIII267 (SEQ ID NO: 81), FVIII268 (SEQ ID NO: 82), FVIII269 (SEQ ID NO: 83), FVIII271 (SEQ ID NO: 84), FVIII272 (SEQ ID NO: 85) або FVIII282 (SEQ ID NO: 159), і другий поліпептид містить послідовність, щонайменше на близько 80 %, 90 %, 95 %, 99 % або 100 % ідентичну або ФВ057 (SEQ ID NO: 152) або ФВ059 (SEQ ID NO: 197). У деяких варіантах реалізації винаходу перший поліпептид містить FVIII169 (SEQ ID NO: 70) та другий поліпептид містить ФВ057 (SEQ ID NO: 152). У інших варіантах реалізації винаходу перший поліпептид містить FVIII169 (SEQ ID NO: 70) та другий поліпептид містить ФВ059 (SEQ ID NO: 197). У ще одному варіанті реалізації винаходу перший поліпептид містить FVIII169 (SEQ ID NO: 70) та другий поліпептид містить ФВ062 (SEQ ID NO: 199). У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок є ефективним в запобіганні та/або зупинці кровотечі у суб'єкта, що має для цього показання.

[0035] Також розкрито полінуклеотид або набір полінуклеотидів, що кодують химерний білок відповідно до опису в даному документі. У деяких варіантах реалізації винаходу полінуклеотид відповідно до опису в даному документі додатково містить полінуклеотидний ланцюг, що кодує PC5 або PC7.

[0036] Деякі варіанти реалізації винаходу включають вектор, що містить полінуклеотид відповідно до опису в даному документі та один або більше промоторів, що є функціонально пов'язаними з полінуклеотидом або набором полінуклеотидів.

[0037] У деяких варіантах реалізації винаходу вектор відповідно до опису в даному документі додатково містить додатковий вектор, що містить полінуклеотидний ланцюг, що кодує PC5 або PC7.

[0038] Також розкрито клітина-господар, що містить полінуклеотид або вектор відповідно до опису в даному документі. У деяких варіантах реалізації винаходу клітина-господар являє собою клітину ссавця. У певних варіантах реалізації винаходу клітина ссавця обрана з клітини HEK293 [human embryonic kidney 293; лінія ембріональних клітин нирки людини], клітини CHO

[chinese hamster ovary; лінія клітин яєчника китайського хом'ячка] та клітини BHK [baby hamster kidney; лінія клітин нирки новонародженого сирійського хом'ячка].

[0039] Також розкрита фармацевтична композиція, що містить химерний білок, полінуклеотид, вектор або клітину-господаря відповідно до опису в даному документі та фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок має більш тривалий період напіввиведення в порівнянні з білком FVIII дикого типу. У певних варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка щонайменше в близько 1,5 рази, щонайменше в близько 2 рази, щонайменше в близько 2,5 рази, щонайменше в близько 3 рази, щонайменше в близько 4 рази, щонайменше в близько 5 разів, щонайменше в близько 6 разів, щонайменше в близько 7 разів, щонайменше в близько 8 разів, щонайменше в близько 9 разів, щонайменше в близько 10 разів, щонайменше в близько 11 разів або щонайменше в близько 12 разів триваліший, ніж такий білка FVIII дикого типу.

[0040] Деякі варіанти реалізації винаходу включають композицію відповідно до опису в даному документі, яка відрізняється тим, що період напіввиведення химерного білка становить щонайменше близько 17 годин, щонайменше близько 18 годин, щонайменше близько 19 годин, щонайменше близько 20 годин, щонайменше близько 21 години, щонайменше близько 22 годин, щонайменше близько 23 годин, щонайменше близько 24 годин, щонайменше близько 25 годин, щонайменше близько 26 годин, щонайменше близько 27 годин, щонайменше близько 28 годин, щонайменше близько 29 годин, щонайменше близько 30 годин, щонайменше близько 31 години, щонайменше близько 32 годин, щонайменше близько 33 годин, щонайменше близько 34 годин, щонайменше близько 35 годин, щонайменше близько 36 годин, щонайменше близько 48 годин, щонайменше близько 60 годин, щонайменше близько 72 годин, щонайменше близько 84 годин, щонайменше близько 96 годин або щонайменше близько 108 годин. У певних варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка становить близько 40 годин у мишей з гемофілією А. У деяких варіантах реалізації винаходу композиція відповідно до опису в даному документі вводиться шляхом, обраним з групи, що складається з місцевого застосування, внутрішньочного введення, парентерального введення, інтратекального введення, субдурального введення та перорального прийому. У певних варіантах реалізації винаходу парентеральне введення може бути внутрішньовенним або підшкірним введенням.

[0041] У деяких варіантах реалізації винаходу композиція відповідно до опису в даному документі використовується для лікування геморагічного захворювання або стану у суб'єкта, що має для цього показання. У певних варіантах реалізації винаходу геморагічне захворювання або стан вибрано з групи, що складається з порушення згортання крові, гемартроза, м'язової кровотечі, кровоточивості порожнини рота, крововиливу, крововиливу в м'язи, крововиливу в порожнині рота, травми, травми голови, шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, крововиливу в грудну порожнину, перелому кістки, кровотечі органів центральної нервової системи, крововиливу в заглотковому просторі, крововиливу в зачеревному просторі, крововиливу в піхву клубово-поперекового м'яза та будь-яких їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкту призначено хірургічне втручання. У певних варіантах реалізації винаходу лікування являє собою профілактичне або "на вимогу".

[0042] Також розкрито спосіб подовження або збільшення періоду напіввиведення химерного білка, який включає введення ефективної кількості химерного білка, полінуклеотида, вектора, клітини-господаря або композиції відповідно до опису в даному документі суб'єкту, який має для цього показання, причому білок ФВ, послідовність XTEN, перша константна область ІГ або її частина та друга константна область ІГ або її частина збільшують період напіввиведення химерного білка.

[0043] Деякі варіанти реалізації винаходу включають спосіб лікування геморагічного захворювання або розладу у суб'єкта, що має для цього показання, який включає введення ефективної кількості химерного білка, полінуклеотида, вектора, клітини-господаря або композиції відповідно до опису в даному документі, причому геморагічне захворювання або розлад вибрано з групи, що складається з порушення згортання крові, гемартроза, м'язової кровотечі, кровоточивості порожнини рота, крововиливу, крововиливу в м'язи, крововиливу в порожнині рота, травми, травми голови, шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, крововиливу в грудну порожнину, перелому кістки, кровотечі органів центральної нервової системи, крововиливу в заглотковому просторі, крововиливу в зачеревному просторі та крововиливу в піхву клубово-поперекового м'яза. У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт являє собою тварину. У деяких варіантах реалізації винаходу тварина являє собою людину. У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт страждає на гемофілію А. У певних варіантах реалізації винаходу лікування являє собою

профілактичне або "на вимогу". У деяких варіантах реалізації винаходу ефективна кількість становить від 0,1 мкг/кг до 500 мг/кг.

[0044] Також розкрито спосіб відповідно до опису в даному документі, який відрізняється тим, що химерний білок, полінуклеотид, вектор, клітина-господар або композиція відповідно до опису в даному документі вводиться шляхом, обраним з групи, що складається з місцевого застосування, внутрішньочного введення, парентерального введення, інтратекального введення, субдурального введення та перорального прийому. У певних варіантах реалізації винаходу парентеральне введення вибране з групи, що складається з внутрішньовенного введення, підшкірного введення, внутрішньом'язового введення та внутрішньошкірного введення.

[0045] Деякі варіанти реалізації винаходу включають спосіб виготовлення химерного білка, що включає трансфекцію однієї або більше клітин-господарів полінуклеотидом або вектором відповідно до опису в даному документі та експресію химерного білка в клітині-хазяїні. У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб відповідно до опису в даному документі додатково включає виділення химерного білка. У певних варіантах реалізації винаходу химерний білок є ефективним в зупинці та/або запобіганні кровотечі у суб'єкта.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ/ФІГУР

[0046] На фігурі 1 показано схематичне зображення химерного білка, що складається з першого поліпептиду, який містить білок FVIII (A1-A2-частковий або повний домен B-A3-C1-C2), злитий з фрагментом Fc, причому в сайт вбудовування в межах білка FVIII вбудована послідовність XTEN, та другого поліпептиду, який містить білок FB, що містить домени D'D3, послідовність XTEN з менш ніж 288 амінокислот, лінкер, що розщеплюється тромбіном та другий фрагмент Fc. Вставки послідовності XTEN в білок FVIII та/або злиття послідовності XTEN з білком FB подовжують період напіввиведення химерного білка, збільшуючи гідродинамічний радіус і блокуючи опосередкований рецепторами кліренс. Домени D'D3 білка FB блокують взаємодію FVIII з ендogenousним FB, стабілізують білок FVIII і подовжують період напіввиведення химерного білка. Домени Fc можуть ковалентно зв'язувати домени D'D3 з білком FVIII і подовжувати період напіввиведення химерного білка через FcRn-опосередкований шлях рециркуляції. Лінкер, що розщеплюється тромбіном уможливіє вивільнення доменів D'D3 при активації FVIII і забезпечує правильне вирівнювання між FVIII і доменами D'D3 FB.

[0047] На фігурі 2 показано трьохплазмідну систему експресії для гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc:D'D3-XTEN-Fc: першу плазмиду, що містить нуклеотидну послідовність, що кодує одноланцюговий білок FVIII-XTEN-Fc, в якому послідовність XTEN вбудована в домен B; другу плазмиду, що містить нуклеотидну послідовність, що кодує білок D1D2D'D3-XTEN-Fc, в якому послідовність XTEN містить менше 288 амінокислот; та третю плазмиду, що містить нуклеотидну послідовність, що кодує PACE - фермент процесингу пропептида. Коли три поліпептиди експресуються з трьох плазмід, поліпептидні домени D1D2 білка FB можуть відщеплюватися від доменів D'D3 шляхом внутрішньоклітинного процесингу. Отриманий в результаті комплекс містить три продукти: перша молекула являє собою гетеродимери FVIII-XTEN/D'D3, друга молекула є побічним продуктом – гомодимером D'D3-XTEN-Fc, та третя молекула є ще одним побічним продуктом, тобто FVIII(XTEN)-Fc.

[0048] На фігурі 3 показано адитивні ефекти вставок XTEN на продовження періоду напіввиведення гетеродимерів. FVIII169 містить злитий з фрагментом Fc білок FVIII з видаленим доменом B, у якому послідовність XTEN (наприклад, AE288) вбудована в позицію, що відповідає амінокислоті 745 зрілого повнорозмірного FVIII. FVIII205 містить злитий з фрагментом Fc білок FVIII з видаленим доменом B, у якому послідовність XTEN (наприклад, AE144) вбудована в позицію, що відповідає амінокислоті 18 зрілого повнорозмірного FVIII, та ще одна послідовність XTEN (наприклад, AE288) вбудована в позицію, що відповідає амінокислоті 745 зрілого повнорозмірного FVIII. FB031 містить домен D' та домен D3 FB, злиті з фрагментом Fc за допомогою лінкера, що розщеплюється тромбіном (без XTEN). FB034 містить домен D' та домен D3 FB, злиті з AE288 та фрагментом Fc. Період напіввиведення FVIII169/FB031 (перевернутий трикутник) становить 16,7 години у мишей з гемофілією А; період напіввиведення FVIII205/FB031 (коло) становить 29,4 години у мишей з гемофілією А; і період напіввиведення FVIII169/FB034 (квадрат) становить 31,1 години у мишей з гемофілією А.

[0049] На фігурі 4 показано, що у випадку вбудовування між доменами D'D3 FB та доменами Fc послідовність AE144 XTEN забезпечує більше подовження періоду напіввиведення, ніж AE288 XTEN. Наприклад, у той час як період напіввиведення FVIII169/FB034 (квадрат) у мишей з гемофілією А становить 31,1 години, період напіввиведення FVIII169/FB057 (коло) у мишей з гемофілією А становить 42 години. FB057 містить домени D'D3 FB, злиті з AE144 та фрагментом Fc.

[0050] На фігурі 5 показано, що для подовження періоду напіввиведення гетеродимерів химерного білка необхідні домени Fc. При порівнянні періоду напіввиведення FVIII205/ФВ031 (коло) у мишей з гемофілією А з таким білка FVIII263/ФВ050 (квадрат), що містить мутації в сайтах зв'язування FcRn (потрійна мутація IHH [Indian Hedgehog Homolog] у Fc) та, відтак, не піддається рециркуляції у шляху FcRn, період напіввиведення FVIII263/ФВ050 (23 години) коротше періоду напіввиведення FVIII205/ФВ031 (29,4 години). Це говорить про те, що фрагменти Fc необхідні для подовження періоду напіввиведення.

[0051] На фігурі 6А показано аналогічну миттєву ефективність гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc у порівнянні з білком FVIII з видаленим доменом В (SQ BDD FVIII) на моделі кровотечі, спричиненої відрізанням хвоста у мишей з гемофілією А. Мишам вводили дозу 75 МО/кг та вимірювали активність в аналізі АЧТЧ. SQ BDD FVIII показаний в формі кола, FVIII169/ФВ034 - у формі квадрата, FVIII169/ФВ057 - у формі ромба, а носій - у формі перевернутого трикутника. Детальний опис конструкцій FVIII169, ФВ034 та ФВ057 наведено в іншому місці в даному документі. На фігурі 6В показано порівняння миттєвої ефективності FVIII169/ФВ034 та FVIII з видаленим доменом В (SQ BDD FVIII) у мишей з гемофілією А при використанні дози 37,5 МО/кг та вимірі активності в аналізі АЧТЧ. Медіани втрати крові (мкл) у мишей в кожній експериментальній групі позначені горизонтальними лініями, втрати крові (мкл) у мишей лінії C57/BL6 позначені незафарбованими трикутниками; втрати крові (мкл) після введення rBDD-FVIII в дозі 37,5 МО/кг позначені незафарбованими колами; втрати крові (мкл) після введення FVIII169/ФВ034 в дозі 37,5 МО/кг позначені незафарбованими квадратами та втрати крові (мкл) після введення носія позначені перевернутими трикутниками.

[0052] На фігурах 7А-В показано, що гетеродимер rFVIII169/ФВ057 забезпечує більш тривалий захист у мишей з гемофілією А у моделі кровотечі, спричиненої розтином хвостової вени. На фігурі 7А показано дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували rFVIII169/ФВ057 за 72 години до пошкодження хвоста (квадрат), SQ BDD-FVIII за 48 годин до пошкодження хвоста (ромб), SQ BDD-FVIII за 24 години до пошкодження хвоста (перевернутий трикутник) та носій (коло). Активність вимірювали за допомогою аналізу АЧТЧ. По осі абсцис відкладено час у годинах, а по осі ординат - відсоток особин, у яких не спостерігалось кровотечі. На фігурі 7В показано відповідні дані по виживанню для чотирьох категорій мишей, показаних на фігурі 7А. У мишей, які отримували rFVIII169/ФВ057 у дозі 12 МО/кг за 72 години до пошкодження хвоста, відзначалися аналогічні показники захисту від повторної кровотечі та виживання у порівнянні з мишами, які отримували SQ BDD-FVIII за 24 години до пошкодження хвоста.

[0053] На фігурі 8А показано порівняльні показники повторних кровотеч у мишей, які отримували гетеродимери rFVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc за 96 годин до пошкодження, та мишей, які отримували rBDD-FVIII за 24 години до пошкодження. Зафарбовані квадрати ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували FVIII169/ФВ034 за 24 години до пошкодження; незафарбовані квадрати ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували FVIII169/ФВ034 за 96 годин до пошкодження; зафарбовані ромби ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували FVIII169/ФВ057 за 24 години до пошкодження; незафарбовані ромби ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували FVIII169/ФВ057 за 96 годин до пошкодження; зафарбовані кола ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували rBDD-FVIII за 24 години до пошкодження; незафарбовані кола ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували rBDD-FVIII за 48 годин до пошкодження; та зафарбовані трикутники ілюструють дані про повторні кровотечі у мишей, які отримували носій. По осі абсцис відкладено час у годинах, а по осі ординат - відсоток особин, у яких не спостерігалось кровотечі.

[0054] На фігурі 8В показано криві виживання мишей, які отримували гетеродимери rFVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc за 96 годин до пошкодження, в порівнянні з мишами, які отримували rBDD-FVIII за 24 години до пошкодження. По осі абсцис відкладено час в годинах, по осі ординат - виживаність у відсотках. Умовні позначення такі ж, як на фігурі 8А.

[0055] На фігурі 9 показані схематичні зображення типових гетеродимерів FVIII-ФВ і конструкцій FVIII169, FVIII286, ФВ057, ФВ059 та ФВ062. Наприклад, конструкція FVIII169 містить злитий з фрагментом Fc білок FVIII з видаленим доменом В та заміною R1648А, у якому послідовність XTEN (наприклад, AE288) вбудована в позицію, що відповідає амінокислоті 745 зрілого повнорозмірного FVIII (A1-a1-A2-a2-288XTEN-a3-A3-C1-C2-Fc). Конструкція FVIII286 містить злитий з фрагментом Fc білок FVIII з видаленим доменом В та заміною R1648, у якому послідовність XTEN (наприклад, AE288) вбудована у позицію, що відповідає амінокислоті 745 зрілого повнорозмірного FVIII, з додатковою областю a2 між FVIII та Fc (A1-a1-A2-a2-288XTEN-a3-A3-C1-C2-a2-Fc). ФВ057 є зливою конструкцією ФВ-Fc, що містить домен D'D3 білка ФВ (з

двома амінокислотними замінами у домені D'D3, тобто C336A та C379A), пов'язаний з фрагментом Fc за допомогою лінкера ФВ, що містить сайт розщеплення тромбіном LVPRG ("LVPRG"; SEQ ID NO: 6) та гліцин-сериновий лінкер ("GS"), причому у даній конструкції послідовність XTEN (наприклад, AE144) вбудована між доменом D'D3 та лінкером ФВ (D'D3-144XTEN-GS+LVPRG-Fc). ФВ059 є зливою конструкцією ФВ-Fc, що містить домен D'D3 білка ФВ (з двома амінокислотними замінами у домені D'D3, тобто C336A та C379A), пов'язаний з фрагментом Fc за допомогою кислотої області 2 (a2) білка FVIII в якості лінкера ФВ, причому послідовність XTEN (тобто, AE144) вбудована між доменом D'D3 та лінкером ФВ. ФВ062 є зливою конструкцією ФВ-Fc, що містить домен D'D3 білка ФВ (з двома амінокислотними замінами у домені D'D3, тобто C336A та C379A), пов'язаний з фрагментом Fc, причому послідовність XTEN (тобто, AE144) вбудована між доменом D'D3 та фрагментом Fc (D'D3-144XTEN-Fc).

[0056] На фігурі 10 показано схематичне зображення гетеродимерних конструкцій FVIII/ФВ, наприклад FVIII169/ФВ057, FVIII169/ФВ059, FVIII169/ФВ059A та FVIII169/ФВ073. Стрілкою показаний сайт, у який додається необов'язковий лінкер для введення сайту розщеплення тромбіном. FVIII169/ФВ057 має лінкер, що містить LVPRG (SEQ ID NO: 6). FVIII169/ФВ059 має лінкер, що містить область a2 білка FVIII (тобто, ISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTH (SEQ ID NO: 106)). FVIII169/ФВ059A має лінкер, що містить вкорочену область a2 білка FVIII (тобто, DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTH (SEQ ID NO: 88)). FVIII169/ФВ073 має лінкер у межах конструкції ФВ073 (SEQ ID NO: 175), який містить фрагмент області a2 білка FVIII, що складається з IEPFSFS (SEQ ID NO: 194).

[0057] На фігурах 11A-C показані ДСН-ПААГ-електрофореграми, отримані після розщеплення FVIII169/ФВ057 тромбіном, з використанням FVIII-Fc у якості контролю. На фігурі 11A показано фарбування гелю для ДСН-ПААГ-електрофореми антитілом до D3 (AB 96340). Стрілками виділено "LCFc:D'D3-XTEN-Fc, " що є нерозщепленим, повнорозмірним FVIII169/ФВ057, та "D'D3-144 XTEN, " що є фрагментом, отриманим у результаті розщеплення тромбіном. На фігурі 11B показано фарбування гелю для ДСН-ПААГ-електрофореми антитілом до важкого ланцюга [heavy chain, HC] (GMA012). Стрілками виділено важкий ланцюг FVIII ("HC") та домен A2 FVIII. На фігурі 11C показано поєднане зображення тест-панелей А та В. Зразки відбирали в моменти часу, зазначені у верхній частині кожної тест-панелі. Стрілки вказують на відповідні білки.

[0058] На фігурах 12A-C показані ДСН-ПААГ-електрофореграми, отримані після розщеплення FVIII169/ФВ059 тромбіном. На фігурі 12A показано фарбування гелю для ДСН-ПААГ-електрофореми антитілом до D3 (AB 96340). Стрілками виділено "LCFc:D'D3-XTEN-Fc, " що є нерозщепленим, повнорозмірним FVIII169/ФВ059, та "D'D3-144 XTEN, " що є фрагментом, отриманим у результаті розщеплення тромбіном. На фігурі 12B показано фарбування гелю для ДСН-ПААГ-електрофореми антитілом до HC (GMA012). Стрілками виділено нерозщеплений, повнорозмірний FVIII169/ФВ059, D'D3-144 XTEN-a3, що є фрагментом, отриманим у результаті розщеплення тромбіном, та "A2", що є доменом A2 білка FVIII. На фігурі 12C показано поєднане зображення тест-панелей А та В. Зразки відбирали в моменти часу, зазначені у верхній частині кожної тест-панелі.

[0059] На фігурі 13 показано дані по миттєвій ефективності у мишей з гемофілією А, що отримували FVIII169/ФВ059 (коло), у порівнянні з мишами з гемофілією А, що отримували BDD-FVIII у якості контролю (квадрат). Показник крововтрати вимірювали після відрізання хвоста. $r=0.9883$.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

[0060] Даний винахід відноситься до химерного білка, який містить два поліпептиди, перший з яких містить білок FVIII, злитий з першою константною областю ІГ, і другий з яких містить білок ФВ, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою послідовності XTEN, причому послідовність XTEN містить менше 288 амінокислотних залишків.

I. Визначення

[0061] Слід зазначити, що іменник в однині передбачає також і множину; наприклад, під визначенням "нуклеотидная послідовність" розуміють одну або більше нуклеотидних послідовностей. Таким чином, терміни в однині, терміни "один або більше" і "щонайменше один" можуть застосовуватися в цьому документі як взаємозамінні.

[0062] Більш того, використання терміна "та/або" в даному документі слід приймати за окремий опис будь-якого з двох зазначених властивостей або компонентів окремо від другої властивості або компонента або разом з нею. Отже, мається на увазі, що термін "та/або", застосований в даному документі в такому виразі, як "А та/або В", включає "А та В", "А чи В",

тільки "А" та тільки "В". Аналогічно, мається на увазі, що термін "та/або", застосований в такому виразі, як "А, В та/або С", охоплює кожен з наступних аспектів: А, В та С; А, В або С; А або С; А або В; В або С; А та С; А та В; В та С; тільки А; тільки В; та тільки С.

5 [0063] Необхідно розуміти, що всюди в даному документі, де для опису аспектів застосовується формулювання "містить", також маються на увазі в іншому аналогічні аспекти, що описуються поняттями "складається з" та/або "по суті складається з".

10 [0064] Якщо не вказано інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають те ж значення, що зазвичай розуміється середнім фахівцем в області техніки, до якої відноситься даний винахід. Наприклад, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2 вид., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3 вид., 1999 рік, Academic Press; та the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000 рік, Oxford University Press, пропонують фахівцеві в даній області техніки загальний словник багатьох термінів, використаних в даному описі.

15 [0065] Одиниці, приставки та символи вказані в їх загальноновживаній формі відповідно до Міжнародної системи одиниць (Système International de Unites, SI). Числові діапазони включають числа, що визначають діапазон. Якщо не вказано інше, амінокислотні послідовності записані зліва направо в напрямку від аміно- до карбоксильного кінця. Наведені в даному документі заголовки не обмежують різні аспекти винаходу, які можуть бути доступні при зверненні до опису в цілому. Відповідно, терміни, визначення яких наведено безпосередньо

20 далі по тексту, більш повно визначаються за допомогою посилання на опис в повному обсязі. [0066] Термін "близько" в даному документі означає приблизно, грубо кажучи, біля або порядку. Коли термін "близько" використовують в поєднанні з діапазоном числових значень, він змінює цей діапазон, розширюючи межі вище та нижче зазначених далі числових значень. В цілому, термін "близько" може відхиляти числове значення вище або нижче вказаного значення

25 на величину, наприклад, 10 відсотків, в бік збільшення або зменшення (вище або нижче). [0067] Мається на увазі, що термін "полінуклеотид" або "нуклеотид" охоплює одну нуклеїнову кислоту та безліч нуклеїнових кислот і відноситься до виділеної молекули або конструкції нуклеїнової кислоти, наприклад, матричної РНК (мРНК) або плазмідної ДНК (пДНК). В певних випадках реалізації винаходу полінуклеотид містить звичайний фосфодиефірний

30 зв'язок або нестандартний зв'язок (наприклад, амідний зв'язок, як в пептидних нуклеїнових кислотах (ПНК)). Термін "нуклеїнова кислота" відноситься до одного або більше сегментів нуклеїнової кислоти, наприклад, фрагментів ДНК або РНК, присутніх в полінуклеотиді. Термін "виділена" нуклеїнова кислота або "виділений" полінуклеотид має на увазі молекулу нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК), яка була вилучена зі свого нативного середовища. Наприклад,

35 рекомбінантний полінуклеотид, що кодує поліпептид фактора VIII та входить до складу вектора, вважається виділеним для цілей цього винаходу. Додаткові приклади виділених полінуклеотидів включають рекомбінантні полінуклеотиди, що підтримуються в гетерологічних клітинах-господарях або очищаються (частково або суттєво) від інших полінуклеотидів в розчині. Виділені молекули РНК включають in vivo або in vitro РНК-транскрипти полінуклеотидів даного

40 винаходу. Виділені полінуклеотиди або нуклеїнові кислоти відповідно до даного винаходу додатково включають такі молекули, отримані шляхом синтезу. До того ж, полінуклеотид або нуклеїнова кислота може включати регуляторні елементи, такі як промотори, енхансери, ділянки зв'язування рибосом або сигнали термінації транскрипції.

45 [0068] В контексті даного документа термін "кодуюча область" або "кодуюча послідовність" означає частину полінуклеотида, що складається з кодонів, які піддаються трансляції в амінокислотну послідовність. Хоча "стоп-кодон" (TAG, TGA або TAA), як правило, не транслюється в амінокислоту, він може вважатися частиною кодуючої області, проте будь-які фланкуючі послідовності, наприклад промотори, ділянки зв'язування рибосом, термінатори транскрипції, інтрони і тому подібні, не є частиною кодуючої області. Межі кодуючої області, як

50 правило, визначаються стартовим кодоном на 5'-кінці, що кодує аміно-кінець синтезованого поліпептида, та стоп-кодомом трансляції на 3'-кінці, що кодує карбоксильний кінець синтезованого поліпептида. Дві або більше кодуючі області даного винаходу можуть бути присутніми в одній полінуклеотидній конструкції, наприклад, на одному векторі, або в окремих полінуклеотидних конструкціях, наприклад, на окремих (різних) векторах. Звідси випливає, що

55 один вектор може містити лише одну кодуючу область або дві та більше кодуючі області, наприклад, один вектор може окремо кодувати зв'язуючий домен А та зв'язуючий домен В, як описано нижче. До того ж, вектор, полінуклеотид або нуклеїнова кислота за даним винаходом може містити гетерологічні кодуючі області, будь то злиті або не злиті з нуклеїновою кислотою, що кодує зв'язуючий домен за даним винаходом. Гетерологічні кодуючі області включають

60 спеціалізовані елементи або мотиви, такі як секреторний сигнальний пептид або гетерологічний

функціональний домен, але не обмежуються ними.

[0069] Певні білки, які секретуються клітинами ссавців, з'єднані з секреторним сигнальним пептидом, який відщеплюється від зрілого білка після початку перенесення поліпептидного ланцюга, який зростає, через шорсткий ендоплазматичний ретикулум. Середнім фахівцем у даній галузі техніки відомо, що сигнальні пептиди зазвичай з'єднані з N-кінцем поліпептида та відщеплюються від готового або "повнорозмірного" поліпептида, щоб утворилася форма поліпептида, що секретується, або "зріла" форма поліпептида. В певних випадках реалізації винаходу нативний сигнальний пептид або функціональне похідне тієї ж послідовності зберігає здатність направляти секрецію поліпептида, функціонально з'єданого з цим пептидом або похідним. В альтернативному варіанті може використовуватися гетерологічний сигнальний пептид ссавців, наприклад, тканинний активатор плазміногену (ТАП) людини чи сигнальний пептид мишачої β -глюкуронідази, або їх функціональне похідне.

[0070] Термін "розташований нижче" стосовно нуклеотидної послідовності означає, що нуклеїнова кислота або нуклеотидна послідовність розташована в 3'-напрямку відносно нуклеотидної послідовності, з якою порівнюється. В певних випадках реалізації винаходу розташовані нижче нуклеотидні послідовності означають послідовності, які знаходяться після точки початку транскрипції. Наприклад, кодон ініціації трансляції в гені розташований нижче сайту початку транскрипції. Термін "розташований нижче" стосовно поліпептидної послідовності означає, що амінокислота або сайт вбудовування амінокислоти розташовані з C-кінця амінокислотної послідовності, з якою порівнюються. Наприклад, сайт вбудовування безпосередньо нижче амінокислоти, що відповідає амінокислоті 745 в зрілому білку FVIII дикого типу, означає, що сайт вбудовування розташований між амінокислотними залишками, які відповідають залишкам 745 та 746 в зрілому білку FVIII дикого типу.

[0071] Термін "розташований вище" означає нуклеотидну послідовність, яка розташована в 5'-напрямку відносно нуклеотидної послідовності, з якою порівнюється. В певних випадках реалізації винаходу розташовані вище нуклеотидні послідовності означають послідовності, розташовані з 5'-боку, що кодує області або точки початку транскрипції. Наприклад, більшість промоторів розташовані вище сайту початку транскрипції.

[0072] В контексті даного документа термін "регуляторна область" відноситься до нуклеотидних послідовностей, які розташовані вище (5'-некодуючі послідовності), в межах або нижче (3'-некодуючі послідовності) кодуючої області та які впливають на транскрипцію, процесинг РНК, стабільність або трансляцію відповідної кодуючої області. Регуляторні області можуть включати промотори, лідерні послідовності трансляції, інтрони, послідовності розпізнавання поліаденілювання, ділянки процесингу РНК, ділянки зв'язування ефекторів та структури типу "петля-на-стеблі". Якщо кодуюча область призначена для експресії в еукаріотичній клітині, сигнал поліаденілювання і послідовність термінації транскрипції зазвичай розташовані в 3'-напрямку відносно кодуючої послідовності.

[0073] Поліпептид, що кодує продукт гена, наприклад поліпептид, може включати промотор та/або інші елементи контролю транскрипції чи трансляції, функціонально з'єднані з однією або більше кодуючими областями. У випадку функціонального з'єднання, кодуюча область для продукта гена, наприклад поліпептида, з'єднана з однією або більше регуляторними областями таким чином, щоб експресія продукта гена знаходилась під впливом або контролем регуляторної(их) області(ей). Наприклад, кодуюча область і промотор є "функціонально з'єднаними", якщо індукція функції промотора призводить до транскрипції мРНК, що кодує продукт гена, який кодується кодуючою областю, і якщо природа зв'язку між промотором і кодуючою областю не перешкоджає здатності промотора направляти експресію даного продукта гена або не перешкоджає здатності ДНК-матриці транскрибуватися в РНК. Інші елементи контролю транскрипції, крім промотора, наприклад енхансери, репресори і сигнали термінації транскрипції, також можуть бути функціонально з'єднані з кодуючою областю, щоб направляти експресію продукта гена.

[0074] Фахівцям в даній області техніки відомі різні області контролю транскрипції. Вони включають області контролю транскрипції, які функціонують в клітинах хребетних, такі як промоторні і енхансерні сегменти з цитомегаловірусів (негайно-ранній промотор в поєднанні з інтроном А), вірусу мавп 40 (ранній промотор) і ретровірусів (наприклад вірусу саркоми Рауса), але не обмежуються перерахованим. Інші області контролю транскрипції включають області, отримані з генів хребетних, таких як гени актину, білків теплового шоку, гормону росту великої рогатої худоби і кролячого β -глобіну, а також інші послідовності, здатні контролювати експресію генів в клітинах еукаріот. Додаткові придатні області контролю транскрипції включають тканиноспецифічні промотори і енхансери, а також промотори, індуковані лімфокінами (наприклад, промотори, індуковані інтерферонами або інтерлейкінами).

[0075] Аналогічним чином, середнім фахівцям у даній галузі техніки відомі різні елементи контролю трансляції. Вони включають ділянки зв'язування рибосом, кодони ініціації і термінації транскрипції та елементи, отримані з пікорнавірусів (зокрема, ділянку внутрішньої посадки рибосоми, або IRES [internal ribosome entry site], також іменованій послідовністю CITE [cap independent transcription enhancer, кеп-незалежний енхансер транскрипції]), але не обмежуються перерахованим.

[0076] В контексті даного документа термін "експресія" відноситься до процесу, за допомогою якого полінуклеотид генерує продукт гена, наприклад РНК або поліпептид. Він включає транскрипцію полінуклеотида в матричну РНК (мРНК), транспортну РНК (тРНК), малу шпилькову РНК (мшРНК), малу інтерферуючу РНК (міРНК) або будь-який інший РНК-продукт і трансляцію мРНК в поліпептид, але не обмежується перерахованим. Експресія призводить до утворення "продукта гена". В контексті даного документа продукт гена може являти собою чи нуклеїнову кислоту, наприклад, матричну РНК, синтезовану шляхом транскрипції гена, чи поліпептид, трансльований із транскрипту. Продукти генів, описані в даному документі, додатково включають нуклеїнові кислоти з посттранскрипційними модифікаціями, наприклад, поліаденілюванням або сплайсингом, чи поліпептиди із посттрансляційними модифікаціями, наприклад, метилуванням, глікозилюванням, додаванням ліпідів, об'єднанням з іншими білковими субодинамиками чи протеолітичним розщепленням.

[0077] "Вектор" означає будь-який носій для клонування і/чи перенесення нуклеїнової кислоти в клітину-господаря. Вектор може являти собою реплікон, до якого може бути приєднаний інший сегмент нуклеїнової кислоти для здійснення реплікації приєднаного сегмента. Термін "реплікон" відноситься до будь-якого генетичного елемента (наприклад, плазміди, фагу, косміди, хромосоми, вірусу), який функціонує в якості автономної одиниці реплікації *in vivo*, тобто, здатний реплікуватися під власним контролем. Термін "вектор" включає як вірусні, так і невірусні носії для введення нуклеїнової кислоти в клітину *in vitro*, *ex vivo* чи *in vivo*. У даній області техніки є відомою і використовується велика кількість векторів, включаючи, наприклад, плазміди, модифіковані віруси еукаріот чи модифіковані віруси бактерій. Вставка полінуклеотида у відповідний вектор може досягатися шляхом лігування відповідних полінуклеотидних фрагментів із обраним вектором, що має комплементарні "липкі" кінці.

[0078] Вектор може бути сконструйований таким чином, щоб кодувати селективні маркери чи репортери, які забезпечують відбір або ідентифікацію клітин, що містять вектор. Експресія селективних маркерів чи репортерів дозволяє виявити та/або відібрати клітини-господарі, які містять і експресують інші кодуєчі області, розташовані на векторі. Приклади генів селективних маркерів, відомих і тих, які застосовують в даній області техніки, включають: гени, які забезпечують стійкість до ампіциліну, стрептоміцину, гентаміцину, канаміцину, гігроміцину, гербіциду біалафос, сульфаніламідів і тому подібних; і гени, які використовуються в якості фенотипічних маркерів, тобто, регуляторні гени біосинтезу антоціанів, ген ізопентанілтрансферази й тому подібні. Приклади репортерів, відомих й тих, які застосовують в даній області техніки, включають: люциферазу (Luc), зелений флуоресцентний білок (GFP), хлорамфеніколацетилтрансферазу (CAT), β -галактозидазу (LacZ), β -глюкуронідазу (Gus) й тому подібні. Селективні маркери також можна вважати репортерами.

[0079] Термін "плазмід" відноситься до позакромосомного елемента, що часто несе ген, який не є частиною основного метаболізму клітини, і зазвичай має форму кільцевих дволанцюгових молекул ДНК. Такі елементи можуть являти собою послідовності, що автономно реплікуються, послідовності, що вбудовуються в геном, послідовності фагів чи нуклеотидні послідовності, лінійну, кільцеву або суперспіральну одно- або дволанцюгову ДНК чи РНК, отримані з будь-якого джерела, в яких низка нуклеотидних послідовностей є з'єднаними або рекомбінованими в унікальну конструкцію, яка здатна запроваджувати в клітину фрагмент промотора і послідовність ДНК для обраного продукта гена разом із відповідною 3'-нетрансльованою послідовністю.

[0080] Вектори на основі еукаріотичних вірусів, які можна застосовувати, включають аденовірусні вектори, ретровірусні вектори, вектори на основі аденоасоційованого вірусу і поксвірусні вектори, наприклад вектори на основі вірусу осповакцини, бакуловірусні вектори чи вектори на основі герпесвірусів, але не обмежуються перерахованими. Невірусні вектори включають плазміди, ліпосоми, електрично заряджені ліпіди (цітофектини), комплекси ДНК-білок і біополімери.

[0081] Термін "клонуючий вектор" відноситься до "реплікону", який являє собою ділянку нуклеїнової кислоти одичинної довжини, що послідовно реплікується і містить точку початку реплікації, такого як плазмід, фаг чи космід, до якого може бути приєднаний інший сегмент нуклеїнової кислоти для здійснення реплікації приєднаного сегмента. Певні клонуючі вектори

здатні до реплікації в клітинах одного типу, наприклад, в бактеріях, і експресії в клітинах іншого типу, наприклад, в клітинах еукаріот. Клонуючі вектори, як правило, містять одну чи більше послідовностей, які можна використовувати для відбору клітин, що містять даний вектор, і/чи один або більше сайтів множинного клонування для вставки цільових послідовностей нуклеїнової кислоти.

[0082] Термін "експресійний вектор" відноситься до носія, розробленого таким чином, щоб забезпечити експресію вставленої послідовності нуклеїнової кислоти після її введення в клітину-господаря. Вставлена послідовність нуклеїнової кислоти функціонально з'єднується з регуляторними областями, як описано вище.

[0083] Для введення векторів в клітини-господарів застосовуються методи, добре відомі в даній області, наприклад, трансфекція, електропорація, мікроін'єкція, трансдукція, злиття клітин, обробка ДЕАЕ-декстраном, осадження фосфатом кальцію, ліпофекція (злиття з ліпосомами), використання генної гармати або переносника ДНК-векторів.

[0084] В контексті даного документа терміни "культура", "культивувати" і "культивування" означають інкубацію клітин в умовах *in vitro*, які забезпечують їх ріст і ділення, або підтримання життєздатності клітин. В контексті даного документа термін "культивовані клітини" означає клітини, які розмножують *in vitro*.

[0085] В контексті даного документа мається на увазі, що термін "поліпептид" охоплює одну "поліпептид" і множину "поліпептиди" і відноситься до молекули, що складається із мономерів (амінокислот), лінійно пов'язаних амідними зв'язками (також відомими як пептидні зв'язки). Термін "поліпептид" означає будь-який ланцюг або ланцюги із двох і більше амінокислот безвідносно до конкретної довжини продукту. Таким чином, під визначення "поліпептид" підпадають пептиди, дипептиди, трипептиди, олігопептиди, "білки", "амінокислотні ланцюги" або будь-який інший термін, який використовується для позначення ланцюга чи ланцюгів із двох і більше амінокислот, і термін "поліпептид" можна використовувати замість будь-якого із цих термінів або взаємозамінно з ними. Мається на увазі, що термін "поліпептид" також належить до продуктів постекспресійних модифікацій поліпептиду, включаючи глікозилювання, ацетилювання, фосфорилування, амідування, дериватизацію за допомогою відомих захисних/блокуючих груп, протеолітичне розщеплення або модифікацію амінокислотами, що не зустрічаються в природі, але не обмежуючись перерахованим. Поліпептид може бути отриманий з природного біологічного джерела або синтезований з використанням рекомбінантних технологій, але не обов'язково трансльований з нуклеїнової кислоти послідовності, що його визначає. Він може бути отриманий будь-яким способом, в тому числі шляхом хімічного синтезу.

[0086] "Виділений" поліпептид або його фрагмент, варіант або похідне відноситься до поліпептиду, який знаходиться поза своїм природним середовищем. Конкретний рівень очищення не вимагається. Наприклад, виділений поліпептид може бути просто вилучений зі свого нативного або природного середовища. Рекомбінантні поліпептиди і білки, що експресуються в клітинах-господарях, вважаються виділеними для цілей даного винаходу, як і нативні або рекомбінантні поліпептиди, які були розділені, фракціоновані або частково або суттєво очищені будь-яким відповідним способом.

[0087] Даний винахід також включає фрагменти або варіанти поліпептидів та будь-які їх поєднання. Термін "фрагмент" або "варіант" стосовно поліпептидних зв'язуючих доменів або зв'язуючих молекул даного винаходу включає будь-які поліпептиди, що зберігають щонайменше деякі з властивостей (наприклад, афінність зв'язування з FcRn для FcRn-зв'язуючого домену або варіанту Fc, згортаюча активність для варіанту FVIII або FVIII-зв'язуюча активність для фрагмента ФВ) поліпептиду порівняння. Фрагменти поліпептидів включають протеолітичні фрагменти, делеційні фрагменти, а також фрагменти специфічних антитіл, що обговорюються в іншому місці в даному документі, але не включають повнорозмірний поліпептид (або зрілий поліпептид), що зустрічається в природі. Варіанти поліпептидних зв'язуючих доменів або зв'язуючих молекул даного винаходу включає фрагменти відповідно до вищевказаного опису, а також поліпептиди з амінокислотними послідовностями, зміненими внаслідок амінокислотних заміни, делецій або вставок. Варіанти можуть зустрічатися або не зустрічатися в природі. Варіанти, що не зустрічаються в природі, можна отримати, застосовуючи методи мутагенезу, що відомі в цій області техніки. Варіанти поліпептидів можуть містити консервативні або неконсервативні амінокислотні заміни, делеції або додавання.

[0088] У контексті даного документа термін "білок ФВ" або "білки ФВ" означає будь-які фрагменти ФВ, які взаємодіють з FVIII та зберігають щонайменше одну або більше властивостей, що зазвичай проявляються повнорозмірним ФВ відносно FVIII, наприклад, запобігання передчасної активації до FVIIIa, запобігання передчасного протеолізу, запобігання

асоціації з фосфоліпідними мембранами, що може привести до передчасного кліренсу, запобігання зв'язування з рецепторами кліренсу FVIII, які можуть зв'язувати незахищений FVIII, але не FVIII, пов'язаний з ФВ, та/або стабілізацію взаємодій між важким ланцюгом і легким ланцюгом FVIII.

5 [0089] "Консервативна амінокислотна заміна" є заміною, при якій амінокислотний залишок заміщається амінокислотним залишком з аналогічним бічним ланцюгом. У даній області техніки визначені сімейства амінокислотних залишків з аналогічними бічними ланцюгами, включаючи основні бічні ланцюги (наприклад, лізин, аргінін, гістидин), кислі бічні ланцюги (наприклад, аспарагінова кислота, глутамінова кислота), полярні незаряджені бічні ланцюги (наприклад, гліцин, аспарагін, глутамін, серин, треонін, тирозин, цистеїн), неполярні бічні ланцюги (наприклад, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, метіонін, триптофан), бета-розгалужені бічні ланцюги (наприклад, треонін, валін, ізолейцин) та ароматичні бічні ланцюги (наприклад, тирозин, фенілаланін, триптофан, гістидин). Відтак, якщо амінокислота в поліпептиді заміщається іншою амінокислотою з бічним ланцюгом того ж сімейства, заміна вважається консервативною. У іншому варіанті реалізації винаходу ланцюжок амінокислот може бути консервативно заміщений структурно аналогічним ланцюжком, що відрізняється порядком та/або складом представників одного сімейства бічних ланцюгів.

[0090] Як відомо в даній області техніки, "ідентичність послідовностей" двох поліпептидів визначається порівнянням амінокислотної послідовності одного поліпептиду з послідовністю другого поліпептиду. У випадках, розглянутих в даному документі, ідентичність якого-небудь конкретного поліпептиду щонайменше на близько 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або 100 % до іншого поліпептиду можна визначити з використанням методів та програмного забезпечення/комп'ютерних програм, відомих в даній області техніки, включаючи програму BESTFIT (Wisconsin Sequence Analysis Package, версія 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Медисон, Вісконсин 53711), але не обмежуючись нею. Програма BESTFIT використовує алгоритм локальної гомології Сміта та Ватермана (Smith та Waterman), Advances in Applied Mathematics 2 (1981 рік), 482-489, для пошуку сегменту з найвищою мірою схожості між двома послідовностями. При використанні BESTFIT або іншої програми вирівнювання послідовностей для визначення того, чи ідентична конкретна послідовність, наприклад, на 95 % послідовності порівняння за даним винаходом, зрозуміло, що встановлюються такі параметри, щоб відсоток ідентичності розраховувався для усієї довжини поліпептидної послідовності порівняння та щоб допускалися розриви в гомології аж до 5 % від загальної кількості амінокислот в послідовності порівняння.

[0091] У контексті даного документу "амінокислота, що відповідає амінокислоті" або "амінокислота, еквівалентна амінокислоті" в послідовності білка ФВ або FVIII визначається методом вирівнювання, щоб забезпечити максимальну ідентичність або схожість між першою послідовністю ФВ або FVIII та другою послідовністю ФВ або FVIII. Номер, що використовується для ідентифікації еквівалентної амінокислоти в другій послідовності ФВ або FVIII, ґрунтується на номері, що використовується для ідентифікації відповідної амінокислоти в першій послідовності ФВ або FVIII.

[0092] В контексті даного документу термін "сайт вбудовування" відноситься до позиції в межах поліпептиду FVIII або його фрагмента, варіанта або похідного, розташованої безпосередньо вище позиції, в яку може вбудовуватися гетерологічний фрагмент. "Сайт вбудовування" вказується у вигляді числа, що є номером амінокислоти в зрілому нативному білку FVIII (SEQ ID NO: 65), якій відповідає сайт вбудовування, тобто амінокислоти, що розташована безпосередньо з N-кінцевої сторони відносно позиції вбудовування. Наприклад, вираз "а3 містить послідовність XTEN в сайті вбудовування, що відповідає амінокислоті 1656 послідовності SEQ ID NO: 65", вказує на те, що гетерологічний фрагмент розташований між двома амінокислотами, що відповідають амінокислоті 1656 та амінокислоті 1657 послідовності SEQ ID NO: 65.

[0093] Вираз "безпосередньо нижче амінокислоти" в контексті даного документу відноситься до позиції безпосередньо поруч з кінцевою карбоксильною групою амінокислоти. Аналогічним чином, вираз "безпосередньо вище амінокислоти" відноситься до позиції безпосередньо поруч з кінцевою аміногрупою амінокислоти. Відтак, вираз "між двома амінокислотами сайту вбудовування" в контексті даного документу відноситься до позиції між двома сусідніми амінокислотами, в яку вбудовується послідовність XTEN або будь-який інший поліпептид. Таким чином, вирази "вбудований безпосередньо нижче амінокислоти" та "вбудований між двома амінокислотами сайту вбудовування" використовуються синонімічно висловом "вбудований в сайт вбудовування".

[0094] Терміни "вбудована", "вбудовується", "вбудовується в" або граматично споріднені

терміни в контексті даного документу відносяться до позиції послідовності XTEN в химерному поліпептиді відносно аналогічної позиції в нативному зрілому білку FVIII людини. В контексті даного документу зазначені терміни стосуються порівняльних характеристик рекомбінантного поліпептиду FVIII та нативного зрілого FVIII людини і не вказують, не мають на увазі і не припускають ніяких методів або процесів, за допомогою яких був створений химерний поліпептид. Наприклад, відносно химерного поліпептиду, запропонованого в даному винаході, вираз "послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислотного залишку 745 поліпептиду FVIII" означає, що химерний поліпептид містить послідовність XTEN безпосередньо нижче амінокислоти, що відповідає амінокислоті 745 в нативному зрілому FVIII людини, наприклад, обмежену амінокислотами, що відповідають амінокислотам 745 та 746 нативного зрілого FVIII людини.

[0095] Термін "злитий" або "химерний" білок включає першу амінокислотну послідовність, пов'язану з другою амінокислотною послідовністю, з якою вона природним чином не зв'язується в природі. Амінокислотні послідовності, що зазвичай входять до складу різних білків, можуть бути об'єднані в злитому поліпептиді, або ж амінокислотні послідовності, зазвичай існуючі у складі одного білку, можуть бути розташовані в новій конфігурації у складі злитого поліпептиду, наприклад, у разі злиття домена фактрпа VIII за даним винаходом з доменом Fc імуноглобуліну. Злитий білок створюють, наприклад, шляхом хімічного синтезу або шляхом створення та трансляції поліпептида, що кодує пептидні ділянки в бажаному взаємному розташуванні. Химерний білок може додатково містити другу амінокислотну послідовність, з'єднану з першою амінокислотною послідовністю ковалентним непептидним зв'язком або нековалентним зв'язком.

[0096] В контексті даного документу термін "період напіввиведення" пов'язаний з біологічним періодом напіввиведення конкретного поліпептиду *in vivo*. Період напіввиведення може бути представлений як час, необхідний для виведення половини введеної суб'єкту дози з кровотоку та/або з інших тканин тварини. При побудові графіка кліренсу заданого поліпептиду як функції часу зазвичай відзначають двофазний процес зі швидкою α -фазою та більш тривалою β -фазою. Як правило, α -фаза відображає урівноваження концентрації введеного поліпептиду Fc між внутрішньосудинним та позасудинним простором і частково визначається розміром поліпептиду. β -фаза, як правило, відображає катаболізм поліпептиду у внутрішньосудинному просторі. У деяких варіантах реалізації винаходу кліренс білка FVIII та химерного білка, що містить FVIII, підпорядковується однофазній моделі, відтак, у них немає альфа-фази, а тільки бета-фази. Таким чином, в окремих випадках реалізації винаходу термін "період напіввиведення" в контексті даного документа відноситься до періоду напіввиведення поліпептиду в β -фазі. Звичайний період напіввиведення людського антитіла в фазі β у людини становить 21 день.

[0097] Термін "пов'язаний" в контексті даного документу відноситься до першої амінокислотної послідовності або нуклеотидної послідовності, ковалентно або нековалентно приєднаної до другої амінокислотної послідовності або нуклеотидної послідовності відповідно. Перша амінокислотна послідовність або нуклеотидна послідовність може бути безпосередньо з'єднана або поміщена поряд з другою амінокислотною послідовністю або нуклеотидною послідовністю, або ж, як альтернативний варіант, перша послідовність може ковалентно з'єднуватися з другою послідовністю за допомогою вставної послідовності між ними. Термін "пов'язаний" означає не лише злиття першої амінокислотної послідовності з другою амінокислотною послідовністю на С-кінці або N-кінці, але також включає вставку цілої першої амінокислотної послідовності (чи другої амінокислотної послідовності) між будь-якими двома амінокислотами другої амінокислотної послідовності (чи першої амінокислотної послідовності відповідно). В одному варіанті реалізації винаходу перша амінокислотна послідовність може бути пов'язана з другою амінокислотною послідовністю за допомогою пептидного зв'язку або лінкера. Перша нуклеотидна послідовність може бути пов'язана з другою нуклеотидною послідовністю за допомогою фосфодиефірного зв'язку або лінкера. Лінкер може бути пептидом або поліпептидом (для поліпептидних ланцюгів), або нуклеотидом або нуклеотидним ланцюгом (для нуклеотидних ланцюгів), або будь-якою хімічною структурою (як для поліпептидів, так і для поліпептидних ланцюгів). Термін "пов'язаний" також позначений дефісом (-).

[0098] В контексті даного документу термін "з'єднаний з" відноситься до ковалентного або нековалентного зв'язку між першим амінокислотним ланцюгом та другим амінокислотним ланцюгом. В одному варіанті реалізації винаходу термін "з'єднаний з" означає ковалентний непептидний зв'язок або нековалентний зв'язок. Дане з'єднання може позначатися двокрапкою, тобто, (:). У іншому варіанті реалізації винаходу цей термін означає ковалентний зв'язок, за винятком пептидного зв'язку. Наприклад, амінокислота цистеїн містить тільки групу, яка може утворювати дисульфідний зв'язок або місток з тількиою групою другого залишку цистеїну. У

більшості молекул IgG області CH1 та CL, що зустрічаються в природі, з'єднані дисульфідним зв'язком і два важкі ланцюги з'єднані двома дисульфідними зв'язками в позиціях, що відповідають позиціям 239 та 242 відповідно до системи нумерації по Кабату (позиціям 226 або 229 за європейською системою нумерації). Приклади ковалентного зв'язку включають

5 пептидний зв'язок, металевий зв'язок, водневий зв'язок, дисульфідний зв'язок, сигма-зв'язок, пі-зв'язок, дельта-зв'язок, глікозидний зв'язок, агостичний зв'язок, банановий зв'язок, донорно-акцепторний зв'язок, пі-дативний зв'язок, подвійний зв'язок, потрійний зв'язок, четвертий зв'язок, п'ятерний зв'язок, шестерний зв'язок, кон'югацію, гіперкон'югацію, ароматичність, гаптність або антизв'язування, але не обмежуються перерахованим. Необмежуючі приклади

10 нековалентного зв'язку включають іонний зв'язок (наприклад, катіон-пі-взаємодію або сольовий зв'язок), металевий зв'язок, водневий зв'язок (наприклад, диводневий зв'язок, диводневий комплекс, низькобар'єрний водневий зв'язок або симетричний водневий зв'язок), силу Ван-дер-Ваальса, лондонівські дисперсійні сили, механічний зв'язок, галогений зв'язок, ауорофільність, інтеркаляцію, стекінг, силу ентропії або хімічну полярність.

15 [0099] Застосовуваний в даному документі термін "мономер-димерний гібрид" відноситься до химерного білку, що містить перший поліпептидний ланцюг та другий поліпептидний ланцюг, сполучені між собою дисульфідним зв'язком, причому перший ланцюг містить фактор згортання крові, наприклад фактор VIII, та перший фрагмент Fc, а другий ланцюг містить, складається по суті або складається з другого фрагмента Fc без фактора згортання крові. Таким чином,

20 мономер-димерна гібридна конструкція є гібридом, що містить мономерну частину зі всього лише одним фактором згортання крові та димерну частину з двома фрагментами Fc.

[0100] В контексті даного документу термін "сайт розщеплення" або "сайт ферментативного розщеплення" відноситься до сайту, що розпізнається ферментом. Деякі сайти ферментативного розщеплення містять сайт внутрішньоклітинного процесингу. В одному

25 варіанті реалізації винаходу поліпептид містить сайт ферментативного розщеплення, що розщеплюється ферментом, який активується під час реакцій каскаду згортання крові, так що розщеплення таких сайтів відбувається в місці утворення згустку. Приклади таких сайтів включають, наприклад, сайти, що розпізнаються тромбіном, фактором XIa або фактором Ха. Приклади сайтів, що розщеплюються фактором XIa включають, наприклад, TQSFNDFTR (SEQ

30 ID NO: 1) та SVSQTSKLTR (SEQ ID NO: 3). Приклади сайтів, що розщеплюються тромбіном включають, наприклад, DFLAEGGGVR (SEQ ID NO: 4), TTKIKPR (SEQ ID NO: 5), LVPRG (SEQ ID NO: 6), ALRPR (SEQ ID NO: 7), ISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSF (SEQ ID NO: 106), DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSF (SEQ ID NO: 88) та IEPFSF (SEQ ID NO: 194). Інші сайти ферментативного розщеплення відомі в даній області техніки та описані в інших

35 місцях даного документа.

[0101] В контексті даного документу термін "сайт процесингу" або "сайт внутрішньоклітинного процесингу" відноситься до типу сайтів ферментативного розщеплення у поліпептиді, які є мішенню ферментів, що виконують свою функцію після трансляції поліпептиду. В одному варіанті реалізації винаходу такі ферменти виконують свою функцію під

40 час перенесення поліпептиду з порожнини апарату Гольджі до транс-відділу апарату Гольджі. Ферменти внутрішньоклітинного процесингу розщеплюють поліпептиди перед секрецією білку з клітини. Приклади таких сайтів процесингу включають, наприклад, сайти-мішені PACE/фурину (де PACE є скороченням від "Paired basic Amino acid Cleaving Enzyme" - "фермент, який розщеплює білок у місці спарених основних амінокислот") сімейства ендопептидаз. Ці ферменти зосереджені на мембрані апарату Гольджі та розщеплюють білки на карбоксильному кінці мотиву Arg-[будь-який залишок]-(Lys або Arg)-Arg. У контексті даного документу "фуринове"

45 родина ферментів включає, наприклад, PCSK1 (також відомий як PC1/PC3), PCSK2 (також відомий як PC2), PCSK3 (також відомий як фурин або PACE), PCSK4 (також відомий як PC4), PCSK5 (також відомий як PC5 або PC6), PCSK6 (також відомий як PACE4) або PCSK7 (також відомий як PC7/LPC, PC8 або SPC7). Інші сайти процесингу відомі у даній області техніки.

50

[0102] У конструкціях, що включають більше одного сайту процесингу або розщеплення, слід розуміти, що ці сайти можуть бути різними або одними і тими ж.

[0103] Термін "фурин" відноситься до ферментів, що відповідають шифру КФ 3.4.21.75. Фурин є субтилізиноподібною проптеїнконвертазою, також відомою як PACE ("Paired basic Amino acid Cleaving Enzyme" - "фермент, що розщеплює білок в місці спарених основних амінокислот"). Фурин видаляє фрагменти неактивних білків-попередників, щоб перетворити їх у

55 біологічно активні білки. Фурин може відщеплювати пропептид ФВ від зрілої молекули ФВ в процесі внутрішньоклітинного транспорту пропептида ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу фурин відщеплює домен D1D2 від домена D'D3 білка ФВ. У інших варіантах реалізації

60 винаходу нуклеотидна послідовність, що кодує фурин, може експресуватися разом з

нуклеотидною послідовністю, що кодує фрагмент ФВ, внаслідок чого домени D1D2 можуть відщеплюватися фурином усередині клітини.

[0104] У конструкціях, що включають більше одного сайту процесингу або розщеплення, слід розуміти, що ці сайти можуть бути різними або одними і тими ж.

5 [0105] У контексті даного документу термін "лінкер, що процесує" відноситься до лінкера, що містить щонайменше один сайт внутрішньоклітинного процесингу з описаних у іншому місці в даному документі.

[0106] В контексті даного документу порушення гемостазу означає генетично успадкований або надбаний стан, що характеризується схильністю до кровотеч, будь то спонтанним або викликаним травмою, через порушену або відсутню здатність до утворення фібринового згустку. До прикладів таких порушень відносяться гемофілії. Трьома основними формами гемофілії є гемофілія А (недостатність фактора VIII), гемофілія В (недостатність фактора IX, або "хвороба Крістмаса") та гемофілія С (недостатність фактора XI, легка схильність до кровотеч). Інші порушення гемостазу включають, наприклад, хворобу Віллебранда, недостатність фактора XI (недостатність плазмового попередника тромбопластину), недостатність фактора XII, недостатності або структурні аномалії фібриногену, протромбіну, фактора V, фактора VII, фактора X або фактора XIII, синдром Бернара-Сульє, викликаний дефектом або недостатністю тромбоцитарного глікопротеїну Ib (GPIb). GPIb - рецептор ФВ - може бути дефектним та призводити до порушення утворення первинного згустку (порушення первинного гемостазу та підвищеної схильності до кровотеч) та до тромбастенії Гланцмана-Негелі (тромбастенії Гланцмана). При печінковій недостатності (гострій та хронічній) печінка синтезує фактори згортання крові у недостатній кількості, через що може підвищуватися ризик кровотечі.

[0107] Химерні молекули за даним винаходом можна використовувати у профілактичних цілях. В контексті даного документу термін "профілактичне лікування" відноситься до введення молекули до епізоду кровотечі. У одному варіанті реалізації винаходу суб'єкт, що потребує загального кровоспинного засобу, зазнає хірургічного втручання або збирається перенести хірургічне втручання. Химерний білок за даним винаходом може бути введений до або після хірургічного втручання в якості профілактичного засобу. Химерний білок за даним винаходом може бути введений до або після хірургічного втручання для контролю епізоду гострої кровотечі. Хірургічне втручання може включати трансплантацію печінки, резекцію печінки, стоматологічні процедури або трансплантацію стовбурових клітин, але не обмежується перерахованим.

[0108] Химерний білок за даним винаходом також може використовуватися для лікування "на вимогу". Термін "лікування на вимогу" відноситься до введення химерної молекули у відповідь на симптоми епізоду кровотечі або перед здійсненням діяльності, яка може призвести до кровотечі. В одному аспекті винаходу лікування "на вимогу" може надаватися суб'єкту після початку кровотечі, наприклад, після ушкодження, або в тому випадку, коли очікується кровотеча, наприклад, перед хірургічним втручанням. В іншому аспекті винаходу лікування "на вимогу" може надаватися перед діяльністю, яка підвищує ризик кровотечі, наприклад, перед заняттям контактним видом спорту.

[0109] В контексті даного документу термін "гостра кровотеча" відноситься до епізоду кровотечі незалежно від причини, що лежить в його основі. Наприклад, у суб'єкта може бути травма, уремія, спадкове порушення згортання крові (наприклад, недостатність фактора VII), захворювання тромбоцитів або резистентність, що зумовлена виробленням антитіл до факторів згортання крові.

[0110] В контексті даного документу терміни "лікувати", "лікування", "лікуючий" відносяться, наприклад, до зменшення тяжкості захворювання або патологічного стану; зменшення тривалості перебігу захворювання; зменшення одного або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або станом; надання сприятливого ефекту для суб'єкта з захворюванням або станом, не обов'язково виліковуючи це захворювання або стан, або профілактики одного або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або станом. В одному варіанті реалізації винаходу термін "лікувати" або "лікування" означає підтримку мінімальної концентрації FVIII на рівні щонайменше близько 1 МО/дл, 2 МО/дл, 3 МО/дл, 4 МО/дл, 5 МО/дл, 6 МО/дл, 7 МО/дл, 8 МО/дл, 9 МО/дл, 10 МО/дл, 11 МО/дл, 12 МО/дл, 13 МО/дл, 14 МО/дл, 15 МО/дл, 16 МО/дл, 17 МО/дл, 18 МО/дл, 19 МО/дл або 20 МО/дл у суб'єкта шляхом введення химерного білка або фрагмента ФВ за даним винаходом. В іншому варіанті реалізації винаходу "лікувати" або "лікування" означає підтримку мінімальної концентрації FVIII на рівні від близько 1 до близько 20 МО/дл, від близько 2 до близько 20 МО/дл, від близько 3 до близько 20 МО/дл, від близько 4 до близько 20 МО/дл, від близько 5 до близько 20 МО/дл, від близько 6 до близько 20 МО/дл, від близько 7 до близько 20 МО/дл, від близько 8 до близько 20 МО/дл, від близько 9 до близько 20

МО/дл або від близько 10 до близько 20 МО/дл. Лікування захворювання або патологічного стану також може включати підтримку активності FVIII у суб'єкта на рівні, порівнянному з рівнем щонайменше близько 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % або 20 % від активності FVIII у суб'єкта, що не хворіє на гемофілію. Мінімальну концентрацію, необхідну для лікування, можна вимірювати за допомогою одного або більш відомих методів та можна коригувати (підвищувати або знижувати) для кожного конкретного пацієнта.

II. Химерні білки

[0111] Винахід відноситься до подовження періоду напіввиведення химерного білка, в якому використовується білок ФВ, злитий з послідовністю XTEN, за допомогою запобігання або інгібування асоціації фактора, що обмежує період напіввиведення FVIII, тобто, ендogenous ФВ, з білком FVIII. Ендogenous ФВ асоційований в нековалентних комплексах з близько 95-98 % FVIII. Хоча ендogenous ФВ є фактором, що обмежує період напіввиведення FVIII, також відомо, що ендogenous ФВ, пов'язаний з білком FVIII, різними способами захищає білок FVIII. Наприклад, повнорозмірний ФВ (у вигляді мультимера масою близько 250 кДа) може захищати FVIII від розщеплювання протеазами та активації FVIII, стабілізувати важкий ланцюг та/або легкий ланцюг FVIII та запобігати кліренсу FVIII фагоцитарними рецепторами. Проте в той же час ендogenous ФВ обмежує період напіввиведення FVIII, запобігаючи піноцитозу і виводячи комплекс FVIII-ФВ з системи через шлях кліренсу ФВ. Безвідносно до будь-якої теорії, вважається, що ендogenous ФВ є фактором, що обмежує період напіввиведення, який не дозволяє подовжити період напіввиведення химерного білка, злитого з компонентом, що подовжує період напіввиведення, більш ніж приблизно вдвічі в порівнянні з FVIII дикого типу. Отже, даний винахід спрямований на запобігання або інгібування взаємодії між ендogenous ФВ та білком FVIII завдяки використанню білка ФВ, що містить домен D' і домен D3 (наприклад, фрагмента ФВ), і в той же час на збільшення періоду напіввиведення отриманого(-их) в результаті білку(-ів) FVIII завдяки використанню послідовності XTEN у поєднанні з константною областю ІГ або її частиною. Зокрема, даний винахід показує, що коротша послідовність XTEN (тобто, послідовність XTEN завдовжки менше 288 амінокислот, тобто, послідовність XTEN коротше 288 амінокислот) забезпечує краще подовження періоду напіввиведення химерного білку.

[0112] В одному варіанті реалізації винахід стосується химерного білка, що містить (i) перший поліпептид, що складається з білка FVIII, злитого з першою константною областю ІГ або її частиною, та (ii) другий поліпептид, що складається з білка ФВ, який включає домен D' та домен D3 ФВ, що злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою розташованої між ними послідовності XTEN, причому послідовність XTEN містить менше 288 амінокислотних залишків і перший поліпептид зв'язаний або з'єднаний з другим поліпептидом. В іншому варіанті реалізації послідовність XTEN в другому поліпептиді складається з амінокислотної послідовності довжиною від 12 амінокислот до 287 амінокислот. У інших варіантах реалізації химерний білок демонструє триваліший період напіввиведення в порівнянні з відповідним злитим білком, що містить перший поліпептид та другий поліпептид, в якому другий поліпептид включає послідовність XTEN, що містить щонайменше 288 амінокислот, наприклад, AE288, наприклад, SEQ ID NO: 8. У ще одних варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN другого поліпептиду містить щонайменше близько 36, щонайменше близько 42, щонайменше близько 72 або щонайменше близько 144 амінокислот, але менше 288 амінокислот, наприклад, AE42, AE72, AE144 (AE144, AE144_2A, AE144_3B, AE144_4A, AE144_5A, AE144_6B), AG42, AG72 або AG144 (AG144, AG144_A, AG144_B, AG144_C, AG144_F), наприклад, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63.

[0113] Химерний білок за даним винаходом може додатково містити другу послідовність XTEN, яка зв'яже білок FVIII з першою константною областю ІГ або її частиною.

[0114] В певних варіантах реалізації винахід стосується химерного білка, що містить (i) перший поліпептид, що складається з білка FVIII, що злитий з першою константною областю ІГ або її частиною, та (ii) другий поліпептид, що складається з білка ФВ, який включає домен D' і домен D3 ФВ, що злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою розташованої між ними першої послідовності XTEN, причому послідовність XTEN містить менше 288 амінокислотних залишків, перший поліпептид зв'язаний або з'єднаний з другим поліпептидом та перший поліпептид додатково містить другу послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII або зливу з білком FVIII та/або першою константною областю ІГ або її частиною. Таким чином, в одному варіанті реалізації

винаходу друга послідовність XTEN вбудована в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII. В іншому варіанті реалізації винаходу друга послідовність XTEN злита з білком FVIII та/або з першою константною областю ІГ або її частиною. В інших варіантах реалізації винаходу друга послідовність XTEN вбудована в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII та третя послідовність XTEN злита з білком FVIII та/або з першою константною областю ІГ або її частиною.

[0115] Друга та/або третя послідовності XTEN можуть бути амінокислотними послідовностями XTEN будь-якої довжини. Наприклад, друга та/або третя послідовності XTEN можуть бути послідовностями, описаними у іншому місці даного документу, наприклад, AE42, AE72, AE864, AE576, AE288, AE144, AG864, AG576, AG288 та AG144, наприклад, SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63. У конкретному варіанті реалізації винаходу друга та/або третя послідовності XTEN являє собою AE288 або AG288, наприклад, SEQ ID NO: 8 або 19.

[0116] В окремих варіантах реалізації винахід стосується химерного білка, що містить (i) перший поліпептид, що складається з білка FVIII, який злитий з першою константною областю ІГ або її частиною за допомогою необов'язкового лінкера, причому необов'язкова послідовність XTEN (X2) вбудована в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII або злита з білком FVIII або першою константною областю ІГ або її частиною, та (ii) другий поліпептид, що складається з білка ФВ, який включає домен D' та домен D3 ФВ, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою послідовності XTEN (X1), що розташована між білком ФВ та другою константною областю ІГ або її частиною, причому послідовність XTEN (X1) містить менше 288 амінокислотних залишків та злита з білком ФВ за допомогою лінкера, і причому перший поліпептид з'єднаний з другим поліпептидом. В деяких варіантах реалізації винахід стосується химерного білка, що містить (i) перший поліпептид, що складається з білка FVIII, який злитий з першою константною областю ІГ або її частиною за допомогою необов'язкового лінкера, причому необов'язкова послідовність XTEN (X2) вбудована в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII або злита з білком FVIII або першою константною областю ІГ або її частиною, та (ii) другий поліпептид, що складається з білка ФВ, який включає домен D' та домен D3 ФВ, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою послідовності XTEN (X1), що розташована між білком ФВ та другою константною областю ІГ або її частиною, причому послідовність XTEN (X1) містить менше 288 амінокислотних залишків та злита з білком ФВ за допомогою лінкера, і причому перший поліпептид з'єднаний з другим поліпептидом. У інших варіантах реалізації винаходу лінкер, за допомогою якого послідовність XTEN (X1) злита з білком ФВ або з другою константною областю ІГ або її частиною, являє собою лінкер, що розщеплюється. Необмежуючі приклади лінкерів, що розщеплюються описані в інших місцях в даному документі. У конкретному варіанті реалізації винаходу лінкер являє собою лінкер, що розщеплюється тромбіном.

[0117] У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок є двома поліпептидними ланцюгами, перший з яких містить описаний вище перший поліпептид, а другий містить описаний вище другий поліпептид. Наприклад, два поліпептидні ланцюги включають (i) перший ланцюг, що містить одноланцюговий білок FVIII, першу константну область ІГ або її частину та необов'язкову послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII або зливу з білком FVIII або з першою константною областю ІГ або її частиною, та (ii) другий ланцюг, що містить білок ФВ, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою розташованої між ними послідовності XTEN (X1), причому послідовність XTEN (X1) містить менше 288 амінокислот.

[0118] У певних варіантах реалізації винаходу химерний білок є двома поліпептидними ланцюгами, перший з яких містить важкий ланцюг білка FVIII, а другий містить, в напрямі від N-кінця до C-кінця, легкий ланцюг білка FVIII, необов'язкову послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII або зливу з білком FVIII або першою константною областю ІГ або її частиною, першу константну область ІГ або її частину, необов'язковий лінкер (наприклад, лінкер, що процесує), білок ФВ, послідовність XTEN (X1), другий необов'язковий лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється) та другу константну область ІГ або її частину.

[0119] В інших варіантах реалізації винаходу химерний білок є трьома поліпептидним ланцюгами: (i) першим ланцюгом, що містить важкий ланцюг білка FVIII, (ii) другим ланцюгом, що містить легкий ланцюг білка FVIII, першу константну область ІГ або її частину та необов'язкову послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах

важкого ланцюга або легкого ланцюга білка FVIII або зливу з білком FVIII або з першою константною областю ІГ або її частиною, та (iii) третім ланцюгом, що містить білок ФВ, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою розташованої між ними послідовності XTEN (X1), причому перший ланцюг та другий ланцюг з'єднані за допомогою нековалентного зв'язку, наприклад, металевого зв'язку, а другий ланцюг та третій ланцюг з'єднані за допомогою ковалентного зв'язку, наприклад, дисульфідного зв'язку.

[0120] У ще одних варіантах реалізації винаходу химерний білок є одноланцюговим білком, що містить, в напрямку від N-кінця до С-кінця, одноланцюговий білок FVIII, необов'язкову послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII або зливу з білком FVIII або з першою константною областю ІГ або її частиною, необов'язковий лінкер (наприклад, лінкер, що процесує), білок ФВ, послідовність XTEN (X1), другий необов'язковий лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється) та другу константну область ІГ або її частину.

[0121] В певних варіантах реалізації винаходу химерний білок містить одну з наведених нижче формул (a)-(hh):

- (a) FVIII-F1:F2-L2-X-L1-V;
- (b) FVIII-F1:V-L1-X-L2-F2;
- (c) F1-FVIII:F2-L2-X-L1-V;
- (d) F1-FVIII:V-L1-X-L2-F2;
- (e) FVIII-X2-F1:F2-L2-X1-L1-V;
- (f) FVIII-X2-F1:V-L1-X1-L2-F2;
- (g) FVIII(X2)-F1:F2-L2-X1-L1-V;
- (h) FVIII(X2)-F1:V-L1-X1-L2-F2;
- (i) F1-X2-F1:F2-L2-X1-L1-V;
- (j) F1-X2-F1:V-L1-X1-L2-F2;
- (k) V-L1-X-L2-F2-L3-FVIII-L4-F1;
- (l) V-L1-X-L2-F2-L3-F1-L4-FVIII;
- (m) F1-L4-FVIII-L3-F2-L2-X-L1-V;
- (n) FVIII-L4-F1-L3-F2-L2-X-L1-V;
- (o) FVIII-L4-F1-L3-V-L1-X-L2-F2;
- (p) FVIII-L4-F1-L3-F2-L2-X-L1-V;
- (q) F2-L2-X-L1-V-L3-F1-L4-FVIII;
- (r) F2-L2-X-L1-V-L3-FVIII-L4-F1;
- (s) V-L1-X1-L2-F2-L3-FVIII(X2)-L4-F1;
- (t) V-L1-X1-L2-F2-L3-F1-L4-FVIII(X2);
- (u) F1-L4-FVIII(X2)-L3-F2-L2-X1-L1-V;
- (v) F-L4-FVIII(X2)-L3-V-L1-X1-L2-F2;
- (w) FVIII(X2)-L4-F1-L3-V-L1-X1-L2-F2;
- (x) FVIII(X2)-L4-F1-L3-F2-L2-X1-L1-V;
- (y) F2-L2-X1-L1-V-L3-F1-L4-FVIII(X2);
- (z) F2-L2-X1-L1-V-L3-FVIII(X2)-L4-F1;
- (aa) V-L1-X2-L2-F2-L3-FVIII-L4-X2-L5-F1;
- (bb) V-L1-X2-L2-F2-L3-F1-L5-X2-L4-FVIII;
- (cc) F1-L5-X2-L4-FVIII-L3-F2-L2-X2-L1-V;
- (dd) F1-L5-X2-L4-FVIII-L3-V-L1-X2-L2-F2;
- (ee) FVIII-L5-X2-L4-F2-L3-V-L1-X1-L2-F1;
- (ff) FVIII-L5-X2-L4-F2-L3-F1-L2-X1-L1-V;
- (gg) F1-L2-X1-L1-V-L3-F2-L4-X2-L5-FVIII; або
- (hh) F1-L2-X1-L1-V-L3-FVIII-L5-X2-L4-F2;

де V являє собою білок ФВ, який містить домен D' та домен D3,
 X або X1 являє собою першу послідовність XTEN, що має менше ніж 288 амінокислот,
 X2 являє собою другу послідовність XTEN,
 FVIII включає білок FVIII,
 FVIII(X2), включає білок FVIII, що має другу послідовність XTEN, вбудовану в один або більше сайтів вбудовування в межах білка FVIII,
 F1 являє собою першу константну область ІГ або її частину,
 F2 являє собою другу константну область ІГ або її частину,
 L1, L2, L3, L4, або L5 являє собою необов'язковий лінкер,
 (-) являє собою пептидний зв'язок; і
 (:) є ковалентним зв'язком або нековалентним зв'язком.

[0122] У одному варіанті реалізації винаходу послідовність X або X1 складається з амінокислотної послідовності довжиною від 12 амінокислот до 287 амінокислот. У іншому варіанті реалізації винаходу химерний білок демонструє триваліший період напіввиведення в порівнянні з відповідним химерним білком за формулою, де X або X1 являє собою AE288, наприклад, SEQ ID NO: 8.

[0123] У інших варіантах реалізації винаходу X або X1 у формулі містить щонайменше близько 36, щонайменше близько 42, щонайменше близько 72 або щонайменше близько 144 амінокислот, але менше 288 амінокислот, наприклад, AE42, AE72, AE144 (AE144, AE144_2A, AE144_3B, AE144_4A, AE144_5A, AE144_6B), AG42, AG72 або AG144 (AG144, AG144_A, AG144_B, AG144_C, AG144_F), наприклад, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 62; або SEQ ID NO: 63.

[0124] Ще в одних варіантах реалізації винаходу X2 містить амінокислотну послідовність завдовжки щонайменше близько 36 амінокислот, щонайменше 42 амінокислоти, щонайменше 144 амінокислоти, щонайменше 288 амінокислот, щонайменше 576 амінокислот або щонайменше 864 амінокислоти, наприклад, AE42, AE72, AE864, AE576, AE288, AE144, AG864, AG576, AG288 або AG144, наприклад, SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 11; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; або SEQ ID NO: 14. У конкретному варіанті реалізації винаходу X2 являє собою AE288 або AG288, наприклад, SEQ ID NO: 8 або 19.

[0125] У певних варіантах реалізації винаходу химерний білок, що містить X або X1 та/або X2, демонструє триваліший період напіввиведення в порівнянні з химерним білком, що не містить X або X1 та/або X2. У інших варіантах реалізації винаходу L1 та/або L2 являє собою лінкер, що розщеплюється. Ще в одних варіантах реалізації винаходу L4 та/або L5 являє собою лінкер, що розщеплюється.

II.A. Білки фактора фон Віллебранда (ФВ)

[0126] ФВ (також відомий як F8ФВ) є великим мультимерним глікопротеїном, що присутній в плазмі крові та постійно продукується в ендотелії (в тільцях Вейбеля-Палада), мегакаріюцитах (альфа-гранули тромбоцитів) та субендотелії сполучної тканини. Основний мономер ФВ являє собою білок, що складається з 2813 амінокислот. Кожен мономер містить ряд специфічних доменів з певною функцією, домен D' / D3 (який зв'язується з фактором VIII), домен A1 (який зв'язується з тромбоцитарним рецептором GPIb, гепарином, та/або, можливо, колагеном), домен A3 (який зв'язується з колагеном), домен C1 (в якому домен RGD зв'язується з тромбоцитарним інтегрином $\alpha IIb\beta 3$, коли він активований) та домен "цистеїновий вузол" на С термінальному кінці білка (який ФВ розділяє з тромбоцитарним фактором росту (PDGF), трансформуючим фактором росту-бета (TGF- β) та бета-хоріонічним гонадотропіном людини (β HCG)).

[0127] У одному варіанті реалізації винаходу білок ФВ є фрагментом ФВ. Термін "фрагмент ФВ" у даному контексті включає, але не обмежується, функціональні фрагменти ФВ, що містять домен D' та домен D3, які володіють здатністю інгібувати зв'язування ендогенних ФВ з FVIII. В одному варіанті реалізації винаходу фрагмент ФВ зв'язується з білком FVIII. В іншому варіанті реалізації винаходу фрагмент ФВ блокує сайт зв'язування ФВ на білку FVIII, тим самим пригнічуючи взаємодію білка FVIII з ендогенними ФВ. Фрагменти ФВ включають похідні, варіанти, мутанти або аналоги, які зберігають цю активність ФВ.

[0128] Амінокислотна послідовність мономера ФВ людини (2813 амінокислот) описана під номером доступу NP_000543.2 в Genbank. Нуклеотидна послідовність, що кодує ФВ, описана під номером доступу NM_000552.3 в Genbank. Нуклеотидна послідовність ФВ людини позначена як SEQ ID NO: 20. SEQ ID NO: 21 є амінокислотою послідовністю повнорозмірного ФВ. Кожен домен ФВ представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

. Послідовності ФВ

Домени ФВ	Амінокислотна послідовність
Сигнальний пептид ФВ (Амінокислоти 1-22 з SEQ ID NO: 21)	1 MIPARFAGVL LALALILPGT LC 22
Область D1D2 ФВ (Амінокислоти 23-763 з	23 AEGTRGRS STARCSLFGS DFNVTDFGSM 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE

. Послідовності ФВ

SEQ ID NO: 21)	FFDIHLFVNG 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC 251 EKTLCCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWDHSA CSPVCPAGME 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTECPC 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGQD IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTSPG LAEPRVEDFG 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCEL 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCT SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD 751 AVLSSPLSHR SKR 763
Домен D' ФВ	764 SLSCRPP MVKLVC PADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV 851 CRDRKWNCTD HVCDAT 866
Домен D3 ФВ	867 CSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECC YVLVQDYCGS 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI 1051 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPPEY LDVCIYDTCS CESIGDCACF 1101 CDTIAAYAHV CAQHGVVTV RTATLCPQSC EERNLRENGY ECEWRYNSCA 1151 PACQVTCQHP EPLACPVQCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE 1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP 1240
Домен A1 ФВ	1241 GGLVVPPTDA 1251 PVSPPTLYVE DISEPPLHDF YCSRLLDLVF LLDGSSRLSE AEFEVLKAFV 1301 VDMMERLRIS QKWVRVAVVE YHDGSHAYIG LKDRKRPSEL RRIASQVKYA 1351 GSQVASTSEV LKYTLFQIFS KIDRPEASRI ALLLMASQEP QRMSRNFVRY 1401 VQGLKKKKVI VIPVGIGPHA NLKQIRLIEK QAPENKAFVL

. Послідовності ФВ

	SSVDELEQQR 1451 DEIVSYLCDL APEAPPPTLP PDMAQVTVG 1479
	1480 P GLLGVSTLGP KRNSMVLDDA 1501 FVLEGSDKIG EADFNRSKEF MEEVIQRMDV GQDSIHVTVL QYSYMTVEY 1551 PFSEAQSKGD ILQRVREIRY QGGNRTNTGL ALRYLSDHSF LVSQGDREQA 1600 1601 PNLVYMTGN PASDEIKRLP GDIQVPIGV GPNANVQELE RIGWPNAPIL 1651 IQDFETLPRE APDLVLQRCC SGEGLQIPTL SPAPDCSQPL DVILLDDGSS 1701 SFPASYFDEM KSAKAFISK ANIGPRLTQV SVLQYGSITT IDVPWNVPE 1751 KAHLLSLVDV MQREGGPSQI GDALGFAVRY LTSEMHGARP GASKAVVILV 1801 TDVSVDSVDA AADAARSNRV TVFPIGIGDR YDAAQLRILA GPAGDSNVVK 1851 LQRIEDLPTM VTLGNSFLHK LCSGFVRICM DEDGNEKRP DVWTLPDQCH 1901 TVTCQPDGQT LLKSHRVNCD RGLRPSCPNS QSPVKVEETC GCRWTCPCVC 1951 TGSSTRHIVT FDGQNFKLTG SCSYVLFQNK EQDLEVILHN GACSPGARQG 2001 CMKSIEVKHS ALSVEXHSDM EVTVNGRLVS VPYVGGNMEV NVYGAIMHEV 2051 RFNHLGHIFT FTPQNNEFQL QLSPKTFASK TYGLCGICDE NGANDFMLRD 2101 GTVTTDWKTL VQEWTVQRPQ QTCQPILEEQ CLVPDSSHQ VLLLPLFAEC 2151 HKVLAPATFY AICQQDSCHQ EQVCEVIASY AHLCRTNGVC VDWRTPDFCA 2201 MSCPPSLVYN HCEHGCPRHC DGNVSSCGDH PSEGCFCPPD KVMLEGSCVP 2251 EEACTQCIGE DGVQHQFLEA WVPDQPCQI CTCLSGRKVN CTTQPCPTAK 2301 APTCGLCEVA RLRQNADQCC PEYECVCDPV SCDLPPVPHC ERGLQPTLTN 2351 PGECRPNFTC ACRKEECKRV SPPSCPPHRL PTLRKTQCCD EYECACNCVN 2401 STVSCPLGYL ASTATNDCGC TTTTCLPDKV CVHRSTIYPV GQFWEEGCDV 2451 CTCTDMEDAV MGLRVAQCSQ KPCEDSCRSG FTYVLHEGEC CGRCLPSACE 2501 VVTGSPRGDS QSSWKS VGSQ WASPENPCLI NECVRVKEEV FIQQRNVSCP 2551 QLEVPVCPSPG FQLSCKTSAC CPSCRCERME ACMLNGTVIG PGKTVMIDVC 2601 TTCRCMVQVG VISGFKLECR KTTCNPCPLG YKEENNTGEC CGRCLPTACT 2651 IQLRGGQIMT LKRDETLQDG CDTHFCKVNE RGEYFWEKRV TGCPFFDEHK 2701 CLAEKGKIMK IPGTCCDTCE EPECNDITAR LQYVKVGSK SEVEVDIHYC 2751 QGKCASKAMY SIDINDVQDQ CSCCSPTRTE PMQVALHCTN GSVYHEVLN

. Послідовності ФВ

	2801 AMECKCSPRK CSK
	Нуклеотидна послідовність (SEQ ID NO: 20)
Повнорозмірний ФВ	1 ATGATTCTTG CCAGATTTGC CGGGGTGCTG CTTGCTCTGG CCCTCATTTT 51 GCCAGGGACC CTTTGTGCAG AAGGAACTCG CGGCAGGTCA TCCACGGCCC 101 GATGCAGCCT TTTCGGAAGT GACTTCGTCA ACACCTTTGA TGGGAGCATG 151 TACAGCTTTG CGGGATACTG CAGTTACCTC CTGGCAGGGG GCTGCCAGAA 201 ACGCTCCTTC TCGATTATTG GGGACTTCCA GAATGGCAAG AGAGTGAGCC 251 TCTCCGTGTA TCTTGGGGAA TTTTGTGACA TCCATTTGTT TGCAATGGT 301 ACCGTGACAC AGGGGGACCA AAGAGTCTCC ATGCCCTATG CCTCCAAAGG 351 GCTGTATCTA GAACTGAGG CTGGGTACTA CAAGCTGTCC GGTGAGGCCT 401 ATGGCTTTGT GGCCAGGATC GATGGCAGCG GCAACTTTCA AGTCCTGCTG 451 TCAGACAGAT ACTTCAACAA GACCTGCGGG CTGTGTGGCA ACTTTAACAT 501 CTTTGCTGAA GATGACTTTA TGACCCAAGA AGGGACCTTG ACCTCGGACC 551 CTTATGACTT TGCCAACTCA TGGGCTCTGA GCAGTGGAGA ACAGTGGTGT 601 GAACGGGCAT CTCCTCCCAG CAGCTCATGC AACATCTCCT CTGGGGAAAT 651 GCAGAAGGGC CTGTGGGAGC AGTGCCAGCT TCTGAAGAGC ACCTCGGTGT 701 TTGCCCCGCTG CCACCCTCTG GTGGACCCCG AGCCTTTTGT GGCCCTGTGT 751 GAGAAGACTT TGTGTGAGTG TGCTGGGGGG CTGGAGTGCG CCTGCCCTGC 801 CCTCCTGGAG TACGCCCGGA CCTGTGCCCA GGAGGGAATG GTGCTGTACG 851 GCTGGACCGA CCACAGCGCG TGCAGCCCAG TGTGCCCTGC TGGTATGGAG 901 TATAGGCAGT GTGTGTCCCC TTGCGCCAGG ACCTGCCAGA GCCTGCACAT 951 CAATGAAATG TGTCAGGAGC GATGCGTGGA TGGCTGCAGC TGCCCTGAGG 1001 GACAGCTCCT GGATGAAGGC CTCTGCGTGG AGAGCACCGA GTGTCCCTGC 1051 GTGCATTCCG GAAAGCGCTA CCCTCCCGGC ACCTCCCTCT CTCGAGACTG 1101 CAACACCTGC ATTTGCCGAA ACAGCCAGTG GATCTGCAGC AATGAAGAAT 1151 GTCCAGGGGA GTGCCTTGTC ACTGGTCAAT CCCACTTCAA GAGCTTTGAC 1201 AACAGATACT TCACCTTCAG TGGGATCTGC CAGTACCTGC TGGCCCGGGA 1251 TTGCCAGGAC CACTCCTTCT CCATTGTCAT TGAGACTGTC CAGTGTGCTG 1301 ATGACCGCGA CGCTGTGTGC ACCCGCTCCG TCACCGTCCG GCTGCCTGGC

. Послідовності ФВ

1351	CTGCACAACA GCCTTGTGAA ACTGAAGCAT GGGGCAGGAG TTGCCATGGA
1401	TGGCCAGGAC ATCCAGCTCC CCCTCCTGAA AGGTGACCTC CGCATCCAGC
1451	ATACAGTGAC GGCCTCCGTG CGCCTCAGCT ACGGGGAGGA CCTGCAGATG
1501	GA CTGGGATG GCCGCGGGAG GCTGCTGGTG AAGCTGTCCC CCGTCTATGC
1551	CGGGAAGACC TGCGGCCTGT GTGGGAATTA CAATGGCAAC CAGGGCGACG
1601	ACTTCCTTAC CCCCTCTGGG CTGGCRGAGC CCCGGGTGGA GGA CTTCGGG
1651	AACGCCTGGA AGCTGCACGG GGA CTGCCAG GACCTGCAGA AGCAGCACAG
1701	CGATCCCTGC GCCCTCAACC CGCGCATGAC CAGGTTCTCC GAGGAGGCGT
1751	GCGCGGTCTT GACGTCCCC ACATTCGAGG CCTGCCATCG TGCCGTCAGC
1801	CCGCTGCCCT ACCTGCGGAA CTGCCGCTAC GACGTGTGCT CCTGCTCGGA
1851	CGGCCGCGAG TGCCTGTGCG GCGCCCTGGC CAGCTATGCC GCGGCCTGCG
1901	CGGGGAGAGG CGTGCGCGTC GCGTGGCGCG AGCCAGGCCG CTGTGAGCTG
1951	AACTGCCCCA AAGGCCAGGT GTACCTGCAG TGCGGGACCC CCTGCAACCT
2001	GACCTGCCGC TCTCTCTCTT ACCCGGATGA GGAATGCAAT GAGGCCTGCC
2051	TGGAGGGCTG CTTCTGCCCC CCAGGGCTCT ACATGGATGA GAGGGGGGAC
2101	TGCGTGCCCA AGGCCAGTG CCCCTGTTAC TATGACGGTG AGATCTTCCA
2151	GCCAGAAGAC ATCTTCTCAG ACCATCACAC CATGTGCTAC TGTGAGGATG
2201	GCTTCATGCA CTGTACCATG AGTGGAGTCC CCGGAAGCTT GCTGCCTGAC
2251	GCTGTCCTCA GCAGTCCCCT GTCTCATCGC AGCAAAAGGA GCCTATCCTG
2301	TCGGCCCCC ATGGTCAAGC TGGTGTGTCC CGCTGACAAC CTGCGGGCTG
2351	AAGGGCTCGA GTGTACCAA ACGTGCCAGA ACTATGACCT GGAGTGCATG
2401	AGCATGGGCT GTGTCTCTGG CTGCCTCTGC CCCCCGGGCA TGGTCCGGCA
2451	TGAGAACAGA TGTGTGGCCC TGGAAAGGTG TCCCTGCTTC CATCAGGGCA
2501	AGGAGTATGC CCCTGGAGAA ACAGTGAAGA TTGGCTGCAA CACTTGTGTC
2551	TGTCGGGACC GGAAGTGGA CTGCACAGAC CATGTGTGTG ATGCCACGTG
2601	CTCCACGATC GGCATGGCCC ACTACCTCAC CTTGACGGG CTCAAATACC
2651	TGTTCCCCGG GGAGTGCCAG TACGTTCTGG TGCAGGATTA CTGCGGCAGT
2701	AACCCTGGGA CCTTTCGGAT CCTAGTGGGG AATAAGGGAT GCAGCCACCC

. Послідовності ФВ

2751	CTCAGTGAAA TGCAAGAAAC GGGTCACCAT CCTGGTGGAG GGAGGAGAGA
2801	TTGAGCTGTT TGACGGGGAG GTGAATGTGA AGAGGCCCAT GAAGGATGAG
2851	ACTCACTTTG AGGTGGTGGG GTCTGGCCGG TACATCATTC TGCTGCTGGG
2901	CAAAGCCCTC TCCGTGGTCT GGGACCGCCA CCTGAGCATC TCCGTGGTCC
2951	TGAAGCAGAC ATACCAGGAG AAAGTGTGTG GCCTGTGTGG GAATTTTGAT
3001	GGCATCCAGA ACAATGACCT CACCAGCAGC AACCTCCAAG TGGAGGAAGA
3051	CCCTGTGGAC TTTGGGAACT CCTGGAAAGT GAGCTCGCAG TGTGCTGACA
3101	CCAGAAAAGT GCCTCTGGAC TCATCCCCTG CCACCTGCCA TAACAACATC
3151	ATGAAGCAGA CGATGGTGGG TTCCTCCTGT AGAATCCTTA CCAGTGACGT
3201	CTTCCAGGAC TGCAACAAGC TGGTGGACCC CGAGCCATAT CTGGATGTCT
3251	GCATTTACGA CACCTGCTCC TGTGAGTCCA TTGGGGACTG CGCCTGCTTC
3301	TGCGACACCA TTGCTGCCTA TGCCCACGTG TGTGCCCAGC ATGGCAAGGT
3351	GGTGACCTGG AGGACGGCCA CATTGTGCCC CCAGAGCTGC GAGGAGAGGA
3401	ATCTCCGGGA GAACGGGTAT GAGTGTGAGT GGCGCTATAA CAGCTGTGCA
3451	CCTGCCTGTC AAGTCACGTG TCAGCACCTT GAGCCACTGG CCTGCCCTGT
3501	GCAGTGTGTG GAGGGCTGCC ATGCCCACTG CCCTCCAGGG AAAATCCTGG
3551	ATGAGCTTTT GCAGACCTGC GTTGACCCTG AAGACTGTCC AGTGTGTGAG
3601	GTGGCTGGCC GCGTTTTTGC CTCAGGAAAG AAAGTCACCT TGAATCCAG
3651	TGACCCTGAG CACTGCCAGA TTTGCCACTG TGATGTTGTC AACCTCACCT
3701	GTGAAGCCTG CCAGGAGCCG GGAGGCCTGG TGGTGCCTCC CACAGATGCC
3751	CCGGTGAGCC CCACCACTCT GTATGTGGAG GACATCTCGG AACCGCCGTT
3801	GCACGATTTT TACTGCAGCA GGCTACTGGA CCTGGTCTTC CTGCTGGATG
3851	GCTCCTCCAG GCTGTCCGAG GCTGAGTTTG AAGTGCTGAA GGCCTTTGTG
3901	GTGGACATGA TGGAGCGGCT GCGCATCTCC CAGAAGTGGG TCCGCGTGGC
3951	CGTGGTGGAG TACCACGACG GCTCCCACGC CTACATCGGG CTCAAGGACC
4001	GGAAGCGACC GTCAGAGCTG CGGCGCATTG CCAGCCAGGT GAAGTATGCG
4051	GGCAGCCAGG TGGCCTCCAC CAGCGAGGTC TTGAAATACA CACTGTTCCA
4101	AATCTTCAGC AAGATCGACC GCCCTGAAGC CTCCCCGCATC GCCCTGCTCC

. Послідовності ФВ

4151	TGATGGCCAG CCAGGAGCCC CAACGGATGT CCCGGAAC TT TGCCCGCTAC
4201	GTCCAGGGCC TGAAGAAGAA GAAGGTCATT GTGATCCCGG TGGGCATTGG
4251	GCCCCATGCC AACCTCAAGC AGATCCGCCT CATCGAGAAG CAGGCCCTG
4301	AGAACAAGGC CTTCGTGCTG AGCAGTGTGG ATGAGCTGGA GCAGCAAAGG
4351	GACGAGATCG TTAGCTACCT CTGTGACCTT GCCCCTGAAG CCCCTCCTCC
4401	TACTCTGCCC CCCGACATGG CACAAGTCAC TGTGGGCCCG GGGCTCTTGG
4451	GGGTTTCGAC CCTGGGGCCC AAGAGGAACT CCATGGTTCT GGATGTGGCG
4501	TTCGTCTGG AAGGATCGGA CAAAATTGGT GAAGCCGACT TCAACAGGAG
4551	CAAGGAGTTC ATGGAGGAGG TGATTGAGCG GATGGATGTG GGCCAGGACA
4601	GCATCCACGT CACGGTGCTG CAGTACTCCT ACATGGTGAC CGTGGAGTAC
4651	CCCTTCAGCG AGGCACAGTC CAAAGGGGAC ATCCTGCAGC GGGTGCGAGA
4701	GATCCGCTAC CAGGGCGGCA ACAGGACCAA CACTGGGCTG GCCCTGCGGT
4751	ACCTCTCTGA CCACAGCTTC TTGGTCAGCC AGGGTGACCG GGAGCAGGCG
4801	CCCAACCTGG TCTACATGGT CACCGGAAAT CCTGCCTCTG ATGAGATCAA
4851	GAGGCTGCCT GGAGACATCC AGGTGGTGCC CATTGGAGTG GGCCCTAATG
4901	CCAACGTGCA GGAGCTGGAG AGGATTGGCT GGCCCAATGC CCCTATCCTC
4951	ATCCAGGACT TTGAGACGCT CCCCCGAGAG GCTCCTGACC TGGTGCTGCA
5001	GAGGTGCTGC TCCGGAGAGG GGCTGCAGAT CCCACCCCTC TCCCCTGCAC
5051	CTGACTGCAG CCAGCCCCTG GACGTGATCC TTCTCCTGGA TGGCTCCTCC
5101	AGTTTCCCAG CTTCTTATTT TGATGAAATG AAGAGTTTCG CCAAGGCTTT
5151	CATTTCAAAA GCCAATATAG GGCCTCGTCT CACTCAGGTG TCAGTGCTGC
5201	AGTATGGAAG CATCACCACC ATTGACGTGC CATGGAACGT GTCCCGGAG
5251	AAAGCCCATT TGCTGAGCCT TGTGGACGTC ATGCAGCGGG AGGGAGGCCC
5301	CAGCCAAATC GGGGATGCCT TGGGCTTTGC TGTGCGATAC TTGACTTCAG
5351	AAATGCATGG TGCCAGGCCG GGAGCCTCAA AGGCGGTGGT CATCCTGGTC
5401	ACGGACGTCT CTGTGGATTG AGTGGATGCA GCAGCTGATG CCGCCAGGTC
5451	CAACAGAGTG ACAGTGTTC CTATTGGAAT TGGAGATCGC TACGATGCAG
5501	CCCAGCTACG GATCTTGGCA GGCCCAGCAG GCGACTCCAA CGTGGTGAAG

. Послідовності ФВ

5551	CTCCAGCGAA TCGAAGACCT CCCTACCATG GTCACCTTGG GCAATTCCTT
5601	CCTCCACAAA CTGTGCTCTG GATTTGTTAG GATTTGCATG GATGAGGATG
5651	GGAATGAGAA GAGGCCCGGG GACGTCTGGA CCTTGCCAGA CCAGTGCCAC
5701	ACCGTGACTT GCCAGCCAGA TGGCCAGACC TTGCTGAAGA GTCATCGGGT
5751	CAACTGTGAC CGGGGGCTGA GGCCTTCGTG CCCTAACAGC CAGTCCCCTG
5801	TTAAAGTGGA AGAGACCTGT GGCTGCCGCT GGACCTGCCC CTGYGTGTGC
5851	ACAGGCAGCT CCACTCGGCA CATCGTGACC TTTGATGGGC AGAATTTCAA
5901	GCTGACTGGC AGCTGTTCTT ATGTCCTATT TCAAAACAAG GAGCAGGACC
5951	TGGAGGTGAT TCTCCATAAT GGTGCCTGCA GCCCTGGAGC AAGGCAGGGC
6001	TGCATGAAAT CCATCGAGGT GAAGCACAGT GCCCTCTCCG TCGAGSTGCA
6051	CAGTGACATG GAGGTGACGG TGAATGGGAG ACTGGTCTCT GTTCTTACG
6101	TGGGTGGGAA CATGGAAGTC AACGTTTATG GTGCCATCAT GCATGAGGTC
6151	AGATTCAATC ACCTTGGTCA CATCTTCACA TTAACCTCCAC AAAACAATGA
6201	GTTCCAAGT GAGCTCAGCC CCAAGACTTT TGCTTCAAAG ACGTATGGTC
6251	TGTGTGGGAT CTGTGATGAG AACGGAGCCA ATGACTTCAT GCTGAGGGAT
6301	GGCACAGTCA CCACAGACTG GAAAACACTT GTTCAGGAAT GGAATGTGCA
6351	GCGGCCAGGG CAGACGTGCC AGCCCATCCT GGAGGAGCAG TGTCTTGTC
6401	CCGACAGCTC CCACTGCCAG GTCCTCCTCT TACCACTGTT TGCTGAATGC
6451	CACAAGGTCC TGGCTCCAGC CACATTCTAT GCCATCTGCC AGCAGGACAG
6501	TTGCCACCAG GAGCAAGTGT GTGAGGTGAT CGCCTCTTAT GCCACCTCT
6551	GTCGGACCAA CGGGGTCTGC GTTGACTGGA GGACACCTGA TTTCTGTGCT
6601	ATGTCATGCC CACCATCTCT GGTCTACAAC CACTGTGAGC ATGGCTGTCC
6651	CCGGCACTGT GATGGCAACG TGAGCTCCTG TGGGGACCAT CCCTCCGAAG
6701	GCTGTTTCTG CCCTCCAGAT AAAGTCATGT TGGAAGGCAG CTGTGTCCCT
6751	GAAGAGGCCT GCACTCAGTG CATTGGTGAG GATGGAGTCC AGCACCAGTT
6801	CCTGGAAGCC TGGGTCCCGG ACCACCAGCC CTGTCAGATC TGCACATGCC
6851	TCAGCGGGCG GAAGGTCAAC TGCACAACGC AGCCCTGCCC CACGGCCAAA
6901	GCTCCCACGT GTGGCCTGTG TGAAGTAGCC CGCCTCCGCC AGAATGCAGA

. Послідовності ФВ

6951	CCAGTGCTGC CCCGAGTATG AGTGTGTGTG TGACCCAGTG AGCTGTGACC
7001	TGCCCCCAGT GCCTCACTGT GAACGTGGCC TCCAGCCCAC ACTGACCAAC
7051	CCTGGCGAGT GCAGACCCAA CTTACCTGC GCCTGCAGGA AGGAGGAGTG
7101	CAAAGAGTG TCCCCACCCT CCTGCCCCC GCACCGTTTG CCCACCCTTC
7151	GGAAGACCCA GTGCTGTGAT GAGTATGAGT GTGCCTGCAA CTGTGTCAAC
7201	TCCACAGTGA GCTGTCCCCT TGGGTACTTG GCCTCAACCG CCACCAATGA
7251	CTGTGGCTGT ACCACAACCA CCTGCCTTCC CGACAAGGTG TGTGTCCACC
7301	GAAGCACCAT CTACCCTGTG GGCCAGTTCT GGGAGGAGGG CTGCGATGTG
7351	TGCACCTGCA CCGACATGGA GGATGCCGTG ATGGGCCTCC GCGTGGCCCA
7401	GTGCTCCCAG AAGCCCTGTG AGGACAGCTG TCGGTCGGGC TTCACCTACG
7451	TTCTGCATGA AGGCGAGTGC TGTGGAAGGT GCCTGCCATC TGCCTGTGAG
7501	GTGGTGA CTG GCTCACCGCG GGGGGA CTCC CAGTCTTCCT GGAAGAGTGT
7551	CGGCTCCCAG TGGGCCTCCC CGGAGAACCC CTGCCTCATC AATGAGTGTG
7601	TCCGAGTGAA GGAGGAGGTC TTTATACAAC AAAGGAACGT CTCCTGCCCC
7651	CAGCTGGAGG TCCCTGTCTG CCCCTCGGGC TTTCAGCTGA GCTGTAAGAC
7701	CTCAGCGTGC TGCCCAAGCT GTCGCTGTGA GCGCATGGAG GCCTGCATGC
7751	TCAATGGCAC TGTCATTGGG CCCGGGAAGA CTGTGATGAT CGATGTGTGC
7801	ACGACCTGCC GCTGCATGGT GCAGGTGGGG GTCATCTCTG GATTCAAGCT
7851	GGAGTGCAGG AAGACCACCT GCAACCCCTG CCCCCTGGGT TACAAGGAAG
7901	AAAATAACAC AGGTGAATGT TGTGGGAGAT GTTTGCCTAC GGCTTGCACC
7951	ATTCAGCTAA GAGGAGGACA GATCATGACA CTGAAGCGTG ATGAGACGCT
8001	CCAGGATGGC TGTGATACTC ACTTCTGCAA GGTCAATGAG AGAGGAGAGT
8051	ACTTCTGGGA GAAGAGGGTC ACAGGCTGCC CACCCTTTGA TGAACACAAG
8101	TGTCTTGCTG AGGGAGGTAA AATTATGAAA ATTCCAGGCA CCTGCTGTGA
8151	CACATGTGAG GAGCCTGAGT GCAACGACAT CACTGCCAGG CTGCAGTATG
8201	TCAAGGTGGG AAGCTGTAAG TCTGAAGTAG AGGTGGATAT CCACTACTGC
8251	CAGGGCAAAT GTGCCAGCAA AGCCATGTAC TCCATTGACA TCAACGATGT
8301	GCAGGACCAG TGCTCCTGCT GCTCTCCGAC ACGGACGGAG CCCATGCAGG

. Послідовності ФВ

	8351 TGGCCCTGCA CTGCACCAAT GGCTCTGTTG TGTACCATGA GGTTCTCAAT 8401 GCCATGGAGT GCAAATGCTC CCCCAGGAAG TGCAGCAAGT GA
--	---

[0129] В даному контексті білок ФВ може бути фрагментом ФВ, що містить домен D' та домен D3 з ФВ, в якому фрагмент ФВ зв'язується з фактором VIII (FVIII) та інгібує зв'язування ендогенного ФВ (повнорозмірного ФВ) з FVIII. Фрагмент ФВ, що містить домен D' та домен D3 може додатково містити домен ФВ, вибраний з групи, що складається з домену A1, домену A2, домену A3, домену D1, домену D2, домену D4, домену B1, домену B2, домену B3, домену C1, домену C2, домену CK, одного або декількох їх фрагментів та будь-яких їх поєднань. В одному варіанті реалізації винаходу фрагмент ФВ містить, складається або по суті складається з: (1) доменів D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (2) доменів D1, D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (3) доменів D2, D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (4) доменів D1, D2, D' та D3 ФВ або їх фрагментів; (5) доменів D1, D2, D', D3 та A1 ФВ або їх фрагментів. Фрагмент ФВ, що описаний в цьому документі, не містить сайту зв'язування з рецептором кліренсу ФВ. В іншому варіанті реалізації винаходу фрагмент ФВ, що описаний в даному документі, не є амінокислотами 764-1274 з SEQ ID NO: 21. Фрагмент ФВ за даним винаходом може включати в себе будь-які інші послідовності, пов'язані з або злиті з фрагментом ФВ. Наприклад, фрагмент ФВ, описаний в даному документі, може додатково містити сигнальний пептид.

[0130] В одному варіанті реалізації винаходу фрагмент ФВ, що містить домен D' та домен D3, зв'язується або з'єднується з білком FVIII. Зв'язуючись або з'єднуючись з білком FVIII, фрагмент ФВ за даним винаходом захищає FVIII від розщеплення протеазою та активації FVIII, стабілізує важкий ланцюг та легкий ланцюг FVIII та запобігає кліренсу FVIII фагоцитарними рецепторами. В іншому варіанті реалізації винаходу фрагмент ФВ зв'язується або з'єднується з білком FVIII та блокує або запобігає зв'язуванню білка FVIII з фосфоліпідом та активованим протеїном C. Шляхом запобігання або інгібування зв'язування білка FVIII з ендогенним повнорозмірним ФВ, фрагмент ФВ за даним винаходом знижує кліренс FVIII рецепторами кліренсу ФВ, таким чином, подовжується період напіввиведення химерного білка. Таким чином, збільшення періоду напіввиведення химерного білка обумовлюється зв'язуванням або з'єднанням з фрагментом ФВ, з відсутнім сайтом зв'язування рецептора кліренсу ФВ, з білком FVIII та екрануванням або захистом білка FVIII фрагментом ФВ від ендогенних ФВ, що містять сайт зв'язування рецептора кліренсу ФВ. Завдяки зв'язуванню або захисту білка FVIII фрагментом ФВ може також забезпечуватися рециркуляція білка FVIII. За рахунок виключення сайтів зв'язування рецепторів кліренсу ФВ, що містяться в молекулі повнорозмірного ФВ, гетеродимери FVIII/ФВ за даним винаходом захищені від кліренсу ФВ з подальшим збільшенням періоду напіввиведення FVIII.

[0131] В одному варіанті реалізації винаходу білок ФВ, придатний для використання за даним винаходом, містить домен D' та домен D3 з ФВ, причому домен D' щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичний амінокислотам 764-866 з SEQ ID NO: 21, причому білок ФВ запобігає або пригнічує зв'язування ендогенного ФВ з FVIII. В іншому варіанті реалізації винаходу білок ФВ містить домен D' та домен D3 з ФВ, причому домен D3 щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичний амінокислотам 867-1240 з SEQ ID NO: 21, причому білок ФВ запобігає або пригнічує зв'язування ендогенного ФВ з FVIII. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ, описаний в даному документі, по суті складається або складається з домену D' та домена D3 ФВ, які щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичні амінокислотам 764-1240 SEQ ID NO: 21, причому білок ФВ запобігає або пригнічує зв'язування ендогенного ФВ з FVIII. В інших варіантах реалізації винаходу білок ФВ містить, по суті складається або складається з доменів D1, D2, D' та D3, які щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичні амінокислотам 23-1240 з SEQ ID NO: 21, причому білок ФВ запобігає або пригнічує зв'язування ендогенного ФВ з FVIII. У ще одних варіантах реалізації винаходу білок ФВ додатково містить сигнальний пептид, функціонально пов'язаний з ним.

[0132] У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ, придатний для використання за даним винаходом, по суті складається або складається з (1) домена D'D3, домена D1D'D3,

домена D2D'D3 або домена D1D2D'D3 та (2) додаткової послідовності ФВ, розміром до близько 10 амінокислот (наприклад, будь-які послідовності від амінокислот 764-1240 з SEQ ID NO: 21, до амінокислот 764-1250 з SEQ ID NO: 21), до близько 15 амінокислот (наприклад, будь-які послідовності від амінокислот 764-1240 з SEQ ID NO: 21 до амінокислот 764-1255 з SEQ ID NO: 21), до близько 20 амінокислот (наприклад, будь-які послідовності від амінокислот 764-1240 з SEQ ID NO: 21 до амінокислот 764-1260 з SEQ ID NO: 21), до близько 25 амінокислот (наприклад, будь-які послідовності від амінокислот 764-1240 з SEQ ID NO: 21 до амінокислот 764-1265 з SEQ ID NO: 21) або до близько 30 амінокислот (наприклад, будь-які послідовності від амінокислот 764-1240 з SEQ ID NO: 21) У конкретному варіанті реалізації винаходу білок ФВ, що містить або по суті складається з домена D' та домена D3, не є ні амінокислотами 764-1274 з SEQ ID NO: 21 ні повнорозмірним зрілим ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу домен D1D2 експресується в транс положенні з доменом D'D3. У деяких варіантах реалізації винаходу домен D1D2 експресується в цис положенні з доменом D'D3.

[0133] У інших варіантах реалізації винаходу ФВ білок, що містить домени D'D3, пов'язані з доменами D1D2, додатково містить внутрішньоклітинний сайт розщеплювання, наприклад, (сайт розщеплювання PACE (фурином) або PC5), який дозволяє розщеплювання доменів D1D2 від доменів D'D3 при експресії. Необмежуючі приклади внутрішньоклітинних сайтів розщеплювання описані в інших місцях в даному документі.

[0134] У ще одних варіантах реалізації винаходу білок ФВ містить домен D' та домен D3, але не містить амінокислотної послідовності, вибраної з групи, що складається з (1) амінокислот 1241-2813, що відповідають SEQ ID NO: 21, (2) амінокислот 1270-2813, що відповідають SEQ ID NO: 21, (3) амінокислот 1271-2813, що відповідають SEQ ID NO: 21, (4) амінокислот 1272-2813, що відповідають SEQ ID NO: 21, (5) амінокислот 1273-2813, що відповідають SEQ ID NO: 21, (6) амінокислот 1274-2813, що відповідають SEQ ID NO: 21 та будь-яких їх комбінацій.

[0135] У ще одних варіантах реалізації винаходу білок ФВ за даним винаходом містить, по суті складається або складається з амінокислотної послідовності, що відповідає домену D', домену D3 та домену A1, причому амінокислотна послідовність щонайменше на 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % є ідентичною амінокислотам 764-1479 з SEQ ID NO: 21, причому білок ФВ запобігає або пригнічує зв'язування ендогенного ФВ з FVIII. У конкретному варіанті реалізації винаходу білок ФВ не є амінокислотами 764-1274 з SEQ ID NO: 21.

[0136] У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ за даним винаходом включає домен D' та домен D3, але не включає щонайменше один домен ФВ, вибраний з групи, що складається з (1) домена A1, (2) домена A2, (3) домена A3, (4) домена D4, (5) домена B1, (6) домена B2, (7) домена B3, (8) домена C1, (9) домена C2, (10) домена CK, (11) домена CK та домена C2, (12) домена CK, домена C2 та домена C1, (13) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, (14) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, домена B2, (15) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, домена B2, та домена B1, (16) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, домена B2, домена B1 та домена D4, (17) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, домена B2, домена B1, домена D4 та домена A3, (18) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, домена B2, домена B1, домена D4, домена A3 та домена A2, (19) домена CK, домена C2, домена C1, домена B3, домена B2, домена B1, домена D4, домена A3, домена A2 та домена A1, та (20) будь-які їх комбінації.

[0137] У ще одних варіантах реалізації винаходу білок ФВ містить D'D3 домени та один або більше доменів або модулів. Приклади таких доменів або модулів включають в себе, але не обмежуються ними, домени та модулі, описані в Zhou et al., Blood опубліковано онлайн 6 квітня 2012 року: DOI 10.1182/blood-2012-01-405134, повний зміст якої включено в даний документ за допомогою посилання. Наприклад, білок ФВ може містити домен D'D3 та один або більше доменів або модулів, вибраних з групи, що складається з домена A1, домена A2, домена A3, модуля D4N, модуля VWD4, модуля C8-4, модуля TIL-4, модуля C1, модуля C2, модуля C3, модуля C4, модуля C5, модуля C5, модуля C6 та будь-яких їх поєднань.

[0138] У ще одних варіантах реалізації винаходу білок ФВ зв'язаний з гетерологічним фрагментом, причому гетерологічний фрагмент приєднаний до N-кінця або C-кінця білка ФВ або вбудований безпосередньо нижче однієї або більше амінокислот (наприклад, один або більше сайтів вбудовування XTEN) в білку ФВ. Наприклад, сайти вбудовування для гетерологічного фрагмента в білок ФВ можуть знаходитися в домені D', домені D3 або обох доменах. Гетерологічний фрагмент може подовжувати період напіввиведення.

[0139] У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ, придатний для використання за даним винаходом, утворює мультимер, наприклад, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер або мультимер вищого порядку. В інших варіантах реалізації винаходу білок

ФВ являє собою мономер, що містить тільки один білок ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ за даним винаходом може мати одну або більше амінокислотних заміни, делецій, вставок або модифікацій. В одному варіанті реалізації винаходу білок ФВ може включати амінокислотні заміни, делеції, вставки або модифікації таким чином, що білок ФВ втрачає здатність утворювати дисульфідний зв'язок або утворювати димер або мультимер. В іншому варіанті реалізації винаходу амінокислотна заміна знаходиться в межах домена D' та домена D3. У конкретному варіанті реалізації винаходу білок ФВ, придатний для використання за даним винаходом, містить щонайменше одну амінокислотну заміну в позиції, що відповідає залишку 1099, залишку 1142 або обом залишкам 1099 та 1142 послідовності SEQ ID NO: 21. Щонайменше однією амінокислотою заміною можуть бути будь-які амінокислоти, які не зустрічаються в природних умовах у ФВ дикого типу. Наприклад, амінокислотою заміною може бути будь-яка амінокислота, відмінна від цистеїну, наприклад, ізолейцин, аланін, лейцин, аспарагін, лізин, аспарагінова кислота, метіонін, фенілаланін, глутамінова кислота, треонін, глутамін, триптофан, гліцин, валін, пролін, серин, тирозин, аргінін або гістидин. В іншому прикладі амінокислотна заміна має одну або більше амінокислот, які запобігають або інгібують формування мультимерів у білків ФВ.

[0140] У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ, придатний для використання за даним винаходом, може бути додатково модифікований з метою поліпшення його взаємодії з FVIII, наприклад, щоб підвищити афінність зв'язування з FVIII. В якості не обмежуючого прикладу, білок ФВ містить залишок серину в положенні, що відповідає амінокислоті 764 з SEQ ID NO: 21 та залишок лізину в положенні, що відповідає амінокислоті 773 з SEQ ID NO: 21. Залишки 764 та/або 773 можуть сприяти афінності зв'язування білків ФВ з FVIII. В інших варіантах реалізації винаходу білки ФВ, придатні для використання за даним винаходом, можуть мати інші модифікації, наприклад, білок може бути ПЕГільований, глікозильований, ГЕКільований або полісиалильований.

II. В. Послідовності XTEN

[0141] У даному контексті "послідовність XTEN" означає подовжені поліпептиди з послідовностями неприродного походження, що не повторюються, які в основному складаються з малих гідрофільних амінокислот з послідовністю, що має низький рівень або що зовсім не має вторинної або третинної структури у фізіологічних умовах. В якості партнера химерного білка послідовності XTEN можуть слугувати носієм, надаючи певні бажані фармакокінетичні, фізико-хімічні та фармацевтичні властивості при з'єднанні з білком ФВ або послідовністю FVIII за даним винаходом для створення химерного білка. Такі бажані властивості включають в себе, але не обмежуються ними, поліпшені фармакокінетичні параметри та характеристики розчинності. В даному контексті термін "XTEN" спеціально виключає антитіла та фрагменти антитіла, такі як одноланцюгові антитіла або фрагменти Fc легкого ланцюга або важкого ланцюга.

[0142] Даний винахід відноситься до більш короткої послідовності XTEN, яка забезпечує поліпшені властивості, що стосуються збільшення періоду напіввиведення, в порівнянні з більш довгою послідовністю XTEN, коли послідовність XTEN злита з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною. Відтак, послідовність XTEN, що є зливою з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною, має довжину менше 288 амінокислот, тобто коротше 288 амінокислот. В одному варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN, що є зливою з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною, складається з амінокислотної послідовності, що має довжину 12-287 амінокислот. В іншому варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN, що є зливою з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною, містить щонайменше близько 36 амінокислот, щонайменше близько 42 амінокислоти, щонайменше близько 72 амінокислоти або щонайменше близько 144 амінокислоти, але менше ніж 288 амінокислот. В інших варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN, що є зливою з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною, вибирається з AE36, AG36, AE42, AG42, AE72, AG72, AE144 або AG144. В одному варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN, що є зливою з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною, є амінокислотою послідовністю, ідентичною щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % послідовностям SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 або SEQ ID NO: 14, в яких химерний білок проявляє покращений період напіввиведення в порівнянні з химерним білком без послідовності XTEN.

[0143] Химерний білок за даним винаходом може також містити додаткову (другу, третю або більше) послідовність XTEN. Додаткова послідовність XTEN може також бути злита з білком FVIII або з першою константною областю ІГ або її частиною. Додаткові послідовності XTEN можуть мати будь-яку довжину. Наприклад, додаткова послідовність XTEN, що є зливою з

білком FVIII або першою константною областю ІГ, є пептидом або поліпептидом, що має приблизну кількість амінокислотних залишків понад близько 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800 або 2000. У деяких варіантах реалізації винаходу додаткова послідовність

5 ХТЕН є пептидом або поліпептидом з приблизним числом амінокислотних залишків від більше близько 20 до близько 3000 амінокислотних залишків, від більше близько 30 до близько 2500 залишків, від більше близько 40 до близько 2000 залишків, від більше близько 50 до близько 1500 залишків, від більше близько 60 до близько 1000 залишків, від більше близько 70 до близько 900 залишків, від більше близько 80 до близько 800 залишків, від більше близько 90 до

10 близько 700 залишків, від більше близько 100 до близько 600 залишків, від більше близько 110 до близько 500 залишків або від більше близько 120 до близько 400 залишків.

[0144] Послідовності ХТЕН (тобто послідовності ХТЕН, що є злиною з білком ФВ та/або другою константною областю ІГ або її частиною, або послідовності ХТЕН, що є злиною з білком FVIII та/або першою константною областю ІГ або її частиною, або вбудована в один або більше сайт вбудовування в білку FVIII), можуть містити один або більше мотивів послідовності від 9 до 14 амінокислотних залишків або амінокислотну послідовність, ідентичну щонайменше на 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % мотиву послідовності, причому мотив включає, по суті складається або складається з 4-6 видів амінокислот, вибраних з групи, що складається з гліцину (G), аланіну (A), серину (S), треоніну (T), глутамату (E) та проліну (P).

20 Див. США 2010-0239554 А1.

[0145] У деяких варіантах реалізації винаходу послідовності ХТЕН містить мотиви, що не перекриваються, послідовності, в яких щонайменше близько 80 % або щонайменше близько 85 %, або щонайменше близько 90 %, або щонайменше близько 91 %, або щонайменше близько 92 %, або щонайменше близько 93 %, або щонайменше близько 94 %, або

25 щонайменше близько 95 %, або щонайменше близько 96 %, або щонайменше близько 97 %, або щонайменше близько 98 % або щонайменше близько 99 %, або близько 100 % послідовності складається з безлічі одиниць послідовностей, що не перекриваються, вибраних з родини з одним мотивом з таблиці 2А, що дає в результаті послідовність сімейства. В даному контексті термін "родина" означає, що ХТЕН має мотиви, обрані тільки з однієї категорії мотивів з таблиці 2А; тобто, AD, AE, AF, AG, AM, AQ, BC або BD ХТЕН, і що будь-які інші амінокислоти в ХТЕН не з сімейства мотивів вибиралися для досягнення необхідної властивості, наприклад, щоб забезпечити включення сайту рестрикції за допомогою кодуєчих нуклеотидів, включення послідовності для розщеплення або для досягнення більш ефективного зв'язку з FVIII або ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу родин ХТЕН, послідовності ХТЕН включає безліч одиниць

30 мотивів послідовності, що не перекриваються, з родини мотивів AD, або родини мотивів AE, або родини мотивів AF, або родини мотивів AG, або родини мотивів AM, або родини мотивів AQ, або родини мотивів BC, або родини мотивів BD, причому обрана ХТЕН проявляє діапазон гомології, описаний вище. В інших варіантах реалізації винаходу ХТЕН включає безліч одиниць мотивів послідовностей з двох або більш родин мотивів з таблиці 2А. Ці послідовності можуть

40 бути обрані для досягнення бажаних фізичних/хімічних властивостей, в тому числі таких властивостей, як сумарний заряд, гідрофільність, відсутність вторинної структури або відсутність повторюваності, які надаються у відповідності з амінокислотним складом мотивів, який більш детально описаний нижче. У варіантах реалізації винаходу, описаних вище в цьому параграфі, мотиви, впроваджені в ХТЕН, можуть бути обрані та зібрані з використанням

45 описаних в даному документі способів для досягнення розміру ХТЕН від близько 36 до близько 3000 амінокислотних залишків.

Таблиця 2А

Мотиви послідовності ХТЕН з
12 амінокислот та родини мотивів

Родина мотиву*	МОТИВ ПОСЛІДОВНОСТІ
AD	GESPGGSSGSES (SEQ ID NO: 24)
AD	GSEGSSGPGESS (SEQ ID NO: 25)
AD	GSSESGSSEGGP (SEQ ID NO: 26)
AD	GSGGEPSESGSS (SEQ ID NO: 27)
AE, AM	GSPAGSPTSTEE (SEQ ID NO: 28)
AE, AM, AQ	GSEPATSGSETP (SEQ ID NO: 29)
AE, AM, AQ	GTSESATPESGP (SEQ ID NO: 30)

Таблиця 2А

Мотиви послідовності XTEN з
12 амінокислот та родини мотивів

Родина мотиву*	МОТИВ ПОСЛІДОВНОСТІ
AE, AM, AQ	GTSTEPSEGSAP (SEQ ID NO: 31)
AF, AM	GSTSESPSGTAP (SEQ ID NO: 32)
AF, AM	GTSTPESGSASP (SEQ ID NO: 33)
AF, AM	GTSPSGESSTAP (SEQ ID NO: 34)
AF, AM	GSTSSTAESPGP (SEQ ID NO: 35)
AG, AM	GTPGSGTASSSP (SEQ ID NO: 36)
AG, AM	GSSTPSGATGSP (SEQ ID NO: 37)
AG, AM	GSSPSASTGTGP (SEQ ID NO: 38)
AG, AM	GASPGTSSTGSP (SEQ ID NO: 39)
AQ	GEPAGSPTSTSE (SEQ ID NO: 40)
AQ	GTGEPSSTPASE (SEQ ID NO: 41)
AQ	GSGPSTESAPTE (SEQ ID NO: 42)
AQ	GSETPSGPSETA (SEQ ID NO: 43)
AQ	GPSETSTSEPGA (SEQ ID NO: 44)
AQ	GSPSEPTEGTSA (SEQ ID NO: 45)
BC	GSGASEPTSTEP (SEQ ID NO: 46)
BC	GSEPATSGTEPS (SEQ ID NO: 47)
BC	GTSEPSTSEPGA (SEQ ID NO: 48)
BC	GTSTEPSEPGSA (SEQ ID NO: 49)
BD	GSTAGSETSTEA (SEQ ID NO: 50)
BD	GSETATSGSETA (SEQ ID NO: 51)
BD	GTSESATSESGA (SEQ ID NO: 52)
BD	GTSTEASEGSAS (SEQ ID NO: 53)

- Позначає окремі послідовності мотивів, які, при застосуванні спільно з різними перестановками, дають "послідовність родини"

[0146] У деяких варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN, що використовується в даному винаході щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентична послідовності, вибраної з групи, що складається з AE42, AG42, AE48, AM48, AE72, AG72, AE108, AG108, AE144, AF144, AG144, AE180, AG180, AE216, AG216, AE252, AG252, AE288, AG288, AE324, AG324, AE360, AG360, AE396, AG396, AE432, AG432, AE468, AG468, AE504, AG504, AF504, AE540, AG540, AF540, AD576, AE576, AF576, AG576, AE612, AG612, AE624, AE648, AG648, AG684, AE720, AG720, AE756, AG756, AE792, AG792, AE828, AG828, AD836, AE864, AF864, AG864, AM875, AE912, AM923, AM1318, BC864, BD864, AE948, AE1044, AE1140, AE1236, AE1332, AE1428, AE1524, AE1620, AE1716, AE1812, AE1908, AE2004A, AG948, AG1044, AG1140, AG1236, AG1332, AG1428, AG1524, AG1620, AG1716, AG1812, AG1908 та AG2004. Див. США 2010-0239554 A1.

[0147] В одному варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраної з групи, що складається з AE42 (SEQ ID NO: 9), AE72 (SEQ ID NO: 10), AE144_2A (SEQ ID NO: 55), AE144_3B (SEQ ID NO: 56), AE144_4A (SEQ ID NO: 57), AE144_5A (SEQ ID NO: 58), AE144_6B (SEQ ID NO: 59), AG144_A (SEQ ID NO: 60), AG144_B (SEQ ID NO: 61), AG144_C (SEQ ID NO: 62), AG144_F (SEQ ID NO: 63), AE864 (SEQ ID NO: 15), AE576 (SEQ ID NO: 16), AE288 (SEQ ID NO: 8), AE288_2 (SEQ ID NO: 54), AE144 (SEQ ID NO: 11), AG864 (SEQ ID NO: 17), AG576 (SEQ ID NO: 18), AG288 (SEQ ID NO: 19), AG144 (SEQ ID NO: 14) та будь-якої їх комбінації. В іншому варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN вибрана з групи, що складається з AE42 (SEQ ID NO: 9), AE72 (SEQ ID NO: 10), AE144_2A (SEQ ID NO: 55), AE144_3B (SEQ ID NO: 56), AE144_4A (SEQ ID NO: 57), AE144_5A (SEQ ID NO: 58), AE144_6B (SEQ ID NO: 59), AG144_A (SEQ ID NO: 60), AG144_B (SEQ ID NO: 61), AG144_C (SEQ ID NO: 62), AG144_F (SEQ ID NO: 63), AE864 (SEQ ID NO: 15), AE576 (SEQ ID NO: 16), AE288 (SEQ ID NO: 8), AE288_2 (SEQ ID NO: 54), AE144 (SEQ ID NO: 11), AG864 (SEQ ID NO: 17), AG576 (SEQ

ID NO: 18), AG288 (SEQ ID NO: 19), AG144 (SEQ ID NO: 14) та будь-якої їх комбінації. У конкретному варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN являє собою AE288. Амінокислотні послідовності для певних послідовностей XTEN за даним винаходом наведені в таблиці 2В.

5

Таблиця 2В

Послідовності XTEN

XTEN	Амінокислотна послідовність
AE42 SEQ ID NO: 9	GAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPASS
AE72 SEQ ID NO: 10	GAP TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG TSTEPSEGSA PGASS
AE144 SEQ ID NO:11	GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPS EG SAPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSE SA PESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAP
AE144_2A (SEQ ID NO: 55)	TSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTS TEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPG
AE144_3B (SEQ ID NO: 56)	SPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTS TEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG
AE144_4A (SEQ ID NO: 57)	TSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSP AGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPG
AE144_5A (SEQ ID NO: 58)	TSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTS ESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEG
AE144_6B (SEQ ID NO: 59)	TSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSG SETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSE PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPG
AG144 SEQ ID NO:14	GTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGT SST GSPGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGSS PSA STGTGPGTTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSP
AG144_A (SEQ ID NO: 60)	GASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSPGSSTPS GATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSP GTPGSGTASSSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSP
AG144_B (SEQ ID NO: 61)	GTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPS GATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSP GASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSP
AG144_C (SEQ ID NO: 62)	GTPGSGTASSSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSPSA STGTGPGTTPGSGTASSSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSP GSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSP
AG144_F (SEQ ID NO: 63)	GSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSTPS GATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSP GSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSP
AE288 SEQ ID NO: 8	GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESAT PESG PGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESA TPES GPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSES ATPE SGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTST EPSE GSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP

Послідовності XTEN

XTEN	Амінокислотна послідовність
AE288_2 (SEQ ID NO: 54)	GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPS EGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGS ETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSE SATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAP
AG288 SEQ ID NO:19	PGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTPGS GTASS SPGSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGSSP SASTG TGPSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSS PSAST GTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGS SPSAS TGTGPGASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGS
AE576 SEQ ID NO:16	GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPS EGSA PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGS PTST EEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTE PSEG SAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEP ATSG SETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSP AGSP TSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGT STEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPG SPAG SPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP GSEP ATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTE EGSP AGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AG576 SEQ ID NO:18	PGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGSSTP SGATG SPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPG SGTAS SSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGTP GSGTA SSSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGS STPSG ATGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPG SSTPS GATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSP GASPG TSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSS PGSST PSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATG SPGSS TPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGTPGSGTAS SSPGS STPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGS
AE864	GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPS

Послідовності XTEN

XTEN	Амінокислотна послідовність
SEQ ID NO:15	EGSA PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGS PTST EEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTE PSEG SAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEP ATSG SETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSP AGSP TSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGT STEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPG SPAG SPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP GSEP ATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTE EGSP AGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPES GPGS EPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEG SAPG SPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPT STEE GSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESAT PESG PGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGS APGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AG864 SEQ ID NO:17	GASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGTPGSGTASSSPGSSTPS GATGS PGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTPGS GTASS SPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASP GTSST GSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGSS TPSGA TGSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGT PGSGT ASSSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPG TPGSG TASSSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSP GSSTP SGATGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGS PGSST PSGATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTASS SPGAS PGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGASPGTSSTGSPGTPGSGTAS SSPGS STPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGA TGSPG SSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGTPGSGT ASSSP GSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGASPGT SSTGS PGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGTPGS

Послідовності XTEN

XTEN	Амінокислотна послідовність
	GTASS SPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSP

[0148] У тих варіантах реалізації винаходу, в яких компонент(и) XTEN менш ніж на 100 % складаються з амінокислот 4, 5 або 6 типів, обраних з гліцину (G), аланіну (A), серину (S), треоніну (T), глутамату (E) та проліну (P), або менш як 100 % послідовності складається з мотивів послідовності з таблиці 3 або послідовностей XTEN з таблиць 4 та 13-17, інші амінокислотні залишки в XTEN можуть бути обрані з будь-якої з інших 14 природних L-амінокислот, але переважно з гідрофільних амінокислот, таких, щоб послідовність XTEN містила щонайменше близько 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або щонайменше близько 99 % гідрофільних амінокислот. Амінокислоти XTEN, які не є гліцином (G), аланіном (A), серином (S), треоніном (T), глутаматом (E) та проліном (P) можуть бути розподілені по всій послідовності XTEN, можуть бути розташовані всередині або між мотивами послідовності або можуть бути сконцентровані у вигляді однієї або більше ділянок послідовності XTEN, наприклад, щоб створити лінкер між XTEN та компонентами FVIII або ФВ. У тих випадках, коли компонент XTEN містить амінокислоти, відмінні від гліцину (G), аланіну (A), серину (S), треоніну (T), глутамату (E) та проліну (P), бажано, щоб менше ніж близько 2 % або менше ніж близько 1 % амінокислотних залишків були гідрофобними, так щоб отримані в результаті послідовності в цілому були позбавлені вторинної структури, наприклад, мали не більше 2 % альфа-спіралей або 2 % бета-листів, як визначено способами, описаними в даному документі. Гідрофобні залишки, менш бажані в структурі XTEN, включають триптофан, фенілаланін, тирозин, лейцин, ізолейцин, валін та метіонін. Крім того, можна спроектувати послідовності XTEN таким чином, щоб вони містили менше 5 % або менше 4 %, або менше 3 %, або менше 2 %, або менше 1 % або не містили жодної з наступних амінокислот: цистеїн (щоб уникнути утворення дисульфідів та окислення), метіонін (щоб уникнути окислення), аспарагін та глутамін (щоб уникнути дезамідування). Таким чином, в деяких варіантах реалізації винаходу компонент XTEN, що містить інші амінокислоти на додаток до гліцину (G), аланіну (A), серину (S), треоніну (T), глутамату (E) та проліну (P), має послідовність з менш ніж 5 % залишків, які сприяють утворенню альфа-спіралей та бета-листів, згідно з алгоритмом Чоу-Фасмана, та має щонайменше 90 %, або щонайменше близько 95 %, або більше структур статистичного клубка, згідно з алгоритмом GOR.

[0149] У додаткових варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN, що застосовується в даному винаході, впливає на фізичну чи хімічну властивість, наприклад, фармакокінетику химерного білка за даним винаходом. Послідовність XTEN, що застосовується в даному винаході, може проявляти одну або більше з таких корисних властивостей: конформаційну гнучкість, підвищену розчинність у водному середовищі, високу стійкість до протеаз, низьку імуногенність, низьку спорідненість з рецепторами клітин ссавців та збільшені гідродинамічні (або Стокса) радіуси. У конкретному варіанті реалізації винаходу послідовність XTEN, пов'язана з білком FVIII за даним винаходом, покращує фармакокінетичні властивості, такі як збільшення термінального періоду напіввиведення та збільшення площі під кривою (AUC) таким чином, що химерний білок, описаний в даному документі, залишається in vivo збільшений період часу в порівнянні з диким типом FVIII. У додаткових варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN, що застосовується в даному винаході, покращує фармакокінетичні властивості, такі як збільшення термінального періоду напіввиведення або збільшення площі під кривою (AUC) таким чином, що білок FVIII залишається in vivo збільшений період часу в порівнянні з диким типом FVIII.

[0150] Один варіант реалізації за даним винаходом є злитим білком FVIII/ФВ, що містить частину FVIII, зливу з фрагментом Fc, та частину ФВ, зливу з Fc фрагментом, в якому послідовність XTEN (наприклад, AE288) вставляється в частину FVIII, та в якому послідовність XTEN містить менше 288 амінокислот (наприклад, AE144) вставляється між частиною ФВ та фрагментом Fc. Як описано в прикладах, вставка XTEN, що має менше 288 амінокислот, між частиною ФВ та частиною Fc має більший вплив на фармакокінетику химерного білка, ніж вставка XTEN, що має 288 амінокислот, між частиною ФВ та частиною Fc. Наприклад, вставка послідовності XTEN, що має менше 288 амінокислот, між ділянкою ФВ та фрагментом Fc у злитому білку FVIII/ФВ може збільшити кінцевий період напіввиведення химерного білка в

порівнянні з ХТЕН, що має 288 амінокислот. У деяких варіантах реалізації винаходу кінцевий період напіввиведення збільшується щонайменше на близько 5 %, щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 15 %, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 25 %, або щонайменше, на близько 30 %, в порівнянні зі вставкою послідовності ХТЕН, що має 288 амінокислот. В одному конкретному варіанті реалізації винаходу кінцевий період напіввиведення збільшується щонайменше на близько 35 %, в порівнянні зі вставкою ХТЕН, що має 288 амінокислот. Вставка послідовності ХТЕН, що має менше 288 амінокислот, може також збільшити значення AUC химерного білка. У деяких варіантах реалізації винаходу значення AUC збільшується щонайменше на близько 50 %, щонайменше на близько 100 %, або щонайменше на близько 200 % у порівнянні зі вставкою ХТЕН, що має 288 амінокислот. У конкретному варіанті реалізації винаходу значення AUC збільшується приблизно в 2 рази. Вставка послідовності ХТЕН, що має менше 288 амінокислот, може також зменшити кліренс химерного білка. Наприклад, кліренс може бути зменшений щонайменше на близько 5 %, щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 15 %, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 25 %, або щонайменше, на близько 30 %, в порівнянні зі вставкою послідовності ХТЕН, що має 288 амінокислот. Вставка послідовності ХТЕН, що має менше 288 амінокислот, може збільшити середній час утримання препарату (MRT) та/або зменшити уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss) по відношенню до вставки ХТЕН, що має 288 амінокислот.

[0151] Різноманітні способи та аналізи можуть бути використані для визначення фізичних/хімічних властивостей білків, що містять послідовність ХТЕН. Такі способи включають, але не обмежуються ними, аналітичне центрифугування, ЕПР, іонообмінну ВЕРХ, ексклюзійну ВЕРХ, обернено-фазову ВЕРХ, розсіювання світла, капілярний електрофорез, круговий дихроїзм, диференціальну скануючу калориметрію, флуоресценцію, іонообмінну ВЕРХ, ексклюзійну ВЕРХ, ІЧ, ЯМР, раман-спектроскопію, рефрактометрію та УФ/видиму спектроскопію. Додаткові способи описані в Amau et al., *Prot Expr and Purif* 48, 1-13 (2006 рік).

[0152] Додаткові приклади послідовностей ХТЕН, які можуть бути використані відповідно до даного винаходу, та розкриті в патентних публікаціях США № 2010/0239554 A1, 2010/0323956 A1, 2011/0046060 A1, 2011/0046061 A1, 2011/0077199 A1 або 2011/0172146 A1, або міжнародних патентних публікаціях № WO 2010091122 A1, WO 2010144502 A2, WO 2010144508 A1, WO 2011028228 A1, WO 2011028229 A1, WO 2011028344 A2 або WO 20130122617 A1.

II.C. Білок фактора VIII (FVIII)

[0153] В даному контексті "білок FVIII" означає функціональний поліпептид FVIII в його нормальної ролі в процесі коагуляції, якщо не вказано інше. Термін білок FVIII включає функціональний фрагмент, варіант, аналог або його похідне, яке зберігає функцію повнорозмірного фактора VIII дикого типу в каскаді реакцій коагуляції. "Білок FVIII" взаємозамінно використовується з поліпептидом (або білком) FVIII або FVIII. Приклади функцій FVIII включають, але не обмежуються ними, здатність активувати коагуляцію, здатність виступати в якості кофактора для фактора IX, або здатність утворювати теназний комплекс з фактором IX в присутності Ca^{2+} та фосфоліпідів, які потім перетворюють фактор X в активовану форму Xa . Білок FVIII може бути людський, свинячий, собачий, щурячий або мишачий білок FVIII. Крім того, порівняння людського FVIII з FVIII інших видів виявило наявність консервативних залишків, які можуть бути необхідними для виконання функції (Cameron et al., *Thromb. Haemost.* 79:317-22 (1998 рік); США 6,251,632).

[0154] Для оцінки функції системи згортання крові є ряд тестів: визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), хромогенний аналіз, ротаційна тромбоеластометрія, визначення протромбінового часу (ПТЧ) (використовується також для визначення МНВ), визначення фібриногену (часто методом Клауса), визначення кількості тромбоцитів, визначення тромбоцитарної функції (часто за допомогою PFA-100), визначення тромбінового часу, визначення часу кровотечі, змішаний аналіз (чи виправляється відхилення від норми, якщо плазму пацієнта змішати з нормальною плазмою), визначення фактора згортання крові, визначення антифосфоліпідних антитіл, визначення D-димерів, генетичні тести (наприклад, фактор V Лейдена, протромбінова мутація G20210A) визначення часу розведеної отрути гадюки Рассела (dRVVT), різні функціональні тести тромбоцитів, тромбоеластографія (ТЕГ або Sonoclot), тромбоеластометрія (ТЕМ[®], наприклад, ROTEM[®]) або визначення часу лізису еуглобуліну (ELT)

[0155] Тест АЧТЧ є показником ефективності вимірювання ефективності як "внутрішніх" (також відомий як внутрішній шлях активації згортання крові) так та загальних каскадів коагуляції. Цей тест зазвичай використовується для вимірювання коагулюючої активності комерційно доступних рекомбінантних факторів згортання крові, наприклад, FVIII або FIX. Він

використовується в поєднанні з тестом на визначення протромбінового часу (ПТЧ), який вимірює зовнішній шлях активації згортання крові.

[0156] Ротаційна тромбоеластометрія надає інформацію про всю кінетику гемостазу: час згортання крові, утворення згустків, стабільність згустків та лізис. Різноманітні параметри тромбоеластометрії залежать від активності плазматичної системи згортання, функції тромбоцитів, фібринолізу або багатьох факторів, які впливають на ці взаємодії. Цей аналіз може надати повне уявлення про вторинний гемостаз.

[0157] Поліпептид FVIII та послідовності полінуклеотидів є відомими, як і багато інших функціональних фрагментів, мутантів та їх модифікованих варіантів. Приклади послідовностей людського FVIII (повнорозмірні) наведені нижче.

Таблиця 3

. Амінокислотна послідовність повнорозмірного фактора VIII

(Повнорозмірний FVIII (сигнальний пептид FVIII підкреслений; FVIII важкого ланцюга двічі підкреслений;

Домен В виділений курсивом; і FVIII легкого ланцюга представлений у вигляді звичайного тексту)

Сигнальний пептид: SEQ ID NO: 64)
MQIELSTCFFLCLLRFCS

Зрілий фактор VIII (SEQ ID NO: 65)*

ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRPVPSFPFNTSVVYKKTFLVEFTDHLFNIAPRPP
WMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGG
HTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVE
DEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVH
SIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLR
MKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNPSFQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLPD
DRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDITLLIFKNQASRP
YNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSSFVNMER
DLASGLIGPLLCYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQA
SNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTFPFSGETVF
MSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPR SFSQNS
RHPSTRQKQFNATTIPENDIEKTDPWFAHRTMPMKIQNVSSDLLMLLRQSPTPHGLSLSDLQEAQYE
TFSDDPSPGAIDSNNSLSEMTHFRPQLHHSGDMVFTPEGLQLRLNEKLGTAAATELKKLDFKVSSTS
NNLISTIPSDNLAAGTDNTSSLGPPSPMPVHYDSQLDITLFGKKSSPLTESGGPLSLSEENNSKLLS
LMNSQESSWGKNVSSTESGRLFKGKRAHGPALLTKDNALFKVSISLLKTNKTSNNSATNRKTHIDGPS
LLIENSPSVWQNILESDTEFKKVTPLIHDRMLMDKNATALRLNHMSNKTSSKNMEMVQKKEGPIPP
DAQNPDMSSFFKMLFLPESARWIQRTHGKNSLNSGQGPSPKQLVSLGPEKSVEGQNFLSEKNKVVG
KGEFTKDVGLKEMVFPSSRNFLTLNLDNLHENNTHNQEKKIQEEIEKKETLIQENVLPQIHTVTGKN
FMKNLFLSTRQNVESYDGAYAPVLQDFRSLNDSTNRKKHTAHFSKKGEEENLEGLGNQTKQIVE
KYACTTRISPNTSQQNFVTQRSKRALQFRLPLEETELEKRIIVDDTSTQWSKNMKHLTPSTLTQIDYN
EKEKGAITQSPLSDCLTRSHSIPQANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLTRVLFQDNSSHLPAASYRKKDSGV
QESSHFLQGAKNNLSLAILTLEMTGDQREVGLGTSATNSVTYKKVENTVLPKPDLPKTSGLKVELLP
KVHIYQKDLFPTETSNGSPGHLDLVEGSLLQGTGAIKWNEANRPGKVPFLRVATESSAKTPSKLLDP
LAWDNHYGTQIPKEEWKSQEKSPKTAFAKKKDTILSLNACESNHAIAAINEGQNKPEIEVTWAKQGR
ERLCSQNPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIA
AVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVE
DNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKYFWKVQHMHMAPTKDEFDCKA
WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCR
PCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKE
EYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQI
TASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYS
DGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHIFNPPIIARYIRLHPHTHSIRSTLRMELMGCDLNSCS
MPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVT
GVTTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIH
PQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY

Нуклеотидна послідовність, що кодує повнорозмірний FVIII (SEQ ID NO: 66)*

661 ATG CAAATAGAGC TCTCCACCTG
 721 CTTCTTTCTG TGCCTTTTGC GATTCTGCTT TAGTGCCACC AGAAGATACT ACCTGGGTGC
 781 AGTGGAACCTG TCATGGGACT ATATGCAAAG TGATCTCGGT GAGCTGCCTG
 TGGACGCAAG
 841 ATTCCTCCT AGAGTGCCAA AATCTTTTCC ATTCAACACC TCAGTCGTGT AAAAAAGAC
 901 TCTGTTTGTA GAATTCACGG ATCACCTTTT CAACATCGCT AAGCCAAGGC CACCCTGGAT
 961 GGGTCTGCTA GGTCTACCA TCCAGGCTGA GGTTCATGAT ACAGTGGTCA TTACACTTAA
 1021 GAACATGGCT TCCCATCCTG TCAGTCTTCA TGCTGTTGGT GTATCCTACT GGAAAGCTTC
 1081 TGAGGGAGCT GAATATGATG ATCAGACCAG TCAAAGGGAG AAAGAAGATG
 ATAAAGTCTT
 1141 CCCTGGTGGA AGCCATACAT ATGTCTGGCA GGTCTGAAA GAGAATGGTC
 CAATGGCCTC
 1201 TGACCCACTG TGCCTTACCT ACTCATATCT TTCTCATGTG GACCTGGTAA AAGACTTGAA
 1261 TTCAGGCCTC ATTGGAGCCC TACTAGTATG TAGAGAAGGG AGTCTGGCCA
 AGGAAAAGAC
 1321 ACAGACCTTG CACAAATTTA TACTACTTTT TGCTGTATTT GATGAAGGGA AAAGTTGGCA
 1381 CTCAGAAACA AAGAACTCCT TGATGCAGGA TAGGGATGCT GCATCTGCTC
 GGGCCTGGCC
 1441 TAAATGCAC ACAGTCAATG GTTATGTAAA CAGGTCTCTG CCAGGTCTGA TTGGATGCCA
 1501 CAGGAAATCA GTCTATTGGC ATGTGATTGG AATGGGCACC ACTCCTGAAG
 TGCATCAAT
 1561 ATTCCTCGAA GGTACACAT TTCTTGAGAG GAACCATCGC CAGGCGTCTC
 TGGAATCTC
 1621 GCCAATAACT TTCCTTACTG CTCAAACACT CTTGATGGAC CTTGGACAGT TTCTACTGTT
 1681 TTGTCATATC TCTTCCCACC AACATGATGG CATGGAAGCT TATGTCAAAG TAGACAGCTG
 1741 TCCAGAGGAA CCCCAACTAC GAATGAAAAA TAATGAAGAA GCGGAAGACT
 ATGATGATGA
 1801 TCTTACTGAT TCTGAAATGG ATGTGGTCAG GTTTGATGAT GACAACTCTC CTTCTTTAT
 1861 CCAAATTCGC TCAGTTGCCA AGAAGCATCC TAAACTTTGG GTACATTACA TTGCTGCTGA
 1921 AGAGGAGGAC TGGGACTATG CTCCCTTAGT CCTCGCCCCC GATGACAGAA
 GTTATAAAAG
 1981 TCAATATTTG AACAATGGCC CTCAGCGGAT TGGTAGGAAG TACAAAAAAG TCCGATTTAT
 2041 GGCATACACA GATGAAACCT TTAAGACTCG TGAAGCTATT CAGCATGAAT CAGGAATCTT
 2101 GGGACCTTTA CTTTATGGGG AAGTTGGAGA CACACTGTTG ATTATATTTA AGAATCAAGC
 2161 AAGCAGACCA TATAACATCT ACCCTCACGG AATCACTGAT GTCCGTCCTT TGTATTCAAG
 2221 GAGATTACCA AAAGGTGTAA AACATTTGAA GGATTTTCCA ATTCTGCCAG GAGAAATATT
 2281 CAAATATAAA TGGACAGTGA CTGTAGAAGA TGGGCCAACT AAATCAGATC
 CTCGGTGCCT
 2341 GACCCGCTAT TACTCTAGTT TCGTTAATAT GGAGAGAGAT CTAGCTTCAG GACTCATTGG
 2401 CCCTCTCCTC ATCTGCTACA AAGAATCTGT AGATCAAAGA GGAAACCAGA TAATGTCAGA
 2461 CAAGAGGAAT GTCATCCTGT TTTCTGTATT TGATGAGAAC CGAAGCTGGT ACCTCACAGA
 2521 GAATATACAA CGCTTTCTCC CCAATCCAGC TGGAGTGCAG CTTGAGGATC
 CAGAGTTCCA
 2581 AGCCTCCAAC ATCATGCACA GCATCAATGG CTATGTTTTT GATAGTTTGC AGTTGTCAGT
 2641 TTGTTTGCAT GAGGTGGCAT ACTGGTACAT TCTAAGCATT GGAGCACAGA CTGACTTCCT
 2701 TTCTGTCTTC TTCTCTGGAT ATACCTTCAA ACACAAAATG GTCTATGAAG ACACACTCAC
 2761 CCTATTCCCA TTCTCAGGAG AAAGTGTCTT CATGTGCGATG GAAAACCCAG GTCTATGGAT
 2821 TCTGGGGTGC CAAACTCAG ACTTTCGGAA CAGAGGCATG ACCGCCTTAC
 TGAAGGTTTC
 2881 TAGTTGTGAC AAGAACACTG GTGATTATTA CGAGGACAGT TATGAAGATA TTTCAGCATA
 2941 CTTGCTGAGT AAAAACAATG CCATTGAACC AAGAAGCTTC TCCCAGAATT CAAGACACCC
 3001 TAGCACTAGG CAAAAGCAAT TTAATGCCAC CACAATTCCA GAAAATGACA TAGAGAAGAC
 3061 TGACCCTTGG TTTGCACACA GAACACCTAT GCCTAAAATA CAAAATGTCT CCTCTAGTGA
 3121 TTTGTTGATG CTCTTGCGAC AGAGTCCTAC TCCACATGGG CTATCCTTAT CTGATCTCCA
 3181 AGAAGCCAAA TATGAGACTT TTTCTGATGA TCCATCACCT GGAGCAATAG ACAGTAATAA
 3241 CAGCCTGTCT GAAATGACAC ACTTCAGGCC ACAGCTCCAT CACAGTGGGG

Нуклеотидна послідовність, що кодує повнорозмірний FVIII (SEQ ID NO: 66)*

ACATGGTATT
 3301 TACCCCTGAG TCAGGCCTCC AATTAAGATT AAATGAGAAA CTGGGGACAA
 CTGCAGCAAC
 3361 AGAGTTGAAG AACTTTGATT TCAAAGTTTC TAGTACATCA AATAATCTGA TTTCAACAAT
 3421 TCCATCAGAC AATTTGGCAG CAGGTAAGTGA TAATACAAGT TCCTTAGGAC CCCCAGTAT
 3481 GCCAGTTCAT TATGATAGTC AATTAGATAC CACTCTATTT GGCAAAAAGT CATCTCCCCT
 3541 TACTGAGTCT GGTGGACCTC TGAGCTTGAG TGAAGAAAAT AATGATTCAA AGTTGTTAGA
 3601 ATCAGGTTTA ATGAATAGCC AAGAAAGTTC ATGGGGAAAA AATGTATCGT CAACAGAGAG
 3661 TGGTAGGTTA TTTAAAGGGA AAAGAGCTCA TGGACCTGCT TTGTTGACTA AAGATAATGC
 3721 CTTATTCAAA GTTAGCATCT CTTTGTTAAA GACAAACAAA ACTTCCAATA ATTCAGCAAC
 3781 TAATAGAAAG ACTCACATTG ATGGCCCATC ATTATTAATT GAGAATAGTC CATCAGTCTG
 3841 GCAAAATATA TTAGAAAGTG ACACTGAGTT TAAAAAAGTG ACACCTTTGA TTCATGACAG
 3901 AATGCTTATG GACAAAAATG CTACAGCTTT GAGGCTAAAT CATATGTCAA ATAAAACTAC
 3961 TTCATCAAAA AACATGGAAA TGGTCCAACA GAAAAAAGAG GGCCCCATTC
 CACCAGATGC
 4021 ACAAATCCA GATATGTCGT TCTTTAAGAT GCTATTCTTG CCAGAATCAG CAAGGTGGAT
 4081 ACAAAGGACT CATGGAAAGA ACTCTCTGAA CTCTGGGCAA GGCCCCAGTC
 CAAAGCAATT
 4141 AGTATCCTTA GGACCAGAAA AATCTGTGGA AGGTCAGAAT TTCTTGCTG AGAAAAACAA
 4201 AGTGGTAGTA GGAAAGGGTG AATTTACAAA GGACGTAGGA CTCAAAGAGA
 TGGTTTTTCC
 4261 AAGCAGCAGA AACCTATTTT TTAATACTT GGATAATTTA CATGAAAATA ATACACACAA
 4321 TCAAGAAAAA AAAATTCAGG AAGAAATAGA AAAGAAGGAA ACATTAATCC AAGAGAATGT
 4381 AGTTTTGCCT CAGATACATA CAGTGACTGG CACTAAGAAT TTCATGAAGA ACCTTTTCTT
 4441 ACTGAGCACT AGGCAAAATG TAGAAGGTTT ATATGACGGG GCATATGCTC
 CAGTACTTCA
 4501 AGATTTTAGG TCATTAAATG ATTCAACAAA TAGAACAAAG AAACACACAG CTCATTTCTC
 4561 AAAAAAAGGG GAGGAAGAAA ACTTGAAGG CTTGGGAAAT CAAACCAAGC
 AAATTGTAGA
 4621 GAAATATGCA TGCACCACAA GGATATCTCC TAATACAAGC CAGCAGAATT TTGTCACGCA
 4681 ACGTAGTAAG AGAGCTTTGA AACAATTCAG ACTCCCCTA GAAGAAACAG AACTTGAAAA
 4741 AAGGATAATT GTGGATGACA CCTCAACCCA GTGGTCCAAA AACATGAAAC ATTTGACCCC
 4801 GAGCACCTC ACACAGATAG ACTACAATGA GAAGGAGAAA GGGGCCATTA
 CTCAGTCTCC
 4861 CTTATCAGAT TGCCTTACGA GGAGTCATAG CATCCCTCAA GCAAATAGAT CTCCATTACC
 4921 CATTGCAAAG GTATCATCAT TTCCATCTAT TAGACCTATA TATCTGACCA GGGTCCTATT
 4981 CCAAGACAAC TCTTCTCATC TTCCAGCAGC ATCTTATAGA AAGAAAGATT CTGGGGTCCA
 5041 AGAAAGCAGT CATTTCTTAC AAGGAGCCAA AAAAAATAAC CTTTCTTTAG CCATTCTAAC
 5101 CTTGGAGATG ACTGGTGATC AAAGAGAGGT TGGCTCCCTG GGGACAAGTG
 CCACAAATTC
 5161 AGTCACATAC AAGAAAGTTG AGAACACTGT TCTCCCGAAA CCAGACTTGC CCAAAACATC
 5221 TGGCAAAGTT GAATTGCTTC CAAAAGTTCA CATTTATCAG AAGGACCTAT TCCCTACGGA
 5281 AACTAGCAAT GGGTCTCCTG GCCATCTGGA TCTCGTGGAA GGGAGCCTTC
 TTCAGGGAAC
 5341 AGAGGGAGCG ATTAAGTGGA ATGAAGCAAA CAGACCTGGA AAAGTTCCCT
 TTCTGAGAGT
 5401 AGCAACAGAA AGCTCTGCAA AGACTCCCTC CAAGCTATTG GATCCTCTTG CTTGGGATAA
 5461 CCACTATGGT ACTCAGATAC CAAAAGAAGA GTGGAAATCC CAAGAGAAGT
 CACCAGAAAA
 5521 AACAGCTTTT AAGAAAAAGG ATACCATTTT GTCCCTGAAC GCTTGTGAAA GCAATCATGC
 5581 AATAGCAGCA ATAAATGAGG GACAAAATAA GCCCGAAATA GAAGTCACCT
 GGGCAAAGCA
 5641 AGGTAGGACT GAAAGGCTGT GCTCTCAAAA CCCACCAGTC TTGAAACGCC
 ATCAACGGGA
 5701 AATAACTCGT ACTACTCTTC AGTCAGATCA AGAGGAAATT GACTATGATG ATACCATATC
 5761 AGTTGAAATG AAGAAGGAAG ATTTTGACAT TTATGATGAG GATGAAAATC AGAGCCCCCG

Нуклеотидна послідовність, що кодує повнорозмірний FVIII (SEQ ID NO: 66)*

```

5821 CAGCTTTCAA AAGAAAACAC GACACTATTT TATTGCTGCA GTGGAGAGGC TCTGGGATTA
5881 TGGGATGAGT AGCTCCCCAC ATGTTCTAAG AAACAGGGCT CAGAGTGGCA
GTGTCCTCA
5941 GTTCAAGAAA GTTGTTTTCC AGGAATTTAC TGATGGCTCC TTTACTCAGC CCTTATACCG
6001 TGGAGAACATA AATGAACATT TGGGACTCCT GGGGCCATAT ATAAGAGCAG
AAGTTGAAGA
6061 TAATATCATG GTAACTTTCA GAAATCAGGC CTCTCGTCCC TATTCCTTCT ATTCTAGCCT
6121 TATTTCTTAT GAGGAAGATC AGAGGCAAGG AGCAGAACCT AGAAAAAACT TTGTCAAGCC
6181 TAATGAAACC AAAACTTACT TTTGGAAAGT GCAACATCAT ATGGCACCCA CTAAGATGA
6241 GTTTGACTGG AAAGCCTGGG CTTATTTTCT TGATGTTGAC CTGGA AAAAG ATGTGCACTC
6301 AGGCCTGATT GGACCCCTTC TGGTCTGCCA CACTAACACA CTGAACCCCTG
CTCATGGGAG
6361 ACAAGTGACA GTACAGGAAT TTGCTCTGTT TTTACCATC TTTGATGAGA CCAAAGCTG
6421 GTAATTTCACT GAAAATATGG AAAGAACTG CAGGGCTCCC TGCAATATCC
AGATGGAAGA
6481 TCCCACTTTT AAAGAGAATT ATCGCTTCCA TGCAATCAAT GGCTACATAA TGGATACACT
6541 ACCTGGCTTA GTAATGGCTC AGGATCAAAG GATTCGATGG TATCTGCTCA
GCATGGGCAG
6601 CAATGAAAAC ATCCATTCTA TTCATTTTCA TGGACATGTG TTTACTGTAC GAAAAAAGA
6661 GGAGTATAAA ATGGCACTGT ACAATCTCTA TCCAGGTGTT TTTGAGACAG TGGAAATGTT
6721 ACCATCCAAA GCTGGAATTT GCGGGGTGGA ATGCCTTATT GCGAGCATC
TACATGCTGG
6781 GATGAGCACA CTTTTTCTGG TGTACAGCAA TAAGTGTCAG ACTCCCCTGG
GAATGGCTTC
6841 TGGACACATT AGAGATTTTC AGATTACAGC TTCAGGACAA TATGGACAGT GGGCCCCAAA
6901 GCTGGCCAGA CTTCAATTAT CCGGATCAAT CAATGCCTGG AGCACCAAGG
AGCCCTTTTC
6961 TTGGATCAAG GTGGATCTGT TGGCACCAAT GATTATTCAC GGCATCAAGA
CCCAGGGTGC
7021 CCGTCAGAAG TTCTCCAGCC TCTACATCTC TCAGTTTATC ATCATGTATA GTCTTGATGG
7081 GAAGAAGTGG CAGACTTATC GAGGAAATTC CACTGGAACC TTAATGGTCT TCTTTGGCAA
7141 TGTGGATCA TCTGGGATAA AACACAATAT TTTAACCCT CCAATTATTG CTCGATACAT
7201 CCGTTTGCAC CCAACTCATT ATAGCATTCT CAGCACTCTT CGCATGGAGT
TGATGGGCTG
7261 TGATTTAAAT AGTTGCAGCA TGCCATTGGG AATGGAGAGT AAAGCAATAT CAGATGCACA
7321 GATTACTGCT TCATCCTACT TTACCAATAT GTTTGCCACC TGGTCTCCTT CAAAAGCTCG
7381 ACTTCACCTC CAAGGGAGGA GTAATGCCTG GAGACCTCAG GTGAATAATC
CAAAAGAGTG
7441 GCTGCAAGTG GACTTCCAGA AGACAATGAA AGTCACAGGA GTAACCTACTC
AGGGAGTAAA
7501 ATCTCTGCTT ACCAGCATGT ATGTGAAGGA GTTCCTCATC TCCAGCAGTC AAGATGGCCA
7561 TCAGTGGACT CTCTTTTTTC AGAATGGCAA AGTAAAGGTT TTTCAGGGAA ATCAAGACTC
7621 CTTACACCT GTGGTGAAC CTCTAGACCC ACCGTTACTG ACTCGCTACC TTCGAATTCA
7681 CCCCAGAGT TGGGTGCACC AGATTGCCCT GAGGATGGAG GTTCTGGGCT
GCGAGGCACA
7741 GGACCTCTAC

```

*Підкреслені нуклеїнові кислоти кодують сигнальний пептид.

[0158] Поліпептиди FVIII включають повнорозмірний FVIII, повнорозмірний FVIII без метіоніну на N-кінці, зрілий FVIII (без сигнальної послідовності), зрілий FVIII з додатковим метіоніном на N-кінці та/або FVIII з повним або частковим видаленням домена В. У певних варіантах реалізації винаходу варіанти FVIII включають делеції домена В, будь то часткові або повні делеції.

[0159] Послідовність нативного зрілого фактора FVIII людини представлена в SEQ ID NO: 65. Нативний білок FVIII має наступну формулу: A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2, де A1, A2, та A3 -

структурно споріднені "домени А", В - "домени В", С1 та С2 - структурно споріднені "домени С", та а1, а2 та а3 - кислі спейсерні ділянки. Посилаючись на первинну амінокислотну позицію в SEQ ID NO: 65, домен А1 FVIII людини простягається від Ala1 до близько Arg336, спейсерна ділянка а1 простягається від близько Met337 до близько Val374, домен А2 простягається від близько Ala375 до близько Tyr719, спейсерний домен А2 простягається від близько Glu720 до близько Arg740, домен В простягається від близько Ser741 до близько Arg 1648, спейсерний домен а3 простягається від близько Glu1649 до близько Arg1689, домен А3 простягається від близько Ser1690 до близько Leu2025, домен С1 простягається від близько Gly2026 до близько Asn2072, та домен С2 простягається від близько Ser2073 до Tyr2332. Окрім специфічних сайтів протеолітичного розщеплення позначення розташування кордонів між доменами та ділянками FVIII може відрізнятися в різних літературних джерелах. Межі, представлені в даному документі, позначені як приблизні шляхом використання терміна "близько".

[0160] Ген FVIII людини був виділений та експресований в клітинах ссавців (Toole, J. J., et al., Nature 312:342-347 (1984 рік); Gitschier, J., et al., Nature 312:326-330 (1984 рік); Wood, W. I., et al., Nature 312:330-337 (1984 рік); Vehar, G. A., et al., Nature 312:337-342 (1984 рік); WO 87/04187; WO 88/08035; WO 88/03558; та патент США № 4,757,006). Амінокислотна послідовність FVIII була передбачена з кДНК, як показано в патенті США № 4,965,199. Крім того, FVIII з частково або повністю видаленим доменом В, показаний в патентах США № 4,994,371 та 4,868,112. У деяких варіантах реалізації винаходу домен В FVIII людини замінюється на домен В фактора V людини, як показано в патенті США № 5,004,803. Послідовність кДНК, що кодує фактор VIII людини, та амінокислотна послідовність показані в SEQ ID NOs: 1 та 2 відповідно з публікації заявки США № 2005/0100990.

[0161] Послідовність свинячого FVIII опублікована в Toole, J. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. США 83:5939-5942 (1986 рік). Крім того, повна послідовність свинячої кДНК, отримана за допомогою ПЛР ампліфікації послідовностей FVIII з бібліотеки кДНК зі свинячої селезінки, описана в Healey, J. F., et al., Blood 88:4209-4214 (1996 рік). Гібридний FVIII (людський/свинячий), що має заміни всіх доменів, всіх субодиниць та конкретних амінокислотних послідовностей, описаний в патенті США № 5,364,771 в Lollar та Runge та в WO 93/20093. Зовсім недавно були описані нуклеотидні та відповідні амінокислотні послідовності доменів А1 та А2 свинячого FVIII та химерного FVIII, що має свинячі домени А1 та/або А2, які заміщають відповідні людські домени, в WO 94/11503. Патент США № 5,859,204, Lollar, J. S., також описує свинячу кДНК та передбачені амінокислотні послідовності. Патент США № 6458563 описує свинячий FVIII з видаленим доменом В.

[0162] Патент США № 5,859,204, Lollar, J. S. описує функціональні мутанти FVIII зі зниженою антигенністю та зниженою імунореактивністю. Патент США № 6,376,463, Lollar, J. S. описує мутанти FVIII зі зниженою імунореактивністю. Публікація заявки США № 2005/0100990 Saenko et al. описує функціональні мутації в домені А2 FVIII.

[0163] В одному варіанті реалізації винаходу FVIII (або частина FVIII химерного білка) може щонайменше на 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % бути ідентичним амінокислотній послідовності FVIII, що є амінокислотами 1-1438 з SEQ ID NO: 67 або амінокислотами 1-2332 з SEQ ID NO: 65 (без сигнальної послідовності), або амінокислотній послідовності FVIII, що є амінокислотами 1-19 з SEQ ID NO: 64, та амінокислотами 1-1438 з SEQ ID NO: 67, або амінокислотами 1-19 з SEQ ID NO: 64, та амінокислотами 1-2332 з SEQ ID NO: 65 (з сигнальною послідовністю), в якій FVIII має згортаючу активність, наприклад, активує фактор IX в якості кофактора, щоб перетворити фактор X в активований фактор X. FVIII (або частина FVIII химерного білка) може бути ідентичним амінокислотній послідовності FVIII, що є амінокислотами 1-1438 з SEQ ID NO: 67 або амінокислотами 1-2332 з SEQ ID NO: 65 (без сигнальної послідовності). FVIII може додатково включати сигнальну послідовність.

[0164] "Домен В" FVIII в даному контексті є тим же доменом В, відомим в даній області техніки, який визначається внутрішньою ідентичністю амінокислотній послідовності та сайтам протеолітичного розщеплення, наприклад, залишкам Ser741-Arg1648 повнорозмірного FVIII людини. Інші домени FVIII людини визначаються наступними амінокислотними залишками: А1, залишки Ala1-Arg372; А2, залишки Ser373-Arg740; А3, залишки Ser1690-Asn2019; С1, залишки Lys2020-Asn2172; С2, залишки Ser2173-Tyr2332. Послідовність А3-С1-С2 включає залишки Ser1690-Tyr2332. Послідовність, що залишилася, залишки Glu1649-Arg1689, зазвичай називають кислою ділянкою а3. Розташування меж всіх доменів, в тому числі доменів В свинячого, мишачого та собачого FVIII також відомі в даній області техніки. В одному варіанті реалізації винаходу з FVIII видаляється домен В ("фактор VIII з видаленим доменом В" або "FVIII BDD"). Прикладом BDD FVIII є REFACTO® (рекомбінантний BDD FVIII), який має ту ж послідовність, що й частина фактора VIII з послідовності в таблиці 5. (BDD FVIII важкого

ланцюга виділено подвійним підкресленням; домен В виділений курсивом; та BDD FVIII легкого ланцюга представлений у вигляді звичайного тексту). Нуклеотидна послідовність, що кодує таблицю 6 (SEQ ID NO: 68) представлена в таблиці 6.

Таблиця 5

Амінокислотна послідовність фактора VIII з видаленим В-доменом (BDD FVIII)

BDD FVIII (SEQ ID NO: 67)
ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRPVPSFPFNTSVVYKKTLFVEFTDHLFNIAKPRPP
WMGLLGPTIQAEVYDVTTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGS
HTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVF
DEGKSPWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVH
SIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAAQTLLMDLGQFLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLR
MKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNPSFIQIRSVAKKHPKTVVHYIAAEFEEDWDYAPLV LAPD
DRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDLLIIFKNQASRP
YNIYPHGITDVRPLYSRRLPGGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFFVNMER
DLASGLIGPLLCYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVF DENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQA
SNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVF
MSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSF SQNP
PVLKRHRQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDE DENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDY
GMSSSPHVLNRNAQSGSVPQFKKVVFEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVDNIMVTFR
NQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQH HMAPTKDEFDCKAWAYFSDVD
LEKDVHSLGIGPLLCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDP
TFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRRIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNL
YPGVFETVEMLP SKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGG
WAPKLARLHYS GSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTY
RGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNFNPPIIARYIRLHPHTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAI
SDAQITASSYFTNM FATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSL
LTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIAL
RMEVLGCEAQDLY

5

Таблиця 6

Нуклеотидна послідовність, що кодує BDD FVIII (SEQ ID NO: 68)*

661 A TGCAAATAGA GCTCTCCACC TGCTTCTTTC
721 TGTGCCTTTT GCGATTCTGC TTTAGTGCCA CCAGAAGATA CTACCTGGGT GCAGTGGAAC
781 TGTCATGGGA CTATATGCAA AGTGATCTCG GTGAGCTGCC TGTGGACGCA AGATTTCTC
841 CTAGAGTGCC AAAATCTTTT CCATTCAACA CCTCAGTCGT GTACAAAAAG ACTCTGTTTG
901 TAGAATTCAC GGATCACCTT TTCAACATCG CTAAGCCAAG GCCACCTGG ATGGGTCTGC
961 TAGGTCCTAC CATCCAGGCT GAGGTTTATG ATACAGTGGT CATTACACTT AAGAACATGG
1021 CTTCCCATCC TGTCAGTCTT CATGCTGTTG GTGTATCCTA CTGGAAAGCT TCTGAGGGAG
1081 CTGAATATGA TGATCAGACC AGTCAAAGGG AGAAAGAAGA TGATAAAGTC
TTCCCTGGTG
1141 GAAGCCATAC ATATGTCTGG CAGGTCCTGA AAGAGAATGG TCCAATGGCC
TCTGACCCAC
1201 TGTGCCTTAC CTA CT CATAT CTTTCTCATG TGGACCTGGT AAAAGACTTG AATTCAGGCC
1261 TCATTGGAGC CCTACTAGTA TG TAGAGAAG GGAGTCTGGC CAAGGAAAAG
ACACAGACCT
1321 TGCACAAATT TATACTACTT TTTGCTGTAT TTGATGAAGG GAAAAGTTGG CACTCAGAAA
1381 CAAAGAACTC CTTGATGCAG GATAGGGATG CTGCATCTGC TCGGGCCTGG
CCTAAAATGC
1441 ACACAGTCAA TGGTTATGTA AACAGGTCTC TGCCAGGTCT GATTGGATGC
CACAGGAAAT
1501 CAGTCTATTG GCATGTGATT GGAATGGGCA CCACTCCTGA AGTGCACTCA ATATTCCTCG
1561 AAGGTCACAC ATTTCTTG TG AGGAACCATC GCCAGGCGTC CTTGGAATC
TCGCCAATAA
1621 CTTTCCTTAC TGCTCAAACA CTCTTGATGG ACCTTGACA GTTTCTACTG TTTTGT CATA
1681 TCTCTTCCCA CCAACATGAT GGCATGGAAG CTTATGTCAA AGTAGACAGC

Нуклеотидна послідовність, що кодує BDD FVIII (SEQ ID NO: 68)*

TGTCCAGAGG
 1741 AACCCCAACT ACGAATGAAA AATAATGAAG AAGCGGAAGA CTATGATGAT GATCTTACTG
 1801 ATTCTGAAAT GGATGTGGTC AGGTTTGTATG ATGACAACCTC TCCTTCCTTT ATCCAAATTC
 1861 GCTCAGTTGC CAAGAAGCAT CCTAAACTTT GGGTACATTA CATTGCTGCT
 GAAGAGGAGG
 1921 ACTGGGACTA TGCTCCCTTA GTCCTCGCCC CCGATGACAG AAGTTATAAA AGTCAATATT
 1981 TGAACAATGG CCCTCAGCGG ATTGGTAGGA AGTACAAAAA AGTCCGATTT
 ATGGCATACTA
 2041 CAGATGAAAC CTTTAAGACT CGTGAAGCTA TTCAGCATGA ATCAGGAATC TTGGGACCTT
 2101 TACTTTATGG GGAAGTTGGA GACACACTGT TGATTATATT TAAGAATCAA GCAAGCAGAC
 2161 CATATAACAT CTACCCTCAC GGAATCACTG ATGTCCGTCC TTTGTATTCA AGGAGATTAC
 2221 CAAAAGGTGT AAAACATTTG AAGGATTTTC CAATTCTGCC AGGAGAAATA TTCAAATATA
 2281 AATGGACAGT GACTGTAGAA GATGGGCCAA CTAATCAGA TCCTCGGTGC
 CTGACCCGCT
 2341 ATTACTCTAG TTTCGTTAAT ATGGAGAGAG ATCTAGCTTC AGGACTCATT GGCCCTCTCC
 2401 TCATCTGCTA CAAAGAATCT GTAGATCAAA GAGGAAACCA GATAATGTCA GACAAGAGGA
 2461 ATGTCATCCT GTTTTCTGTA TTTGATGAGA ACCGAAGCTG GTACCTCACA GAGAATATAC
 2521 AACGCTTTCT CCCCAATCCA GCTGGAGTGC AGCTTGAGGA TCCAGAGTTC
 CAAGCCTCCA
 2581 ACATCATGCA CAGCATCAAT GGCTATGTTT TTGATAGTTT GCAGTTGTCA GTTTGTTTGC
 2641 ATGAGGTGGC ATACTGGTAC ATTCTAAGCA TTGGAGCACA GACTGACTTC CTTTCTGTCT
 2701 TCTTCTCTGG ATATACCTTC AAACACAAAA TGGTCTATGA AGACACACTC ACCCTATTCC
 2761 CATTCTCAGG AGAACTGTC TTCATGTCTG TGGAAAACCC AGGTCTATGG
 ATTCTGGGGT
 2821 GCCACAACCTC AGACTTTCGG AACAGAGGCA TGACCGCCTT ACTGAAGGTT
 TCTAGTTGTG
 2881 ACAAGAACAC TGGTGATTAT TACGAGGACA GTTATGAAGA TATTTAGCA TACTTGCTGA
 2941 GTAAAAACAA TGCCATTGAA CCAAGAAGCT TCTCTCAAAA CCCACCAGTC TTGAAACGCC
 3001 ATCAACGGGA AATAACTCGT ACTACTCTTC AGTCAGATCA AGAGGAAATT GACTATGATG
 3061 ATACCATATC AGTTGAAATG AAGAAGGAAG ATTTTGACAT TTATGATGAG GATGAAAATC
 3121 AGAGCCCCCG CAGCTTTCOA AAGAAAACAC GACACTATTT TATTGCTGCA
 GTGGAGAGGC
 3181 TCTGGGATTA TGGGATGAGT AGCTCCCCAC ATGTTCTAAG AACAGGGCT
 CAGAGTGCA
 3241 GTGTCCCTCA GTTCAAGAAA GTTGTTTTCC AGGAATTTAC TGATGGCTCC TTTACTCAGC
 3301 CTTATACCG TGGAGAACTA AATGAACATT TGGGACTCCT GGGGCCATAT
 ATAAGAGCAG
 3361 AAGTTGAAGA TAATATCATG GTAACTTTCA GAAATCAGGC CTCTCGTCCC TATTCCTTCT
 3421 ATTCTAGCCT TATTTCTTAT GAGGAAGATC AGAGGCAAGG AGCAGAACCT AGAAAAAACT
 3481 TTGTCAAGCC TAATGAAACC AAAACTTACT TTTGGAAAGT GCAACATCAT ATGGCACCCA
 3541 CTAAAGATGA GTTTGACTGC AAAGCCTGGG CTTATTTCTC TGATGTTGAC CTGGAAAAAG
 3601 ATGTGCACTC AGGCCTGATT GGACCCCTTC TGGTCTGCCA CACTAACACA
 CTGAACCCTG
 3661 CTCATGGGAG ACAAGTGACA GTACAGGAAT TTGCTCTGTT TTTACCATC TTTGATGAGA
 3721 CCAAAGCTG GTACTTCACT GAAATATGG AAAGAACTG CAGGGCTCCC
 TGCAATATCC
 3781 AGATGGAAGA TCCCACTTTT AAAGAGAATT ATCGCTTCCA TGCAATCAAT GGCTACATAA
 3841 TGGATACACT ACCTGGCTTA GTAATGGCTC AGGATCAAAG GATTCGATGG TATCTGCTCA
 3901 GCATGGGCAG CAATGAAAAC ATCCATTCTA TTCATTTTCA TGGACATGTG TTCCTGTAC
 3961 GAAAAAAGA GGAGTATAAA ATGGCACTGT ACAATCTCTA TCCAGGTGTT TTTGAGACAG
 4021 TGGAAATGTT ACCATCCAAA GCTGGAATTT GCGGGTGGA ATGCCTTATT
 GCGGAGCATC
 4081 TACATGCTGG GATGAGCACA CTTTTTCTGG TGTACAGCAA TAAGTGTCAG
 ACTCCCCTGG
 4141 GAATGGCTTC TGGACACATT AGAGATTTTC AGATTACAGC TTCAGGACAA TATGGACAGT
 4201 GGGCCCCAAA GCTGGCCAGA CTTCAATTATT CCGGATCAAT CAATGCCTGG

Нуклеотидна послідовність, що кодує BDD FVIII (SEQ ID NO: 68)*

AGCACCAAGG
 4261 AGCCCTTTTC TTGGATCAAG GTGGATCTGT TGGCACCAAT GATTATTCAC GGCATCAAGA
 4321 CCCAGGGTGC CCGTCAGAAG TTCTCCAGCC TCTACATCTC TCAGTTTATC ATCATGTATA
 4381 GTCTTGATGG GAAGAAGTGG CAGACTTATC GAGGAAATTC CACTGGAACC
 TTAATGGTCT
 4441 TCTTTGGCAA TGTGGATTCA TCTGGGATAA AACACAATAT TTTAACCCT CCAATTATTG
 4501 CTCGATACAT CCGTTTGCAC CCAACTCATT ATAGCATTCTG CAGCACTCTT CGCATGGAGT
 4561 TGATGGGCTG TGATTTAAAT AGTTGCAGCA TGCCATTGGG AATGGAGAGT AAAGCAATAT
 4621 CAGATGCACA GATTACTGCT TCATCCTACT TTACCAATAT GTTTGCCACC TGGTCTCCTT
 4681 CAAAAGCTCG ACTTCACCTC CAAGGGAGGA GTAATGCCTG GAGACCTCAG
 GTGAATAATC
 4741 CAAAAGAGTG GCTGCAAGTG GACTTCCAGA AGACAATGAA AGTCACAGGA
 GTAACACTC
 4801 AGGGAGTAAA ATCTCTGCTT ACCAGCATGT ATGTGAAGGA GTTCCTCATC TCCAGCAGTC
 4861 AAGATGGCCA TCAGTGGACT CTCTTTTTC AGAATGGCAA AGTAAAGGTT TTTCAGGGAA
 4921 ATCAAGACTC CTTACACCT GTGGTGAAC CTCTAGACCC ACCGTTACTG ACTCGCTACC
 4981 TTCGAATTCA CCCCAGAGT TGGGTGCACC AGATTGCCCT GAGGATGGAG
 GTTCTGGGCT
 5041 GCGAGGCACA GGACCTCTAC

*Підкреслені нуклеїнові кислоти кодують сигнальний пептид.

- [0165] "FVIII з видаленим В-доменом" може мати повні або часткові делеції, розкриті в патентах США № 6,316,226, 6,346,513, 7,041,635, 5,789,203, 6,060,447, 5,595,886, 6,228,620, 5,972,885, 6,048,720, 5,543,502, 5,610,278, 5,171,844, 5,112,950, 4,868,112 та 6,458,563. У деяких варіантах реалізації винаходу послідовність FVIII з видаленим доменом В за даним винаходом містить будь-яку з делецій, описану в кол. 4, рядок 4 до кол. 5, рядок 28 та приклади 1-5 патенту США № 6,316,226 (також в патенті США 6,346,513). В іншому варіанті реалізації винаходу фактор VIII з видаленим доменом В є S743/Q1638 фактором VIII з видаленим доменом В (SQ BDD FVIII) (наприклад, Фактор VIII з делецією від амінокислоти 744 до амінокислоти 1637, наприклад, Фактор VIII, який має амінокислоти 1-743 та амінокислоти 1638-2332 з SEQ ID NO: 65, тобто, SEQ ID NO: 67). У деяких варіантах реалізації винаходу FVIII з видаленим доменом В за даним винаходом містить делецію, описану в кол. 2, рядки 26-51 та приклади 5-8 патенту США № 5,789,203 (також США 6,060,447, США 5,595,886 та США 6,228,620). У деяких варіантах реалізації винаходу FVIII з видаленим доменом В за даним винаходом містить делецію, описану в кол. 1, рядка 25 до кол. 2, рядок 40 патенту США № 5,972,885; кол. 6, рядки 1-22 та приклад 1 патенту США № 6,048,720; кол. 2, рядки 17-46 патенту США № 5 543 502; кол. 4, рядок 22 до кол. 5, рядок 36 патенту США № 5,171,844; кол. 2, рядки 55-68, фігурі 2 та приклад 1 патенту США № 5,112,950; кол. 2, рядок 2 до кол. 19, рядок 21 та таблиця 2 патенту США № 4,868,112; кол. 2, рядок 1 до кол. 3, рядок 19, кол. 3, рядок 40 до кол. 4, рядок 67, кол. 7, рядок 43 до кол. 8, рядок 26 та кол. 11, рядок 5 до кол. 13, рядок 39 патенту США № 7,041,635; або кол. 4, рядки 25-53, патенту США № 6,458,563. У деяких варіантах реалізації винаходу FVIII з видаленим В-доменом має делецію здебільшого домена В, але як і раніше містить амінокінцеві послідовності домена В, які є необхідними для протеолітичного процесингу первинного продукту трансляції на два поліпептидні ланцюги *in vivo*, як описано в WO 91/09122. У деяких варіантах реалізації винаходу FVIII з видаленим доменом В створений з видаленими амінокислотами 747-1638, тобто, практично повне видалення домена В. Hoesen R.C., et al. J. Biol. Chem. 265 (13): 7318-7323 (1990 рік). FVIII з видаленим доменом В може також містити делецію амінокислот 771-1666 або амінокислот 868-1562 з FVIII. Meulien P., et al. Protein Eng. 2(4): 301-6 (1988 рік). Додаткові делеції домена В, які є частиною цього винаходу, включають в себе: делеції амінокислот від 982 до 1562 або від 760 до 1639 (Toole et al., Proc. Natl. Acad. Sci. С.Ш.А. (1986 рік) 83, 5939-5942)), від 797 до 1562 (Eaton, et al. Biochemistry (1986 рік) 25:8343-8347)), від 741 до 1646 (Kaufman (опублікована заявка РСТ № WO 87/04187)), 747-1560 (Sarver, et al., DNA (1987) 6:553-564)), від 741 до 1648 (Pasek (заявка РСТ №88/00831)), або від 816 до 1598, або від 741 до 1648 (Lagner (Behring Inst. Mitt. (1988 рік) No 82:16-25, EP 295597)). В іншому варіанті реалізації винаходу BDD FVIII включає поліпептид FVIII, що містить фрагменти домена В, які зберігають один або

більше N-зв'язаних сайтів глікозилювання, наприклад залишки 757, 784, 828, 900, 963 або, в деяких випадках, 943, які відповідають амінокислотній послідовності повнорозмірної послідовності FVIII. Приклади фрагментів домена B включають 226 амінокислот або 163 амінокислоти домена B, як описано в Miao, H.Z., et al., Blood 103(a): 3412-3419 (2004 рік), Kasuda, A, et al., J. Thromb. Haemost. 6: 1352-1359 (2008 рік), та Pipe, S.W., et al., J. Thromb. Haemost. 9: 2235-2242 (2011 рік) (тобто, перші 226 амінокислот або 163 амінокислоти домена B зберігаються). У ще одних варіантах реалізації винаходу BDD FVIII додатково містить точкову мутацію в залишку 309 (від Phe до Ser) для поліпшення експресії білка BDD FVIII. Див. Miao, H.Z., et al., Blood 103(a): 3412-3419 (2004 рік). У ще одних варіантах реалізації винаходу BDD FVIII включає поліпептид FVIII, що містить частину домена B, але не містить один або більше сайтів розщеплення фурину (наприклад, Arg1313 та Arg1648). Див. Pipe, S.W., et al., J. Thromb. Haemost. 9: 2235-2242 (2011 рік). Кожна з вищезгаданих делецій може бути зроблена в будь-якій послідовності FVIII.

[0166] У деяких варіантах реалізації винаходу FVIII має частковий домен B. У деяких варіантах реалізації винаходу білком FVIII з частковим доменом B є FVIII198. FVIII 198 є частковим доменом B, що містить одноланцюгову FVIII_{FC} молекулу-226N6. Номер 226 означає N-кінець 226 амінокислоти домена B FVIII, та N6 означає шість сайтів N-глікозилювання в домені B.

[0167] В одному варіанті реалізації винаходу FVIII розщеплюється відразу після аргініну - амінокислота 1648 (в повнорозмірному факторі VIII або SEQ ID NO: 65), амінокислота 754 (в S743/Q1638 факторі VIII з видаленим доменом B або SEQ ID NO: 67), або відповідний залишок аргініну (в інших варіантах), що призводить до утворення важкого ланцюга і легкого ланцюга. В інших варіантах реалізації винаходу FVIII містить важкий ланцюг та легкий ланцюг, які пов'язані або з'єднані за допомогою металевого іон-опосередкованого нековалентного зв'язку.

[0168] В іншому варіанті реалізації винаходу FVIII є одноланцюговим FVIII, який не був розщеплений відразу після аргініну - амінокислота 1648 (в повнорозмірному FVIII або SEQ ID NO: 65), амінокислота 754 (в S743/Q1638 FVIII з видаленим доменом B або SEQ ID NO: 67), або відповідний залишок аргініну (в інших варіантах). Одноланцюговий FVIII може містити одну або більше амінокислотних замін. В одному варіанті реалізації винаходу амінокислотна заміна стосується залишків, що відповідають залишку 1648, залишку 1645 або їм обом в повнорозмірному поліпептиді зрілого фактора VIII (SEQ ID NO: 65), або залишку 754, залишку 751, або їм обом в SQ BDD факторі VIII (SEQ ID NO: 67). Амінокислотою заміною може бути будь-яка амінокислота, крім аргініну, наприклад, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан, валін, аланін, аспарагін, аспарагінова кислота, цистеїн, глутамінова кислота, глутамін, гліцин, пролін, селеноцистеїн, серин, тирозин, гістидин, орнітин, піролізін або таурин.

[0169] FVIII додатково може бути розщеплений тромбіном, а потім активований як FVIIIa, виступаючи в якості кофактора для активованого фактора IX (FIXa). І активований FIX разом з активованим FVIII утворює комплекс Xase та перетворює фактор X в активований фактор X (FXa). Для активації FVIII розщеплюється тромбіном після трьох залишків аргініну - амінокислоти 372, 740 та 1689 (що відповідають амінокислотам 372, 740 та 795 в послідовності FVIII з видаленим доменом B) в результаті розщеплення утворюється FVIIIa, що має ланцюги A1-50 кДа, A2-43 кДа та A3-C1-C2-73 кДа. В одному варіанті реалізації винаходу білок FVIII, придатний для цього винаходу, є неактивним FVIII. В іншому варіанті реалізації винаходу білок FVIII є активованим FVIII.

[0170] Білок, що має поліпептид FVIII, пов'язаний або з'єднаний з білком ФВ може містити послідовність щонайменше на 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичну послідовності SEQ ID NO: 65 або 67, в якому послідовність має FVIII згортаючу активність, наприклад, що активує фактор IX в якості кофактора для перетворення фактора X в активований фактор X (FXa).

[0171] В даному контексті "гібридні" або "химерні" поліпептиди та білки включають поєднання першого поліпептидного ланцюга, наприклад, білок ФВ, злитий з послідовністю XTEN, що має менше 288 амінокислот, та першої константної області ІГ або її частини, та другого поліпептидного ланцюга, наприклад, білок FVIII, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною, утворюючи таким чином гетеродимер. В одному варіанті реалізації винаходу перший поліпептид та другий поліпептид в гібриді з'єднані один з одним за допомогою білок-білкових взаємодій, таких як заряд-зарядні або гідрофобні взаємодії. В іншому варіанті реалізації винаходу перший поліпептид містить злитий білок ФВ-XTEN-FC, та другий поліпептид містить злитий білок FVIII-FC, утворюючи гібридний гетеродимер, в якому XTEN містить менше 288 амінокислот. В інших варіантах реалізації винаходу перший поліпептид містить злитий білок

ФВ-ХТЕН-Fc, та другий поліпептид містить злитий білок FVIII(X)-Fc, утворюючи гібридний гетеродимер, в якому ХТЕН містить менше 288 амінокислот. Перший поліпептид та другий поліпептид може бути з'єднаний за допомогою ковалентного зв'язку, наприклад, дисульфідного зв'язку між першим фрагментом Fc та другим фрагментом Fc. Перший поліпептид та другий поліпептид додатково можуть бути з'єднані один з одним за допомогою зв'язування між фрагментом ФВ та білком FVIII.

[0172] Білок FVIII, придатний до використання в даному винаході, може включати FVIII, що має одну або більше додаткових послідовностей ХТЕН, які не впливають на згортаючу активність FVIII. Такі послідовності ХТЕН можуть бути злиті з С-кінцем або N-кінцем білка FVIII або вбудовуватися між одним або більше з двох амінокислотних залишків у білку FVIII, причому вставки не впливають на згортаючу активність або функцію FVIII. В одному варіанті реалізації винаходу вставки покращують фармакокінетичні властивості білка FVIII (наприклад, період напіввиведення). В іншому варіанті реалізації винаходу вставки можуть бути множинними, наприклад, більше двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти або десяти вставок. Приклади сайтів вбудовування включають, але не обмежуються ними, сайти, перераховані в таблицях 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або будь-які їх поєднання.

[0173] Білок FVIII, пов'язаний з однією або більше послідовностями ХТЕН, може бути представлений в вигляді FVIII(X2) або FVIII_(a→b)-X-FVIII_(c→d), причому FVIII_(a→b) містить, по суті складається або складається з першої частини білка FVIII від амінокислотного залишку "a" до амінокислотного залишку "b"; X2 містить, по суті складається або складається з однієї або більше послідовностей ХТЕН, FVIII_(c→d) містить, по суті складається або складається з другої частини білка FVIII від амінокислотного залишку "c" до амінокислотного залишку "d";

a є N-кінцевим амінокислотним залишком першої частини білка FVIII,

b є C-кінцевим амінокислотним залишком першої частини білка FVIII, але також є N-кінцевим амінокислотним залишком двох амінокислот сайту вбудовування, в який вставляється послідовність ХТЕН,

c є N-кінцевим амінокислотним залишком другої частини білка FVIII, але також є C-кінцевим амінокислотним залишком двох амінокислот сайту вбудовування, в який вставляється послідовність ХТЕН, та

d є C-кінцевим амінокислотним залишком білка FVIII, та

при цьому перша частина білка FVIII та друга частина білка FVIII не збігаються один з одним та разом мають достатню довжину, щоб білок FVIII мав згортаючу активність FVIII.

[0174] В одному варіанті реалізації винаходу перша частина білка FVIII та друга частина білка FVIII є фрагментами SEQ ID NO: 65 [повнорозмірна зріла послідовність FVIII] або SEQ ID NO: 67 [FVIII з видаленим доменом B], наприклад, N-кінцева частина та C-кінцева частина відповідно. У деяких варіантах реалізації винаходу перша частина білка FVIII містить домен A1 та домен A2 білка FVIII. Друга частина білка FVIII містить домен A3, домен C1 та, в деяких випадках, домен C2. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша частина білка FVIII містить домен A1 та домен A2, та друга частина білка FVIII містить частину домена B, домен A3, домен C1 та, в деяких випадках, домен C2. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша частина білка FVIII включає домен A1, домен A2 та частину домена B білка FVIII, а друга частина білка FVIII містить домен A3, домен C1, та, в деяких випадках, домен C2. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша частина білка FVIII містить домен A1, домен A2 та першу частину домена B білка FVIII. Друга частина білка FVIII містить другу частину домена B, домен A3, домен C1 та, в деяких випадках, домен C2. У деяких варіантах реалізації винаходу дві амінокислоти ("b" і "c") можуть бути одним або більше сайтом вбудовування амінокислотних залишків, приведених в таблицях 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 та 15. Наприклад, "b" може бути амінокислотним залишком, розташованим безпосередньо вище сайту, в який одна або більше послідовностей ХТЕН вставлені або зв'язані, та "c" може бути амінокислотним залишком, розташованим безпосередньо нижче сайту, в який один або більше послідовностей ХТЕН вставлені або зв'язані. У деяких варіантах реалізації винаходу "a" є першою зрілою амінокислотою послідовністю білка FVIII, та "d" є останньою амінокислотою послідовністю білка FVIII. Наприклад, FVIII_(a→b) може бути амінокислотою послідовністю щонайменше на 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичною амінокислотам 1-745 з SEQ ID NO: 67 [амінокислотна послідовність FVIII з видаленим доменом B] або SEQ ID NO: 65 [повнорозмірний FVIII], та FVIII_(c→d) може бути амінокислотами 746-1438 з SEQ ID NO: 67 або амінокислотами 1641-2332 з SEQ ID NO: 65, відповідно.

[0175] У деяких аспектах сайт вбудовування в білку FVIII розташований в межах одного або більше доменів білка FVIII, якими є N-кінець, домен A1, домен A2, домен A3, домен B, домен C1, домен C2, C-кінець або два або більше їх поєднання, або між двома доменами білка FVIII,

якими є домен A1 та кисла область a1, та кисла область a1 та домен A2, домен A2 та A2 кисла область, кисла область A2 та домен B, домен B та домен A3, та домен A3 та домен C1, домен C1 та домен C2 або будь-які їх поєднання. Наприклад, сайти вбудовування, в які послідовність XTEN може бути вставлена, обрана з групи, що складається з N-кінця та домена A1, N-кінця та домена A2, N-кінця та домена A3, N-кінця та домена B, N-кінця та домена C1, N-кінця та домена C2, N-кінця та C-кінця, доменів A1 та A2, доменів A1 та A3, доменів A1 та B, доменів A1 та C1, доменів A1 та C2, домена A1 та C-кінця, доменів A2 та A3, доменів A2 та B, доменів A2 та C1, доменів A2 та C2, домена A2 та C-кінця, доменів A3 та B, доменів A3 та C1, доменів A3 та C2, домена A3 та C-кінця, доменів B та C1, доменів B та C2, домена B та C-кінця, доменів C1 та C2, домена C1 та C-кінця, домена C2, та C-кінця, та двох або більше їх поєднань. Не обмежуючі приклади сайтів вбудовування перераховані в таблицях 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 та 15.

[0176] Білок FVIII, в якому послідовність XTEN вставляється безпосередньо нижче однієї або більше амінокислот (наприклад, один або більше сайтів вбудовування XTEN) в білку FVIII або зв'язується з C-кінцем або N-кінцем, зберігає активність FVIII після зв'язування або вставки послідовності XTEN. Послідовність XTEN може бути вставлена в білок FVIII один або більше одного разу, два рази, три рази, чотири рази, п'ять разів, або шість разів таким чином, що вставки не впливають на активність FVIII (тобто, білок FVIII як і раніше зберігає коагуляційну властивість).

[0177] Білок FVIII, придатний до використання в даному винаході, може бути зв'язаний з одним або більше поліпептидом XTEN на N-кінці або на C-кінці білка FVIII за допомогою необов'язкового лінкера або вставлений безпосередньо нижче однієї або більше амінокислот (наприклад, один або більше сайтів вбудовування XTEN) в білку FVIII за допомогою одного або більше необов'язкових лінкерів. В одному варіанті реалізації винаходу два амінокислотних залишки, в які вставляється послідовність XTEN, або амінокислотний залишок, з яким послідовність XTEN зв'язується, відповідають двом або одному амінокислотному залишку з SEQ ID NO: 65 [повнорозмірний зрілий FVIII], вибраний з групи, що складається із залишків, представлених в таблиці 7, таблиці 8, таблиці 9 та в таблиці 10, та будь-яких їх поєднань.

[0178] В інших варіантах реалізації винаходу щонайменше одна послідовність XTEN вставляється в будь-який один або більше сайтів вбудовування XTEN, описаний в даному документі, або будь-які їх поєднання. В одному аспекті щонайменше одна послідовність XTEN вбудовується в будь-який один або більше сайтів вбудовування XTEN, описаний в таблиці 7.

Таблиця 7

Типові сайти вбудовування XTEN

№	Точка вбудовування XTEN*	Залишок вбудовування	FVIII BDD послідовність, що лежить нижче	Домен FVIII
1	0	(N-кінець)	ATR	A1
2	3	R	RYY	A1
3	17	M	QSD	A1
4	18	Q	SDL	A1
5	22	G	ELP	A1
6	24	L	PVD	A1
7	26	V	DAR	A1
8	28	A	RFP	A1
9	32	P	RVP	A1
10	38	F	PFN	A1
11	40	F	NTS	A1
12	41	N	TSV	A1
13	60	N	IAK	A1
14	61	I	AKP	A1
15	65	R	PPW	A1
16	81	Y	DTV	A1
17	111	G	AEY	A1
18	116	D	QTS	A1
19	119	S	QRE	A1
20	120	Q	REK	A1

Типові сайти вбудовування XTEN

№	Точка вбудовування XTEN*	Залишок вбудовування	FVIII BDD послідовність, що лежить нижче	Домен FVIII
21	128	V	FPG	A1
22	129	F	PGG	A1
23	130	P	GGG	A1
24	182	G	SLA	A1
25	185	A	KEK	A1
26	188	K	TQT	A1
27	205	G	KSW	A1
28	210	S	ETK	A1
29	211	E	TKN	A1
30	216	L	MQD	A1
31	220	R	DAA	A1
32	222	A	ASA	A1
33	223	A	SAR	A1
34	224	S	ARA	A1
35	230	K	MHT	A1
36	243	P	GLI	A1
37	244	G	LIG	A1
38	250	R	KSV	A1
39	318	D	GME	A1
40	333	P	QLR	A1
42	334	Q	LRM	A1
43	336	R	MKN	a1
44	339	N	NEE	a1
45	345	D	YDD	a1
46	357	V	VRF	a1
47	367	S	FIQ	a1
48	370	S	RPY	a1
49	375	A	KKH	A2
50	376	K	KHP	A2
51	378	H	PKT	A2
52	399	V	LAP	A2
53	403	D	DRS	A2
54	405	R	SYK	A2
55	409	S	QYL	A2
56	416	P	QRI	A2
57	434	E	TFK	A2
58	438	T	REA	A2
59	441	A	IQH	A2
60	442	I	QHE	A2
61	463	I	IFK	A2
62	487	Y	SRR	A2
63	490	R	LPK	A2
64	492	P	KGV	A2
65	493	K	GVK	A2
66	494	G	VKH	A2
67	500	D	FPI	A2
68	506	G	EIF	A2
69	518	E	DGP	A2
70	556	K	ESV	A2
71	565	Q	IMS	A2
72	566	I	MSD	A2

Типові сайти вбудовування XTEN

№	Точка вбудовування XTEN*	Залишок вбудовування	FVIII BDD послідовність, що лежить нижче	Домен FVIII
73	598	P	AGV	A2
74	599	A	GVQ	A2
75	603	L	EDP	A2
76	616	S	ING	A2
77	686	G	LWI	A2
78	713	K	NTG	A2
79	719	Y	EDS	A2
80	730	L	LSK	A2
81	733	K	NNA	A2
82	745	N	PPV**	B
83	1640	P	PVL	B
84	1652	R	TTL	B
85	1656	Q	SDQ	A3
86	1685	N	QSP	A3
87	1711	M	SSS	A3
88	1713	S	SPH	A3
89	1720	N	RAQ	A3
90	1724	S	GSV	A3
91	1725	G	SVP	A3
92	1726	S	VPQ	A3
93	1741	G	SFT	A3
94	1744	T	QPL	A3
95	1749	R	GEL	A3
96	1773	V	TFR	A3
97	1792	Y	EED	A3
98	1793	E	EDQ	A3
99	1796	Q	RQG	A3
100	1798	Q	GAE	A3
101	1799	G	AEP	A3
102	1802	P	RKN	A3
103	1803	R	KNF	A3
104	1807	V	KPN	A3
105	1808	K	PNE	A3
106	1827	K	DEF	A3
107	1844	E	KDV	A3
108	1861	N	TLN	A3
109	1863	L	NPA	A3
110	1896	E	RNC	A3
111	1900	R	APC	A3
112	1904	N	IQM	A3
113	1905	I	QME	A3
114	1910	P	TFK	A3
115	1920	A	ING	A3
116	1937	D	QRI	A3
117	1981	G	VFE	A3
118	2019	N	KCQ	A3
119	2020	K	CQT	C1
120	2044	G	QWA	C1
121	2068	F	SWI	C1
122	2073	V	DLL	C1
123	2090	R	QKF	C1

Таблиця 7

Типові сайти вбудовування XTEN

№	Точка вбудовування XTEN*	Залишок вбудовування	FVIII BDD послідовність, що лежить нижче	Домен FVIII
124	2092	K	FSS	C1
125	2093	F	SSL	C1
126	2111	K	WQT	C1
127	2115	Y	RGN	C1
128	2120	T	GTL	C1
129	2125	V	FFG	C1
130	2171	L	NSC	C1
131	2173	S	CSM	C2
132	2188	A	QIT	C2
133	2223	V	NNP	C2
134	2224	N	NPK	C2
135	2227	K	EWL	C2
136	2268	G	HQW	C2
137	2277	N	GKV	C2
138	2278	G	KVK	C2
139	2290	F	TPV	C2
140	2332	Y	C-кінець FVIII	CT

* Вказує на точку вставки XTEN, ґрунтуючись на кількості амінокислот зрілого повнорозмірного FVIII людини, в якому вставка може бути або на N- або на C-кінцевий сторони зазначеної амінокислоти

[0179] У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше послідовність XTEN вставлені в межах близько шести амінокислот, вгору або вниз від амінокислот 32, 220, 224, 336, 339, 399, 416, 603, 1656, 1711, 1725, 1905 або 1910, що відповідає SEQ ID NO: 65 або будь-яких їх комбінацій.

5

Таблиця 8

Типові діапазони вбудовування XTEN

№	Точка вбудовування XTEN	Залишок вбудовування	FVIII BDD послідовність, що лежить нижче	Домен FVIII	Відстань від залишку вбудовування*
9	32	P	RVP	A1	-3, +6
31	220	R	DAA	A1	-
34	224	S	ARA	A1	+5
43	336	R	MKN	a1	-1, +6
44	339	N	NEE	a1	-4, +5
52	399	V	LAP	A2	-6, +3
56	416	P	QRI	A2	+6
75	603	L	EDP	A2	-6, +6
85	1656	Q	SDQ	B	-3, +6
87	1711	M	SSS	A3	-6, +1
91	1725	G	SVP	A3	+6
113	1905	I	QME	A3	+6
114	1910	P	TFK	A3	-5, +6

*Відстань від залишку вбудовування означає відносну кількість амінокислот, віддалених від N-кінця (негативні числа) або C-кінця (позитивні числа) зазначеного залишку вбудовування (залишок "0"), в якому може відбуватися вбудовування. Позначення "-х" відноситься до сайту вбудовування, який на х амінокислот віддалений від N-кінцевого боку зазначеного залишку вбудовування. Аналогічним чином, позначення "+х" відноситься до сайту вбудовування, який на х амінокислот віддалений від C-кінцевого боку зазначеного залишку вбудовування.

Наприклад, "-1, +2" вказує на те, що вставка виконана на N-кінці або C-кінці амінокислотних залишків, позначених -1, 0, +1 або +2.

- 5 [0180] В інших варіантах реалізації винаходу одна або більше послідовність ХТЕН вбудовується безпосередньо нижче однієї або більше амінокислот, що відповідають повнорозмірному зрілому FVIII людини, вибраних з групи, що складається з одного або більше сайтів вбудовування в таблиці 9.

Таблиця 9

Типові сайти вбудовування або діапазони ХТЕН

№	Діапазон точки вбудовування ХТЕН*	Залишок вбудовування	Домен FVIII
3	18-32	Q	A1
8	40	F	A1
18	211-224	E	A1
27	336-403	R	A1, A2
43	599	A	A2
47	745-1640	N	B
50	1656-1728	Q	B, a3, A3
57	1796-1804	R	A3
65	1900-1912	R	A3
81	2171-2332	L	C1, C2

* означає діапазон сайтів вбудовування, пронумерованих відповідно до числа амінокислот зрілого FVIII людини

10

- [0181] У ще багатьох варіантах реалізації винаходу одна або більше ХТЕН вбудовуються в домени В FVIII. В одному прикладі, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 740-1640, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 740-1640 в деяких випадках відсутня. В іншому прикладі, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 741-1690, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 740-1690 в деяких випадках відсутня. В інших прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 741-1648, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 741-1648 в деяких випадках відсутня. У ще одних прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 743-1638, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 743-1638 в деяких випадках відсутня. У ще одних прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 745-1656, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 745-1656 в деяких випадках відсутня. В деяких прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 745-1657, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 745-1657 в деяких випадках відсутня. В окремих прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 745-1667, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 745-1667 в деяких випадках відсутня. У ще одних прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 745-1686, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 745-1686 в деяких випадках відсутня. В деяких інших прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 747-1642, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 747-1642 в деяких випадках відсутня. У ще одних прикладах, ХТЕН вбудовується між амінокислотами 751-1667, що відповідають SEQ ID NO: 65, в якій послідовність FVIII між амінокислотами 751-1667 в деяких випадках відсутня.

- [0182] У деяких варіантах реалізації винаходу одна або більше ХТЕН вбудовується в одну або більше амінокислоту, розташовану безпосередньо нижче амінокислоти сайту вбудовування, з групи, що складається з амінокислотних залишків в таблиці 10.

Сайти вбудовування FVIII XTEN та позначення конструкції

Номер конструкції	Домен	№ залишку, що розташований вище.*	№ залишку, що розташований нижче.*	Послідовність, що розташована вище	Послідовність, що розташована нижче
F8X-1	A1	3	4	ATR	RYY
F8X-2	A1	18	19	YMQ	SDL
F8X-3	A1	22	23	DLG	ELP
F8X-4	A1	26	27	LPV	DAR
F8X-5	A1	40	41	FPF	NTS
F8X-6	A1	60	61	LFN	IAK
F8X-7	A1	116	117	YDD	QTS
F8X-8	A1	130	131	VFP	GGG
F8X-9	A1	188	189	KEK	TQT
F8X-10	A1	216	217	NSL	MQD
F8X-11	A1	230	231	WPK	MHT
F8X-12	A1	333	334	EEP	QLR
F8X-13	A2	375	376	SVA	KKH
F8X-14	A2	403	404	APD	DRS
F8X-15	A2	442	443	EAI	QHE
F8X-16	A2	490	491	RRL	PKG
F8X-17	A2	518	519	TVE	DGP
F8X-18	A2	599	600	NPA	GVQ
F8X-19	A2	713	714	CDK	NTG
F8X-20	BD	745	746	SQN	PPV
F8X-21	BD	745	746	SQN	PPV
F8X-22	BD**	745	746	SQN	PPV
F8X-23	A3	1720	1721	APT	KDE
F8X-24	A3	1796	1797	EDQ	RQG
F8X-25	A3	1802	1803	AEP	RKN
F8X-26	A3	1827	1828	PTK	DEF
F8X-27	A3	1861	1862	HTN	TLN
F8X-28	A3	1896	1897	NME	RNC
F8X-29	A3	1900	1901	NCR	APC
F8X-30	A3	1904	1905	PCN	IQM
F8X-31	A3	1937	1938	AQD	QRI
F8X-32	C1	2019	2020	YSN	KCQ
F8X-33	C1	2068	2069	EPF	SWI
F8X-34	C1	2111	2112	GKK	WQT
F8X-35	C1	2120	2121	NST	GTL
F8X-36	C2	2171	2172	CDL	NSC
F8X-37	C2	2188	2189	SDA	QIT
F8X-38	C2	2227	2228	NPK	EWL
F8X-39	C2	2277	2278	FQN	GKV
F8X-40	CT	2332	NA	DLY	NA
F8X-41	CT	2332	NA	DLY	NA
F8X-42	A1	3	4	ATR	ATR
pSD0001	A2	403	404		
pSD0002	A2	599	600		
pSD0021	N-кінець	0	1		
pSD0022	A1	32	33		
pSD0023	A1	65	66		
pSD0024	A1	81	82		
pSD0025	A1	119	120		

Сайти вбудовування FVIII XTEN та позначення конструкції

Номер конструкції	Домен	№ залишку, що розташований вище.*	№ залишку, що розташований нижче.*	Послідовність, що розташована вище	Послідовність, що розташована нижче
pSD0026	A1	211	212		
pSD0027	A1	220	221		
pSD0028	A1	224	225		
pSD0029	A1	336	337		
pSD0030	A1	339	340		
pSD0031	A2	378	379		
pSD0032	A2	399	400		
pSD0033	A2	409	410		
pSD0034	A2	416	417		
pSD0035	A2	487	488		
pSD0036	A2	494	495		
pSD0037	A2	500	501		
pSD0038	A2	603	604		
pSD0039	A3	1656	1657		
pSD0040	A3	1711	1712		
pSD0041	A3	1725	1726		
pSD0042	A3	1749	1750		
pSD0043	A3	1905	1906		
pSD0044	A3	1910	1911		
pDS0062	A3	1900	1901		

* Означає кількість амінокислот зрілого білка FVIII

[0183] В одному варіанті реалізації винаходу один або більше сайтів вбудовування XTEN розташовані в межах однієї або більше дотичної з поверхнею, гнучкої петлевої структури білка FVIII (наприклад, доступна для вбудовування петля). Наприклад, щонайменше одна послідовність XTEN може бути вбудована в кожен домен "A" FVIII, що містить щонайменше дві "доступні для вбудовування петлі", в які щонайменше один поліпептид XTEN може бути вбудований без усунення прокоагулюючої активності рекомбінантного білка, або здатність рекомбінантних білків повинна виявлятися in vivo або in vitro в клітині господаря. Доступні для вбудовування петлі є областями, що дозволяють вбудовування щонайменше однієї послідовності XTEN, що характеризуються, серед інших властивостей, високою доступністю поверхні або доступністю для розчинників та конформаційною гнучкістю. Домен A1 містить доступну для вбудовування петлю-1 (A1-1) область та доступну для вбудовування петлю-2 (A1-2) область, домен A2 містить доступну для вбудовування петлю-1 (A2-1) область та доступну для вбудовування петлю-2 (A2-2) область, домен A3 містить доступну для вбудовування петлю-1 (A3-1) область та доступну для вбудовування петлю-2 (A3-2) область.

[0184] В одному аспекті перша доступна для вбудовування петля в домені A1 FVIII (A1-1) розташовується між бета-тяжем 1 та бета-тяжем 2, та друга доступна для вбудовування петля в домені A2 FVIII (A1-2) розташовується між бета-тяжем 11 та бета-тяжем 12. Перша доступна для вбудовування петля в домені A2 FVIII (A2-1) розташовується між бета-тяжем 22 та бета-тяжем 23, та друга доступна для вбудовування петля в домені A2 FVIII (A2-2) розташовується між бета-тяжем 32 та бета-тяжем 33. Перша доступна для вбудовування петля в домені A3 FVIII (A3-1) розташовується між бета-тяжем 38 та бета-тяжем 39, та друга доступна для вбудовування петля в домені A3 FVIII (A3-2) розташовується між бета-тяжем 45 та бета-тяжем 46. У деяких аспектах гнучка з рухомою поверхнею структура, яка містить A1-1 відповідає області в нативному зрілому FVIII людини від близько амінокислоти 15 до близько амінокислоти 45 в SEQ ID NO: 65, наприклад, від близько амінокислоти 18 до близько амінокислоти 41 в SEQ ID NO: 65. В інших аспектах гнучка структура, яка містить A1-2, відповідає області в нативному зрілому FVIII людини від близько амінокислоти 201 до близько амінокислоти 232 в SEQ ID NO: 65, наприклад, від близько амінокислоти 218 до близько амінокислоти 229 в SEQ ID NO: 65. У

ще одних аспектах гнучка з рухомою поверхнею структура, яка містить A2-1, відповідає області в нативному зрілому FVIII людини від близько амінокислоти 395 до близько амінокислоти 421 в SEQ ID NO: 65, наприклад, від близько амінокислоти 397 до близько амінокислоти 418 в SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу гнучка з рухомою поверхнею структура, яка містить A2-2, відповідає області в нативному зрілому FVIII людини від близько амінокислоти 577 до близько амінокислоти 635 в SEQ ID NO: 65, наприклад, від близько амінокислоти 595 до близько амінокислоти 607 в SEQ ID NO: 65. У деяких аспектах гнучка з рухомою поверхнею структура, яка містить A3-1, відповідає області в нативному зрілому FVIII людини від близько амінокислоти 1705 до близько амінокислоти 1732 в SEQ ID NO: 65, наприклад, від близько амінокислоти 1711 до близько амінокислоти 1725 в SEQ ID NO: 65. У ще одних аспектах гнучка з рухомою поверхнею структура, яка містить A3-2, відповідає області в нативному зрілому FVIII людини від близько амінокислоти 1884 до близько амінокислоти 1917 SEQ ID NO: 65, наприклад, від близько амінокислоти 1899 до близько амінокислоти 1911 SEQ ID NO: 65.

[0185] В іншому варіанті реалізації винаходу одна або більше амінокислота, в яку вбудована щонайменше одна послідовність XTEN, розташована в межах домена a3, наприклад, амінокислоти 1649-1689 що відповідають повнорозмірному зрілому поліпептиду FVIII. У деяких прикладах, XTEN вбудовується між амінокислотами 1656-1657, що відповідають SEQ ID NO: 65 (повнорозмірний зрілий FVIII). У конкретному варіанті реалізації винаходу білок FVIII, що містить послідовність XTEN, вбудований безпосередньо нижче амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65 додатково містить делецію від амінокислоти 745 до амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65.

[0186] У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше сайтів вбудовування для одного або більше вбудовування XTEN розташовані безпосередньо нижче однієї або більше амінокислот, що відповідають повнорозмірному зрілому FVIII людини, вибраних з групи, що складається з:

- (1) амінокислоти 3, (2) амінокислоти 18, (3) амінокислоти 22,
- (4) амінокислоти 26, (5) амінокислоти 32, (6) амінокислоти 40,
- (7) амінокислоти 60, (8) амінокислоти 65, (9) амінокислоти 81,
- (10) амінокислоти 116, (11) амінокислоти 119, (12) амінокислоти 130,
- (13) амінокислоти 188, (14) амінокислоти 211, (15) амінокислоти 216,
- (16) амінокислоти 220, (17) амінокислоти 224, (18) амінокислоти 230,
- (19) амінокислоти 333, (20) амінокислоти 336, (21) амінокислоти 339,
- (22) амінокислоти 375, (23) амінокислоти 399, (24) амінокислоти 403,
- (25) амінокислоти 409, (26) амінокислоти 416, (26) амінокислоти 442,
- (28) амінокислоти 487, (29) амінокислоти 490, (30) амінокислоти 494,
- (31) амінокислоти 500, (32) амінокислоти 518, (33) амінокислоти 599,
- (34) амінокислоти 603, (35) амінокислоти 713, (36) амінокислоти 745,
- (37) амінокислоти 1656, (38) амінокислоти 1711, (39) амінокислоти 1720,
- (40) амінокислоти 1725, (41) амінокислоти 1749, (42) амінокислоти 1796,
- (43) амінокислоти 1802, (44) амінокислоти 1827, (45) амінокислоти 1861,
- (46) амінокислоти 1896, (47) амінокислоти 1900, (48) амінокислоти 1904,
- (49) амінокислоти 1905, (50) амінокислоти 1910, (51) амінокислоти 1937,
- (52) амінокислоти 2019, (53) амінокислоти 2068, (54) амінокислоти 2111,
- (55) амінокислоти 2120, (56) амінокислоти 2171, (57) амінокислоти 2188,
- (58) амінокислоти 2227, (59) амінокислоти 2277, та
- (60) двох або більше їх поєднань.

[0187] В одному варіанті реалізації винаходу білок FVIII, придатний для використання в даному винаході, містить дві послідовності XTEN, перша послідовність XTEN вбудована в перший сайт вбудовування XTEN, та друга XTEN вбудована в другий сайт вбудовування XTEN. Не обмежуючі приклади першого сайту вбудовування XTEN та другого сайту вбудовування XTEN перераховані в таблиці 11.

Таблиця 11

Типові сайти вбудовування для двох XTEN

Вбудовування 1		Вбудовування 2	
Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен
745	B	2332	CT
26	A1	403	A2

Типові сайти вбудовування для двох ХТЕН

Вбудовування 1		Вбудовування 2	
Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен
40	A1	403	A2
18	A1	403	A2
26	A1	599	A2
40	A1	599	A2
18	A1	599	A2
1720	A3	1900	A3
1725	A3	1900	A3
1711	A3	1905	A3
1720	A3	1905	A3
1725	A3	1905	A3
1656	A3	26	A1
1656	A3	18	A1
1656	A3	40	A1
1656	A3	399	A2
1656	A3	403	A2
1656	A3	1725	A3
1656	A3	1720	A3
1900	A3	18	A1
1900	A3	26	A1
1900	A3	40	A1
1905	A3	18	A1
1905	A3	40	A1
1905	A3	26	A1
1910	A3	26	A1
18	A1	399	A2
26	A1	399	A2
40	A1	399	A2
18	A1	403	A2
1656	A3	1900	A3
1656	A3	1905	A3
1711	A3	40	A1
1711	A3	26	A1
1720	A3	26	A1
1720	A3	40	A1
1720	A3	18	A1
1725	A3	26	A1
1725	A3	40	A1
1725	A3	18	A1
1720	A3	403	A2
1720	A3	399	A2
1711	A3	403	A2
1720	A3	403	A2
1725	A3	403	A2
1725	A3	399	A2
1711	A3	403	A2
1900	A3	399	A2
1900	A3	403	A2
1905	A3	403	A2
1905	A3	399	A2
1910	A3	403	A2

[0188] Дві ХТЕН, вбудовані та пов'язані з білком FVIII, можуть бути однаковими або різними.

У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII, придатний для використання в даному винаході, містить дві послідовності XTEN, вбудовані в білок FVIII, першу послідовність XTEN вбудовану безпосередньо нижче амінокислоти 745, що відповідає SEQ ID NO: 65, та другу послідовність XTEN, вбудовану безпосередньо нижче амінокислоти 2332, що відповідає SEQ ID NO: 65 (С-кінець). В іншому варіанті реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26, 40, 1656 або 1720, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 403, що відповідає SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26 або 40, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 599, що відповідає SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26, 40, 399, 403, 1725 1720, 1900, 1905 або 2332, що відповідає SEQ ID NO: 65. В певних варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1900 що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26 або 40, що відповідає SEQ ID NO: 65. У деяких варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26 або 40, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 399, що відповідає SEQ ID NO: 65. В інших варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1720, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26 або 40, що відповідає SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1720, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, що відповідає SEQ ID NO: 65. У конкретному варіанті реалізації винаходу білок FVIII, що містить послідовність XTEN, перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 745, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 2332, що відповідає SEQ ID NO: 65, в якій білок FVIII додатково містить делецію від амінокислоти 745, що відповідає SEQ ID NO: 65 до амінокислоти 1685, що відповідає SEQ ID NO: 65, мутація або заміна амінокислоти 1680, що відповідає SEQ ID NO: 65, наприклад, Y1680F мутація або заміна амінокислоти 1648, що відповідає SEQ ID NO: 65, наприклад, R1648A або щонайменше дві мутації або заміни амінокислоти 1648, що відповідає SEQ ID NO: 65, наприклад, R1648A, та амінокислота 1680, що відповідає SEQ ID NO: 65, наприклад, Y1680F. У конкретному варіанті реалізації винаходу білок FVIII містить дві послідовності XTEN, перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 2332, що відповідає SEQ ID NO: 65, в якій білок FVIII додатково містить делецію від амінокислоти 745 до амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65.

[0189] В певних варіантах реалізації винаходу білок FVIII містить три послідовності XTEN, перша послідовність XTEN вбудована в перший сайт вбудовування XTEN, друга послідовність XTEN вбудована в другий сайт вбудовування XTEN, та третя послідовність XTEN вбудована в третій сайт вбудовування XTEN. Перша, друга або третя послідовності XTEN можуть бути однаковими або різними. Перший, другий та третій сайти вбудовування можуть бути обрані з групи, що включає будь-який з сайтів вбудовування, розкритих в даному документі. У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII, що містить три послідовності XTEN, може додатково нести мутацію або заміну наприклад, амінокислоту 1648, що відповідає SEQ ID NO: 65, наприклад, R1648A. Наприклад, не обмежуючі приклади першого, другого та третього сайтів вбудовування XTEN перераховані в таблиці 12.

Таблиця 12

Типові сайти вбудовування для трьох XTEN

Вбудовування 1		Вбудовування 2		Вбудовування 3	
Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен
26	A1	403	A2	1656	A3
26	A1	403	A2	1720	A3
26	A1	403	A2	1900	A3

Типові сайти вбудовування для трьох XTEN

Вбудовування 1		Вбудовування 2		Вбудовування 3	
Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен
26	A1	1656	A3	1720	A3
26	A1	1656	A3	1900	A3
26	A1	1720	A3	1900	A3
403	A2	1656	A3	1720	A3
403	A2	1656	A3	1900	A3
403	A2	1720	A3	1900	A3
1656	A3	1720	A3	1900	A3
745	B	1900		2332	
18	A1	745	B	2332	СТ
26	A1	745	B	2332	СТ
40	A1	745	B	2332	СТ
18	A1	745	B	2332	СТ
40	A1	745	B	2332	СТ
403	A2	745	B	2332	СТ
399	A2	745	B	2332	СТ
1725	A3	745	B	2332	СТ
1720	A3	745	B	2332	СТ
1711	A3	745	B	2332	СТ
1900	A3	745	B	2332	СТ
1905	A3	745	B	2332	СТ
1910	A3	745	B	2332	СТ

- [0190] У деяких варіантах реалізації винаходу блок FVIII містить три послідовності XTEN, перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 26, що відповідає SEQ ID NO: 65, друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 403, що відповідає SEQ ID NO: 65, та третя послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1656, 1720 або 1900, що відповідає SEQ ID NO: 65. В інших варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 26, що відповідає SEQ ID NO: 65, друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65, та третя послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1720 або 1900, що відповідає SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 26, що відповідає SEQ ID NO: 65, друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1720, що відповідає SEQ ID NO: 65, та третя послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1900, що відповідає SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 403, що відповідає SEQ ID NO: 65, друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65, та третя послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1720 або 1900, що відповідає SEQ ID NO: 65. В інших варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 403 або 1656, що відповідає SEQ ID NO: 65, друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1720, що відповідає SEQ ID NO: 65, та третя послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 1900, що відповідає SEQ ID NO: 65. В інших варіантах реалізації винаходу перша послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 18, 26, 40, 399, 403 1711 1720, 1725, 1900, 1905 або 1910, що відповідає SEQ ID NO: 65, друга послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 745, що відповідає SEQ ID NO: 65, та третя послідовність XTEN вбудована безпосередньо нижче амінокислоти 2332, що відповідає SEQ ID NO: 65.

- [0191] В інших варіантах реалізації винаходу блок FVIII містить чотири послідовності XTEN, перша послідовність XTEN вбудована в перший сайт вбудовування, друга послідовність XTEN вбудована в другий сайт вбудовування, третя послідовність XTEN вбудована в третій сайт вбудовування, та четверта послідовність XTEN вбудована в четвертий сайт вбудовування.

Перша, друга, третя або четверта послідовності XTEN можуть бути однаковими, різними або їх комбінації. У деяких варіантах реалізації винаходу блок FVIII, що містить чотири послідовності XTEN, може додатково нести мутація або заміну наприклад, амінокислоту 1648, що відповідає SEQ ID NO: 65, наприклад, R1648A. Не обмежуючі приклади першого, другого, третього та четвертого сайтів вбудовування XTEN перераховані в таблиці 13.

Таблиця 13

Типові сайти вбудовування для чотирьох XTEN

Вбудовування 1		Вбудовування 2		Вбудовування 3		Вбудовування 4	
Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен
26	A1	403	A2	1656	a3	1720	A3
26	A1	403	A2	1656	a3	1900	A3
26	A1	403	A2	1720	A3	1900	A3
26	A1	1656	a3	1720	A3	1900	A3
403	A2	1656	a3	1720	A3	1900	A3
0040	A1	0403	A2	745	B	2332	CT
0040	A1	0403	A2	745	B	2332	CT
0018	A1	0409	A2	745	B	2332	CT
0040	A1	0409	A2	745	B	2332	CT
0040	A1	0409	A2	745	B	2332	CT
0018	A1	0409	A2	745	B	2332	CT
0040	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0026	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0026	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1720	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1900	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1900	A3	745	B	2332	CT
0026	A1	1900	A3	745	B	2332	CT
0040	A1	1900	A3	745	B	2332	CT
0040	A1	1905	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1905	A3	745	B	2332	CT
0040	A1	1905	A3	745	B	2332	CT
0026	A1	1905	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1905	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1905	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0040	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0026	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0026	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0040	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0018	A1	1910	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1720	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1720	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1720	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1720	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1900	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1900	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1900	A3	745	B	2332	CT

Типові сайти вбудовування для чотирьох ХТЕН

Вбудовування 1		Вбудовування 2		Вбудовування 3		Вбудовування 4	
Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен	Сайт вбудовування	Домен
0403	A2	1900	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1900	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1900	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1905	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1905	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1905	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1905	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1905	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1905	A3	745	B	2332	CT
0409	A2	1910	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1910	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1910	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1910	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1910	A3	745	B	2332	CT
1720	A3	1900	A3	745	B	2332	CT
1720	A3	1905	A3	745	B	2332	CT
1720	A3	1910	A3	745	B	2332	CT
1720	A3	1910	A3	745	B	2332	CT
0403	A2	1656	a3	1720	A3	2332	CT
0403	A2	1656	a3	1900	A3	2332	CT
0403	A2	1720	A3	1900	A3	2332	CT
1656	a3	1720	A3	1900	A3	2332	CT
0018	A1	0403	A2	1656	a3	2332	CT
0018	A1	0403	A2	1720	A3	2332	CT
0018	A1	0403	A2	1900	A3	2332	CT
0018	A1	1656	a3	1720	A3	2332	CT
0018	A1	1656	a3	1900	A3	2332	CT
0018	A1	1720	A3	1900	A3	2332	CT
0018	A1	0403	A2	0745	B	2332	CT
0018	A1	0745	B	1720	A3	2332	CT
0018	A1	0745	B	1900	A3	2332	CT
0403	A2	0745	B	1720	A3	2332	CT
0403	A2	0745	B	1900	A3	2332	CT
0745	B	1720	A3	1900	A3	2332	CT
0188	A1	1900	A3	0745	B	2332	CT
0599		1900	A3	0745	B	2332	CT
2068		1900	A3	0745	B	2332	CT
2171		1900	A3	0745	B	2332	CT
2227		1900	A3	0745	B	2332	CT
2277		1900	A3	0745	B	2332	CT

[0192] В інших варіантах реалізації винаходу білок FVIII містить п'ять послідовностей ХТЕН, перша послідовність ХТЕН вбудована в перший сайт вбудовування ХТЕН, друга послідовність ХТЕН вбудована в другий сайт вбудовування ХТЕН, третя послідовність ХТЕН вбудована в третій сайт вбудовування ХТЕН, четверта послідовність ХТЕН вбудована в четвертий сайт вбудовування ХТЕН, п'ята послідовність ХТЕН вбудована в п'ятий сайт вбудовування ХТЕН. Перша, друга, третя, четверта або п'ята послідовності ХТЕН можуть бути однаковими, різними, або їх комбінації. Не обмежуючі приклади першого, другого, третього, четвертого та п'ятого сайтів вбудовування перераховані в таблиці 14.

Таблиця 14

Типові сайти вбудовування для п'яти XTEN

Вбудовування XTEN 1	Вбудовування XTEN 2	Вбудовування XTEN 3	Вбудовування XTEN 4	Вбудовування XTEN 5
0403	1656	1720	1900	2332
0018	0403	1656	1720	2332
0018	0403	1656	1900	2332
0018	0403	1720	1900	2332
0018	1656	1720	1900	2332
0018	0403	0745	1720	2332
0018	0403	0745	1900	2332
0018	0745	1720	1900	2332
0403	0745	1720	1900	2332

- [0193] В певних варіантах реалізації винаходу білок FVIII містить шість послідовностей XTEN, перша послідовність XTEN вбудована в перший сайт вбудовування XTEN, друга послідовність XTEN вбудована в другий сайт вбудовування XTEN, третя послідовність XTEN вбудована в третій сайт вбудовування XTEN, четверта послідовність XTEN вбудована в четвертий сайт вбудовування XTEN, п'ята послідовність XTEN вбудована в п'ятий сайт вбудовування XTEN та шоста послідовність XTEN вбудована в шостий сайт вбудовування XTEN. Перша, друга, третя, четверта, п'ята або шоста послідовності XTEN можуть бути однаковими, різними, або їх комбінації. Приклади шести сайтів вбудовування XTEN включають, але не обмежуються сайтами вбудовування, перерахованих в таблиці 15.

Таблиця 15

Типові сайти XTEN вбудовування для шести XTEN

Вбудовування XTEN 1	Вбудовування XTEN 2	Вбудовування XTEN 3	Вбудовування XTEN 4	Вбудовування XTEN 5	Вбудовування XTEN 5
0018	0403	1656	1720	1900	2332
0018	0403	0745	1720	1900	2332

- [0194] У конкретному прикладі перша послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами, що відповідають амінокислотам 26 та 27 послідовності SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами, що відповідають амінокислотам 1720 та 1721 послідовності SEQ ID NO: 65 (повнорозмірний зрілий FVIII). В іншому прикладі, перша послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами 403 та 404, що відповідають SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами, що відповідають амінокислотам 1720 та 1721 послідовності SEQ ID NO: 65. У деяких прикладах, перша послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами 1656 та 1657, що відповідають SEQ ID NO: 65, та друга послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами, що відповідають амінокислотам 1720 та 1721 послідовності SEQ ID NO: 65. В інших прикладах, перша XTEN вбудовується між амінокислотами 26 та 27, які відповідають SEQ ID NO: 65, друга XTEN вбудовується між амінокислотами 1656 та 1657, що відповідають SEQ ID NO: 65, та третя XTEN вбудовується між амінокислотами 1720 та 1721, що відповідають SEQ ID NO: 65. У ще одних варіантах реалізації винаходу перша XTEN вбудовується між амінокислотами 403 та 404, що відповідають SEQ ID NO: 65, друга XTEN вбудовується між амінокислотами 1656 та 1657, що відповідають SEQ ID NO: 65, та третя XTEN вбудовується між амінокислотами 1720 та 1721, що відповідають SEQ ID NO: 65. У деяких варіантах реалізації винаходу перша XTEN вбудовується між амінокислотами 26 та 27, що відповідають SEQ ID NO: 65, друга XTEN вбудовується між амінокислотами 1720 та 1721, що відповідають SEQ ID NO: 65, та третя XTEN вбудовується між амінокислотами 1900 та 1901, що відповідають SEQ ID NO: 65. У деяких варіантах реалізації винаходу перша XTEN вбудовується

між амінокислотами 26 та 27, що відповідають SEQ ID NO: 65, друга XTEN вбудовується між амінокислотами 1656 та 1657, що відповідають SEQ ID NO: 65, третя XTEN вбудовується між амінокислотами 1720 та 1721, що відповідають SEQ ID NO: 65, та четверта XTEN вбудовується між амінокислотами 1900 та 1901, що відповідають SEQ ID NO: 65.

5 [0195] У конкретних варіантах реалізації винаходу послідовність XTEN вбудовується між амінокислотами 745-746 повнорозмірного фактора VIII або відповідний сайт вбудовування фактора VIII з видаленням доменом B.

[0196] У деяких варіантах реалізації винаходу, химерний білок даного винаходу містить дві поліпептидні послідовності, перша поліпептидна послідовність, що містить амінокислотну послідовність щонайменше на близько 80 %, 90 %, 95 % або 100 % ідентичну послідовності, 10 вибраної з FVIII-161 (SEQ ID NO: 69), FVIII-169 (SEQ ID NO: 70), FVIII-170 (SEQ ID NO: 71), FVIII-173 (SEQ ID NO: 72); FVIII-195 (SEQ ID NO: 73); FVIII-196 (SEQ ID NO: 74), FVIII-199 (SEQ ID NO: 75), FVIII-201 (SEQ ID NO: 76); FVIII-203 (SEQ ID NO: 77), FVIII-204 (SEQ ID NO: 78), FVIII-205 (SEQ ID NO: 79), FVIII-266 (SEQ ID NO: 80), FVIII-267 (SEQ ID NO: 81), FVIII-268 (SEQ ID NO: 82), 15 FVIII-269 (SEQ ID NO: 83), FVIII-271 (SEQ ID NO: 84) або FVIII-272 (SEQ ID NO: 85), та другу поліпептидну послідовність, що містить амінокислотну послідовність щонайменше на близько 80 %, 90 %, 95 % або 100 % ідентичну послідовності, вибраної з FB031 (SEQ ID NO: 86), FB034 (SEQ ID NO: 87), або FB036.

II.D. Константна область ІГ або її частина

20 [0197] Химерний білок за даним винаходом також включає дві константні області ІГ або їх частини, перша константна область ІГ або її частина злита з білком FVIII за допомогою необов'язкового лінкера, та друга константна область ІГ або її частина злита з білком FB за допомогою послідовності XTEN, що має менше 288 амінокислот. Константна область ІГ або її частина може поліпшити фармакокінетичні або фармакодинамічні властивості химерного білка 25 в комбінації з послідовністю XTEN та білком FB. В певних варіантах реалізації винаходу перша константна область ІГ або її частина подовжує період напіввиведення молекули, злитої з константною областю ІГ або її частиною.

[0198] Константна область ІГ складається з доменів, позначених як CH (постійний важкий) домени (CH1, CH2 і т.д.). Залежно від ізотипу, (тобто IgG, IgM, IgA, IgD або IgE), константна 30 область може складатися з трьох або чотирьох доменів CH. Деякі ізотипи (наприклад IgG) константні області також містять шарнірну область. Дивись Janeway et al. 2001 рік, Immunobiology, Garland Publishing, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк

[0199] Константна область ІГ або її частина для одержання химерного білка за даним винаходом може бути отримана з декількох різних джерел. У деяких варіантах реалізації 35 винаходу константну область ІГ або її частину отримують з ІГ людини. Проте передбачається, що константна область ІГ або її частина може бути отримана з ІГ інших видів ссавців, включаючи, наприклад, види гризунів (наприклад, миша, щур, кролик, морська свинка), або види нижчих приматів (наприклад, шимпанзе, макака). Крім того, константна область ІГ або її частина може бути отримана з будь-якого класу ІГ, включаючи IgM, IgG, IgD, IgA та IgE, та будь-якого 40 ізотипу ІГ, в тому числі, IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу використовується IgG1 людини.

[0200] Різноманітність послідовностей генів константної області ІГ (наприклад, послідовності генів константної області людини) є доступними в відкритих для загалу джерелах. Послідовності 45 доменів константної області можуть бути обрані таким чином, щоб вони володіли певною ефекторною функцією (або щоб ефекторна функція була відсутня) або певною модифікацією для зниження імуногенності. Було опубліковано багато послідовностей антитіл та генів, кодуючих антитіла, та відповідні послідовності константної області ІГ (наприклад, шарнірна, CH2 та/або CH3 послідовності або їх частини) можуть бути отримані з цих послідовностей з використанням методів, відомих в даній області техніки. Генетичний матеріал, отриманий з 50 використанням будь-якого з вищеописаних способів, потім може бути змінений або синтезований для одержання поліпептидів за даним винаходом. Слід також мати на увазі, що межі даного винаходу охоплюють алелі, варіанти та мутації послідовностей ДНК константної області.

[0201] Послідовності константної області ІГ або її частини можуть бути клоновані, 55 наприклад, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та праймерів, які обрані для ампліфікації домена інтересу. Для клонування послідовності константної області ІГ або її частини з антитіла мРНК може бути виділена з гібридами, селезінки або лімфатичних клітин, за допомогою зворотної транскрипції транскрибуватися в ДНК, та гени антитіл ампліфіковані за допомогою ПЛР. Методи ПЛР ампліфікації докладно описані в патентах США № 4,683,195; 60 4,683,202; 4,800,159; 4,965,188; та в, наприклад, "PCR Protocols: A Guide to Methods and

Applications" Innis et al. вид., Academic Press, Сан-Дієго, штат Каліфорнія (1990 рік); Ho et al. 1989 рік. Gene 77:51; Horton et al. 1993 рік. Methods Enzymol. 217:270). ПЛР може бути ініційована за допомогою консенсусних праймерів до константної області або більш специфічними праймерами на основі опублікованих ДНК та амінокислотних послідовностей важкого та легкого ланцюга. Як було розглянуто вище, ПЛР також може бути використана для виділення ДНК клонів, кодуєчих легкі та важкі ланцюги антитіл. В цьому випадку бібліотеки можуть бути піддані скринінгу за допомогою консенсусних праймерів або великих гомологічних зондів, таких як зонди константних областей миші. Численні набори праймерів, придатних для ампліфікації генів антитіл, відомі в даній області техніки, (наприклад, 5' праймери на основі N-кінцевої послідовності очищених антитіл (Benhar та Pastan. 1994 рік. Protein Engineering 7:1509); швидка ампліфікація кінців кДНК (Ruberti, F. et al. 1994 рік. J. Immunol. Methods 173:33); лідерні послідовності антитіл (Larrick et al. 1989 рік Biochem. Biophys. Res. Commun. 160:1250). Клонування послідовностей антитіл додатково описано в Newman et al., Патент США № 5,658,570, поданий 25 січня 1995 року який включений в цей документ за допомогою посилання.

[0202] Константна область ІГ, що використовується в даному документі, може включати всі домени та шарнірну область або її частину. В одному варіанті реалізації винаходу константна область ІГ або її частина містить домен СН2, домен СН3 та шарнірну область, тобто, фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn.

[0203] В даному контексті термін "фрагмент Fc" визначається як частина поліпептиду, який відповідає фрагменту Fc нативного ІГ, тобто, як утворений за допомогою димерної асоціації відповідних доменів Fc двох його важких ланцюгів. Нативний фрагмент Fc утворює гомодимер з іншим фрагментом Fc. На противагу цьому, термін "генетично злитий фрагмент Fc" або "одноланцюговий фрагмент Fc" (фрагмент scFc) в даному контексті означає синтетичний димерний фрагмент Fc, що складається з доменів Fc, генетично зв'язаних в одному поліпептидному ланцюзі (тобто, закодованих в одній безперервній генетичній послідовності).

[0204] В одному варіанті реалізації винаходу "фрагмент Fc" означає частину одного важкого ланцюга ІГ, що починається в шарнірній області безпосередньо перед сайтом розщеплення папаїном (тобто залишок 216 в IgG, якщо прийняти залишок 114 за перший залишок константної області важкого ланцюга) та закінчується С-кінцем антитіла. Відповідно, повний домен Fc, містить щонайменше шарнірний домен, домен СН2 та домен СН3.

[0205] Фрагмент Fc константної області ІГ, в залежності від ізо типу ІГ може включати домени СН2, СН3 та СН4, а також шарнірну область. Химерні білки, що містять фрагмент Fc ІГ надають кілька бажаних властивостей химерного білка, включаючи підвищену стабільність, збільшення періоду напіввиведення в сироватці (див. Сароп та співавт., 1989 рік, Nature 337:525) а також зв'язування з рецепторами Fc, таким як неонатальний рецептор Fc (FcRn) (патент США № 6,086,875, 6,485,726, 6,030,613; WO 03/077834; США2003-0235536A1), що включені в даний документ за допомогою посилання.

[0206] Константна область ІГ або її частина може бути партнером зі зв'язування FcRn. FcRn проявляє активність у дорослих епітеліальних тканинах та експресується в просвіті кишечника, дихальних шляхах, назальних поверхнях, вагінальних поверхнях, товстій кишці та ректальних поверхнях (патент США № 6,485,726). Партнер по зв'язуванню FcRn є частиною ІГ, яка зв'язується з FcRn.

[0207] Рецептор FcRn був виділений з декількох видів ссавців, включаючи людину. Послідовності FcRn людини, FcRn мавпи, FcRn щура та FcRn миші відомі (Story et al. 1994 рік, J. Exp. Med. 180:2377). Рецептор FcRn зв'язує IgG (але не інші класи ІГ, такі як IgA, IgM, IgD та IgE) при відносно низькому значенні рН, активно транспортує IgG трансцелюлярно від просвіту до серозної оболонки, та потім вивільняє IgG при відносно високому значенні рН, що характерно для інтерстиціальних рідин. Він експресується в зрілій епітеліальній тканині (патенти США № 6,086,875, 6,485,726, 6,030,613; WO 03/077834; США2003-0235536A1), включаючи легеневи та кишковий епітелій (Israel et al. 1997 рік, Immunology 92:69) проксимальний нирковий тубулярний епітелій (Kobayashi et al. 2002 рік, Am. J. Physiol. Renal Physiol. 282:F358), а також назальний епітелій, поверхні піхви та поверхні жовчних проток.

[0208] Партнери по зв'язуванню FcRn, придатні до використання в даному винаході, включають молекули, що можуть специфічно зв'язуються з рецептором FcRn, включаючи цілісний IgG, фрагмент Fc з IgG та інші фрагменти, що мають повну область зв'язування рецептора FcRn. Область ділянки Fc IgG, яка зв'язується з рецептором FcRn була описана на основі рентгенівської кристаллографії (Burmeister et al. 1994 рік, Nature 372:379). Основна площа контакту Fc з FcRn знаходиться поруч з місцем з'єднання доменів СН2 та СН3. Всі контакти Fc-FcRn знаходяться в межах одного важкого ланцюга ІГ. Партнери по зв'язуванню FcRn включають цілісний IgG, фрагмент Fc з IgG та інші фрагменти IgG, що мають повну область

зв'язування FcRn. Основні контактні сайти включають амінокислотні залишки 248, 250-257, 272, 285, 288, 290-291, 308-311 та 314 домена CH2 та амінокислотні залишки 385-387, 428 та 433-436 домена CH3. Всі посилання на нумерацію амінокислот імуноглобулінів або фрагментів імуноглобулінів, або областей імуноглобулінів засновані на Kabat et al. 1991 рік, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Департамент громадської охорони здоров'я США, Бетесда, штат Меріленд.

[0209] Фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn, зв'язані з FcRn, можуть ефективно перемішуватися через епітеліальні бар'єри за допомогою FcRn, таким чином, забезпечуючи неінвазивні способи для системного введення бажаної терапевтичної молекули. Крім того, злиті білки, що містять фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn, піддаються ендоцитозу клітинами, що експресують FcRn. Але замість того, щоб бути поміченими для деградації, ці злиті білки знову повертаються назад в кровообіг, тим самим збільшуючи *in vivo* період напіввиведення цих білків. В певних варіантах реалізації винаходу частинами константних областей ІГ є фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn, що зазвичай асоціюється за допомогою дисульфідних зв'язків та інших неспецифічних взаємодій з іншим фрагментом Fc або іншим партнером по зв'язуванню FcRn з утворенням димерів та мультимерів високого порядку.

[0210] Два рецептора FcRn можуть зв'язуватися з однією молекулою Fc. Кристалографічні дані свідчать про те, що кожна молекула FcRn зв'язується з одним поліпептидом в гомодимері Fc. В одному варіанті реалізації винаходу зв'язування партнера по зв'язуванню FcRn, наприклад, фрагмента Fc IgG з біологічно активною молекулою забезпечує засіб доставки біологічно активної молекули перорально, букально, сублінгвально, ректально, вагінально, у формі аерозолу назально або інгаляційно через легеневий шлях, або через очі. В іншому варіанті реалізації винаходу химерний білок може бути введений інвазивним способом наприклад, підшкірно, внутрішньовенно.

[0211] Партнер по зв'язуванню FcRn є молекулою або її частиною, яка може специфічно зв'язуватися з рецептором FcRn з подальшим активним транспортуванням за допомогою рецептора FcRn фрагмента Fc. Специфічно зв'язані означає дві молекули, що утворюють комплекс, що виявляє відносну стабільність в фізіологічних умовах. Специфічне зв'язування характеризується високою афінністю та низькою або середньою зв'язуючою здатністю, що відрізняється від неспецифічного зв'язування, що зазвичай має низьку афінність та помірну або високу зв'язуючу здатність. Як правило, зв'язування вважається специфічним, коли константа афінності K_A вище, ніж 10^6 M^{-1} , або вище ніж 10^8 M^{-1} . За необхідності, неспецифічне зв'язування може бути зменшене без істотного впливу на специфічне зв'язування варіюванням умов зв'язування. Відповідні умови зв'язування, такі як концентрація молекул, іонна сила розчину, температура, час, необхідний для зв'язування, концентрація блокуючого агента (наприклад, сироватковий альбумін, молочний казеїн), і т.д., можуть бути оптимізовані фахівцем в даній області техніки з використанням звичайних методів.

[0212] У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок за даним винаходом містить один або більше вкорочених фрагментів Fc, що, тим не менше, є достатніми для надання рецептору Fc (FcR) зв'язуючих властивостей фрагменту Fc. Наприклад, частина фрагмента Fc, який зв'язується з FcRn (тобто, зв'язуюча частина FcRn) містить від близько 282-438 амінокислот IgG1, нумерація EU (первинні контактні сайти є амінокислотами 248, 250-257, 272, 285, 288, 290-291, 308-311, 314 домена CH2 та амінокислотні залишки 385-387, 428, 433-436 домена CH3. Таким чином, фрагмент Fc за даним винаходом може містити або включати зв'язуючу частину FcRn. Зв'язуюча частина FcRn може бути отримана з важких ланцюгів будь-якого ізотипу, включаючи IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4. В одному варіанті реалізації винаходу використовується зв'язуюча частина FcRn з антитіла ізотипу IgG1 людини. В іншому варіанті реалізації винаходу використовується зв'язуюча частина FcRn з антитіла ізотипу IgG4 людини.

[0213] В іншому варіанті реалізації винаходу "фрагмент Fc" включає амінокислотну послідовність домена Fc або отриманий з домена Fc. У деяких варіантах реалізації винаходу фрагмент Fc містить щонайменше один(ну): шарнірну область(наприклад, верхню, середню, та/або нижню шарнірну область), домен (близько 216-230 амінокислот фрагмента Fc антитіла відповідно до нумерації EU), домен CH2 (близько 231-340 амінокислот фрагмента Fc антитіла відповідно до нумерації EU), домен CH3 (близько 341-438 амінокислот фрагмента Fc антитіла відповідно до нумерації EU), домен CH4 або варіант, частину, або його фрагмент. В інших варіантах реалізації винаходу фрагмент Fc містить повний домен Fc (тобто, шарнірний домен, домен CH2, та домен CH3). У деяких варіантах реалізації винаходу фрагмент Fc містить, по суті складається або складається з шарнірного домена (або його частини), що злитий з доменом CH3 (або його частиною), шарнірного домена (або його частини), що злитий з доменом CH2

(або його частиною), домена CH2 (або його частини), що злитий з доменом CH3 (або його частиною), домена CH2 (або його частини), що злитий як з шарнірним доменом (або його частиною), так та з доменом CH3 (або його частиною). У ще одних варіантах реалізації винаходу домен Fc не має щонайменше частини домена CH2 (наприклад, цілого або частини домена CH2). У конкретному варіанті реалізації винаходу фрагмент Fc містить або складається з амінокислот, що відповідають номерам EU 221-447.

[0214] Фрагменти Fc, позначені як F, F1 або F2 в даному документі, можуть бути отримані з кількох різних джерел. В одному варіанті реалізації винаходу поліпептид фрагмента Fc отримують з ІГ людини. Проте передбачається, що фрагмент Fc може бути отриманий з ІГ інших видів ссавців, включаючи, наприклад, види гризунів (наприклад, миша, щур, кролик, морська свинка), або види нижчих приматів (наприклад, шимпанзе, макака). Крім того, поліпептид доменів Fc або його частин може бути отриманий з будь-якого класу ІГ, включаючи IgM, IgG, IgD, IgA та IgE, та будь-якого ізотипу ІГ, в тому числі, IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4. В іншому варіанті реалізації винаходу використовується ізотип IgG1 людини.

[0215] В певних варіантах реалізації винаходу варіант Fc надає змїну щонайменше одній ефекторній функції, якою наділений фрагмент Fc, що містить зазначений домен Fc дикого типу (наприклад, поліпшення або погіршення здатності фрагмента Fc до зв'язування з рецепторами Fc (наприклад FcγRI, FcγRII або FcγRIII) або білками комплементу (наприклад, C1q) або щоб викликати антитіло-залежну цитотоксичність (ADCC), фагоцитоз та комплемент-залежну цитотоксичність (CDCC)). В інших варіантах реалізації винаходу варіант Fc містить сконструйований залишок цистеїну.

[0216] У фрагментах Fc даного винаходу можуть використовуватися прийняті в даній області техніки варіанти Fc з відомою здатністю викликати зміни (наприклад, поліпшення або погіршення) ефекторної функції та/або FcR або FcRn зв'язування. Зокрема, зв'язуюча молекула за даним винаходом може мати, наприклад, зміну (наприклад, заміну) однієї або більше амінокислотних позицій, описаних в міжнародних публікаціях PCT WO88/07089A1, WO96/14339A1, WO98/05787A1, WO98/23289A1, WO99/51642A1, WO99/58572A1, WO00/09560A2, WO00/32767A1, WO00/42072A2, WO02/44215A2, WO02/060919A2, WO03/074569A2, WO04/016750A2, WO04/029207A2, WO04/035752A2, WO04/063351A2, WO04/074455A2, WO04/099249A2, WO05/040217A2, WO04/044859, WO05/070963A1, WO05/077981A2, WO05/092925A2, WO05/123780A2, WO06/019447A1, WO06/047350A2 та WO06/085967A2; публікаціях патентів США № US2007/0231329, US2007/0231329, US2007/0237765, US2007/0237766, US2007/0237767, US2007/0243188, US20070248603, US20070286859, US20080057056; або патентах США 5,648,260; 5,739,277; 5,834,250; 5,869,046; 6,096,871; 6,121,022; 6,194,551; 6,242,195; 6,277,375; 6,528,624; 6,538,124; 6,737,056; 6,821,505; 6,998,253; 7,083,784; 7,404,956 та 7,317,091, кожен з яких включений в даний опис за допомогою посилання. В одному варіанті реалізації винаходу специфічна зміна (наприклад, специфічна заміна однієї або більше амінокислот, описаних в даній області техніки) може бути зроблена в одній або більше описаних амінокислотних позиціях. В іншому варіанті реалізації винаходу можуть бути зроблені різні зміни в одній або більше з описаних амінокислотних позицій (наприклад, різні заміни однієї або більше амінокислотної позиції, що описана в даній області техніки).

[0217] Фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn IgG може бути змінений у відповідності з добре відомими процедурами, такими як сайт-спрямований мутагенез, тощо, щоб отримати модифікований IgG або фрагменти Fc, або їх частини, що будуть зв'язуватися з FcRn. Такі модифікації включають модифікації віддалених від FcRn сайтів контакту, а також модифікації в сайтах контакту, які зберігають або навіть посилюють зв'язування з FcRn. Наприклад, наступні залишки однієї амінокислоти в Fc IgG1 людини (Fcγ1) можуть бути замінені без істотної втрати афінності зв'язування Fc з FcRn: P238A, S239A, K246A, K248A, D249A, M252A, T256A, E258A, T260A, D265A, S267A, H268A, E269A, D270A, E272A, L274A, N276A, Y278A, D280A, V282A, E283A, H285A, N286A, T289A, K290A, R292A, E293A, E294A, Q295A, Y296F, N297A, S298A, Y300F, R301A, V303A, V305A, T307A, L309A, Q311A, D312A, N315A, K317A, E318A, K320A, K322A, S324A, K326A, A327Q, P329A, A330Q, P331A, E333A, K334A, T335A, S337A, K338A, K340A, Q342A, R344A, E345A, Q347A, R355A, E356A, M358A, T359A, K360A, N361A, Q362A, Y373A, S375A, D376A, A378Q, E380A, E382A, S383A, N384A, Q386A, E388A, N389A, N390A, Y391F, K392A, L398A, S400A, D401A, D413A, K414A, R416A, Q418A, Q419A, N421A, V422A, S424A, E430A, N434A, T437A, Q438A, K439A, S440A, S444A, та K447A, де, наприклад, P238A є заміною проліну дикого типу на аланін в положенні номер 238. Як приклад, конкретний варіант реалізації винаходу включає мутацію N297A, що видаляє висококонсервативний сайт N-глікозилювання. На додаток до аланіну інші амінокислоти можуть бути замінені на амінокислоти

дикого типу в положеннях, зазначених вище. Мутації можуть бути внесені в Fc по одній, приводячи до утворення більше ста фрагментів Fc, відмінних від нативного Fc. Крім того, комбінації з двох, трьох або більше цих окремих мутацій можуть бути введені разом, приводячи до утворення ще сотень фрагментів Fc. Більш того, один з фрагментів Fc конструкції за даним винаходом може бути мутований, та інший фрагмент Fc конструкції не мутований взагалі, або вони обидва можуть бути мутовані, але мати різні мутації.

[0218] Деякі із зазначених вище мутацій можуть надавати нові функціональні можливості фрагменту Fc або партнеру по зв'язуванню FcRn. Наприклад, один варіант реалізації винаходу включає мутацію N297A, що видаляє висококонсервативний сайт N-глікозилювання. Ефектом цієї мутації є зниження імуногенності, тим самим збільшується період напіввиведення з крові фрагмента Fc, та робить фрагмент Fc нездатним до зв'язування з FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, та FcγRIIIA, без шкоди для афінності FcRn (Routledge et al. 1995 рік, Transplantation 60:847; Friend et al. 1999 рік, Transplantation 68:1632; Shields et al. 1995 рік, J. Biol. Chem. 276:6591). В якості ще одного прикладу нових функціональних можливостей, що виникають через мутації, описані вище, афінність до FcRn може бути збільшена понад рівень дикого типу в деяких випадках. Ця підвищена афінність може відповідати збільшеній швидкості асоціації, зменшеній швидкості дисоціації або як збільшеній швидкості асоціації, так і зменшеній швидкості дисоціації. Приклади мутацій, що, як вважають, надають підвищену афінність до FcRn, включають, але не обмежуються ними, T256A, T307A, E380A та N434A (Shields et al. 2001 рік, J. Biol. Chem. 276:6591).

[0219] Крім того, щонайменше три гамма-рецептора Fc людини, мабуть, розпізнають сайт зв'язування на IgG в нижній шарнірній області, який, як правило, відповідає амінокислотам 234-237. Таким чином, ще один приклад нових функціональних можливостей та потенційного зниження імуногенності може виникнути через мутації в цій області, як, наприклад, шляхом заміни амінокислот 233-236 IgG1 людини "ELLG" на відповідну послідовність з IgG2 "PVA" (з видаленням однієї амінокислоти). Як це було показано, що FcγRI, FcγRII, та FcγRIII, які опосередковують різні ефекторні функції, не будуть зв'язуватися з IgG1, коли введені такі мутації. Ward та Ghetie 1995 рік, Therapeutic Immunology 2:77 і Armour et al. 1999 рік, Eur. J. Immunol. 29:2613.

[0220] В одному варіанті реалізації винаходу константною областю ІГ або її частиною, наприклад, фрагментом Fc, є поліпептид, що включає послідовність PKNSSMISNTP (SEQ ID NO: 89 або SEQ ID NO: 3 патента США № 5,739,277) та в деяких випадках додатково включає послідовність, обрану з HQLGTQ (SEQ ID NO: 90), HQNLSDGK (SEQ ID NO: 91), HQNISDGK (SEQ ID NO: 92), або VISSHLGQ (SEQ ID NO: 93) (або SEQ ID NOs: 11, 1, 2 та 31, відповідно з патенту США № 5,739,277).

[0221] В іншому варіанті реалізації винаходу константна область імуноглобуліну або її частина містить амінокислотну послідовність в шарнірній області або її частині, яка утворює один або більше дисульфідних зв'язків з іншою константною областю імуноглобуліну або її частиною. Дисульфідний зв'язок константної області імуноглобуліну або її частини з'єднує перший поліпептид, що містить FVIII та другий поліпептид, що містить фрагмент ФВ, таким чином, що ендogenous ФВ не замінює фрагмент ФВ та не зв'язується з FVIII. Таким чином, дисульфідний зв'язок між першою константною областю імуноглобуліну або її частиною та константною областю другого імуноглобуліну або її частиною запобігає взаємодії між ендogenous ФВ та білком FVIII. Інгібування взаємодії між ФВ та білком FVIII дозволяє в два рази збільшити ліміт періоду напіввиведення химерного білка. Шарнірна область або її частина може бути додатково пов'язана з одним або більше доменами CH1, CH2, CH3, їх фрагментами, а також будь-якими їх поєднаннями. У конкретному варіанті реалізації винаходу константною областю ІГ або її частиною є шарнірна область та домен CH2.

[0222] У деяких варіантах реалізації винаходу константна область ІГ або її частина є гемі-глікозильованою. Наприклад, химерний білок, що містить два фрагмента Fc або партнера по зв'язуванню FcRn, може містити перший глікозильований фрагмент Fc (наприклад, глікозильовану область CH2), або партнер по зв'язуванню FcRn та другий аглікозильований фрагмент Fc (наприклад, аглікозильована область CH2) або партнер по зв'язуванню FcRn. В одному варіанті реалізації винаходу лінкер може бути розміщений між глікозильованими та аглікозильованими фрагментами Fc. В іншому варіанті реалізації винаходу фрагмент Fc або зв'язуючий партнер FcRn повністю глікозилюється, тобто, всі фрагменти Fc є глікозильованими. В інших варіантах реалізації винаходу фрагмент Fc може бути аглікозильованим, тобто, жоден з фрагментів Fc не є глікозильованим.

[0223] У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок за даним винаходом містить амінокислотну заміну в константній області ІГ або її частині (наприклад, варіант Fc), яка змінює

антиген-незалежні ефекторні функції константної області ІГ, зокрема, період напіввиведення білка з крові.

[0224] Такі білки демонструють збільшену або понижено здатність до зв'язування з FcRn в порівнянні з білками, в яких відсутні ці заміни та, відтак, мають збільшений або зменшений період напіввиведення в сироватці крові, відповідно. Передбачається, що варіанти Fc з поліпшеною афінністю до FcRn, мають більш тривалий період напіввиведення в сироватці, та такі молекули мають корисне застосування в способах лікування ссавців, коли бажаним є тривалий період напіввиведення введеного поліпептиду, наприклад, для лікування хронічного захворювання або розладу (дивись, наприклад, патенти США 7,348,004, 7,404,956 та 7,862,820). На відміну від цього, очікується, що варіанти Fc зі зниженою афінністю зв'язування з FcRn, мають більш короткі періоди напіввиведення, і такі молекули можуть бути також використані, наприклад, для введення ссавцю тоді, коли скорочений час перебування в кровотоці може бути прийнятнішим, наприклад, для діагностичної візуалізації в природних умовах або в ситуаціях, коли початковий поліпептид має токсичні побічні ефекти, якщо він присутній в кровотоці протягом тривалого періоду часу. Також менш вірогідною є здатність варіантів Fc зі зниженою афінністю зв'язування з FcRn долати плацентарний бар'єр і, таким чином, вони також є корисними при лікуванні захворювань або розладів у вагітних жінок. Крім того, інші застосування, в яких знижена афінність зв'язування з FcRn може бути необхідною, включають ті застосування, в яких необхідна локалізація в головному мозку, нирках та/або печінці. В одному типовому варіанті реалізації винаходу химерний білок за даним винаходом проявляє понижено здатність до проходження через епітелій ниркових клубочків з судинної системи. В іншому варіанті реалізації винаходу химерний білок за даним винаходом проявляє знижену здатність до проходження через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) з головного мозку в судинну систему. В одному варіанті реалізації винаходу білок з модифікованою здатністю до зв'язування з FcRn містить щонайменше один фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn (наприклад, один або два фрагмента Fc або партнера по зв'язуванню FcRn), який має одну або більше амінокислотних замін в межах "зв'язуючої петлі FcRn" константної області ІГ. Зв'язуюча петля FcRn складається з амінокислотних залишків 280-299 (відповідно до нумерації EU) дикого типу, повнорозмірного фрагмента Fc. В інших варіантах реалізації винаходу константна область ІГ або її частина в химерному білку за даним винаходом, що має модифіковану афінність зв'язування з FcRn містить щонайменше один фрагмент Fc або зв'язуючий партнер FcRn, що має одну або більше амінокислотних замін в межах 15 Å "зони контакту" FcRn. В даному контексті термін 15 Å FcRn "зона контакту" включає залишки, що займають наступні позиції в повнорозмірному фрагменті Fc дикого типу: 243-261, 275-280, 282-293, 302-319, 336-348, 367, 369, 372-389, 391, 393, 408, 424, 425-440 (нумерація EU). В інших варіантах реалізації винаходу константна область ІГ або її частина за даним винаходом, що має модифіковану афінність зв'язування з FcRn містить щонайменше один фрагмент Fc або зв'язуючий партнер FcRn, що має одну або більше амінокислотних замін, що відповідають будь-якій з наступних позицій EU: 256, 277-281, 283-288, 303-309, 313, 338, 342, 376, 381, 384, 385, 387, 434 (наприклад, N434A або N434K), та 438. Типові заміни амінокислот, які модифікують зв'язуючу активність з FcRn, описані в міжнародній публікації PCT № 05/047327, яка в повному об'ємі включена в даний документ за допомогою посилання.

[0225] Фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn, що використовується за даним винаходом, може також містити відому в даній області техніки амінокислотну заміну, яка змінює рівень глікозилювання химерного білка. Наприклад, фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn химерного білка, пов'язаний з фрагментом ФВ або білком FVIII, може містити фрагмент Fc, який має мутацію, що призводить до зниження рівня глікозилювання (наприклад, N- або O-пов'язане глікозилювання) або може містити модифіковану глікоформу фрагмента Fc дикого типу (наприклад, низький рівень фукози або фукозо-вільного глікана).

[0226] В одному варіанті реалізації винаходу непроцесований химерний білок за даним винаходом може містити генетично злитий фрагмент Fc (наприклад, фрагмент scFc), що мають в його складі дві або більше константні області ІГ або її частини, незалежно обраними з константної області ІГ або її частини, що описана в даному документі. В одному варіанті реалізації винаходу фрагменти Fc димерних фрагментів Fc є одним і тим же. В іншому варіанті реалізації винаходу щонайменше два фрагмента Fc є різними. Наприклад, фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn білків за даним винаходом містять однакову кількість амінокислотних залишків, або вони можуть відрізнятися по довжині одного або більше амінокислотних залишків (наприклад, близько 5 амінокислотних залишків (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотних залишків), близько 10 залишків, близько 15 залишків, близько 20 залишків, близько 30 залишків, близько 40 залишків або близько 50 залишків). У ще одних

варіантах реалізації винаходу фрагмент Fc або партнер по зв'язуванню FcRn за даним винаходом можуть відрізнятися по одній або більше позиції в амінокислотній послідовності. Наприклад, щонайменше, два з фрагмента Fc або партнера по зв'язуванню FcRn можуть відрізнятися по близько 5 амінокислотним позиціям (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотним позиціям), близько 10 позиціям, близько 15 позиціям, близько 20 позиціям, близько 30 позиціям, близько 40 позиціям або близько 50 позиціям).

II.E. Лінкери

[0227] Химерний білок за даним винаходом додатково містить один або більше лінкерів. Одним типом лінкерів є лінкер, що розщеплюється, який може бути розщеплений за допомогою різних протеаз при введенні суб'єкту в природних умовах, наприклад, в сайті коагуляції. В одному варіанті реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється дозволяє відщепити фрагмент, наприклад, білок ФВ, від послідовності XTEN, відтак, від химерного білка в місці коагуляційного каскаду, дозволяючи тим самим активованому FVIII (FVIIIa) проявляти свою FVIIIa активність. Інший тип лінкера є лінкер, що процесує, який містить внутрішньоклітинний сайт розщеплення і, таким чином, може бути розщеплений за допомогою процесингового внутрішньоклітинного ферменту в клітині-господарі, що робить зручним процес експресії поліпептиду та утворення химерного білка.

[0228] Один або більше лінкерів можуть перебувати між будь-якими двома білками в химерному білку. В одному варіанті реалізації винаходу химерний білок містить перший поліпептид, що містить (I) білок FVIII та (II) першу константну область ІГ або її частину та другий поліпептид, що містить (III) білок ФВ, (IV) лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється), (V) послідовність XTEN, та (VI) другу константну область ІГ або її частину. В іншому варіанті реалізації винаходу химерний білок містить перший поліпептид, що містить (I) білок FVIII та (II) першу константну область ІГ або її частину та другий поліпептид, що містить (III) білок ФВ, (IV) послідовність XTEN, (V) лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється), та (VI) другу константну область ІГ або її частину. В інших варіантах реалізації винаходу химерний білок містить перший поліпептид, що містить (I) білок FVIII та (II) першу константну область ІГ або її частину та другий поліпептид, що містить (III) білок ФВ, (IV) перший лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється), (V) послідовність XTEN, (VI) другий лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється) та (VII) другу константну область ІГ або її частину. В певних варіантах реалізації винаходу перший поліпептид додатково містить лінкер, наприклад, лінкер, що розщеплюється між білком FVIII та першою константною областю ІГ.

[0229] У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок містить один ланцюг, що містить (I) білок FVIII, (II) першу константну область ІГ або її частину, (III) лінкер (наприклад, лінкер, що процесує), (IV) білок ФВ, (V) послідовність XTEN та (VI) другу константну область ІГ або її частину. В інших варіантах реалізації винаходу химерний білок містить один ланцюг, що містить (I) білок FVIII, (II) першу константну область ІГ або її частину, (III) перший лінкер (наприклад, лінкер, що процесує), (IV) білок ФВ, (V) другий лінкер (наприклад, лінкер, що розщеплюється), (VI) послідовність XTEN та (VII) другу константну область ІГ або її частину. Лінкер, що процесує може бути процесованим після того, як химерний білок експресується в клітині-господарі; таким чином, химерний білок, що продукується в клітині-господарі, може бути в остаточній формі, що складається з двох або трьох поліпептидних ланцюгів.

[0230] Лінкер, придатний до використання в даному винаході, може містити органічну молекулу. В одному варіанті реалізації винаходу лінкер містить полімер, наприклад, поліетиленгліколь (ПЕГ) або гідроксиетилкрохмаль (ГЕК). В іншому варіанті реалізації винаходу лінкер містить амінокислотну послідовність. Лінкер може містити щонайменше близько 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 або 2000 амінокислот. Лінкер може містити 1-5 амінокислот, 1-10 амінокислот, 1-20 амінокислот, 10-50 амінокислот, 50-100 амінокислот, 100-200 амінокислот, 200-300 амінокислот, 300-400 амінокислот, 400-500 амінокислот, 500-600 амінокислот, 600-700 амінокислот, 700-800 амінокислот, 800-900 амінокислот або 900-1000 амінокислот. В одному варіанті реалізації винаходу лінкер містить послідовність XTEN. Додаткові приклади послідовностей XTEN можуть бути використані за даним винаходом та розкриті в патентних публікаціях США № 2010/0239554 A1, 2010/0323956 A1, 2011/0046060 A1, 2011/0046061 A1, 2011/0077199 A1 або 2011/0172146 A1, або міжнародних патентних публікаціях № WO 2010091122 A1, WO 2010144502 A2, WO 2010144508 A1, WO 2011028228 A1, WO 2011028229 A1, або WO 2011028344 A2. В іншому варіанті реалізації винаходу лінкер являє собою послідовність PAS.

[0231] В одному варіанті реалізації винаходу лінкер є полімером, наприклад, поліетиленгліколем (ПЕГ) або гідроксиетилкрохмалем (ГЕК). В іншому варіанті реалізації

винаходу лінкер є амінокислотною послідовністю. Лінкер може містити щонайменше близько 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 або 2000 амінокислот. Лінкер може містити 1-5 амінокислот, 1-10 амінокислот, 1-20 амінокислот, 10-50 амінокислот, 50-100 амінокислот, 100-200 амінокислот, 200-300 амінокислот, 300-400 амінокислот, 400-500 амінокислот, 500-600 амінокислот, 600-700 амінокислот, 700-800 амінокислот, 800-900 амінокислот або 900-1000 амінокислот.

[0232] Приклади лінкерів добре відомі в даній області техніки. В одному варіанті реалізації винаходу лінкер містить послідовність Gn. Лінкер може містити послідовність (GA)n. Лінкер може містити послідовність (GGG)n. В інших варіантах реалізації винаходу лінкер містить (GGGS)n (SEQ ID NO: 101). У ще одних варіантах реалізації винаходу лінкер містить послідовність (GGS)n(GGGGS)n (SEQ ID NO: 95). У цих випадках n може бути цілим числом від 1 до 100. В інших випадках n може бути цілим числом від 1 до 20, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20. Приклади лінкерів включають, але не обмежуються ними, GGG, SGGSGGS (SEQ ID NO: 96), GGS GGSGGS GGSGGG (SEQ ID NO: 97), GGSGGS GGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 98), GGSGGS GGSGGGSGGGSGGS (SEQ ID NO: 99), або GGSGGS GGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 100). Лінкер не усуває або не зменшує активність білка ФВ або згортаючи активність фактора VIII. У деяких випадках лінкер підвищує активність білка ФВ або згортаючи активність білка фактора VIII, наприклад, за рахунок додаткового зменшення ефекту стеричної невідповідності та робить білок ФВ або частину фактора VIII доступнішими для їх цільового сайту зв'язування.

[0233] В одному варіанті реалізації винаходу лінкер, корисний для химерного білка, має довжину 15-25 амінокислот. В іншому варіанті реалізації винаходу лінкер, корисний для химерного білка, має довжину 15-20 амінокислот. У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер для химерного білка має довжину 10-25 амінокислот. В іншому варіанті реалізації винаходу лінкер для химерного білка має довжину 15 амінокислот. У ще одних варіантах реалізації винаходу лінкер для химерного білка є (GGGGGS)n (SEQ ID NO: 94) де G є гліцином, S є серином та N є цілим числом від 1 до 20.

II. F. Сайти розщеплення

[0234] Лінкери, що розщеплюються можуть включати в себе фрагмент, здатний відщеплюватися або хімічно (наприклад, гідроліз ефірного зв'язку), ферментативно (тобто, включення послідовності для розщеплення протеазою) або фотолітично (наприклад, хромофор, такий як 3-аміно-3-(2-нітрофеніл) пропіонова кислота (ANP)) для того, щоб звільнити одну молекула від іншої.

[0235] В одному варіанті реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється містить один або більше сайтів, що розщеплюються на N-кінці або C-кінці, або обох. В іншому варіанті реалізації лінкер, що розщеплюється по суті являє собою або складається з одного або більше сайтів, що розщеплюються. В інших варіантах реалізації винаходу лінкер містить гетерологічні лінкери амінокислотні послідовності, описані в даному документі, або полімери, та один або більше сайтів, що розщеплюються.

[0236] У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється містить один або більше сайтів розщеплення, які можуть бути розщеплені в клітині-господарі (тобто, внутрішньоклітинні процесингові сайти). Необмежуючі приклади сайтів розщеплення включають: RRRR (SEQ ID NO: 102), RKRRKR (SEQ ID NO: 103) та RRRRS (SEQ ID NO: 104).

[0237] У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється містить область a1 FVIII, область a2 FVIII, область a3 FVIII, сайт розщеплення тромбіном, який містить XVPR (SEQ ID NO: 105) та мотив взаємодії з екзосайтом PAR1, в якому X є аліфатичною амінокислотою або будь-які їх комбінації. містить область a2, яка містить амінокислотну послідовність, щонайменше на близько 80 %, на близько 85 %, на близько 90 %, на близько 95 % або на 100 % ідентичну послідовності від Glu720 до Arg740, що відповідає повнорозмірному FVIII, в якому область A2 здатна розщеплюватися тромбіном. У конкретному варіанті реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється, корисний за даним винаходом, містить дві області a2, що містять ISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 106). В інших варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється за даним винаходом містить область a1, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на близько 80 %, на близько 85 %, на близько 90 %, на близько 95 % або на 100 % ідентичну послідовності від Met337 до Arg372, що відповідає повнорозмірному FVIII, в якому область a1 здатна розщеплюватися тромбіном. У конкретному варіанті реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється за даним винаходом містить область a1, містить ISMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSV (SEQ ID NO: 107). У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється за даним винаходом містить область a3, що

містить амінокислотну послідовність, щонайменше на близько 80 %, на близько 85 %, на близько 90 %, на близько 95 % або на 100 % ідентичну послідовності від Glu1649 до Arg1689, що відповідає повнорозмірному FVIII, в якому область а3 здатна розщеплюватися тромбіном. У конкретному варіанті реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється, корисний за даним

5 винаходом, містить дві області а3, що містять ISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 108).

[0238] В інших варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється містить сайт розщеплення тромбіном, що містить X-V-P-R (SEQ ID NO: 105) та мотив взаємодії з екзосайтом PAR1, в якому мотив взаємодії з екзосайтом PAR1 містить S-F-L-L-R-N (SEQ ID NO: 109). Мотив

10 взаємодії з екзосайтом PAR1 може додатково містити амінокислотну послідовність, обрану з P, P-N, P-N-D, P-N-D-K (SEQ ID NO: 110), P-N-D-K-Y (SEQ ID NO: 111), P-N-D-K-Y-E (SEQ ID NO: 112), P-N-D-K-Y-E-P (SEQ ID NO: 113), P-N-D-K-Y-E-P-F (SEQ ID NO: 114), P-N-D-K-Y-E-P-F-W (SEQ ID NO: 115), P-N-D-K-Y-E-P-F-W-E (SEQ ID NO: 116), P-N-D-K-Y-E-P-F-W-E-D (SEQ ID NO: 117), P-N-D-K-Y-E-P-F-W-E-D-E (SEQ ID NO: 118), P-N-D-K-Y-E-P-F-W-E-D-E-E (SEQ ID NO: 119),

15 P-N-D-K-Y-E-P-F-W-E-D-E-E-S (SEQ ID NO: 120) або будь-яких їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації винаходу аліфатична амінокислота вибирається з гліцину, аланіну, валіну, лейцину або ізолейцину.

[0239] В інших варіантах реалізації винаходу лінкер, що розщеплюється містить один або більше сайтів розщеплення, які розщеплюються за допомогою протеази, після того, як химерний білок, що містить лінкер, що розщеплюється, вводять суб'єкту. В одному варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення піддається розщепленню протеазою, що вибрана з групи, що містить фактор XIa, фактор XIIa, калікреїн, фактор VIIa, фактор IXa, фактор Xa, фактор IIa (тромбін), еластазу 2, MMP-12, MMP-13, MMP-17 та MMP-20. В іншому варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення обирається з групи, що містить сайт розщеплення FXIa

25 (наприклад, KLTR↓AET (SEQ ID NO: 121)), сайт розщеплення FXIa (наприклад, DFTR↓VVG (SEQ ID NO: 122)), сайт розщеплення FXIIa (наприклад, TMTR↓IVGG (SEQ ID NO: 123)), сайт розщеплення калікреїном (наприклад, SPFR↓STGG (SEQ ID NO: 124)), сайт розщеплення FVIIa (наприклад, LQVR↓IVGG (SEQ ID NO: 125)), сайт розщеплення FIXa (наприклад, PLGR↓IVGG (SEQ ID NO: 126)), сайт розщеплення FXa (наприклад, IEGR↓TVGG (SEQ ID NO: 127)), сайт розщеплення FIIa (тромбіном) сайт розщеплення (наприклад, LTPR↓SLLV (SEQ ID NO: 128)), сайт розщеплення еластазою 2 (наприклад, LGPV↓SGVP (SEQ ID NO: 129)), сайт розщеплення гранзимом B (наприклад, VAGD↓SLEE (SEQ ID NO: 130)), сайт розщеплення MMP-12 (наприклад, GPAG↓LGGA (SEQ ID NO: 131)), сайт розщеплення MMP-13 (наприклад, GPAG↓LRGA (SEQ ID NO: 132)), сайт розщеплення MMP-17 (наприклад, APLG↓LRLR (SEQ ID

35 NO: 133)), сайт розщеплення MMP-20 (наприклад, PALP↓LVAQ (SEQ ID NO: 134)), сайт розщеплення TEV (наприклад, ENLYFQ↓G (SEQ ID NO: 135)), сайт розщеплення ентерокиназою (наприклад, DDDK↓IVGG (SEQ ID NO: 136)), сайт розщеплення (PRESCISSITM) протеазою 3C (наприклад, LEVLFQ↓GP (SEQ ID NO: 137)), та сайт розщеплення сортазою A (наприклад, LPKT↓GSES) (SEQ ID NO: 138). У деяких варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення FXIa включає, але не обмежується ними, наприклад, TQSFNDFTR (SEQ ID NO: 1) або SVSQTSLKTR (SEQ ID NO: 3). Необмежуючі приклади сайтів розщеплення тромбіном включають, наприклад, DFLAEGGGVR (SEQ ID NO: 4), TTKIKPR (SEQ ID NO: 5), LVPRG (SEQ ID NO: 6), DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 88), або IEPRFS (SEQ ID NO: 194) та послідовність, що містить, складається або по суті складається з ALRPR (SEQ ID NO: 7)

45 (наприклад, ALRPRVVGGA (SEQ ID NO: 145)).

[0240] У типових варіантах реалізації винаходу сайтом розщеплення є послідовність TLDPRSFLLRNPNDKYEPFWEDEEK (SEQ ID NO: 146). В іншому варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення містить DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 88) або її фрагмент. В одному конкретному варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення містить

50 IEPRFS (SEQ ID NO: 194). В іншому варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення містить EPRFS (SEQ ID NO: 195), причому сайт розщеплення не являє собою повнорозмірну область а2 білка FVIII. У ще одному варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення містить IEPR (SEQ ID NO: 200). В іншому варіанті реалізації винаходу сайт розщеплення містить IEPR (SEQ ID NO: 200), причому сайт розщеплення не являє собою повнорозмірну область а2 білка FVIII або не містить повнорозмірну область а2 FVIII. В інших варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення містить DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 88),

KNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS	(SEQ	ID	NO:	139),
NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS	(SEQ	ID	NO:	140),
TGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS	(SEQ	ID	NO:	141),

60 GDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS (SEQ ID NO: 142), DYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS

(SEQ ID NO: 143), YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 144), YEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 176), EDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 177), DSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 178), SYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 179), YEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 180), EDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 181), DISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 182), ISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 183), SAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 184), AYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 185), YLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 186), LLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 187), LSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 188), SKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 189), KNNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 190), NNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 191), NAIIEPRSFS (SEQ ID NO: 192), AIEPRSFS (SEQ ID NO: 193), або IEPRSFS (SEQ ID NO: 194). В інших варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення містить DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 88), KNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 139), NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 140), TGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 141), GDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 142), DYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 143), YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 144), YEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 176), EDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 177), DSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 178), SYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 179), YEDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 180), EDISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 181), DISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 182), ISAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 183), SAYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 184), AYLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 185), YLLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 186), LLSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 187), LSKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 188), SKNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 189), KNNNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 190), NNAIEPRSFS (SEQ ID NO: 191), NAIIEPRSFS (SEQ ID NO: 192), AIEPRSFS (SEQ ID NO: 193), або IEPRSFS (SEQ ID NO: 194), причому сайт розщеплення не являє собою повнорозмірну область а2 білка FVIII. В певних варіантах реалізації винаходу сайт розщеплення піддається розщепленню у тесті на гідроліз тромбіном, як запропоновано в даному документі або відомо в даній області техніки.

III. Полінуклеотиди, вектори та клітини-господарі

[0241] Також за даним винаходом наведено полінуклеотид, кодуючий химерний білок за даним винаходом. В одному варіанті реалізації винаходу перший поліпептидний ланцюг та другий поліпептидний ланцюг можуть бути закодовані за допомогою одного полінуклеотидного ланцюга. В іншому варіанті реалізації винаходу перший поліпептидний ланцюг та другий поліпептидний ланцюг кодуються двома різними полінуклеотидами, наприклад, першою нуклеотидною послідовністю та другою нуклеотидною послідовністю. В іншому варіанті реалізації винаходу перша нуклеотидна послідовність та друга нуклеотидна послідовності є двома різними полінуклеотидами (наприклад, різні вектори).

[0242] Винахід включає полінуклеотид, що кодує один поліпептидний ланцюг (наприклад, FVIII(X2)-F1-L3-F2-L2-X1-L1-V), в якому FVIII (X2) містить білок FVIII, в якому послідовність XTEN вбудовується в один або більше сайтів вбудовування, F1 містить першу константну область ІГ або її частину, наприклад, перший фрагмент Fc, L1 містить перший лінкер, V містить білок ФВ, X1 містить послідовність XTEN, що має довжину менше 288 амінокислот, L2 містить другий лінкер, L3 містить третій лінкер, та F2 містить другу константну область ІГ або її частину, наприклад, другий фрагмент Fc. Винахід також включає два полінуклеотиди, перша полінуклеотидна послідовність кодує перший поліпептид, який містить білок FVIII, злитий з першою константною областю ІГ або її частиною, та друга полінуклеотидна послідовність кодує другий поліпептид, який містить білок ФВ, послідовність XTEN, що має довжину менше 288 амінокислот, та другу константну область ІГ або її частину. У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок, що містить два поліпептидні ланцюги або три поліпептидні ланцюги, може бути кодований за допомогою одного полінуклеотидного ланцюга, а потім процесованим в два або три (або більше) поліпептидні ланцюги. У ще одних варіантах реалізації винаходу химерний білок, що містить ці поліпептидні ланцюги, може бути кодований за допомогою двох або трьох полінуклеотидних ланцюгів.

[0243] В інших варіантах реалізації винаходу набір полінуклеотидів додатково містить додатковий нуклеотидний ланцюг (наприклад, другий нуклеотидний ланцюг, коли химерний поліпептид кодується першим полінуклеотидним ланцюгом або третім нуклеотидним ланцюгом, коли химерний білок кодується двома полінуклеотидними ланцюгами), який кодує білок конвертази. Білок конвертаза може бути вибраний з групи, що складається з пропротеїнкконвертази субтилізін/кексин типу 5 (PCSK5 або PC5), пропротеїнкконвертази субтилізін/кексин типу 7 (PCSK7 або PC5), дріжджового Kex 2, пропротеїнкконвертази

субтилізін/кексин типу 3 (PACE або PCSK3) та двох або більше їх поєднань. У деяких варіантах реалізації винаходу білком інвертазою є PACE, PC5 або PC7. У типовому варіанті реалізації винаходу білком інвертазою є PC5 або PC7. Дивись міжнародну заявку № PCT/US2011/043568.

[0244] В даному контексті експресійний вектор означає будь-яку конструкцію нуклеїнової кислоти, яка містить елементи, необхідні для транскрипції та трансляції вставленої кодуєчої послідовності, або у випадку РНК-вірусного вектора, необхідні елементи для реплікації та трансляції при інтродукції у відповідну клітину-господаря. Експресійні вектори можуть включати плазміди, фазміди, віруси та їх похідні.

[0245] Експресійні вектори за даним винаходом будуть включати полінуклеотиди, що кодують химерний білок, описаний в даному документі. В одному варіанті реалізації винаходу одна або більше кодуєчих послідовностей для першого поліпептиду, що містить білок FVIII та першу константну область ІГ, для другого поліпептиду, що містить білок ФВ, послідовність XTEN, що має менше 288 амінокислот та другу константну область ІГ або її частину, або для обох поліпептидів функціонально пов'язані з послідовністю, яка контролює експресію. В даному контексті дві послідовності нуклеїнової кислоти функціонально пов'язані, коли вони ковалентно пов'язані таким чином, щоб забезпечити збереження функціональних можливостей кожного компонента послідовності нуклеїнової кислоти. Про кодуєчу послідовність та послідовність контролю експресії гена кажуть, що вони функціонально пов'язані, якщо вони ковалентно пов'язані таким чином, щоб експресія або транскрипція та/або трансляція кодуєчої послідовності перебували під впливом або контролем послідовності контролю експресії гена. Про дві послідовності ДНК кажуть, що вони функціонально пов'язані, якщо індукція промотора на 5'-кінці послідовності експресії гена призводить до транскрипції кодуєчої послідовності, та якщо природа зв'язку між двома послідовностями ДНК (1) не призводить до мутації зсуву рамки зчитування, (2) не заважає здатності області промотора направляти транскрипцію кодуєчої послідовності або (3) не заважає відповідному РНК-транскрипту транслюватися в білок. Таким чином, послідовність експресії гена буде функціонально пов'язана з кодуєчою послідовністю нуклеїнової кислоти, якщо послідовність експресії гена здатна здійснювати транскрипцію послідовності, що кодує послідовність нуклеїнової кислоти таким чином, щоб отриманий в результаті транскрипт транслювався у бажаний білок або поліпептид.

[0246] В даному контексті, послідовністю контролю експресії гена є будь-яка регуляторна нуклеотидна послідовність, наприклад, послідовність промотора або комбінація промотор-енхансер, яка сприяє ефективній транскрипції та трансляції кодуєчої нуклеїнової кислоти, з якою вона функціонально пов'язана. Послідовність контролю експресії гена, може бути, наприклад, промотором ссавців або вірусним промотором, таким як конститутивний або індукований промотор. Конститутивні промотори ссавців включають, але не обмежуються ними, промотори для наступних генів: гіпоксантин фосфорибозилтрансферази (HPRT), аденозиндезамінази, піруват-кінази, промотор бета-актину, та інші конститутивні промотори. Типові вірусні промотори, які функціонують конститутивно в клітині, включають, наприклад, промотори з цитомегаловірусу (CMV), вірусу мавп (наприклад, SV40), вірусу папіломи, аденовірусу, вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ), вірусу саркоми Рауса, цитомегаловірусу, довгі термінальні повтори (LTR) вірусу лейкозу Молоні та інших ретровірусів, та промотор тимідинкінази вірусу простого герпесу. Інші конститутивні промотори відомі фахівцям в даній області техніки. Промотори, придатні в якості послідовностей експресії гена за даним винаходом, також включають індуковані промотори. Індуковані промотори експресуються в присутності індукуючого агента. Наприклад, промотор металотіонеїнів індукують активацію транскрипції та трансляції в присутності деяких іонів металів. Інші індуковані промотори відомі звичайним фахівцям в даній області техніки.

[0247] В цілому, послідовність контролю експресії гена в міру необхідності повинна включати в себе 5'-нетранскрибуючу та 5'-нетрансльовану послідовності, які беруть участь в ініціації транскрипції та трансляції відповідно, такі як TATA-бокс, кепуюча послідовність, послідовність СААТ та т.п. Зокрема, такі 5'-нетранскрибуючі послідовності включають промоторну область, яка включає послідовність промотора для транскрипційного контролю над функціонально пов'язаною кодуєчою нуклеїновою кислотою. За бажанням, в деяких випадках, послідовність експресії гена включає послідовності енхансера або вищележачі активаторні послідовності.

[0248] Вірусний вектор включає, але не обмежується, послідовності нуклеїнових кислот з наступних вірусів: ретровіруси, такі як вірус Молоні мишачого лейкозу, вірус саркоми мишей Харві, вірус пухлини молочної залози мишей та вірус саркоми Рауса; аденовірус, аденоасоційований вірус; віруси SV40 типу; поліомавіруси; віруси Епштейна-Барр; віруси папіломи; вірус герпесу; вірус коров'ячої віспи; вірус поліомієліту; та РНК-вірус, такий як ретровірус. Можна легко використовувати й інші вектори, добре відомі в даній області техніки.

Деякі вірусні вектори ґрунтуються на нецитопатичних еукариотичних вірусах, в яких другорядні гени були замінені на гени інтересу. Нецитопатичні віруси включають ретровіруси, життєвий цикл яких включає зворотну транскрипцію геномної вірусної РНК в ДНК з наступною провірусною інтеграцією в ДНК клітини-господаря. Ретровіруси були схвалені для досліджень генної терапії людини. Найбільш корисними є дефектні по реплікації ретровіруси (тобто, здатні направляти синтез необхідних білків, але не здатні синтезувати інфекційну частинку). Такі генетично змінені ретровірусні експресійні вектори мають корисність для високоефективної трансдукції генів *in vivo*. Стандартні протоколи для отримання ретровірусів, дефектних по реплікації, (включаючи етапи введення екзогенного генетичного матеріалу в плазмиду, трансфекцію пакуючої клітинної лінії плазмидою, отримання рекомбінантних ретровірусів за допомогою пакуючої клітинної лінії, збір вірусних частинок з тканинного культурального середовища та інфікування клітин-мішеней вірусними частинками) представлені в Kriegler, M., Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, W.H. Freeman Co., Нью-Йорк (1990 рік) та Murry, E. J., Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Humana Press, Inc., Кліфтон, штат Нью-Джерсі (1991 рік).

[0249] В одному варіанті реалізації винаходу вірусом є аденоасоційований вірус, вірус дволанцюгової ДНК. Аденоасоційований вірус може бути сконструйований таким чином, щоб бути дефектним по реплікації та здатним інфікувати широкий діапазон типів клітин та видів. Крім того, він має такі переваги, як термостабільність та ліпідна стійкість до розчинення; високі частоти трансдукції в клітинах різних ліній, включаючи гемопоетичні клітини; та відсутність інгібування суперінфекції, таким чином, дозволяючи здійснювати кілька серій трансдукції. Як повідомляється, аденоасоційований вірус може сайт-специфічно інтегруватися в клітинну ДНК людини, тим самим зводячи до мінімуму можливість інсерційного мутагенезу та мінливості експресійної характеристики вбудованого гена ретровірусної інфекції. Крім того, аденоасоційовані вірусні інфекції дикого типу були проведені в культурі тканини більше 100 пасажів у відсутності селективного тиску, маючи на увазі, що геномна інтеграція аденоасоційованого вірусу є відносно стабільною подією. Аденоасоційований вірус може також функціонувати як позахромосомний фактор.

[0250] Інші вектори включають плазмідні вектори. Плазмідні вектори широко описані в даній області техніки та добре відомі фахівцям в даній області техніки. Див., наприклад, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, друге видання, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 рік. В останні кілька років було виявлено, що плазмідні вектори є особливо привабливим для доставки генів у клітини *in vivo* через їхню нездатність інтегруватися та реплікуватися всередині генома господаря. Проте, ці плазмиди мають промотор, сумісний з клітиною-хазяїном, можуть експресувати пептид з гена, функціонально закодованого в плазміді. Деякі часто використовувані плазмиди, доступні від комерційних постачальників, включають pBR322, pUC18, pUC19, різні pcDNA плазмиди, PRC/CMV, різні PCMV плазмиди, pSV40 та pBlueScript. Додаткові приклади конкретних плазмід включають pcDNA3.1, номер за каталогом V79020; pcDNA3.1/hygro, номер за каталогом V87020; pcDNA4/Myc-His, номер за каталогом V86320; та pBudCE4.1, номер за каталогом V53220, все з Інвітроджен (Карлсбад, штат Каліфорнія). Інші плазмиди добре відомі звичайним фахівцям в даній області техніки. Крім того, плазмиди можуть бути спеціально розроблені з використанням стандартних методів молекулярної біології, щоб видалити та/або додати специфічні фрагменти ДНК.

[0251] В одній системі експресії на основі комах, яка може бути використана для отримання білків за даним винаходом, Autographa californica вірус ядерного гіпергідрозу (AcNPV) використовується в якості вектора для експресії чужорідних генів. Вірус зростає в клітинах *Spodoptera frugiperda*. Кодуюча послідовність може бути клонована в другорядних областях (наприклад, ген поліедрона) вірусу та поміщена під контроль промотора AcNPV (наприклад, промотор поліедрона). Успішне введення кодуючої послідовності призведе до інактивації гена поліедрона та утворення неукрапленого рекомбінантного вірусу (тобто, у вірусу відсутня білковий шар, який кодується геном поліедрона). Ці рекомбінантні віруси потім використовуються для інфікування клітин *Spodoptera frugiperda*, в яких експресується вставлений ген. (див., наприклад, Smith et al. (1983 рік) J Virol 46:584; патент США № 4,215,051). Додаткові приклади цих систем експресії можна знайти в Ausubel et al., ред. (1989 рік) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 2, Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience.

[0252] Ще однією системою, що може бути використана для експресії білків за даним винаходом, є система експресії гена глутамінсинтетази, також згадується як "система експресії GS" (Lonza Biologics PLC, Беркшир Великобританія). Ця система експресії докладно описана в патенті США № 5,981,216.

[0253] У клітинах-господарях ссавців може бути використаний ряд систем експресії,

заснованих на вірусах. У тих випадках, коли використовують аденовірус в якості експресійного вектора експресії, кодуєча послідовність може бути лігвана з контрольним за транскрипцією/трансляцією комплексом аденовірусу, наприклад, пізнім промотором та трикомпонентною лідерною послідовністю. Цей химерний ген потім може бути вбудований в

5 геном аденовірусу за допомогою рекомбінації *in vitro* або *in vivo*. Вбудовування у другорядну область вірусного генома (наприклад, область E1 або E3) призводить до отримання рекомбінантного вірусу, який є життєздатним та здатен експресувати пептид у інфікованих господарів. (Див., наприклад, Logan & Shenk (1984 рік) Proc Natl Acad Sci USA 81:3655). В альтернативному варіанті може бути використаний 7.5 K промотор вірусу осповакцини. (Див.,

10 наприклад, Mackett et al. (1982 рік) Proc Natl Acad Sci USA 79:7415; Mackett et al. (1984 рік) J Virol 49:857; Panicali et al. (1982 рік) Proc Natl Acad Sci USA 79:4927.

[0254] Для підвищення ефективності продукування поліпептиди можуть бути створені, щоб кодувати безліч білкових одиниць за даним винаходом, розділених ферментативними сайтами розщеплення. Отриманий поліпептид може бути розщеплений (наприклад, шляхом

15 обробки з відповідним ферментом) для того, щоб відновити поліпептидні одиниці. Це може збільшити вихід поліпептидів, керованих одним промотором. При використанні у відповідних вірусних системах експресії, трансляція кожного поліпептиду, який кодується мРНК, спрямована всередину транскрипта; наприклад, за допомогою ділянки внутрішньої посадки рибосоми, IRES. Таким чином, поліцистронна конструкція направляє транскрипцію однієї великої поліцистронної

20 мРНК, яка, у свою чергу, направляє трансляцію декількох, окремих поліпептидів. Цей підхід виключає продукування та ферментативну обробку поліпротеїнів та може значно збільшити вихід поліпептидів, керованих одним промотором.

[0255] Вектори, які використовуються у трансформації, як правило, містять селективний маркер, який використовується для ідентифікації трансформантів. У бактеріальних системах це

25 може включати ген стійкості до антибіотика, такий як ампіцилін або канаміцин. Селективні маркери для використання в культивованих клітинах ссавців включають гени, які надають стійкість до лікарських засобів, таких як неоміцин, гігроміцин та метотрексат. Селективний маркер може бути селективним маркером, що ампліфікується. Одним селективним маркером, що ампліфікується є ген дигідрофолатредуктази (DHFR). Simonsen C C et al. (1983 рік) Proc Natl

30 Acad Sci USA 80:2495-9. Селективні маркери були перевірені Thilly (1986 рік) Mammalian Cell Technology, Butterworth Publishers, Стоунхем, штат Массачусетс, і вибір селективних маркерів знаходиться в компетенції середнього спеціаліста в даній області техніки.

[0256] Селективні маркери можуть бути введені в клітину за допомогою окремої плазміди одночасно з геном інтересу, або ж вони можуть бути введені за допомогою однієї і тієї ж

35 плазміди. Якщо на одній і тій же плазміді селективний маркер та ген інтересу можуть перебувати під контролем різних промоторів або одного і того ж промотора, пізніше розставлення продукуює біцистронне сполучення. Конструкції такого типу відомі в даній області техніки (наприклад, патент США № 4,713,339).

[0257] Експресійні вектори можуть кодувати мітки, які дозволяють зробити легку очистку

40 рекомбінантно продукованого білка. Приклади включають, але не обмежуються ними, вектор pUR278 (Ruther et al. (1983 рік) EMBO J 2:1791), в якому кодуєчі послідовності для експресуючого білка можуть бути лігвані у вектор в рамці з кодуєчою областю *lac z*, так щоб продукувався мічений злитий білок; вектори pGEX можуть бути використані для експресії білків за даним винаходом з використанням глутатіон S-трансферази (GST) в якості мітки. Зазвичай ці

45 білки розчиняються та можуть бути легко очищені від клітин за допомогою адсорбції на глутатіон-агарозних мікроносіях з подальшим елююванням у присутності вільного глутатіону. Вектори включають в себе сайти розщеплення (тромбін або фактор Ха протеази або PROTEAZA PRESSION™ (Pharmacia, Піпак, штат Нью-Джерсі)) для легкого видалення мітки після очищення.

[0258] Експресійний вектор або вектори потім трансфікуються або котрансфікуються у

50 відповідну клітину-мішень, яка буде експресувати поліпептиди. Способи трансфекції, відомі в даній області техніки, включають, але не обмежуються ними, осадження фосфатом кальцію (Wigler et al. (1978 рік) Cell 14:725), електропорацію (Neumann et al. (1982 рік) EMBO J 1:841) та реагенти на основі ліпосом. Різноманітність векторних систем експресії в клітині господарі

55 можуть бути використані для експресії білків, описаних в даному документі, включаючи як прокаріотичні так і еукаріотичні клітини. До них відносяться, але не обмежуються ними, мікроорганізми, такі як бактерії (наприклад, *E. coli*) трансформовані за допомогою рекомбінантних експресійних векторів ДНК бактеріофага або плазмідної ДНК, що містять відповідну кодуєчу послідовність; дріжджі або міцеліальні гриби, трансформовані за допомогою

60 рекомбінантних експресійних векторів дріжджових або міцеліальних грибів, що містять

відповідну кодуючу послідовність; системи клітин комах, інфіковані рекомбінантними вірусними експресійними векторами (наприклад, бакуловірус), містять відповідну кодуючу послідовність; системи клітин рослин, інфіковані рекомбінантними вірусними експресійними векторами (наприклад, вірус мозаїки цвітної капусти або вірус мозаїки тютюну) або трансформовані за допомогою рекомбінантних плазмідних експресійних векторів (наприклад, Ті плазміда), що містять відповідну кодуючу послідовність; або системи клітин тварин, в тому числі клітини ссавців (наприклад, НЕК 293, CHO, Cos, HeLa, HKB11 та BHK клітини).

[0259] В одному варіанті реалізації винаходу клітина-господар є еукаріотичною клітиною. В даному контексті еукаріотична клітина відноситься до будь-якої тваринної або рослинної клітини, що має точно визначене ядро. Еукаріотичні клітини тварин включають клітини хребетних, наприклад, ссавців та клітини безхребетних, наприклад, комах. Еукаріотичні клітини рослин, зокрема, можуть включати дріжджові клітини, але не обмежуватися ними. укаріотична клітина відрізняється від клітини прокаріотів, наприклад, бактерії.

[0260] У деяких варіантах реалізації винаходу еукаріотична клітина являє собою клітину ссавця. Клітина ссавця є будь-якою клітиною, що походить від ссавця. Клітини ссавців, зокрема, можуть включати клітинні лінії ссавців, але не обмежуватися ними. В одному варіанті реалізації винаходу клітина ссавця є людською клітиною. В іншому варіанті реалізації винаходу клітина ссавця є клітиною НЕК 293, яка є лінією ембріональних клітин людської нирки. Клітини НЕК 293, доступні у вигляді CRL-1533 з Американської колекції типів культур, Манассас, штат Вірджинія, а також у вигляді 293-Н клітин, каталожний № 11631-017 або 293-F клітин, каталожний № 11625-019 від Інвітроджен (Карлсбат, штат Каліфорнія). У деяких варіантах реалізації винаходу клітина ссавця є PER.C6[®] клітиною, яка є лінією клітин, що походить з сітківки. PER.C6[®] клітини доступні від Круселл (Лейден, Нідерланди). В інших варіантах реалізації винаходу клітина ссавця є клітиною з лінії клітин яєчника китайського хом'ячка (CHO). Клітини CHO доступні з Американської колекції типів культур, Манассас, штат Вірджинія. (наприклад, CHO-K1; CCL-61). У ще одних варіантах реалізації винаходу клітина ссавця є клітиною з лінії клітин нирки новонародженого сирійського хом'ячка (BHK). Клітини BHK доступні з Американської колекції типів культур, Манассас, штат Вірджинія. (наприклад, CRL-1632). У деяких варіантах реалізації винаходу клітина ссавця є клітиною HKB11, яка є гібридною клітинною лінією від клітин лінії HEK293 та лінії В-клітин людини. Mei et al., Mol. Biotechnol. 34(2): 165-78 (2006 рік).

[0261] В одному варіанті реалізації винаходу плазмиду, що містить FVIII (X2)-Fc зливу кодуючу послідовність, білок ФВ-L1-X1-L2-Fc кодуючу послідовність або обидві ці послідовності та селективний маркер, наприклад, стійкість до зеоціну, трансфікували у клітини НЕК 293 для продукування химерного білка.

[0262] В іншому варіанті реалізації винаходу плазмиду, що містить FVIII-Fc зливу кодуючу послідовність, білок ФВ-L1-X-L2-Fc кодуючу послідовність або обидві ці послідовності та селективний маркер, наприклад, стійкість до зеоціну, трансфікували у клітини НЕК 293 для продукування химерного білка.

[0263] У деяких варіантах реалізації винаходу першу плазмиду, що містить FVIII(X2)-Fc зливу кодуючу послідовність та перший селективний маркер, наприклад, стійкість до зеоціну, та другу плазмиду, що містить білок ФВ-L1-X1-L2-Fc кодуючу послідовність та другий селективний маркер, наприклад, ген стійкості до неомицину та третю плазмиду, що містить кодуючу послідовність білка конвертази та третій селективний маркер, наприклад, ген стійкості до гігromіцину, трансфікували у клітини НЕК 293 для отримання химерного білка. Перша та друга плазмиди можуть бути введені у рівних кількостях (наприклад, молярне співвідношення 1:1), або вони можуть бути введені у нерівних кількостях.

[0264] У ще одних варіантах реалізації винаходу першу плазмиду, що містить FVIII-Fc зливу кодуючу послідовність та перший селективний маркер, наприклад, стійкість до зеоціну, та другу плазмиду, що містить білок ФВ-L1-X-L2-Fc кодуючу послідовність та другий селективний маркер, наприклад, ген стійкості до неомицину та третю плазмиду, що містить кодуючу послідовність білка конвертази та третій селективний маркер, наприклад, ген стійкості до гігromіцину, трансфікували у клітини НЕК 293 для отримання химерного білка. Перша та друга плазмиди можуть бути введені у рівних кількостях (наприклад, молярне співвідношення 1:1), або вони можуть бути введені у нерівних кількостях.

[0265] У ще одних варіантах реалізації винаходу першу плазмиду, що містить FVIII(X2)-Fc зливу кодуючу послідовність та перший селективний маркер, наприклад, стійкість до зеоціну, та другу плазмиду, що містить білок ФВ-L1-X1-L2-Fc зливу кодуючу послідовність та другий селективний маркер, наприклад, ген стійкості до неомицину та третю плазмиду, що містить кодуючу послідовність білка конвертази та третій селективний маркер, наприклад, ген стійкості до гігromіцину, трансфікували у клітини НЕК 293 для отримання химерного білка. Перша та

друга плазміді можуть бути введені у рівних кількостях (наприклад, молярне співвідношення 1:1), або вони можуть бути введені у нерівних кількостях.

[0266] У деяких варіантах реалізації винаходу першу плазміді, що містить FVIII (з або без XTEN)-F1-L3-F2-L2-X-L1-V кодуючу послідовність та перший селективний маркер, наприклад, стійкість до зеоцину, та другу плазміді, що містить кодуючу послідовність білка конвертази та другий селективний маркер наприклад, ген стійкості до гігromіцину, трансфікували у клітини HEK 293 для отримання химерного білка. Промотори для кодуючої послідовності FVIII(X)-F1 та кодуючої послідовності V-L2-X-L1-F2 можуть бути різними або вони можуть бути однаковими.

[0267] У ще одних варіантах реалізації винаходу трансфіковані клітини є стабільно трансфікованими. Ці клітини можуть бути відібрані та підтримуватися у вигляді стабільної клітинної лінії з використанням стандартних методів, відомих фахівцям у даній області.

[0268] Клітини-господарі, які містять конструкції ДНК білка, вирощують у відповідному живильному середовищі. Використовуваний у даному документі термін "відповідне живильне середовище" означає середовище, що містить поживні речовини, необхідні для росту клітин. Живильні речовини, необхідні для росту клітин можуть включати в себе джерело вуглецю, джерело азоту, незамінні амінокислоти, вітаміни, мінерали та фактори росту. У деяких випадках, середовище може містити один або більше факторів вибору. У деяких випадках, середовище може містити бичачу сироватку або ембріональну телячу сироватку (ETC). В одному варіанті реалізації винаходу середовище практично не містить IgG. Живильне середовище, як правило, вибирається для клітин, що містять конструкцію ДНК, через, наприклад, відбір по чутливості до лікарського препарату або нестачу необхідної поживної речовини, яка доповнюється через селективний маркер на конструкції ДНК або котрансфікується з конструкцією ДНК. Культивовані клітини ссавців зазвичай вирощують в комерційно доступному середовищі, що містить сироватку, або безсироватковому середовищі (наприклад, MEM, DMEM, DMEM/F12). В одному варіанті реалізації винаходу середовищем є CD293 (Інвітроджен, Карлсбад, Каліфорнія). В іншому варіанті реалізації винаходу середовищем є CD17 (Інвітроджен, Карлсбад, Каліфорнія). Вибір середовища, придатного для конкретної клітинної лінії, що використовується, визначається рівнем середніх фахівців в даній області техніки.

[0269] Для того, щоб коекспресувати два поліпептидні ланцюга химерного білка, клітини-господарі культивують в умовах, які дозволяють експресію обох ланцюгів. У контексті даного документа, культивування означає підтримку живих клітин *in vitro* щонайменше протягом певного часу. Підтримка може включати в себе, хоча і не обов'язково, збільшення популяції живих клітин. Наприклад, клітини, що підтримуються в культурі, можуть бути статичними в популяції, але як і раніше життєздатними та здатні виробляти бажаний продукт, наприклад, рекомбінантний білок або рекомбінантний злитий білок. Відповідні умови для культивування еукаріотичних клітин добре відомі в даній області техніки та включають належний вибір поживних середовищ, добавки до живильних середовищ, температуру, pH, насичення киснем тощо. Для комерційних цілей, культивування може включати в себе використання будь-якого з різних типів систем промислового масштабу, в тому числі струшувані колби, флакони, що обертаються, біореактори з порожнистими волокнами, біореактори з механічним перемішуванням, аерліфтні біореактори, хвилеві біореактори та інші.

[0270] Умови культивування клітин також підбираються таким чином, щоб дозволити фрагменту ФВ з'єднатися з білком FVIII. Умови, що забезпечують експресію фрагмента ФВ та/або білка FVIII можуть включати наявність джерела вітаміну К. Наприклад, в одному варіанті реалізації винаходу стабільно трансфіковані клітини HEK 293 культивуються в середовищі CD293 (Інвітроджен, Карлсбад, Каліфорнія) або середовищі OptiCHO (Інвітроджен, Карлсбад, Каліфорнія) з додаванням 4 мМ глутаміну.

[0271] В одному аспекті, даний винахід відноситься до способу експресії, виготовлення або виробництва химерного білка винаходу, який включає а) трансфекцію клітини-господаря, що містить полінуклеотид, що кодує химерний білок та b) культивування клітини-господаря в культуральному середовищі, в умовах, що підходять для експресії химерного білка, причому химерний білок є експресованим.

[0272] У додаткових варіантах реалізації винаходу в середовище секретується білковий продукт, що містить білок FVIII, пов'язаний з першою константною областю ІГ або її частиною та/або білок ФВ, злитий з другою константною областю ІГ або її частиною за допомогою послідовності XTEN. Середовище відділяється від клітин, концентрується, фільтрується, а потім пропускається через дві або три колонки для афінної хроматографії, наприклад, колонку білка А та одну або дві аніонообмінні колонки.

[0273] У деяких аспектах даний винахід відноситься до химерного білка, отриманого

способами, описаними в даному документі.

[0274] Виробництво *in vitro* дозволяє вихід на промислові масштаби для отримання великої кількості бажаних змінених поліпептидів даного винаходу. Методики культивування клітин ссавців в умовах культивування тканин відомі в даній області техніки та включають гомогенну суспензійну культуру, наприклад, в аероліфтному реакторі або в реакторі безперервної дії з мішалкою, або іммобілізованої або інкапсульованої культури клітин, наприклад, в порожнистих волокнах, мікрокапсулах, на агарозних мікрогранулах або керамічних картриджах. При необхідності та/або за бажанням, розчини поліпептидів можуть бути очищені звичайними методами хроматографії, наприклад, гель-фільтрацією, іонообмінною хроматографією, гідрофобною хроматографією (HIC, хроматографією на DEAE-целюлозі або афінною хроматографією.

IV. Фармацевтична композиція

[0275] Композиції, що містять химерний білок винаходу можуть містити відповідний фармацевтично прийнятний носій. Наприклад, вони можуть містити наповнювачі та/або допоміжні речовини, які полегшують переробку активних сполук у препарати, призначені для доставки до місця дії.

[0276] Фармацевтична композиція може бути приготована для парентерального введення (тобто, внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово) у формі болусної ін'єкції. Лікарські форми для ін'єкції можуть бути представлені в одиничній лікарській формі, наприклад, в ампулах або в багатодозових контейнерах з доданим консервантом. Композиції можуть набувати форми суспензій, розчинів або емульсій у масляних або водних рідких носіях, та містити допоміжні агенти, такі як суспендуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі агенти. В альтернативному варіанті, активний інгредієнт може бути у формі порошку для розведення з відповідним носієм, наприклад, апірогенною водою.

[0277] Придатні для парентерального введення лікарські форми також включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинні солі. Крім того, можуть бути введені суспензії активних сполук у вигляді відповідних масляних суспензій для ін'єкцій. Придатні ліпофільні розчинники та носії включають жирні олії, наприклад, кунжутне масло або синтетичні складні ефіри жирних кислот, наприклад, етилолеат або тригліцериди. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які збільшують в'язкість суспензії, у тому числі, наприклад, карбоксиметилцелюлозу натрію, сорбіт та декстран. У деяких випадках, суспензія може також містити стабілізатори. Для інкапсульювання молекул винаходу з метою доставки до клітини або інтерстиціальні простори також можуть бути використані ліпосоми. Приблизні фармацевтично прийнятні носії це фізіологічно сумісні розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні та затримуючі всмоктування агенти, вода, фізіологічний розчин, фізіологічний розчин з фосфатним буфером, декстро́за, гліцерин, етанол і тому подібні. У деяких варіантах реалізації винаходу композиція містить ізотонічні агенти, наприклад, цукри, поліспирти, такі як маніт, сорбіт або хлорид натрію. В інших варіантах реалізації винаходу композиції містять фармацевтично прийнятні речовини, такі як змочувальні агенти або невеликі кількості допоміжних речовин, таких як змочуючі або емульсифікуючі агенти, консерванти або буфери, які збільшують термін зберігання або ефективність активних інгредієнтів.

[0278] Композиції даного винаходу можуть бути представлені у різних формах, включаючи, наприклад, рідини (наприклад, ін'єкційні та нерозчинні розчини), дисперсії, суспензії, напівтверді та тверді лікарські форми. Вибір бажаної форми залежить від способу введення та терапевтичного застосування.

[0279] Композиція може бути сформульована у вигляді розчину, мікроемульсії, дисперсії, ліпосоми або іншої впорядкованої структури, що підходить для високої концентрації лікарського засобу. Стерильні ін'єкційні розчини можуть бути отримані шляхом об'єднання активного інгредієнта в необхідній кількості у відповідному розчиннику з одним або комбінацією інгредієнтів, перерахованих вище, в разі потреби, з подальшою стерилізуючою фільтрацією. Загалом, дисперсії отримують введенням активного інгредієнта в стерильний розчинник, який містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші інгредієнти з перерахованих вище. У разі використання стерильних порошоків для виготовлення стерильних ін'єкційних розчинів кращими способами приготування є вакуумне сушіння та ліофілізація, в результаті яких утворюється порошкоподібна речовина активного інгредієнта, а також будь-який необхідний додатковий інгредієнт з розчину, попередньо стерилізованого шляхом фільтрації. Належна плинність розчину може підтримуватися, наприклад, за допомогою покриття оболонкою, такою як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру часток у разі дисперсії, а також використанням поверхнево-активних речовин. Пролонгована абсорбція ін'єкційних композицій

може здійснюватися шляхом включення в композицію речовини, яка затримує абсорбцію, наприклад, солей моностеарату та желатину.

[0280] Активний інгредієнт може бути приготований з лікарською формою або пристроєм, які мають контрольоване вивільнення. Приклади таких лікарських форм та пристроїв включають імпланти, трансдермальні пластирі та мікроінкапсульовані системи доставки. Можуть використовуватися біоруйновані, біосумісні полімери, наприклад, етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоєфіри та полімолочна кислота. Способи отримання таких лікарських форм та пристроїв відомі в даній області техніки. Див., наприклад, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, вид., Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк, 1978 рік.

[0281] Ін'єкційні лікарські форми пролонгованої дії можуть бути виготовлені шляхом формування мікроінкапсульованих матриць лікарського засобу в полімерах, що піддаються біологічному розкладанню, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу та полімеру, а також природи застосовуваного полімеру, швидкості вивільнення лікарського засобу можна керувати. Іншими типовими полімерами, що піддаються біологічному розкладанню є поліортоєфіри та поліангідриди. Ін'єкційні лікарські форми пролонгованої дії також можуть бути отримані включенням лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії.

[0282] Додаткові активні сполуки можуть бути введені до складу композицій. В одному варіанті реалізації винаходу химерний білок винаходу приготований з іншим фактором згортання крові або його варіантом, фрагментом, аналогом або похідним. Так, наприклад, фактор згортання крові включає, не обмежуючись, фактор V, фактор VII, фактор VIII, фактор IX, фактор X, фактор XI, фактор XII, фактор XIII, протромбін, фібриноген, фактор фон Віллебранда або рекомбінантний розчинний тканинний фактор (rsTF) або активовані форми будь-якого з попередніх факторів. Фактор згортання крові гемостатичного засобу також може включати антифібринолітичні лікарські засоби, наприклад, амінокапронову кислоту, транексамову кислоту.

[0283] Схеми дозування можуть бути підібрані для забезпечення оптимальної бажаної відповіді. Так, наприклад, може бути введена одноразова доза, в динаміці можуть бути введені кілька роздільних доз, або доза може бути пропорційно зменшена або збільшена, як вказується за гострої терапевтичної ситуації. Переважним є формулювати парентеральні композиції в одноразовій дозованій формі для простоти введення та однорідності дози. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Істон, штат Пенсільванія. 1980 рік).

[0284] На додаток до активних сполук, рідка лікарська форма може містити інертні розріджувачі такі як вода, етиловий спирт, етілкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла, гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі та жирнокислотні ефіри сорбітану.

[0285] Приклади відповідних фармацевтичних носіїв, що не обмежують винахід, описані також в Remington's Pharmaceutical Sciences E. W. Martin. Деякі приклади наповнювачів включають крохмаль, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, борошно, крейду, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, воду, етанол і тому подібні. Композиція може також містити рН реагенти, що забуфурюють та зволожуючі або емульсуючі агенти.

[0286] Для перорального введення фармацевтична композиція може набувати форми пігулок або капсул, отриманих звичайними способами. Композиція також може бути приготована у вигляді рідини, наприклад, сиропу або суспензії. Рідина може містити суспендуючі агенти (наприклад, сироп сорбіту, похідні целюлози або гідрогенізовані харчові жири), емульгуючі агенти (лецитин або аравійську камідь), неводні носії (наприклад, мигдальне масло, жирні складні ефіри, етиловий спирт або фракціоновані рослинні масла) та консерванти (наприклад, метил або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінову кислоту). Препарати можуть також включати ароматизатори, барвники та підсолоджувачі. В альтернативному варіанті, композиція може бути представлена у вигляді сухого продукту для розведення водою або іншим відповідним носієм.

[0287] Для букального введення, у відповідності зі звичайними протоколами, композиція може набувати форми таблеток або пастил.

[0288] Для введення шляхом інгаляції, сполуки, що використовуються відповідно до даного винаходу, зазвичай доставляються у вигляді розпорошеного аерозолу з або без допоміжних речовин або у вигляді аерозольного спрею з аерозольної упаковки або розпилювача, в деяких випадках, з газом-витискувачем, наприклад, дихлордифторметаном, трихлорфторметаном, дихлортетрафторметаном, діоксидом вуглецю або іншим відповідним газом. У випадку

аерозолію під тиском, одиниця дози може бути визначена за допомогою клапана для доставки дозованої кількості. Для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформульовані капсули та картриджі з, наприклад, желатину з вмістом порошкоподібної суміші сполуки та відповідної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

5 [0289] Фармацевтична композиція також може бути приготована для ректального введення у вигляді супозиторія або утримуючої клізми, наприклад, що містять звичайні супозиторні основи, такі як масло какао або інші гліцериди.

[0290] В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція містить химерний білок, полінуклеотид, що кодує химерний білок, вектор, що містить полінуклеотид, або клітину-господаря, яка містить вектор та фармацевтично прийнятний носій. Білок FVIII у химерному білку має більш тривалий період напіввиведення в порівнянні з білком FVIII дикого типу або відповідним білком FVIII без фрагмента ФВ. В одному варіанті реалізації винаходу, у якому період напіввиведення химерного білка щонайменше в близько 1,5 рази, щонайменше в близько 2 рази, щонайменше в близько 2,5 рази, щонайменше в близько 3 рази, щонайменше в 15 близько 4 рази, щонайменше в близько 5 разів, щонайменше в близько 6 разів, щонайменше в близько 7 разів, щонайменше в близько 8 разів, щонайменше в близько 9 разів, щонайменше в близько 10 разів, щонайменше в близько 11 разів або щонайменше в близько 12 разів триваліший, ніж такий білка FVIII дикого типу. В іншому варіанті реалізації винаходу період напіввиведення Фактора VIII становить щонайменше близько 17 годин, щонайменше близько 18 годин, щонайменше близько 19 годин, щонайменше близько 20 годин, щонайменше близько 21 години, щонайменше близько 22 годин, щонайменше близько 23 годин, щонайменше близько 24 годин, щонайменше близько 25 годин, щонайменше близько 26 годин, щонайменше близько 27 годин, щонайменше близько 28 годин, щонайменше близько 29 годин, щонайменше близько 30 годин, щонайменше близько 31 години, щонайменше близько 32 годин, щонайменше 25 близько 33 годин, щонайменше близько 34 годин, щонайменше близько 35 годин, щонайменше близько 36 годин, щонайменше близько 48 годин, щонайменше близько 60 годин, щонайменше близько 72 годин, щонайменше близько 84 годин, щонайменше близько 96 годин або щонайменше близько 108 годин.

[0291] У деяких варіантах реалізації винаходу композиція вводиться шляхом обраним з групи, що складається з місцевого введення, інтраокулярного введення, парентерального введення, інтратекального введення, субдурального введення та перорального введення. Парентеральне введення може бути внутрішньовенним або підшкірним введенням.

[0292] В інших варіантах реалізації винаходу композиція використовується для лікування геморагічного захворювання або стану, у пацієнта, що має для цього показання. Геморагічне захворювання або стан вибрано з групи, що складається з кровотечі, спричиненої порушенням згортання крові, гемартроза, м'язової кровотечі, кровотечі порожнини рота, крововиливу, м'язового крововиливу, крововиливу порожнини рота, травми, травми голови, шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, внутрішньогрудинного крововиливу, перелому кісток, кровотечі центральної нервової системи, 40 кровотечі в заглотковому просторі, кровотечі в зачеревному просторі, кровотечі в півху клубово-поперекового м'яза та будь-яких їх комбінацій. В інших варіантах реалізації винаходу суб'єкт планує перенести операцію. У ще одних варіантах реалізації винаходу лікування являє собою профілактичне або на вимогу.

V. Генна терапія

45 [0293] Химерний білок винаходу може бути отриманий *in vivo* в організмі ссавців, наприклад, людського пацієнта, з використанням підходів генної терапії, а також може бути терапевтично корисним для лікування геморагічного захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з кровотечі, спричиненої порушенням згортання крові, гемартроза, м'язової кровотечі, кровотечі порожнини рота, крововиливу, м'язового крововиливу, крововиливу 50 порожнини рота, травми, травми голови, шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, внутрішньогрудинного крововиливу, перелому кісток, кровотечі центральної нервової системи, кровотечі в заглотковому просторі, кровотечі в зачеревному просторі та кровотечі в півху клубово-поперекового м'яза. В одному варіанті реалізації винаходу геморагічне захворювання або розлад є гемофілією. В іншому варіанті реалізації винаходу геморагічне захворювання або розлад є гемофілією А. Це включає введення відповідної химерної, функціонально пов'язаної з відповідними регуляторними послідовностями нуклеїнової кислоти, що кодує білок. У певному варіанті реалізації винаходу ці послідовності входять до складу вірусного вектора. Придатні для такої генної терапії вірусні вектори включають аденовірусні вектори, лентівірусні вектори, бакуловірусні вектори, вектори 60 на основі вірусу Епштейна-Барра, паповавірусні вектори, вектори на основі вірусу коров'ячої

віспи, вектори на основі вірусу простого герпесу та вектори на основі аденоасоційованого вірусу (AAV). Вірусний вектор може бути вірусним вектором з дефектною реплікацією. В інших варіантах реалізації винаходу аденовірусний вектор має делецію в його гені E1 або гені E3. Коли використовується аденовірусний вектор, ссавець може не піддаватися впливу нуклеїнової

5 кислоти, що кодує селективний маркерний ген. В інших варіантах реалізації винаходу послідовності включені в невірусний вектор, відомий фахівцям в даній області техніки.

VI. Способи використання химерного білка

[0294] Даний винахід стосується способу використання химерного білка, що описаний в цьому документі, для запобігання або інгібування зв'язування ендogenous ФВ з білком FVIII.

10 Даний винахід стосується способу використання химерного білка, що має білок FVIII зв'язаний з XTEN та константну область ІГ або його частину.

[0295] Один аспект даного винаходу стосується запобігання або пригнічення взаємодії FVIII з ендogenous ФВ шляхом блокування або екранування сайту зв'язування ФВ на FVIII від ендogenous ФВ та в той же час подовжуючи період напіввиведення химерного білка з використанням послідовності XTEN в комбінації з константною областю ІГ або її частиною, що

15 також може бути збільшувачем періоду напіввиведення. В одному варіанті реалізації винахід стосується способу конструювання білка FVIII, що має більш тривалий період напіввиведення, ніж FVIII дикого типу. Химерний білок, який є придатним для використання в способі, включає будь-який один або більше химерний білок, описаний в даному документі.

[0296] Інший варіант реалізації винаходу включає спосіб введення суб'єкту, який має для цього показання, химерного білка, який містить білок FVIII, що має більш тривалий період напіввиведення, ніж такий у дикого типу FVIII, причому спосіб включає введення химерного білка, описаного в даному документі, суб'єкту.

20

[0297] В одному варіанті реалізації винахід стосується способу використання послідовності XTEN та константної області ІГ або її частини для подовження періоду напіввиведення химерного білка, що містить білок FVIII та білок ФВ, що запобігає або інгібує взаємодію ендogenous ФВ з білком FVIII. Білок FVIII пов'язаний з послідовністю XTEN (наприклад, FVIII(X)) та потім зв'язаний або з'єднаний з білком ФВ, злитим з XTEN та константною областю ІГ або її частиною, є екранованим або захищеним від шляху кліренсу ФВ і тому має знижений кліренс

25 порівняно з білком FVIII, не пов'язаним з білком ФВ. Таким чином екранований білок FVIII має максимальне подовження періоду напіввиведення в порівнянні з білком FVIII, не зв'язаним або з'єднаним з послідовністю XTEN та білком ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII, з'єднаний з або захищений білком ФВ та зв'язаний з послідовністю XTEN, не очищується через рецептор кліренсу ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу білок FVIII, з'єднаний з або захищений білком ФВ та зв'язаний з послідовністю XTEN, виводиться з системи повільніше, ніж білок FVIII, що не з'єднаний з або захищений білком ФВ та зв'язаний з послідовністю XTEN.

30

[0298] В одному аспекті химерний білок, що містить білок FVIII, зв'язаний з послідовністю XTEN, або білок FVIII, зв'язаний або з'єднаний з білком ФВ, зв'язаним з XTEN, має знижений кліренс з кровотоку, так як білок ФВ не містить сайт зв'язування з рецептором кліренсу ФВ. Білок ФВ запобігає або інгібує кліренс FVIII, зв'язаного або з'єднаного з білком ФВ, з системи

35 через шлях кліренсу ФВ. Придатні для даного винаходу білки ФВ можуть також забезпечити щонайменше одну або більше ФВ-подібних FVIII властивостей захисту, які забезпечуються ендogenous ФВ. У деяких варіантах реалізації винаходу білок ФВ або послідовність XTEN можуть також приховувати один або більше сайт зв'язування з рецептором кліренсу FVIII, таким чином, запобігаючи кліренсу FVIII через свій власний шлях кліренсу.

40

[0299] У деяких варіантах реалізації винаходу запобігання або інгібування зв'язування білка FVIII з ендogenous ФВ через білок ФВ або послідовність XTEN може відбуватися *in vitro* або *in vivo*.

45

[0300] Також запропонований спосіб подовження періоду напіввиведення химерного білка, що включає введення химерного білка, описаного в даному документі, суб'єкту, що має для цього показання. Період напіввиведення неактивованого FVIII, зв'язаного або з'єднаного з повнорозмірним ФВ, становить близько 12-14 годин в плазмі крові. У ФВ типу 3, за якої ФВ практично відсутній в кровотоці, період напіввиведення FVIII становить всього близько шести годин, що у таких пацієнтів призводить до появи симптомів від легкої до помірної гемофілії А

50 через зниження концентрації FVIII. Період напіввиведення химерного білка даного винаходу, зв'язаного або з'єднаного з фрагментом ФВ або послідовністю XTEN, може стати щонайменше в близько 1,5 рази, 1,6 рази, 1,7 рази, 1,8 рази, 1,9 рази, 2,0 рази, 2,1 рази, 2,2 рази, 2,3 рази, 2,4 рази, 2,6 рази, 2,7 рази, 2,8 рази, 2,9 рази, 3,0 рази, 3,1 рази, 3,2 рази, 3,3 рази, 3,4 рази, 3,5 рази, 3,6 рази, 3,7 рази, 3,8 рази, 3,9 рази, або в 4,0 рази більш тривалим, ніж період напіввиведення неактивованого FVIII, зв'язаного або з'єднаного з повнорозмірним ФВ.

55

60

[0301] В одному варіанті реалізації винаходу химерний білок, який містить перший поліпептид, що містить білок FVIII та першу константну область ІГ або її частину, та другий поліпептид, що містить білок ФВ, ХТЕН, що містить менше 288 амінокислот, а також константну область ІГ або її частину, володіє періодом напіввиведення щонайменше в близько 2 рази, 2,5 рази, 3,0 рази, 3,5 рази, 4,0 рази, 4,5 рази, 5,0 разів, 5,5 разів, 6,0 разів, 7 разів, 8 разів, 9 разів або в 10 разів тривалішим, ніж відповідний химерний білок, що містить такий же перший поліпептид та другий поліпептид без послідовності ХТЕН або FVIII дикого типу. В іншому варіанті реалізації винаходу химерний білок, що містить перший поліпептид, що містить білок FVIII та першу константну область ІГ або її частину, та другий поліпептид, що містить білок ФВ, ХТЕН, що містить менше 288 амінокислот, та константну область ІГ або її частину, володіє періодом напіввиведення в близько 2-5 разів, близько 3-10 разів, близько 5-15 разів, близько 10-20 разів, близько 15-25 разів, близько 20-30 разів, близько 25-35 разів, близько 30-40 разів, близько 35-45 раз тривалішим, ніж відповідний химерний білок, що містить такий же перший поліпептид та другий поліпептид без послідовності ХТЕН або FVIII дикого типу. У конкретному варіанті реалізації винаходу, період напіввиведення химерного білка даного винаходу стає щонайменше в близько 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 або 40 разів тривалішим, ніж період напіввиведення FVIII дикого типу в мишах з подвійним нокаутом по FVIII та ФВ.

[0302] В окремих випадках реалізації винаходу химерний білок демонструє період напіввиведення близько 40 годин у мишей.

[0303] У деяких варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка є більш тривалим, ніж період напіввиведення FVIII, з'єданого з ендogenous ФВ. В інших варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка є щонайменше в близько 1,5 рази, в 2 рази, в 2,5 рази, в 3,5 рази, в 3,6 рази, в 3,7 рази, в 3,8 рази, в 3,9 рази, в 4,0 рази, в 4,5 рази або в 5,0 разів більшим ніж період напіввиведення FVIII дикого типу або білка FVIII, зв'язаного з ендogenous ФВ.

[0304] У деяких варіантах реалізації винаходу в результаті реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка є подовженим порівняно з білком FVIII без білка ФВ або FVIII дикого типу. Період напіввиведення химерного білка винаходу є щонайменше в близько 1,5 рази, щонайменше в близько 2 рази, щонайменше в близько 2,5 рази, щонайменше в близько 3 рази, щонайменше в близько 4 рази, щонайменше в близько 5 разів, щонайменше в близько 6 разів, щонайменше в близько 7 разів, щонайменше в близько 8 разів, щонайменше в близько 9 разів, щонайменше в близько 10 разів, по щонайменше в близько 11 разів або щонайменше в близько 12 разів тривалішим, ніж період напіввиведення химерного білка без білка ФВ або FVIII дикого типу. В одному варіанті реалізації винаходу період напіввиведення FVIII є у від близько 1,5 рази до близько 20 разів, у від близько 1,5 рази до близько 15 разів або у від близько 1,5 рази до близько 10 разів тривалішим, ніж період напіввиведення FVIII дикого типу. В іншому варіанті реалізації винаходу період напіввиведення FVIII подовжується у від близько 2 разів до 10 разів, від близько 2 разів до близько 9 разів, від близько 2 разів до близько 8 разів, від близько 2 разів до близько 7 разів, від близько 2 разів до близько 6 разів, від близько 2 разів до близько 5 разів, від близько 2 разів до близько 4 разів, від близько 2 разів до близько 3 разів, від близько 2,5 разів до близько 10 разів, від близько 2,5 разів до близько 9 разів, від близько 2,5 разів до близько 8 разів, від близько 2,5 разів до близько 7 разів, від близько 2,5 разів до близько 6 разів, від близько 2,5 разів до близько 5 разів, від близько 2,5 разів до близько 4 раз, від близько 2,5 разів до близько 3 разів, від близько 3 разів до близько 10 разів, від близько 3 разів до близько 9 разів, від близько 3 разів до близько 8 разів, від близько 3 разів до 7 разів, від близько 3 разів до близько 6 разів, від близько 3 разів до близько 5 разів, від близько 3 разів до близько 4 раз, від близько 4 раз до близько 6 разів, від близько 5 разів до близько 7 разів або від близько 6 разів до близько 8 разів у порівнянні з FVIII дикого типу або білка FVIII без білка ФВ. В інших варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка винаходу становить щонайменше близько 17 годин, щонайменше близько 18 годин, щонайменше близько 19 годин, щонайменше близько 20 годин, щонайменше близько 21 години, щонайменше близько 22 годин, щонайменше близько 23 годин, щонайменше близько 24 годин, щонайменше близько 25 годин, щонайменше близько 26 годин, щонайменше близько 27 годин, щонайменше близько 28 годин, щонайменше близько 29 годин, щонайменше близько 30 годин, щонайменше близько 31 години, щонайменше близько 32 годин, щонайменше близько 33 годин, щонайменше близько 34 годин, щонайменше близько 35 годин, щонайменше близько 36 годин, щонайменше близько 40 годин, щонайменше близько 48 годин, щонайменше близько 60 годин, щонайменше близько 72 годин, щонайменше близько 84 годин, щонайменше близько 96 годин або щонайменше близько 108 годин. У ще інших варіантах реалізації винаходу період напіввиведення химерного білка винаходу становить від близько 15 годин до близько

двох тижнів, від близько 16 годин до близько одного тижня, від близько 17 годин до близько одного тижня, від близько 18 годин до близько одного тижня, від близько 19 годин до близько одного тижня, від близько 20 годин до близько одного тижня, від близько 21 години до близько одного тижня, від близько 22 годин до близько одного тижня, від близько 23 годин до близько
 5 одного тижня, від близько 24 годин до близько одного тижня, від близько 36 годин до близько одного тижня, від близько 48 годин до близько одного тижня, від близько 60 годин до близько одного тижня, від близько 24 годин до близько шести днів, від близько 24 годин до близько п'яти днів, від близько 24 годин до близько чотирьох днів, від близько 24 годин до близько трьох днів, або від близько 24 годин до близько двох днів.

10 [0305] У деяких варіантах реалізації винаходу середній період напіввиведення химерного білка винаходу на суб'єкт становить близько 15 годин, близько 16 годин, близько 17 годин, близько 18 годин, близько 19 годин, близько 20 годин, близько 21 години, близько 22 годин, близько 23 годин, близько 24 годин (1 день), близько 25 годин, близько 26 годин, близько 27 годин, близько 28 годин, близько 29 годин, близько 30 годин, близько 31 години, близько 32
 15 годин, близько 33 годин, близько 34 годин, близько 35 годин, близько 36 годин, близько 40 годин, близько 44 годин, близько 48 годин (2 дні), близько 54 годин, близько 60 годин, близько 72 годин (3 дні), близько 84 годин, близько 96 годин (4 дні), близько 108 годин, близько 120 годин (5 днів), близько шести днів, близько семи днів (один тиждень), близько восьми днів, близько дев'яти днів, близько 10 днів, близько 11 днів, близько 12 днів, близько 13 днів або
 20 близько 14 днів.

[0306] На додаток, винахід забезпечує спосіб лікування або профілактики геморагічного захворювання або розладу, що включає введення ефективної кількості химерного білка. В одному варіанті реалізації винаходу геморагічне захворювання або розлад вибрано з групи, що складається з кровотечі, спричиненої порушенням згортання крові, гемартроза, м'язової
 25 кровотечі, кровотечі порожнини рота, крововиливу, м'язового крововиливу, крововиливу порожнини рота, травми, травми голови, шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, внутрішньогрудинного крововиливу, перелому кісток, кровотечі центральної нервової системи, кровотечі в заглотковому просторі, кровотечі в
 30 зачеревному просторі та кровотечі в піхву клубово-поперекового м'яза. У конкретному варіанті реалізації винаходу геморагічне захворювання або розлад є гемофілією А.

[0307] Химерний білок, що містить послідовність XTEN та константну область ІГ або її частину в комбінації з білком ФВ, що описаний в даному документі, який запобігає або інгібує взаємодію білка FVIII з ендogenous ФВ, отриманим за допомогою даного винаходу, має безліч застосувань, як буде визнано фахівцем в даній галузі техніки, в тому числі, але не обмежуючись
 35 способами лікування суб'єкта, що має гемостатичний розлад та способами лікування суб'єкта, що потребує загалом кровоспинний засіб. В одному варіанті реалізації винахід стосується способу лікування суб'єкта, що має гемостатичний розлад, який включає введення ефективної кількості химерного білка.

[0308] Частина білка фактора FVIII в химерному білку лікує або запобігає гемостатичному розладу, виступаючи в якості кофактора до фактору IX на негативно зарядженій поверхні фосфоліпіда, тим самим формуючи комплекс Xase. Зв'язування активованих факторів згортання крові на фосфоліпідній поверхні локалізує цей процес в місцях пошкодження судин. На фосфоліпідній поверхні, фактор VIIa збільшує максимальну швидкість активації фактора X під дією фактора IXa в близько 200000 раз, що призводить до другого великого імпульсу
 45 утворення тромбіну.

[0309] Химерний білок винаходу може бути використаний для лікування будь-якого гемостатичного розладу. Гемостатичні розлади, які можна лікувати за допомогою введення химерного білка винаходу включають в себе, але без обмежень, гемофілію А, а також дефіцити або структурні аномалії, що відносяться до фактору VIII. В одному варіанті реалізації винаходу
 50 гемостатичний розлад є гемофілією А.

[0310] Химерний білок винаходу може бути використаний в профілактичних цілях для лікування суб'єкта з гемостатичним розладом. Химерний білок винаходу може бути використаний для лікування гострого епізоду кровотечі у суб'єкта з гемостатичним розладом. В іншому варіанті реалізації винаходу гемостатичний розлад може бути результатом дефектного фактора згортання крові, наприклад, фактора фон Віллебранда. В одному варіанті реалізації
 55 винаходу гемостатичний розлад є спадковим розладом. В іншому варіанті реалізації винаходу гемостатичний розлад є набутим розладом. Набутий розлад може виникнути в результаті вторинного захворювання, що лежить в основі, або стану. Станом, не пов'язаним із захворюванням може бути, як приклад, але не в якості обмеження, рак, аутоімунне
 60 захворювання або вагітність. Набутий розлад може виникнути в результаті старості або від ліків

для лікування вторинного розладу, що лежить в основі (наприклад, хіміотерапії раку).

[0311] Винахід також стосується способів лікування суб'єкта, який не має вродженого гемостатичного розладу, але має вторинне захворювання або стан, що приводить до набуття гемостатичного розладу, наприклад, через розвиток анти-FVIII антитіла або хірургічного втручання. Таким чином, винахід стосується способу лікування суб'єкта, що потребує загального кровоспинного засібу, що включає введення терапевтично ефективної кількості химерного білка, отриманого даними способами.

[0312] Даний винахід також стосується способів зниження імуногенності FVIII або індукування меншої імуногенності проти FVIII, що включає введення ефективної кількості химерних білків описаних в даному документі, або полінуклеотидів, що кодують те ж саме.

[0313] У одному варіанті реалізації винаходу суб'єкт, що потребує загального кровоспинного засобу, зазнає хірургічного втручання або збирається перенести хірургічне втручання. Химерний білок винаходу може бути введений до, під час або після операції в якості профілактичного курсу лікування. Химерний білок винаходу може бути введений до, під час або після операції для контролю епізоду гострої кровотечі.

[0314] Химерний білок винаходу може бути використаний для лікування суб'єкта, що має епізод гострої кровотечі та не має гемостатичного розладу. Епізод гострої кровотечі може виникнути в результаті важкої травми, наприклад, операції, автомобільної аварії, рани, рваної рани в результаті пострілу рушницею або будь-якої іншої травматичної події, що приводить до неконтрольованої кровотечі. Не обмежуючі приклади епізодів кровотечі включають порушення згортання крові, гемартроз, м'язову кровотечу, кровотечу порожнини рота, крововилив, м'язовий крововилив, крововилив порожнини рота, травму, травму голови, шлунково-кишкову кровотечу, внутрішньочерепний крововилив, внутрішньочеревний крововилив, внутрішньогрудний крововилив, перелом кісток, кровотечу центральної нервової системи, кровотечу в заглибленні просторі, кровотечу в зачеревному просторі, кровотечу в піхву клубово-поперекового м'яза та їх будь-які комбінації.

[0315] У профілактичному застосуванні одна або більше композицій, що містять химерний білок даного винаходу, або їх суміш, вводяться пацієнтові, який ще не знаходиться в хворобливому стані для підвищення опірності пацієнта або зменшення симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом. Така кількість визначається як "профілактично ефективна доза". У терапевтичних цілях іноді потрібні відносно високі дози (наприклад, від близько 1 до 400 мг/кг поліпептиду на дозу, при дозах від 5 до 25 мг, є більш широко використовуваними для радіоімунокон'югатів та більш високі дози для поліпептидів, що модифіковані цитотоксичною лікарською речовиною) через відносно короткі проміжки часу до зменшення прогресування захворювання або його припинення, та до тих пір, поки пацієнт не демонструє часткове або повне полегшення симптомів захворювання. Після цього пацієнтові може вводитися профілактичний режим.

[0316] У деяких варіантах реалізації винаходу химерний білок або композицію даного винаходу використовують для лікування за необхідності, яке включає лікування гострого епізоду кровотечі, гемартроза, м'язової кровотечі, кровотечі з порожнини рота, крововиливу, крововиливу в м'язах, внутрішньоротової кровотечі, травми, травми голови (черепно-мозкової травми), шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, внутрішньогрудного крововиливу, перелому кісток, кровотечі в центральній нервовій системі, крововиливу в заковтувальному просторі, крововиливу в зачеревному просторі або кровотечі в піхву клубово-поперекового м'яза. Суб'єкт може мати потребу в хірургічній профілактиці, періопераційному веденні або догляді для хірургічного втручання. Такі операції включають, наприклад, невеликі операції, велике хірургічне втручання, видалення зуба, мигдалин, пахове видалення грижі, синовектомію, повну заміну колінного суглоба, трепанацію черепа, остеосинтез, травматологію, внутрішньочерепну хірургію, внутрішньочеревну хірургію, внутрішньогрудну хірургію або операції з протезування суглоба.

[0317] В одному варіанті реалізації винаходу химерний білок даного винаходу вводять внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово або через будь-яку поверхню слизової оболонки, наприклад, орально, сублінгвально, трансбукально, назально, ректально, вагінально або інгаляційним шляхом. Химерний білок, що містить фрагмент ФВ та білка FVIII даного винаходу, може бути впроваджений всередину або зв'язаний з біополімерною твердою підкладкою, яка дозволяє повільне виділення химерного білка до місця кровотечі або впровадження в биндаж/перев'язку. Доза химерного білка буде варіювати в залежності від суб'єкта та від конкретного способу введення. Дози можуть варіювати від 0,1 до 100000 мкг/кг ваги тіла. В одному варіанті реалізації винаходу діапазон дозування становить 0,1-1000 мкг/кг. В іншому варіанті реалізації винаходу діапазон дозування становить 0,1-500 мкг/кг. Білок можна

вводити безперервно або через певні проміжки часу. In vitro тести можуть бути використані для визначення оптимальних діапазонів доз та/або графіків для введення. In vitro тести, які вимірюють активність фактора згортання крові, відомі в даній області, наприклад, STA-CLOT VIIa-гТФ клоттінговий тест або ROTEM клоттінговий тест. Крім того, ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих доза-ефект, отриманих на тваринних моделях, наприклад, собаці, хворій на гемофілію (Mount з співавт. 2002, Blood 99(8):2670).

[0318] Тепер, детально описавши даний винахід, те ж саме буде більш чітко зрозуміло при посиланні на наступні приклади, які при цьому включені тільки з метою ілюстрації та не призначені для обмеження даного винаходу. Всі патенти, публікації та статті, які використовуються в даному документі, є прямо та конкретно включеними в цей документ в якості посилання.

Приклади

[0319] У всіх прикладах були використані наступні матеріали та методи, якщо не вказано інше.

Матеріали та Методи

[0320] В основному, якщо не вказано інше, на практиці даного винаходу використовуються звичайні методи хімії, біофізики, молекулярної біології, технології рекомбінантної ДНК, імунології (зокрема, наприклад, технологія антитіла), та стандартні методи електрофорезу. Див., наприклад, Sambrook, Fritsch and Maniatis, Molecular Cloning: Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989 рік); Antibody Engineering Protocols (Methods in Molecular Biology), 510, Paul, S., Humana Pr (1996 рік); Antibody Engineering: A Practical Approach (Practical Approach Series, 169), McCafferty, Вид., Irl Pr (1996 рік); Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow з співавт..., CS.H.L. Press, Pub. (1999 рік); та Current Protocols in Molecular Biology, вид. Ausubel з співавт..., John Wiley & Sons (1992 рік).

Приклад 1: гетеродимери FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc

[0321] Даний винахід стосується отримання химерної молекули FVIII, з'єднаної з доменом D'D3 білка фактора фон Віллебранда (ФВ) через Fc-домен IgG. Прикріплений домен D'D3 запобігає взаємодії FVIII з ендogenous ФВ мультамера. Ця молекула слугує платформою для включення інших технологій подовження напіввиведення з метою поліпшення фармакокінетики химерного білка. Послідовності XTEN були включені у домен В FVIII та між D'D3 та регіоном Fc для збільшення періоду напіввиведення гетеродимера FVIII/ФВ.

[0322] Сайт розщеплення тромбіном між D'D3 та Fc забезпечує вивільнення домену D'D3 після активації молекули FVIII тромбіном.

Приклад 2: Плазмідна конструкція гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-Fc

Клонування потрійної мутації ФВ050-ІНН в ФВ031

[0323] Потрійна мутація ІНН у Fc перешкоджає взаємодії з FcRn, таким чином, молекула, яка містить Fc не використовується повторно по шляху FcRn. Трьома мутаціями у Fc є I253A, H310A, H435A.

[0324] ФВ050 був створений шляхом заміни регіону Fc плазміді ФВ031 з Fc-фрагментом, що містить потрійну мутацію ІНН між сайтами рестрикції RsRII та Not I.

Клонування ФВ057- Клонування ФВ-Fc з 144 АЕ XTEN+35 а.к. лінкера, що розщеплюється тромбіном.

Олігонуклеотиди

ESC 155- Олігонуклеотид для 144 АЕ XTEN у ФВ034-rev

CCCCGCCACCGGATCCCCGCCACCGGATCCCCGCCACCGGATCCCCGCCACCGGAAC
CTCCACCGCCGCTCGAGGCACCTTCTTCAGTGCTGGTGGGCGAGCCCGCTGGTGACCCTTCCT
C

ESC 155-Олігонуклеотид для 144 АЕ XTEN-GS лінкер у ФВ034-rev

GGGAAGAGGAAGACTGACGGTCCGCCAGGAGTTCTGGAGCTGGGCACGGTGGGCATGT
GTGAGTTTTGTGCCTCCGCTGCCCGGGGGACAGGGATCCCCGCCACCGGATCCCCGCC
ACCGGATCCCCGCCACCGGATCCCCGCC

ESC 157- Олігонуклеотид для 144 АЕ XTEN у ФВ031-Fwd

GTGAAGCCTGCCAGGAGCCGATATCGGGCGCGCAACATCAGAGAGCGCCACCCCTGAAA
GTGGTCCCGGGAGCGAGCCAGC

[0325] Для отримання 144 АЕ-XTEN+35 а.к. GS лінкера з сайтом розщеплення тромбіном була двічі проведена ПЛР.

[0326] Перша реакція ПЛР проводилася з використанням кодуєчої ДНК 144-АЕ XTEN в якості матриці та пари праймерів ESC157/ESC155. Отриманий у результаті цієї реакції ПЛР-продукт довжиною близько 550 п. н. використовувався у якості матриці для другої ПЛР-реакції, та був ампліфікований за допомогою пари праймерів ESC 157/156. Ця реакція дала продукт

довжиною ~ 700 п. н. Цей ПЛР-продукт довжиною 700 п. н. та плазмід ФВ034 потім оброблялися з EcoRV-HF та RsRII. Каркас плазмід від розщепленого

[0327] ФВ034 потім використовувався для лігування 700 п. н. ПЛР-продукту.

Клонування потрібної мутації ФВ058-IHN у ФВ034

5 [0328] Потрібна мутація IHN у Fc перешкоджає взаємодії з FcRn, таким чином, молекула, яка містить Fc не використовується повторно по шляху FcRn. Трьома мутаціями у Fc є I253A, H310A, H435A.

[0329] ФВ058 був створений шляхом заміни регіону Fc плазмід ФВ034 з Fc-фрагментом, що містить потрібну мутацію IHN між сайтами рестрикції RsRII та Not 1.

10 Клонування FVIII-263-FVIII 205 з потрібною мутацією IHN.

[0330] Потрібна мутація IHN у Fc перешкоджає взаємодії з FcRn, таким чином, молекула, яка містить Fc не використовується повторно по шляху FcRn. Трьома мутаціями у Fc є I253A, H310A, H435A.

15 [0331] FVIII-263 був створений шляхом заміни регіону Fc плазмід FVIII 205 з Fc-фрагментом, що містить потрібну мутацію IHN між сайтами рестрикції RsRII та Not 1.

Клонування FVIII-282-FVIII-Fc з144 AE XTEN у домені B.

ESC 158-Олігонуклеотид для 144 AE XTEN у домені B-fwd
AAGAAGCTTCTCTCAAAACGGCGCGCCAACATCAGAGAGCGCCACCCCTGAAAGTGGTCCCGG
GAGCGAGCCAGCCACATCTGGGTGCGAAACGCCAGGC

20 ESC 159-Олігонуклеотид для 144 AE XTEN у домені B-rev
GGTATCATCATATCGATTTCTCTTGATCTGACTGAAGAGTAGTACGAGTTATTTTCAGCTTGATG
GCGTTTCAAGACTGGTGGGCTCGAGGCACCTTCTTCAGTGCTGGTGGGCGAGCCCGCTGGTGA
CCCTTCTCTCAGTGGACGTAGG

25 [0332] Перша реакція ПЛР проводилася з використанням кодуєчої ДНК 144-AE XTEN в якості матриці та пари праймерів ESC158/ESC159. З цієї реакції виходить ПЛР-продукт довжиною близько 550 п. н., а плазмід FVIII 169 потім обробляється з ASCI та Cla1. Плазмідний каркас від розщепленого FVIII 169 потім використовується для лігування 550 п. н. продукту ПЛР для отримання FVIII 282.

Клонування FVIII-283-FVIII 169 з потрібною мутацією IHN.

30 [0333] Потрібна мутація IHN у Fc перешкоджає взаємодії з FcRn, таким чином, молекула, яка містить Fc не використовується повторно по шляху FcRn. Трьома мутаціями у Fc є I253A, H310A, H435A.

[0334] FVIII-283 був створений шляхом заміни регіону Fc плазмід FVIII 169 з Fc-фрагментом, що містить потрібну мутацію IHN між сайтами рестрикції RsRII та Not 1.

35 Приклад 3: Отримання FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc в клітинах HEK293

[0335] Фігура 2. Схематичне зображення, що ілюструє експресію конструкту FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc. З використанням Поліетиленіміну (ПЕІ) була зроблена контрансфекція трьох плазмід у клітинах HEK293. Перша плазмід отримує експресію FVIII-XTEN-Fc, друга плазмід експресує D1D2D'D3-XTEN-Fc, та третя плазмід експресує PACE/фурін, який потрібен для ферментативного видалення пропептиду, тобто, домену D1D2 з D1D2D'D3-XTEN-Fc. Продукти цієї тріплазмідної системи експресії включають гетеродимер FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc, гомодимер D'D3-XTEN-Fc та сліди гемізотно виглядаючих видів FVIII-XTEN-Fc.

Приклад 4: Очищення гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc

45 [0336] З метою очищення гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc для першої концентрації кондиціонованого середовища у 10 разів, використовується стадія тангенціальної потокової фільтрації (ТПФ). Продукти у фільтраті потім додатково очищаються з використанням афінної хроматографії з подальшою колонкою, що знесолює. Чистота молекули є прийнятною по гель-фільтраційній ВЕРХ та додатково підтверджується за допомогою Вестерн-блотингу. Специфічна активність молекули зівасна з доменом B видаленого FVIII, як вимірюється за допомогою аналізу активності FVIII (приклад 5) та вимірювання ОП280.

Приклад 5: Специфічна активність гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc

50 [0337] Активність гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc вимірюється за допомогою хромогенного аналізу FVIII та аналізу активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) FVIII. Специфічна хромогенна активність та специфічна активність АЧТЧ SQ BDD-FVIII, rFVIII169/ФВ034 та rFVIII169/ФВ057 викладені у таблиці 16. У порівнянні з SQ BDD-FVIII, ми спостерігали зівасні специфічні хромогенні види діяльності та 60 % скорочення специфічної активності АЧТЧ для rFVIII169/ФВ034 та rFVIII169/ФВ057.

Специфічна активність гетеродимерних варіантів

FVIII	SQ BDD-FVIII	rFVIII169/ФВ034	rFVIII160/ФВ057
Специфічна хромогенна активність (МО/пмоль)	0,9 – 2,0	1,1-1,2	0,8-1,6
Специфічна активність АЧТЧ (МО/пмоль)	0,75-1,7	0,4	0,3-0,6

Хромогенний аналіз FVIII

5 [0338] Активність FVIII вимірювалася з використанням набору COATEST SP FVIII з DiaPharma (продукція #: K824086), всі інкубування були виконані на 37 °C пластинчастому нагрівачі при струшуванні.

10 [0339] Восьмий Міжнародний Стандарт Згортання Крові Фактора VIII:С ВОЗ, Концентрат, з кодовим ім'ям 07/350 використовується у якості аналізу стандарту, діапазон стандарту був від 100 мМО/мл до 0,78 мМО/мл. Контроль об'єднаного аналізу нормальної людської плазми та тестовані зразки (розведені буфером 1X Coatest) додаються у 2НВ 96-лункові плашки Immulon у двох повторях (25 мкл/лунка). Свіжоприготована суміш IXa/FX/Фосфоліпід (50 мкл), 25 мкл 25 мМ CaCl₂, та 50 мкл субстрату FXa послідовно додавалися у кожну лунку з 5-хвилинною інкубацією між кожним додаванням. Після інкубування з субстратом, для закінчення кольорової реакції додавалися 25 мкл 20 % оцтової кислоти, поглинання ОП405 вимірювалося за допомогою приладу SpectraMax плюс (Молекуляр Девайсес). Дані аналізувалися за допомогою програмного забезпечення SoftMax Pro (версія 5.2). Нижня межа кількісного визначення (НМКВ) становить 7,8 мМО/мл.

Аналіз АЧТЧ FVIII

20 [0340] Аналіз АЧТЧ FVIII здійснювався на аналізаторі коагуляції Sysmex CA-1500 наступним чином: спочатку 50 мкл розбавлених вручну зразків, стандартів та Контролів у АЧТЧ буфері (50 мМ Tris, 100 мМ NaCl, 1 % ЛСА, рН 7,4) додавалися приладом у реакційну кювету, з подальшим додаванням 50 мкл FVIII-дефіцитної плазми (Джордж Кінг Біо-Медікал, продукт #: 0800). Після інкубації при температурі 37 °C протягом 1 хв, 50 мкл реагенту АЧТЧ (активованій реагент цефалопластину Actin[®] FSL - Дейд Берінг, посилання # B4219-2) додавалися до реакційної суміші, та інкубувалися при 37° C протягом 4-х хвилин. Згодом, додавалися 50 мкл 20 мМ CaCl₂ (Дейд Берінг, посилання # ORFO37), і реакційна кювета негайно переносилася у одну з чотирьох позицій каналу спектрофотометра для вимірювання кількості заломленого світла у суміші, яка, за допомогою програмного алгоритму приладу, конвертувалася у появу здатності згортатися. Зафіксований час згортання крові був відрізком часу від додавання CaCl₂ до настання утворення згустку. Аналіз стандарту генерується шляхом розбавлення Восьмого Міжнародного Стандарту FVIII ВОЗ у буфері АЧТЧ в діапазоні від 100 мМО/мл до 0,78 мМО/мл. Калібрувальна крива була побудована як час згортання крові (в секундах) у вигляді Y-осі в порівнянні з логарифмом (база 10) активності FVIII (мМО/мл) у вигляді X-осі в MS Excel, активність окремих зразків розраховувалася з використанням формули для лінійної регресії цієї калібрувальної кривої. На основі проведення аналізу, нижня межа кількісного визначення (НМКВ) становила 7,8 мМО/мл.

Приклад 6: Адитивний ефект вставок XTEN на подовження періоду напіввиведення гетеродимера

40 [0341] Вставки XTEN були включені в гетеродимери для подовження періоду напіввиведення. Вставка однієї 288 амінокислоти (а.к.) АЕ-XTEN в домені В FVIII призводить до періоду напіввиведення гетеродимера тривалістю 16,7 годин у мишей з гемофілією А, як демонструється rFVIII169/ФВ031 на фігурі 3. Для подальшого поліпшення періоду напіввиведення гетеродимера, друга вставка XTEN довжиною 144 а.к. або 288 а.к. була включена в FVIII169/ФВ031 як в домен А1 FVIII, так й безпосередньо вниз за течією фрагмента D'D3, відповідно, варіанти гетеродимера були названі FVIII205/ФВ031 та FVIII169/ФВ034.

45 [0342] Періоди напіввиведення rFVIII169/ФВ031, rFVIII205/ФВ031 та rFVIII169/ФВ034 оцінювалися на FVIII-дефіцитних (HemA) мишах шляхом одноразового внутрішньовенного введення тестованих молекул в дозі 200 МО/кг. Зразки плазми збиралися в певних тимчасових точках, як показано на фігурі 3, FVIII активність зразків визначалася за допомогою хромогенного аналізу FVIII, параметри ФК розраховувалися з використанням програми WinNonlin-Phoenix та перераховані в таблиці 17.

[0343] Як показано на фігурі 3 та таблиці 17, додавання другої вставки XTEN як в домен A1 FVIII, так і вниз за течією D'D3 додатково покращує період напіввиведення гетеродимера на 29,45 або 31,10, відповідно. Крім того, обидві вставки XTEN демонстрували більш ніж 2-х кратне поліпшення кліренсу та AUC.

5

Таблиця 17

Параметр ФК гетеродимерів мишей Нема

FVIII	Вставки XTEN		T _{1/2} (год.)	MRT (год.)	CI (мл/год./кг)	Vss (мл/кг)	AUC_D (кг*год./мл)
	Вбудовування 1	Вбудовування 2					
rFVIII169/ФВ031	B*-AE288		16,65	18,44	3,57	85,72	0,28
rFVIII205/ФВ031	B*-AE288	A1-AE144	29,45	36,02	1,76	63,56	0,57
rFVIII169/ФВ034	B*-AE288	D'D3-AE288	31,10	34,57	1,73	59,77	0,58

Приклад 7: 144 а.к. AE-XTEN надає кращий період напіввиведення ніж 288 а.к. AE-XTEN при вставці між доменами D'D3 та Fc.

[0344] Інший гетеродимер-FVIII169/ФВ057 був сконструйований в спробі визначення оптимальної довжини вставки XTEN в ланцюгу D'D3-XTEN-Fc, в якому довжина вставки XTEN була зменшена з 288 а.к. до 144 а.к. Як показано на фігурі 4, в порівнянні з rFVIII169/ФВ034, період напіввиведення rFVIII169/ФВ057 був збільшений з 31 години до 42 годин. Покращений кліренс та AUC також спостерігаються для rFVIII169/ФВ057, дані наведені в таблиці 18. Таким чином, при вставці між D'D3 та доменом Fc гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc, 144 а.к. вставка AE-XTEN є більш оптимальною, ніж AE-288 а.к. XTEN.

Таблиця 18

Параметри ФК rFVIII169/ФВ034 та rFVIII169/ФВ057 у мишах Нема

FVIII	T _{1/2} (год.)	MRT (год.)	CI (мл/год./кг)	Vss (мл/кг)	AUC_D (кг*год./мл)
rFVIII169/ФВ034	31,10	34,57	1,73	59,77	0,58
rFVIII169/ФВ057	42,23	53,24	0,97	51,44	1,03

Приклад 8: Домен Fc продовжує період напіввиведення гетеродимера

[0345] Домени Fc продовжують період напіввиведення їх злитих білків шляхом FcRn-опосередкованого шляху рециркуляції. З метою підтвердження необхідності домену Fc для продовження періоду напіввиведення гетеродимера, Fc-домени дикого типу були замінені потрібним мутантом (I253A/H310A/H435A; IHH) в rFVIII205/ФВ031 з утворенням rFVIII263/ФВ050, повне усунення зв'язування FcRn було підтверджено за допомогою аналізу Поверхневого Плазмонного Резонансу (Біакор) для rFVIII263/ФВ050. Період напіввиведення FVIII263/ФВ050 оцінювався у мишей Нема в порівнянні з rFVIII205/ФВ031. Як показано на фігурі 5 та в таблиці 19, поліпшена швидкість кліренсу, також як і зменшений період напіввиведення та AUC, спостерігалися для rFVIII263/ФВ050. Цей результат демонстрував, що на додаток до забезпечення ковалентного зв'язування FVIII та D'D3, домени Fc також є необхідними для поліпшення періоду напіввиведення гетеродимера.

30

Таблиця 19

Параметри ФК rFVIII205/ФВ031 та rFVIII263/ФВ040 в мишах Нема

FVIII	Мутація в доміні Fc	T _{1/2} (год.)	MRT (год.)	CI (мл/год./кг)	Vss (мл/кг)	AUC_D (кг*год./мл)
rFVIII205/ФВ031	Відсутність	29,45	36,02	1,76	63,56	0,57
rFVIII263/ФВ050	IHH	22,96	26,15	2,36	61,69	0,42

Приклад 9: Миттєва ефективність гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc на моделі кровотечі хвоста мишей HemA

[0346] Миттєва ефективність лідируючих кандидатів гетеродимерів оцінювалася з використанням моделі кровотечі хвоста мишей HemA.

5 [0347] Самці мишей HemA у віці 8-12 тижнів рандомізовалися на 4 лікувальні групи та піддавалися одному внутрішньовенному введенню SQ BDD-FVIII, rFVIII169/ФВ034, rFVIII169/ФВ057 або розчину наповнювача, відповідно. З метою імітування епізодичного лікування FVIII (для відтворення 50-100 % від нормального рівня плазматичного FVIII), обрана доза лікування FVIII становить 75 МО/кг, як виміряно активністю АЧТЧ FVIII. При такій величині дозі, всі тестовані варіанти FVIII відтворюватимуть ~ 70 % від нормальної активності мишачого плазматичного FVIII, по закінченні 5 хвилин після введення дози.

10 [0348] Обсяг втрати крові кожної окремої тварини в дослідженні зображений на графіку на фігурі 6. Значне зниження обсягу втрати крові спостерігалось для всіх груп лікування FVIII в порівнянні з тваринами, які оброблялися наповнювачем. В межах трьох груп лікування FVIII, не було виявлено статистично значущих відмінностей в зниженні втрати крові, припускаючи що молекули гетеродимерів можуть потенційно бути такими ж ефективними як SQ BDD-FVIII для лікування за потреби.

15 [0349] Обсяг втрати крові кожної окремої тварини в дослідженні зображений на графіку на фігурі 6. Значне зниження обсягу втрати крові спостерігалось для всіх груп лікування FVIII в порівнянні з тваринами, які оброблялися наповнювачем. В межах трьох груп лікування FVIII, не було виявлено статистично значущих відмінностей в зниженні втрати крові, припускаючи що молекули гетеродимерів можуть потенційно бути такими ж ефективними як SQ BDD-FVIII для лікування за потреби.

20 [0350] Крім того, миші HemA оброблялися більш низькою дозою (37,5 МО/кг) rBDD-FVIII або FVIII169/ФВ034, результати проілюстровані на фігурі 6В. Як і за дози 75 МО/кг, rFVIII169/ФВ034 забезпечували такий же захист для мишей HemA після пошкодження хвоста, що й BDD-FVIII, демонструючи тим самим, що молекула, як і раніше є ефективною для лікування важких епізодів кровотеч при ~ 35 % від нормального циркулюючого мишачого рівня FVIII в мишах HemA.

25 [0351] Процедура пошкодження хвоста проводилася в такий спосіб. Коротко, миші анестезувалися за допомогою коктейлю 50 мг/кг кетаміну/0,5 мг/кг дексметомідіна до початку пошкодження хвоста й поміщалися на електричну грілку 37 °C, щоб допомогти підтримати температуру тіла. Хвости мишей потім занурювалися в 37 °C фізіологічний розчин протягом 10 хвилин, з метою розширення бокової вени. Після того, як вена розширювалася, через хвостову вену вводилися варіанти FVIII або розчин наповнювача, а після закінчення 5 хвилин як була введена доза, дистальні 5 мм хвоста відрізалися з використанням скальпеля з прямим краєм #11. Пролита кров збиралася в 13 мл 37 °C фізіологічного розчину протягом 30 хвилин, а обсяг крововтрати визначався зміною ваги трубки для збору крові: обсяг втрати крові = (кінцева вага трубки для збору крові - початкова вага + 0,10) мл. Статистичний аналіз проводився з використанням t-критерію (критерій Манна-Уїтні) й одним із способів дисперсійного аналізу (критерій Краскела-Уолліса, апостеріорний: критерій множинного порівняння Данна).

Приклад 10: Профілактична ефективність гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc на моделі кровотечі розрізаної хвостової вени миші HemA

45 [0352] Профілактична ефективність FVIII169/ФВ057 була перевірена на моделі розрізаної хвостової вени (tail vein transection-TVT) миші HemA. TVT модель індукує кровотечу шляхом пошкодження бокової вени хвоста миші, таке пошкодження імітує спонтанні епізоди кровотечі у пацієнтів з гемофілією (порушенням згортання крові).

50 [0353] Самці мишей HemA у віці 8-10 тижнів рандомізовалися на 4 лікувальні групи, й оброблялися або FVIII169/ФВ057 за 72 години до пошкодження хвостової вени, або SQ BDD-FVIII за 24 години або 48 годин до пошкодження. Тварини, які оброблялися наповнювачем, використовувалися в якості негативного контролю. На графіку на фігурі 7 відображені випадки повторної кровотечі або евтаназії через надмірну втрату крові протягом 24 годин після пошкодження.

55 [0354] Як проілюстровано на фігурі 7, на відміну від мишей, яких обробляли SQ BDD-FVIII за 48 годин до TVT, у яких після пошкодження спостерігався лише обмежений захист, миші, що отримували rFVIII169/ФВ057 за 72 години до пошкодження хвоста мали аналогічний захист від повторної кровотечі та виживаність в порівнянні з мишами, які отримували SQ BDD-FVIII лікування за 24 години до TVT, що означає, що rFVIII169/ФВ057 може забезпечити, щонайменше в 3 рази або більш (наприклад, в 4 рази) тривалий захист мишей HemA в моделі TVT. Таким чином FVIII169/ФВ057 може значно знизити частоту лікування поточної

профілактики FVIII.

[0355] Подібним чином миші HemA оброблялися гетеродимерами FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc: rFVIII169/ФВ034 та rFVIII169/ФВ057 за 24 години або 96 годин до пошкодження хвостової вени. Дані про лікування повторної кровотечі та виживаності були зіставлені з даними лікування BDD-FVIII за 24 або 48 годин до пошкодження та наповнювача. У той час як повторна кровотеча у мишей, які отримували rBDD-FVIII протягом 24 годин до пошкодження хвостової вени була схожою на таку у мишей, які лікувалися носієм, дані про повторну кровотечу мишей, які лікувалися гетеродимерами за 24 години до пошкодження є значно кращими, ніж в групі лікування наповнювачем. Крім того, дані повторної кровотечі мишей, які лікувалися гетеродимерами за 96 годин до пошкодження можна було порівняти з мишами, які отримували rBDD-FVIII за 24 години до пошкодження. Що стосується коефіцієнта виживаності через 24 години після пошкодження TVT, на відміну від менш ніж 50 % коефіцієнта виживаності мишей, які лікувалися rBDD-FVIII, більш ніж 90 % мишей вижили після пошкодження TVT з лікуванням гетеродимерами FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc, коли молекули FVIII вводилися за 24 години до пошкодження. Крім того, виживаність у мишей, які отримували гетеродимери FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc за 96 годин до пошкодження хвостової вени була краще (у випадку rFVIII169/ФВ034) або зіставною (у випадку з rFVIII169/ФВ057) в порівнянні з мишами, які отримували лікування rBDD-FVIII за 24 години до пошкодження. Дані і повторної кровотечі і виживаності вказували на 4-кратну ефективність пролонгації лікування гетеродимером FVIII-XTEN-Fc/D'D3-XTEN-Fc в порівнянні з лікуванням rBDD-FVIII.

Модель розрізаної хвостової вени мишей HemA

[0356] Процедура розрізу хвостової вени хвоста проводилася в такий спосіб. Мишей анестезували коктейлем, що містить 50 мг/кг кетаміну, 0,125 мг/кг дексметомідину та 0,1 мг/кг бупренекса. При адекватній глибині наркозу, бокову хвостову вену мишей розрізали хірургічним скальпелем з прямим краєм номер 11 в області, де діаметр хвоста становить приблизно 2,7 мм. Для забезпечення чіткого спостереження за раною, пролита кров змивалася теплим фізіологічним розчином. Оброблені миші потім один раз розміщувалися в чистій клітці з підстилкою з білого паперу на найближчі 24 години. Аж до 12 годин після пошкодження хвоста, у мишей спостерігалася повторна кровотеча хвоста та фізична активність. Вмираючі миші негайно піддавалися евтаназії, а остаточне спостереження проводили через 24 години після пошкодження хвоста. Для імітації ситуації кровотечі у пацієнтів з гемофілією та забезпечення повного відновлення тварини від анестезії, 1 мг/кг розчину атіпамезола надавався для скасування ефекту дексметомідину на початку процедури розтину хвостової вени. З метою нічного знеболювання в кінці 12-годинного періоду спостереження вводилася додаткова доза 0,1 мг/кг бупренекса. Крива виживаності Часу до Повторної Кровотечі та Часу до Евтаназії генерувалася для аналізу даних, а для статистичної оцінки використовувався логранговий критерій (Кокса-Мантеля).

Приклад 11: Приготування FVIII169/ФВ059 та інших конструктів

Клонування pSYN FVIII 310:

[0357] Був комерційно виготовлений синтетичний ДНК-фрагмент фланкований сайтом BamH1 на N-кінці та сайтом Cla 1 на C-кінці. Ця синтетична ДНК використовувалася для зміни регіону BamH1 на Cla1 в конструкті pSYN FVIII 169 (SEQ ID NO: 155). І синтетична ДНК і ДНК pSYN FVIII 169 були двічі розщеплені з використанням BamH1 та Cla1, розщеплена синтетична ДНК вбудовувалася в розщеплений pSYN FVIII 169 для створення pSYN FVIII 310 (SEQ ID NO: 168; Таблиця 20).

Клонування pSYN FVIII 312:

[0358] Був комерційно виготовлений синтетичний ДНК-фрагмент фланкований сайтом BamH1 на N-кінці та сайтом Afe 1 на C-кінці. Ця синтетична ДНК використовувалася для заміни BamH1 на регіон Afe1 в конструкті pSYN FVIII 169 (SEQ ID NO: 155). І синтетична ДНК і ДНК pSYN FVIII 169 були двічі розщеплені з використанням BamH1 і Afe1, розщеплена синтетична ДНК вбудовувалася в розщеплений pSYN FVIII 169 для створення pSYN FVIII 312 (SEQ ID NO: 169; Таблиця 20). pSYN FVIII 312A (SEQ ID NO: 2; Таблиця 20) був створений з pSYN FVIII312 з метою видалення сайту AscI, що кодує розрив амінокислотних залишків на стику FVIII та XTEN.

Синтетичні конструкти FVIII

Конструкт	Послідовність білка
pSYN FVIII 169	<u>PRSF</u> <u>SQNG</u> <u>APGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>S</u> <u>GSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEPS</u> <u>EGS</u> <u>APGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>P</u> <u>GSEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGS</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APGT</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APASSPPVLKR</u> <u>HQAE</u> <u>ITR</u> (SEQ ID NO: 167) <i>(Підкреслені = залишки XTEN, не підкреслені = залишки FVIII)</i>
pSYN FVIII 310	<u>PRSF</u> <u>GAPGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPA</u> <u>TSGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>A</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGSEPA</u> <u>TSGSET</u> <u>PGS</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APGT</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APASSE</u> <u>ITR</u> (SEQ ID NO: 168) <i>(Підкреслені = залишки XTEN, не підкреслені = залишки FVIII)</i>
pSYN FVIII 312	<u>PRSF</u> <u>SQNG</u> <u>APGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>S</u> <u>GSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEPS</u> <u>EGS</u> <u>APGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>P</u> <u>GSEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGS</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APGT</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APASSE</u> <u>ITR</u> (SEQ ID NO: 169) <i>(Підкреслені = залишки XTEN, не підкреслені = залишки FVIII)</i>
pSYN FVIII 312A	<u>PRSF</u> <u>SQNG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPA</u> <u>TSGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>A</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGSEPA</u> <u>TSGSET</u> <u>PGS</u> <u>PAGS</u> <u>P</u> <u>SPT</u> <u>STEE</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APGT</u> <u>STEP</u> <u>SEGS</u> <u>APG</u> <u>SEPAT</u> <u>SGSET</u> <u>PGT</u> <u>SESAT</u> <u>PESGPG</u> <u>TSTEP</u> <u>SEGS</u> <u>APASSE</u> <u>ITR</u> (SEQ ID NO: 2) <i>(подібна послідовність, що й pSYN FVIII 312, видалені тільки залишки, що відповідають сайту AscI, тобто розриву) (Підкреслені = залишки XTEN, не підкреслені = залишки FVIII)</i>

Клонування pSYN ФВ059 та ФВ073:

- 5 [0359] Були створені різні синтетичні фрагменти ДНК, кодуєчі різні лінкерні регіони між D'D3-XTEN та Fc. Ці синтетичні фрагменти ДНК фланковані сайтом ASC1 на N-кінці та сайтом Not 1 на C-кінці. Ці синтетичні ДНК використовувалися для зміни регіону Asc1 на Not1 в конструкті pSYN ФВ057 (SEQ ID NO: 152). Конструкт ФВ059 pSYN (таблиця 21) містить лінкерний регіон (SEQ ID NO: 13), який включає весь кислий регіон 2 (a2) FVIII. Як повідомляється, цей сайт розщеплюється тромбіном та при активації FVIII вивільняється D'D3XTEN. Конструкт ФВ073
- 10 pSYN (таблиця 21) містить тільки сайт розщеплення тромбіном кислого регіону 2 (a2) FVIII (тобто, IEPFSFS) (SEQ ID NO: 23). І синтетична ДНК і ДНК pSYN ФВ 057 були двічі розщеплені з використанням Asc1 та Not1. Розщеплена синтетична ДНК вбудовувалася в розщеплений pSYN ФВ057 для створення pSYN ФВ059 та pSYN ФВ073. Конструкт ФВ59A pSYN (таблиця 21) був сформований з pSYN ФВ 059 шляхом видалення сайту рестрикції EcoRV. Гетеродимерні білки FVIII169/ФВ057 та FVIII169/ФВ059 були створені шляхом коекспресії FVIII169 та ФВ057 або ФВ059 в клітинах HEK293.
- 15

Синтетичні конструкти ФВ - регіони лінкера, що розщеплюється

Конструкт	Послідовність білка
pSYN ФВ057	TSTEEGASSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLVPRGSGGDKTH (SEQ ID NO: 12) Виділена курсивом та підкреслена послідовність демонструє GS лінкер та сайт розщеплення тромбіном LVPR (також заштрихований).
pSYN ФВ059	TSTEEGASISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTH (SEQ ID NO: 13) Виділена курсивом та підкреслена послідовність показує 32 а.к. з кислого регіону 2 FVIII (а2). Заштрихованная послідовність показує сайт розщеплення тромбіном, який використовується в pSYN ФВ059А.
pSYN ФВ059А	TSTEEGASSDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTH (SEQ ID NO: 22) Виділена курсивом та підкреслена послідовність показує 32 а.к. з кислого регіону 2 FVIII (а2). Ця послідовність є аналогічною послідовністю для ФВ059, за винятком того, що залишки що відповідають сайту EcoRV (тобто, IS) видалені.
pSYN ФВ073	TSTEEGASSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSIEPRSFSGSGGDKTH (SEQ ID NO: 23) Виділена курсивом та підкреслена послідовність показує лінкер GS з укороченим сайтом розщеплення тромбіном з кислого регіону 2 FVIII (заштриховані 7 амінокислот-IEPRSFs).

Приклад 12: Розщеплення гетеродимера FVIII тромбіном для аналізу вивільнення D'D3 з Fc

[0360] Два гетеродимерних білка FVIII випробовувалися в експериментах розщеплення

тромбіном, а також перевірявся їх рівень розщеплення тромбіном. Два гетеродимерних конструкти, що використовуються в даному експерименті, були гетеродимером FVIII169/ФВ057 та гетероомером FVIII169/ФВ059 разом з FVIII Fc. Гетеродимери FVIII169/ФВ057 та FVIII169/ФВ059 описані вище. Проводилися три реакції розщеплення: i) FVIII Fc ii) FVIII169/ФВ057 (Fig. 11), та iii) FVIII 169/ФВ059 (Fig. 12). Зразки для випробувань оброблялися людським α -тромбіном при молярному співвідношенні, якщо FVIII: тромбін приблизно 22:1. Кожна реакція інкубувалася у водяній бані при 37° С. У кожен вказаний момент часу (t=5, 15, 30, 45, 60 хвилин), вилучався зразок 22,5 мкл, зупинявся з 22,5 мкл 2хДСН барвника в невідновлювальних умовах, та нагрівався протягом 3-х хвилин. Розщеплений білок потім запускався на гелі ДСН-ПААГ. Вестерн-блоттінг проводився з використанням антитілу проти важкого ланцюга FVIII (GMA012) та антитілу проти ФВ-D3 (Ат 96340) з використанням системи LICOR.

[0361] Як показано на фігурі 11, експозиція FVIII169/ФВ057 з тромбіном призводить до поступового зниження рівня D'D3-XTEN-Fc, що дектекується, що корелює зі збільшенням рівня D'D3-144 XTEN розщепленого продукту. Після 15 хвилин залишається нерозщеплений FVIII169/ФВ057. З іншого боку, фігура 12 показує, що FVIII 169/ФВ059 швидше розщеплюється тромбіном, про що свідчить практично не виявлений через 5 хвилин нерозщеплений FVIII 169/ФВ059. Відповідно, FVIII 169/ФВ059, в порівнянні з FVIII 169/ФВ057, показує найкраще вивільнення D'D3 з Fc при активації тромбіну.

[0362] Для дослідження розщеплення тромбіном проводилися паралельні експерименти з використанням мас-спектрології (МС). З використанням МС, FVIII 169/ФВ 059, в порівнянні з ФВ 057, знову показав краще вивільнення D'D3 з Fc.

Приклад 13: In vivo визначення FVIII169/ФВ059 в мишах Нема

[0363] Для подальшої оцінки фармакокінетичного профілю та *in vivo* ефективності FVIII169/ФВ059, миші HemA оброблялися FVIII169/ФВ059 шляхом внутрішньовенного введення при дозі 150 МО/кг. Зразки плазми збиралися за допомогою взяття крові порожнистої вени через 5 хвилин, 24, 48, 72, 96 та 120 годин після ін'єкції. Активність FVIII в зразках плазми вимірювалася за допомогою хромогенного аналізу FVIII, а параметри ФК розраховувалися з використанням програми Phoenix. Як проілюстровано в таблиці 22, в порівнянні з FVIII169/ФВ057, у FVIII169/ФВ059 спостерігався аналогічний профіль ФК, це означає, що лінкер розщеплення тромбіном a2 не чинить негативного впливу на ФК профіль гетеродимера.

Профіль ФК FVIII169/ФВ057 та FVIII169/ФВ059 у мишей Нема

Гетеродимер	T _{1/2} (год.)	AUC/D (год.*кг*мМО/мл/мМО)	Cl (мл/год./кг)	MRT (год.)	Vss (мл/кг)
FVIII169/ФВ057	38,53	0,80	1,26	44,92	56,38
FVIII169/ФВ059	40,51	0,74	1,35	49,22	66,26

[0364] Миттєва ефективність FVIII169/ФВ059 оцінювалася на моделі хвоста миші Нема (описана в прикладі 9), в порівнянні з диким типом BDD-FVIII. Миші Нема оброблялися 75 МО/кг або FVIII169/ФВ059 або BDD-FVIII, обсяг втрати крові кожної експериментальної миші був відображений на графіку на фігурі 13. У порівнянні з BDD-FVIII, FVIII169/ФВ059 забезпечував ту ж ступінь захисту мишей Нема ($p = 0,9883$), що свідчить про те, що FVIII169/ФВ059 є повністю функціональним *in vivo*.

Плазмідна конструкція гетеродимерів FVIII-XTEN-Fc/D'D3-Fc

Нуклеотидна послідовність ФВ031 (SEQ ID NO: 147)

```

1  ATGAT TCCTG CCAGA TTTGC CGGGG TGCTG CTTGC TCTGG CCCTC ATTTT
51 GCCAG GGACC CTTTG TGCAG AAGGA ACTCG CGGCA GGTCA TCCAC GGCCC
101 GATGC AGCCT TTTGC GAAGT GACTT CGTCA ACACC TTTGA TGGGA GCATG
151 TACAG CTTTG CGGGA TACTG CAGTT ACCTC CTGGC AGGGG GCTGC CAGAA
201 ACGCT CCTTC TCGAT TATTG GGGAC TTCCA GAATG GCAAG AGAGT GAGCC
251 TCTCC GTGTA TCTTG GGGAA TTTT TGACA TCCAT TTGTT TGTCAT ATGGT
301 ACCGT GACAC AGGGG GACCA AAGAG TCTCC ATGCC CTATG CCTCC AAAGG
351 GCTGT ATCTA GAAAC TGAGG CTGGG TACTA CAAGC TGTCC GGTGA GGCCT
401 ATGGC TTTGT GGCCA GGATC GATGG CAGCG GCAAC TTTCA AGTCC TGCTG
451 TCAGA CAGAT ACTTC AACAAC GACCT GCGGG CTGTG TGGCA ACTTT AACAT
501 CTTTG CTGAA GATGA CTTTA TGACC CAAGA AGGGA CTTTG ACCTC GGACC
551 CTTAT GACTT TGCCA ACTCA TGGGC TCTGA GCAGT GGAGA ACAGT GGTGT
601 GAACG GGCAT CTCCT CCCAG CAGCT CATGC AACAT CTCCT CTGGG GAAAT
651 GCAGA AGGGC CTGTG GGAGC AGTGC CAGCT TCTGA AGAGC ACCTC GGTGT
701 TTGCC CGCTG CCACC CTCTG GTGGA CCCC CGCCT TTTGT GGCCC TGTGT
751 GAGAA GACTT TGTGT GAGTG TGCTG GGGGG CTGGA GTGCG CCTGC CCTGC
801 CCTCC TGGAG TACGC CCGGA CCTGT GCCCA GGAGG GAATG GTGCT GTACG
851 GCTGG ACCGA CCACA GCGCG TGCAG CCCAG TGTGC CCTGC TGGTA TGGAG
901 TATAG GCAGT GTGTG TCCCC TTGCG CCAGG ACCTG CCAGA GCCTG CACAT
951 CAATG AAATG TGTCA GGAGC GATGC GTGGA TGGCT GCAGC TGCCC TGAGG
1001 GACAG CTCCT GGATG AAGGC CTCTG CGTGG AGAGC ACCGA GTGTC CCTGC
1051 GTGCA TTCCG GAAAG CGCTA CCCTC CCGGC ACCTC CCTCT CTCGA GACTG
1101 CAACA CCGT ATTTG CCGAA ACAGC CAGTG GATCT GCAGC AATGA AGAAT
1151 GTCCA GGGGA GTGCC TTGTC ACTGG TCAAT CCCAC TTCAA GAGCT TTGAC
1201 AACAG ATACT TCACC TTCAG TGGGA TCTGC CAGTA CCTGC TGGCC CGGGA
1251 TTGCC AGGAC CACTC CTTCT CCATT GTCAT TGAGA CTGTC CAGTG TGCTG
1301 ATGAC CGCGA CGCTG TGTGC ACCCG CTCCG TCACC GTCCG GCTGC CTGGC
1351 CTGCA CAACA GCCTT GTGAA ACTGA AGCAT GGGGC AGGAG TTGCC ATGGA
1401 TGGCC AGGAC ATCCA GCTCC CCCTC CTGAA AGGTG ACCTC CGCAT CCAGC
1451 ATACA GTGAC GGCCT CCGTG CGCCT CAGCT ACGGG GAGGA CCTGC AGATG
1501 GACTG GGATG GCCGC GGGAG GCTGC TGGTG AAGCT GTCCC CCGTC TATGC
1551 CGGGA AGACC TCGCG CCTGT GTGGG AATTA CAATG GCAAC CAGGG CGACG
1601 ACTTC CTTAC CCCCT CTGGG CTGGC GGAGC CCCGG GTGGA GGAAT TCGGG
1651 AACGC CTGGA AGCTG CACGG GGAAT GCCAG GACCT GCAGA AGCAG CACAG
1701 CGATC CCTGC GCCCT CAACC CGCGC ATGAC CAGGT TCTCC GAGGA GGCCT
1751 GCGCG GTCCT GACGT CCCCC ACATT CGAGG CCTGC CATCG TGCCG TCAGC
1801 CCGCT GCCCT ACCTG CGGAA CTGCC GCTAC GACGT GTGCT CCTGC TCGGA
1851 CGGCC GCGAG TGCCT GTGCG GCGCC CTGGC CAGCT ATGCC GCGGC CTGCG
1901 CGGGG AGAGG CGTGC GCGTC GCGTG GCGCG AGCCA GGCCG CTGTG AGCTG
1951 AACTG CCCGA AAGGC CAGGT GTACC TGCAAG TGCGG GACCC CCTGC AACCT
2001 GACCT GCCGC TCTCT CTCTT ACCCG GATGA GGAAT GCAAT GAGGC CTGCC
2051 TGGAG GGCTG CTTCT GCCCC CCAGG GCTCT ACATG GATGA GAGGG GGGAC

```

2101 TCGGT GCCCA AGGCC CAGTG CCCCT GTTAC TATGA CGGTG AGATC TTCCA
 2151 GCCAG AAGAC ATCTT CTCAG ACCAT CACAC CATGT GCTAC TGTGA GGATG
 2201 GCTTC ATGCA CTGTA CCATG AGTGG AGTCC CCGGA AGCTT GCTGC CTGAC
 2251 GCTGT CCTCA GCAGT CCCCT GTCTC ATCGC AGCAA AAGGA GCCTA TCCTG
 5 2301 TCGGC CCCCC ATGGT CAAGC TGGTG TGTCC CGCTG ACAAC CTGCG GGCTG
 2351 AAGGG CTCGA GTGTA CAAA ACGTG CCAGA ACTAT GACCT GGAGT GCATG
 2401 AGCAT GGGCT GTGTC TCTGG CTGCC TCTGC CCCCC GGGCA TGGTC CGGCA
 2451 TGAGA ACAGA TGTGT GGCCC TGGAA AGGTG TCCCT GCTTC CATCA GGGCA
 2501 AGGAG TATGC CCCTG GAGAA AAGT GAAGA TTGGC TGCAA CACTT GTGTC
 10 2551 TGTCG GGACC GGAAG TGGAA CTGCA CAGAC CATGT GTGTG ATGCC ACGTG
 2601 CTCCA CGATC GGCAT GGCCC ACTAC CTCAC CTTTCG ACGGG CTCAA ATACC
 2651 TGTTT CCCGG GGAGT CCGAG TACGT TCTGG TGCAG GATTA CTGCG GCAGT
 2701 AACCC TGGGA CTTTT CGGAT CCTAG TGGGG AATAA GGGAT GCAGC CACCC
 2751 CTCAG TGAAA TGCAA GAAAC GGGTC ACCAT CCTGG TGGAG GGAGG AGAGA
 15 2801 TTGAG CTGTT TGACG GGGAG GTGAA TGTGA AGAGG CCCAT GAAGG ATGAG
 2851 ACTCA CTTTG AGGTG GTGGA GTCTG GCCGG TACAT CATTG TGCTG CTGGG
 2901 CAAAG CCCTC TCCGT GGTCT GGGAC CGCCA CCTGA GCATC TCCGT GTTCC
 2951 TGAAG CAGAC ATACC AGGAG AAAGT GTGTG GCCTG TGTGG GAATT TTGAT
 3001 GGCAT CCAGA ACAAT GACCT CACCA GCAGC AACCT CCAAG TGGAG GAAGA
 20 3051 CCCTG TGGAC TTTGG GAACT CCTGG AAAGT GAGCT CGCAG TGTGC TGACA
 3101 CCAGA AAAGT GCCTC TGGAC TCATC CCCTG CCACC TGCCA TAACA ACATC
 3151 ATGAA GCAGA CGATG GTGGA TTCCT CCTGT AGAAT CCTTA CCAGT GACGT
 3201 CTTCC AGGAC TGCAA CAAGC TGGTG GACCC CGAGC CATAT CTGGA TGTCT
 3251 GCATT TACGA CACCT GCTCC TGTGA GTCCA TTGGG GACTG CGCCG CATTG
 25 3301 TGCGA CACCA TTGCT GCCTA TGCCC ACGTG TGTGC CCAGC ATGGC AAGGT
 3351 GGTGA CCTGG AGGAC GGCCA CATTG TGCCC CCAGA GCTGC GAGGA GAGGA
 3401 ATCTC CGGGA GAACG GGTAT GAGGC TGAGT GGCGC TATAA CAGCT GTGCA
 3451 CCTGC CTGTC AAGTC ACGTG TCAGC ACCCT GAGCC ACTGG CCTGC CCTGT
 3501 GCAGT GTGTG GAGGG CTGCC ATGCC CACTG CCCTC CAGGG AAAAT CCTGG
 30 3551 ATGAG CTTTT GCAGA CCTGC GTTGA CCCTG AAGAC TGTCC AGTGT GTGAG
 3601 GTGGC TGGCC GGCCT TTTGC CTCAG GAAAG AAAGT CACCT TGAAT CCCAG
 3651 TGACC CTGAG CACTG CCAGA TTTGC CACTG TGATG TTGTC AACCT CACCT
 3701 GTGAA GCCTG CCAGG AGCCG ATATC TGGCG GTGGA GTTTC CGGTG GCGGG
 3751 GGATC CGGCG GTGGA GTTTC CGGCG GTGGA GTTTC CGGTG GCGGG GGATC
 35 3801 CGGTG GCGGG GGATC CTTGG TCCCC CGGGG CAGCG GCGGT GGAGG TTCCG
 3851 GTGGC GGGGG ATCCG ACAA ACTCA CACAT GCCCA CCGTG CCCAG CTCCA
 3901 GAACT CCTGG GCGGA CCGTC AGTCT TCCTC TTCCC CCCAA AACCC AAGGA
 3951 CACCC TCATG ATCTC CCGGA CCCCT GAGGT CACAT GCGTG GTGGT GGACG
 4001 TGAGC CACGA AGACC CTGAG GTCAA GTTCA ACTGG TACGT GGACG GCGTG
 40 4051 GAGGT GCATA ATGCC AAGAC AAAGC CGCGG GAGGA GCAGT ACAAC AGCAC
 4101 GTACC GTGTG GTCAG CGTCC TCACC GTCCT GCACC AGGAC TGGCT GAATG
 4151 GCAAG GAGTA CAAGT GCAAG GTCTC CAACA AAGCC CTCCC AGCCC CCATC
 4201 GAGAA AACC A TCTCC AAAGC CAAAG GGCAG CCCC AGAAC CACAG GTGTA
 4251 CACCC TGCCC CCATC CCGCG ATGAG CTGAC CAAGA ACCAG GTCAG CCTGA
 45 4301 CCTGC CTGGT CAAAG GCTTC TATCC CAGCG ACATC GCCGT GGAGT GGGAG
 4351 AGCAA TGGGC AGCCG GAGAA CAACT ACAAG ACCAC GCCTC CCGTG TTGGA
 4401 CTCCG ACGGC TCCTT CTTCC TCTAC AGCAA GCTCA CCGTG GACAA GAGCA
 4451 GGTGG CAGCA GGGGA ACGTC TTCTC ATGCT CCGTG ATGCA TGAGG CTCTG
 4501 CACAA CCACT ACACG CAGAA GAGCC TCTCC CTGTC TCCGG GTAAA TGA
 50 Послідовність білка ФВ031 (SEQ ID NO: 86)
 1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFNVTFDGSM
 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQ RVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCACAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWDHSA CSPVCPAGME
 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTCEPC
 351 VHS GKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 60 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGQD IQLPLLKGD L RIQHTVTASV RLSYGEDLQM

501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCL SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 5 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVC PADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVC DATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECC YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 10 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 1051 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPPEY LDVCIYDTCS CESIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQHGVVTV RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNCSA
 1151 PACQVTCQHP EPLACPVQCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 15 1201 VAGR RFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGGGGSGGG
 1251 GSGGGSGGG GSGGGSGGG GSVLPRGSGG GSGGGSGGSDK THTCPPCPAP
 1301 ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
 1351 EVHNAKT KPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKEYKCK VSNKALPAPI
 1401 EKTISKAKGQ PREPQVYTLPSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
 20 1451 SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRRWQQGNV FSCSVMHEAL
 1501 HNHYTQKSLS LSPGK*
 Нуклеотидна послідовність ФВ034 (SEQ ID NO: 148)
 1 ATGAT TCCTG CCAGA TTTGC CGGGG TGCTG CTTGC TCTGG CCCTC ATTTT
 51 GCCAG GGACC CTTTG TGCAG AAGGA ACTCG CGGCA GGTCA TCCAC GGCCC
 25 101 GATGC AGCCT TTTGC GAAGT GACTT CGTCA ACACC TTTGA TGGGA GCATG
 151 TACAG CTTTG CGGGA TACTG CAGTT ACCTC CTGGC AGGGG GCTGC CAGAA
 201 ACGCT CCTTC TCGAT TATTG GGGAC TTCCA GAATG GCAAG AGAGT GAGCC
 251 TCTCC GTGTA TCTTG GGGAA TTTT TGACA TCCAT TTGTT TGTCAT ATGGT
 301 ACCGT GACAC AGGGG GACCA AAGAG TCTCC ATGCC CTATG CCTCC AAAGG
 30 351 GCTGT ATCTA GAAAC TGAGG CTGGG TACTA CAAGC TGTCG GGTGA GGCCT
 401 ATGGC TTTGT GGCCA GGATC GATGG CAGCG GCAAC TTTCA AGTCC TGCTG
 451 TCAGA CAGAT ACTTC AACAA GACCT GCGGG CTGTG TGGCA ACTTT AACAT
 501 CTTTG CTGAA GATGA CTTTA TGACC CAAGA AGGGA CTTG ACCTC GGACC
 551 CTTAT GACTT TGCCA ACTCA TGGGC TCTGA GCAGT GGAGA ACAGT GGTGT
 35 601 GAACG GGCAT CTCCT CCCAG CAGCT CATGC AACAT CTCCT CTGGG GAAAT
 651 GACAG AGGGC CTGTG GGAGC AGTGC CAGCT TCTGA AGAGC ACCTC GGTGT
 701 TTGCC CGCTG CCACC CTCTG GTGGA CCCCAG AGCCT TTTGT GGCCC TGTGT
 751 GAGAA GACTT TGTGT GAGTG TGCTG GGGGG CTGGA GTGCG CCTGC CCTGC
 801 CCTCC TGGAG TACGC CCGGA CCTGT GCCCA GGAGG GAATG GTGCT GTACG
 40 851 GCTGG ACCGA CCACA GCGCG TGCAG CCCAG TGTGC CCTGC TGGTA TGGAG
 901 TATAG GCAGT GTGTG TCCCC TTGCG CCAGG ACCTG CCAGA GCCTG CACAT
 951 CAATG AAATG TGTCAT GGAGC GATGC GTGGA TGGCT GCAGC TGCCC TGAGG
 1001 GACAG CTCCT GGATG AAGGC CTCTG CGTGG AGAGC ACCGA GTGTC CCTGC
 1051 GTGCA TTCCG GAAAG CGCTA CCCTC CCGGC ACCTC CCTCT CTCGA GACTG
 45 1101 CAACA CCTGC ATTTG CCGAA ACAGC CAGTG GATCT GCAGC AATGA AGAAT
 1151 GTCCA GGGGA GTGCC TTGTC ACTGG TCAAT CCCAC TTCAA GAGCT TTGAC
 1201 AACAG ATACT TCACC TTCAG TGGGA TCTGC CAGTA CCTGC TGGCC CGGGA
 1251 TTGCC AGGAC CACTC CTTCT CCATT GTCAT TGAGA CTGTC CAGTG TGCTG
 1301 ATGAC CGCGA CGCTG TGTGC ACCCG CTCCG TCACC GTCCG GCTGC CTGGC
 50 1351 CTGCA CAACA GCCTT GTGAA ACTGA AGCAT GGGGC AGGAG TTGCC ATGGA
 1401 TGGCC AGGAC ATCCA GCTCC CCCTC CTGAA AGGTG ACCTC CGCAT CCAGC
 1451 ATACA GTGAC GGCCT CCGTG CGCCT CAGCT ACGGG GAGGA CCTGC AGATG
 1501 GACTG GGATG GCCGC GGGAG GCTGC TGGTG AAGCT GTCCC CCGTC TATGC
 1551 CGGGA AGACC TGCGG CCTGT GTGGG AATTA CAATG GCAAC CAGGG CGACG
 55 1601 ACTTC CTTAC CCCCT CTGGG CTGGC GGAGC CCCGG GTGGA GGAAT TCGGG
 1651 AACGC CTGGA AGCTG CACGG GGAAT GCCAG GACCT GCAGA AGCAG CACAG
 1701 CGATC CCTGC GCCCT CAACC CGCGC ATGAC CAGGT TCTCC GAGGA GGCCT
 1751 GCGCG GTCCT GACGT CCCCC ACATT CGAGG CCTGC CATCG TGCCC TCAGC
 1801 CCGCT GCCCT ACCTG CCGAA CTGCC GCTAC GACGT GTGCT CCTGC TCGGA
 60 1851 CGGCC GCGAG TGCCT GTGCG GCGCC CTGGC CAGCT ATGCC GCGGC CTGCG

1901 CGGGG AGAGG CGTGC GCGTC GCGTG GCGCG AGCCA GGCCG CTGTG AGCTG
 1951 AACTG CCCGA AAGGC CAGGT GTACC TGCAG TCGGG GACCC CCTGC AACCT
 2001 GACCT GCCGC TCTCT CTCTT ACCCG GATGA GGAAT GCAAT GAGGC CTGCC
 2051 TGGAG GGCTG CTTCT GCCCC CCAGG GCTCT ACATG GATGA GAGGG GGGAC
 5 2101 TGCGT GCCCA AGGCC CAGTG CCCCT GTTAC TATGA CGGTG AGATC TTCCA
 2151 GCCAG AAGAC ATCTT CTCAG ACCAT CACAC CATGT GCTAC TGTGA GGATG
 2201 GCTTC ATGCA CTGTA CCATG AGTGG AGTCC CCGGA AGCTT GCTGC CTGAC
 2251 GCTGT CCTCA GCAGT CCCCT GTCTC ATCGC AGCAA AAGGA GCCTA TCCTG
 2301 TCGGC CCCCC ATGGT CAAGC TGGTG TGTCC CGCTG ACAAC CTGCG GGCTG
 10 2351 AAGGG CTCGA GTGTA CAAA ACGTG CCAGA ACTAT GACCT GGAGT GCATG
 2401 AGCAT GGGCT GTGTC TCTGG CTGCC TCTGC CCCCC GGGCA TGGTC CGGCA
 2451 TGAGA ACAGA TGTGT GGCCC TGGAA AGGTG TCCCT GCTTC CATCA GGGCA
 2501 AGGAG TATGC CCCTG GAGAA ACAGT GAAGA TTGGC TGCAA CACTT GTGTC
 2551 TGTCG GGACC GGAAG TGGAA CTGCA CAGAC CATGT GTGTG ATGCC ACGTG
 15 2601 CTCCA CGATC GGCAT GGCCC ACTAC CTCAC CTTCG ACGGG CTCAA ATACC
 2651 TGTTT CCCGG GGAGT GCCAG TACGT TCTGG TGCAG GATTA CTGCG GCAGT
 2701 AACCC TGGGA CCTTT CGGAT CCTAG TGGGG AATAA GGGAT GCAGC CACCC
 2751 CTCAG TGAAA TGCAA GAAAC GGGTC ACCAT CCTGG TGGAG GGAGG AGAGA
 2801 TTGAG CTGTT TGACG GGGAG GTGAA TGTGA AGAGG CCCAT GAAGG ATGAG
 20 2851 ACTCA CTTTG AGGTG GTGGA GTCTG GCCGG TACAT CATTG TGCTG CTGGG
 2901 CAAAG CCCTC TCCGT GGTCT GGGAC CGCCA CCTGA GCATC TCCGT GTTCC
 2951 TGAAG CAGAC ATACC AGGAG AAAGT GTGTG GCCTG TGTGG GAATT TTGAT
 3001 GGCAT CCAGA ACAAT GACCT CACCA GCAGC AACCT CCAAG TGGAG GAAGA
 3051 CCCTG TGGAC TTTGG GAACT CCTGG AAAGT GAGCT CGCAG TGTGC TGACA
 25 3101 CCAGA AAAGT GCCTC TGGAC TCATC CCCTG CCACC TGCCA TAACA ACATC
 3151 ATGAA GCAGA CGATG GTGGA TTCCT CCTGT AGAAT CCTTA CCAGT GACGT
 3201 CTTCC AGGAC TGCAA CAAGC TGGTG GACCC CGAGC CATAT CTGGA TGTCT
 3251 GCATT TACGA CACCT GCTCC TGTGA GTCCA TTGGG GACTG CGCCG CATTG
 30 3301 TGCGA CACCA TTGCT GCCTA TGCCC ACGTG TGTGC CCAGC ATGGC AAGGT
 3351 GGTGA CCTGG AGGAC GGCCA CATTG TGCCC CCAGA GCTGC GAGGA GAGGA
 3401 ATCTC CGGGA GAACG GGTAT GAGGC TGAGT GGCGC TATAA CAGCT GTGCA
 3451 CCTGC CTGTC AAGTC ACGTG TCAGC ACCCT GAGCC ACTGG CCTGC CCTGT
 3501 GCAGT GTGTG GAGGG CTGCC ATGCC CACTG CCCTC CAGGG AAAAT CCTGG
 3551 ATGAG CTTTT GCAGA CCTGC GTTGA CCCTG AAGAC TGTCC AGTGT GTGAG
 35 3601 GTGGC TGGCC GCGGT TTTGC CTCAG GAAAG AAAGT CACCT TGAAT CCCAG
 3651 TGACC CTGAG CACTG CCAGA TTTGC CACTG TGATG TTGTC AACCT CACCT
 3701 GTGAA CCCTG CCAGG AGCCG ATATC GGGTA CCTCA GAGTC TGCTA CCCCC
 3751 GAGTC AGGGC CAGGA TCAGA GCCAG CCACC TCCGG GTCTG AGACA CCCGG
 3801 GACTT CCGAG AGTGC CACCC CTGAG TCCGG ACCCG GGTCC GAGCC CGCCA
 40 3851 CTTCC GGCTC CGAAA CTCCC GGCAC AAGCG AGAGC GCTAC CCCAG AGTCA
 3901 GGACC AGGAA CATCT ACAGA GCCCT CTGAA GGCTC CGCTC CAGGG TCCCC
 3951 AGCCG GCAGT CCCAC TAGCA CCGAG GAGGG AACCT CTGAA AGCGC CACAC
 4001 CCGAA TCAGG GCCAG GGTCT GAGCC TGCTA CCAGC GGCAG CGAGA CACCA
 4051 GGCAC CTCTG AGTCC GCCAC ACCAG AGTCC GGACC CGGAT CTCCC GCTGG
 45 4101 GAGCC CCACC TCCAC TGAGG AGGGA TCTCC TGCTG GCTCT CCAAC ATCTA
 4151 CTGAG GAAGG TACCT CAACC GAGCC ATCCG AGGGA TCAGC TCCCC GCACC
 4201 TCAGA GTCGG CAACC CCGGA GTCTG GACCC GGAAC TTCCG AAAGT GCCAC
 4251 ACCAG AGTCC GGTCC CGGGA CTTCA GAATC AGCAA CACCC GAGTC CGGCC
 4301 CTGGG TCTGA ACCCG CCACA AGTGG TAGTG AGACA CCAGG ATCAG AACCT
 50 4351 GCTAC CTCAG GGTC A GAGAC ACCCG GATCT CCGGC AGGCT CACCA ACCTC
 4401 CACTG AGGAG GGCAC CAGCA CAGAA CCAAG CGAGG GCTCC GCACC CGGAA
 4451 CAAGC ACTGA ACCCA GTGAG GTTTC AGCAC CCGGC TCTGA GCCGG CCACA
 4501 AGTGG CAGTG AGACA CCCGG CACTT CAGAG AGTGC CACCC CCGAG AGTGG
 4551 CCCAG GCACT AGTAC CGAGC CCTCT GAAGG CAGTG CGCCA GATTG TGGCG
 55 4601 GTGGA GGTTC CCGTG GCGGG GGATC CCGTG GCGGG GGATC CCGTG GCGGG
 4651 GGATC CCGTG GCGGG GGATC CCTGG TCCCC CCGGG CAGCG GAGGC GACAA
 4701 AACTC ACACA TGCCC ACCGT GCCCA GCTCC AGAAC TCCTG GGCGG ACCGT
 4751 CAGTG TTCCT CTTCC CCCC AAACC CAAGG ACACC CTCAT GATCT CCCGG
 4801 ACCCC TGAGG TCACA TCCGT GGTGG TGGAC GTGAG CCACG AAGAC CCTGA
 60 4851 GGTCA AGTTC AACTG GTACG TGGAC GCGGT GGAGG TGCAT AATGC CAAGA

4901 CAAAG CCGCG GGAGG AGCAG TACAA CAGCA CGTAC CGTGT GGTCA GCGTC
 4951 CTCAC CGTCC TGCAC CAGGA CTGGC TGAAT GGCAA GGAGT ACAAG TGCAA
 5001 GGTCT CCAAC AAAGC CCTCC CAGCC CCCAT CGAGA AAACC ATCTC CAAAG
 5051 CCAAA GGGCA GCCCC GAGAA CCACA GGTGT ACACC CTGCC CCCAT CCCGG
 5 5101 GATGA GCTGA CCAAG AACCA GTTCA GCCTG ACCTG CCTGG TCAAA GGCTT
 5151 CTATC CCAGC GACAT CGCCG TGGAG TGGGA GAGCA ATGGG CAGCC GGAGA
 5201 ACAAC TACAA GACCA CGCCT CCCGT GTTGG ACTCC GACGG CTCCT TCTTC
 5251 CTCTA CAGCA AGCTC ACCGT GGACA AGAGC AGGTG GCAGC AGGGG AACGT
 5301 CTTCT CATGC TCCGT GATGC ATGAG GCTCT GCACA ACCAC TACAC GCAGA
 10 5351 AGAGC CTCTC CCTGT CTCCG GTAA ATGA
 Послідовність білка ФВ034 (SEQ ID NO: 87)
 1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFNNTFDGSM
 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 15 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWDHSA CSPVCPAGME
 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTCPC
 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFCSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGDQ IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCEL
 25 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTOR SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVC PADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVC DATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGEQ YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTLVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 1051 MKQTMVDSSC RILTSDFVQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCES SIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQHKGKVVW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 35 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCQV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGTSESATP
 1251 ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP GTSESATPES
 1301 GPGTSTEPSE GSAPGSPAGS PTSTEEGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP
 1351 GTSESATPES GPGSPAGSPT STEEGSPAGS PTSTEEGTST EPSEGSAPGT
 40 1401 SESATPESGP GTSESATPES GPGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGSEP
 1451 ATSGSETPGS PAGSPTSTEE GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGSEPAT
 1501 SGSETPGTSE SATPESGPGT STEPSEGSAP DIGGGGGSGG GGLSLVPRGSG
 1551 GDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 1601 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 45 1651 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
 1701 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVL SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 1751 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*
 Нуклеотидна послідовність ФВ050 (потрійний мутант IHH) (SEQ ID NO: 149)
 1 ATGAT TCCTG CCAGA TTTGC CGGGG TGCTG CTTGC TCTGG CCCTC ATTTT
 50 51 GCCAG GGACC CTTTG TGCAG AAGGA ACTCG CGGCA GGTCA TCCAC GGCCC
 101 GATGC AGCCT TTTTG GAAGT GACTT CGTCA ACACC TTTGA TGGGA GCATG
 151 TACAG CTTTG CGGGA TACTG CAGTT ACCTC CTGGC AGGGG GCTGC CAGAA
 201 ACGCT CCTTC TCGAT TATTG GGGAC TTCCA GAATG GCAAG AGAGT GAGCC
 251 TCTCC GTGTA TCTTG GGGAA TTTT TGACA TCCAT TTGTT TGTC AATGT
 55 301 ACCGT GACAC AGGGG GACCA AAGAG TCTCC ATGCC CTATG CCTCC AAAGG
 351 GCTGT ATCTA GAAAC TGAGG CTGGG TACTA CAAGC TGTC GGTGA GGCCT
 401 ATGGC TTTGT GGCCA GGATC GATGG CAGCG GCAAC TTTCA AGTCC TGCTG
 451 TCAGA CAGAT ACTTC AACAA GACCT GCGGG CTGTG TGGCA ACTTT AACAT
 501 CTTTG CTGAA GATGA CTTTA TGACC CAAGA AGGGA CTTG ACCTC GGACC
 60 551 CTTAT GACTT TGCCA ACTCA TGGGC TCTGA GCAGT GGAGA ACAGT GGTGT

601 GAACG GGCAT CTCCT CCCAG CAGCT CATGC AACAT CTCCT CTGGG GAAAT
 651 GCAGA AGGGC CTGTG GGAGC AGTGC CAGCT TCTGA AGAGC ACCTC GGTGT
 701 TTGCC CGCTG CCACC CTCTG GTGGA CCCC GAGCT TTTGT GGCCC TGTGT
 751 GAGAA GACTT TGTGT GAGTG TGCTG GGGGG CTGGA GTGCG CCTGC CCTGC
 5 801 CCTCC TGGAG TACGC CCGGA CCTGT GCCCA GGAGG GAATG GTGCT GTACG
 851 GCTGG ACCGA CCACA GCGCG TGCAG CCCAG TGTGC CCTGC TGGTA TGGAG
 901 TATAG GCAGT GTGTG TCCCC TTGCG CCAGG ACCTG CCAGA GCCTG CACAT
 951 CAATG AAATG TGTC A GGAGC GATGC GTGGA TGGCT GCAGC TGCCC TGAGG
 10 1001 GACAG CTCCT GGATG AAGGC CTCTG CGTGG AGAGC ACCGA GTGTC CCTGC
 1051 GTGCA TTCCG GAAAG CGCTA CCCTC CCGGC ACCTC CCTCT CTCGA GACTG
 1101 CAACA CCTGC ATTTG CCGAA ACAGC CAGTG GATCT GCAGC AATGA AGAAT
 1151 GTCCA GGGGA GTGCC TTGTC ACTGG TCAAT CCCAC TTCAA GAGCT TTGAC
 1201 AACAG ATACT TCACC TTCAG TGGGA TCTGC CAGTA CCTGC TGGCC CGGGA
 1251 TTGCC AGGAC CACTC CTTCT CCATT GTCAT TGAGA CTGTC CAGTG TGCTG
 15 1301 ATGAC CGCGA CGCTG TGTGC ACCCG CTCCG TCACC GTCCG GCTGC CTGGC
 1351 CTGCA CAACA GCCTT GTGAA ACTGA AGCAT GGGGC AGGAG TTGCC ATGGA
 1401 TGGCC AGGAC ATCCA GCTCC CCCTC CTGAA AGGTG ACCTC CGCAT CCAGC
 1451 ATACA GTGAC GGCCT CCGTG CGCCT CAGCT ACGGG GAGGA CCTGC AGATG
 1501 GACTG GGATG GCCGC GGGAG GCTGC TGGTG AAGCT GTCCC CCGTC TATGC
 20 1551 CGGGA AGACC TGC GG CCTGT GTGGG AATTA CAATG GCAAC CAGGG CGACG
 1601 ACTTC CTTAC CCCCT CTGGG CTGGC GGAGC CCCGG GTGGA GGA CTGGG
 1651 AACGC CTGGA AGCTG CACGG GGA CT GCCAG GACCT GCAGA AGCAG CACAG
 1701 CGATC CCTGC GCCCT CAACC CGCGC ATGAC CAGGT TCTCC GAGGA GCGCT
 1751 GCGCG GTCCT GACGT CCCCC ACATT CGAGG CCTGC CATCG TGCCG TCAGC
 25 1801 CCGCT GCCCT ACCTG CGGAA CTGCC GCTAC GACGT GTGCT CCTGC TCGGA
 1851 CGGCC GCGAG TGCCT GTGCG GCGCC CTGGC CAGCT ATGCC GCGGC CTGCG
 1901 CGGGG AGAGG CGTGC GCGTC GCGTG GCGCG AGCCA GGCCG CTGTG AGCTG
 1951 AACTG CCCGA AAGGC CAGGT GTACC TGCAG TGCGG GACCC CCTGC AACCT
 2001 GACCT GCCGC TCTCT CTCTT ACCCG GATGA GGAAT GCAAT GAGGC CTGCC
 30 2051 TGGAG GGCTG CTTCT GCCCC CCAGG GCTCT ACATG GATGA GAGGG GGGAC
 2101 TGCGT GCCCA AGGCC CAGTG CCCCT GTTAC TATGA CCGTG AGATC TTCCA
 2151 GCCAG AAGAC ATCTT CTCAG ACCAT CACAC CATGT GCTAC TGTGA GGATG
 2201 GCTTC ATGCA CTGTA CCATG AGTGG AGTCC CCGGA AGCTT GCTGC CTGAC
 2251 GCTGT CCTCA GCAGT CCCCT GTCTC ATCGC AGCAA AAGGA GCCTA TCCTG
 35 2301 TCGGC CCCCC ATGGT CAAGC TGGTG TGTCC CGCTG ACAAC CTGCG GGCTG
 2351 AAGCG CTCGA GTGTA CCAAA ACGTG CCAGA ACTAT GACCT GGAGT GCATG
 2401 AGCAT GGGCT GTGTC TCTGG CTGCC TCTGC CCCCC GGGCA TGGTC CGGCA
 2451 TGAGA ACAGA TGTGT GGCCC TGGAA AGGTG TCCCT GCTTC CATCA GGGCA
 2501 AGGAG TATGC CCCTG GAGAA ACAGT GAAGA TTGGC TGCAA CACTT GTGTC
 40 2551 TGTCG GGACC GGAAG TGGAA CTGCA CAGAC CATGT GTGTG ATGCC ACGTG
 2601 CTCCA CGATC GGCAT GGCCC ACTAC CTCAC CTTCT ACGGG CTCAA ATACC
 2651 TGTTT CCGGG GGAGT GCCAG TACGT TCTGG TGCAG GATTA CTGCG GCAGT
 2701 AATCC TGGGA CCTTT CGGAT CCTAG TGGGG AATAA GGGAT GCAGC CACCC
 2751 CTCAG TGAAA TGCAA GAAAC GGGTC ACCAT CCTGG TGGAG GGAGG AGAGA
 45 2801 TTGAG CTGTT TGACG GGGAG GTGAA TGTGA AGAGG CCCAT GAAGG ATGAG
 2851 ACTCA CTTTG AGGTG GTGGA GTCTG GCCGG TACAT CATTG TGCTG CTGGG
 2901 CAAAG CCCTC TCCGT GGTCT GGGAC CGCCA CCTGA GCATC TCCGT GTTCC
 2951 TGAAG CAGAC ATACC AGGAG AAAGT GTGTG GCCTG TGTGG GAATT TTGAT
 3001 GGCAT CCAGA ACAAT GACCT CACCA GCAGC AACCT CCAAG TGGAG GAAGA
 50 3051 CCCTG TGGAC TTTGG GAACT CCTGG AAAGT GAGCT CGCAG TGTGC TGACA
 3101 CCAGA AAAGT GCCTC TGGAC TCATC CCCTG CCACC TGCCA TAACA ACATC
 3151 ATGAA GCAGA CGATG GTGGA TTCCT CCTGT AGAAT CCTTA CCAGT GACGT
 3201 CTTCC AGGAC TGCAA CAAGC TGGTG GACCC CGAGC CATAT CTGGA TGTCT
 3251 GCATT TACGA CACCT GCTCC TGTGA GTCCA TTGGG GACTG CGCCG CATTG
 55 3301 TGCGA CACCA TTGCT GCCTA TGCCC ACGTG TGTGC CCAGC ATGGC AAGGT
 3351 GGTGA CCTGG AGGAC GGCCA CATTG TGCCC CCAGA GCTGC GAGGA GAGGA
 3401 ATCTC CGGGA GAACG GGTAT GAGGC TGAGT GGCGC TATAA CAGCT GTGCA
 3451 CCTGC CTGTC AAGTC ACGTG TCAGC ACCCT GAGCC ACTGG CCTGC CCTGT
 3501 GCAGT GTGTG GAGGG CTGCC ATGCC CACTG CCCTC CAGGG AAAAT CCTGG
 60 3551 ATGAG CTTTT GCAGA CCTGC GTTGA CCCTG AAGAC TGTCC AGTGT GTGAG

3601 GTGGC TGGCC GCGCT TTTGC CTCAG GAAAG AAAGT CACCT TGAAT CCCAG
 3651 TGACC CTGAG CACTG CCAGA TTTGC CACTG TGATG TTGTC AACCT CACCT
 3701 GTGAA GCCTG CCAGG AGCCG ATATC TGGCG GTGGA GGTTC CGGTG GCGGG
 3751 GGATC CGGCG GTGGA GGTTC CGGCG GTGGA GGTTC CGGTG GCGGG GGATC
 5 3801 CGGTG GCGGG GGATC CCTGG TCCCC CGGGG CAGCG GCGGT GGAGG TTCCG
 3851 GTGGC GGGGG ATCCG ACAA ACTCA CACAT GCCCA CCGTG CCCAG CTCCA
 3901 GAACT CCTGG GCGGA CCGTC AGTCT TCCTC TTCCC CCCAA AACCC AAGGA
 3951 CACCC TCATG GCCTC CCGGA CCCCT GAGGT CACAT GCGTG GTGGT GGACG
 4001 TGAGC CACGA AGACC CTGAG GTCAA GTTCA ACTGG TACGT GGACG GCGTG
 10 4051 GAGGT GCATA ATGCC AAGAC AAAGC CGCGG GAGGA GCAGT ACAAC AGCAC
 4101 GTACC GTGTG GTCAG CGTCC TCACC GTCCT GGCCC AGGAC TGGCT GAATG
 4151 GCAAG GAGTA CAAGT GCAAG GTCTC CAACA AAGCC CTCCC AGCCC CCATC
 4201 GAGAA AACA TCTCC AAAGC CAAAG GGCAG CCCCC AGAAC CACAG GTGTA
 4251 CACCC TGCCC CCATC CCGCG ATGAG CTGAC CAAGA ACCAG GTCAG CCTGA
 15 4301 CCTGC CTGGT CAAAG GCTTC TATCC CAGCG ACATC GCCGT GGAGT GGGAG
 4351 AGCAA TGGGC AGCCG GAGAA CAACT ACAAG ACCAC GCCTC CCGTG TTGGA
 4401 CTCCG ACGGC TCCTT CTTCC TCTAC AGCAA GCTCA CCGTG GACAA GAGCA
 4451 GGTGG CAGCA GGGGA ACGTC TTCTC ATGCT CCGTG ATGCA TGAGG CTCTG
 4501 CACAA CGCCT ACACG CAGAA GAGCC TCTCC CTGTC TCCGG GTAAA TGA
 20 Послідовність білка ФВ050 (потрійний мутант IHH) (SEQ ID NO: 150)
 1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFVNTFDGSM
 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWTDHSA CSPVCPAGME
 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTECPC
 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 30 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGDQ IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCT SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 35 701 CVPKACPCPY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVC PADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCP CF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVC DATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGE CQ YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 40 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 1051 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS CESIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQH GKVV TW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 45 1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGGGGSGGG
 1251 GSGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSLVPRGSGG GSGGGGSGDK THTCPPCPAP
 1301 ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ASRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
 1351 EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLAQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
 1401 EKTISKAKGQ PREPQVYTL PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
 50 1451 SNGQPENNYK TTPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
 1501 HNAYTQKSLS LSPGK*
 Нуклеотидна послідовність ФВ057 (SEQ ID NO: 151)
 1 ATGAT TCCTG CCAGA TTTGC CGGGG TGCTG CTTGC TCTGG CCCTC ATTTT
 51 GCCAG GGACC CTTTG TGCAG AAGGA ACTCG CGGCA GTTCA TCCAC GGCCC
 55 101 GATGC AGCCT TTTTG GAAGT GACTT CGTCA ACACC TTTGA TGGGA GCATG
 151 TACAG CTTTG CGGGA TACTG CAGTT ACCTC CTGGC AGGGG GCTGC CAGAA
 201 ACGCT CCTTC TCGAT TATTG GGGAC TTCCA GAATG GCAAG AGAGT GAGCC
 251 TCTCC GTGTA TCTTG GGGAA TTTT TGACA TCCAT TTGTT TGTCA ATGGT
 301 ACCGT GACAC AGGGG GACCA AAGAG TCTCC ATGCC CTATG CTTCC AAAGG
 60 351 GCTGT ATCTA GAAAC TGAGG CTGGG TACTA CAAGC TGTCC GGTGA GGCCT

401 ATGGC TTTGT GGCCA GGATC GATGG CAGCG GCAAC TTTCA AGTCC TGCTG
 451 TCAGA CAGAT ACTTC AACAA GACCT GCGGG CTGTG TGGCA ACTTT AACAT
 501 CTTTG CTGAA GATGA CTTTA TGACC CAAGA AGGGA CCTTG ACCTC GGACC
 551 CTTAT GACTT TGCCA ACTCA TGGGC TCTGA GCAGT GGAGA ACAGT GGTGT
 5 601 GAACG GGCAT CTCCT CCCAG CAGCT CATGC AACAT CTCCT CTGGG GAAAT
 651 GCAGA AGGGC CTGTG GGAGC AGTGC CAGCT TCTGA AGAGC ACCTC GGTGT
 701 TTGCC CGCTG CCACC CTCTG GTGGA CCCC GAGCT TTTGT GGCCC TGTGT
 751 GAGAA GACTT TGTGT GAGTG TGCTG GGGGG CTGGA GTGCG CCTGC CCTGC
 801 CCTCC TGGAG TACGC CCGGA CCTGT GCCCA GGAGG GAATG GTGCT GTACG
 10 851 GCTGG ACCGA CCACA GCGCG TGCAG CCCAG TGTGC CCTGC TGGTA TGGAG
 901 TATAG GCAGT GTGTG TCCCC TTGCG CCAGG ACCTG CCAGA GCCTG CACAT
 951 CAATG AAATG TGTCA GGAGC GATGC GTGGA TGGCT GCAGC TGCCC TGAGG
 1001 GACAG CTCCT GGATG AAGGC CTCTG CGTGG AGAGC ACCGA GTGTC CCTGC
 1051 GTGCA TTCCG GAAAG CGCTA CCCTC CCGGC ACCTC CCTCT CTCGA GACTG
 15 1101 CAACA CCTGC ATTTG CCGAA ACAGC CAGTG GATCT GCAGC AATGA AGAAT
 1151 GTCCA GGGGA GTGCC TTGTC ACTGG TCAAT CCCAC TTCAA GAGCT TTGAC
 1201 AACAG ATACT TCACC TTCAG TGGGA TCTGC CAGTA CCTGC TGGCC CGGGA
 1251 TTGCC AGGAC CACTC CTTCT CCATT GTCAT TGAGA CTGTC CAGTG TGCTG
 1301 ATGAC CGCGA CGCTG TGTGC ACCCG CTCCG TCACC GTCCG GCTGC CTGGC
 20 1351 CTGCA CAACA GCCTT GTGAA ACTGA AGCAT GGGGC AGGAG TTGCC ATGGA
 1401 TGGCC AGGAC ATCCA GCTCC CCCTC CTGAA AGGTG ACCTC CGCAT CCAGC
 1451 ATACA GTGAC GGCCT CCGTG CGCCT CAGCT ACGGG GAGGA CCTGC AGATG
 1501 GACTG GGATG GCCGC GGGAG GCTGC TGGTG AAGCT GTCCC CCGTC TATGC
 1551 CGGGA AGACC TGC GG CCTGT GTGGG AATTA CAATG GCAAC CAGGG CGACG
 25 1601 ACTTC CTTAC CCCCT CTGGG CTGGC GGAGC CCCGG GTGGA GGA CT TCGGG
 1651 AACGC CTGGA AGCTG CACGG GGA CT GCCAG GACCT GCAGA AGCAG CACAG
 1701 CGATC CCTGC GCCCT CAACC CGCGC ATGAC CAGGT TCTCC GAGGA GGCCT
 1751 GCGCG GTCCT GACGT CCCCC ACATT CGAGG CCTGC CATCG TGCCG TCAGC
 1801 CCGCT GCCCT ACCTG CGGAA CTGCC GCTAC GACGT GTGCT CCTGC TCGGA
 30 1851 CGGCC GCGAG TGCCT GTGCG GCGCC CTGGC CAGCT ATGCC GCGGC CTGCG
 1901 CGGGG AGAGG CGTGC GCGTC GCGTG GCGCG AGCCA GGCCG CTGTG AGCTG
 1951 AACTG CCCGA AAGGC CAGGT GTACC TGCAG TCGGG GACCC CCTGC AACCT
 2001 GACCT GCCGC TCTCT CTCTT ACCCG GATGA GGAAT GCAAT GAGGC CTGCC
 2051 TGGAG GGCTG CTTCT GCCCC CCAGG GCTCT ACATG GATGA GAGGG GGGAC
 35 2101 TGCCT GCGCA AGGCC CAGTG CCCCT GTTAC TATGA CGGTG AGATC TTCCA
 2151 GCCAG AAGAC ATCTT CTCAG ACCAT CACAC CATGT GCTAC TGTGA GTGCT
 2201 GCTTC ATGCA CTGTA CCATG AGTGG AGTCC CCGGA AGCTT GCTGC CTGAC
 2251 GCTGT CCTCA GCAGT CCCCT GTCTC ATCGC AGCAA AAGGA GCCTA TCCTG
 2301 TCGGC CCCCC ATGGT CAAGC TGGTG TGTCC CGCTG ACAAC CTGCG GGCTG
 40 2351 AAGGG CTCGA GTGTA CAAA ACGTG CCAGA ACTAT GACCT GGAGT GCATG
 2401 AGCAT GGGCT GTGTC TCTGG CTGCC TCTGC CCCCC GGGCA TGGTC CGGCA
 2451 TGAGA ACAGA TGTGT GGCCC TGGAA AGGTG TCCCT GCTTC CATCA GGGCA
 2501 AGGAG TATGC CCCTG GAGAA ACAGT GAAGA TTGGC TGCAA CACTT GTGTC
 2551 TGTCG GGACC GGAAG TGGAA CTGCA CAGAC CATGT GTGTG ATGCC ACGTG
 45 2601 CTCCA CGATC GGCAT GGCCC ACTAC CTCAC CTTCT ACGGG CTCAA ATACC
 2651 TGTTT CCCGG GGAGT GCCAG TACGT TCTGG TGCAG GATTA CTGCG GCAGT
 2701 AACCC TGGGA CCTTT CGGAT CCTAG TGGGG AATAA GGGAT GCAGC CACCC
 2751 CTCAG TGAAA TGCAA GAAAC GGGTC ACCAT CCTGG TGGAG GGAGG AGAGA
 2801 TTGAG CTGTT TGACG GGGAG GTGAA TGTGA AGAGG CCCAT GAAGG ATGAG
 50 2851 ACTCA CTTTG AGGTG GTGGA GTCTG GCCGG TACAT CATTG TGCTG CTGGG
 2901 CAAAG CCCTC TCCGT GGTCT GGGAC CGCCA CCTGA GCATC TCCGT GGTCC
 2951 TGAAG CAGAC ATACC AGGAG AAAGT GTGTG GCCTG TGTGG GAATT TTGAT
 3001 GGCAT CCAGA ACAAT GACCT CACCA GCAGC AACCT CCAAG TGGAG GAAGA
 3051 CCCTG TGGAC TTTGG GAACT CCTGG AAAGT GAGCT CGCAG TGTGC TGACA
 55 3101 CCAGA AAAGT GCCTC TGGAC TCATC CCCTG CCACC TGCCA TAACA ACATC
 3151 ATGAA GCAGA CGATG GTGGA TTCCT CCTGT AGAAT CCTTA CCAGT GACGT
 3201 CTTCC AGGAC TGCAA CAAGC TGGTG GACCC CGAGC CATAT CTGGA TGTCT
 3251 GCATT TACGA CACCT GCTCC TGTGA GTCCA TTGGG GACTG CGCCG CATTG
 3301 TGCGA CACCA TTGCT GCCTA TGCCC ACGTG TGTGC CCAGC ATGGC AAGGT
 60 3351 GGTGA CCTGG AGGAC GGCCA CATTG TGCCC CCAGA GCTGC GAGGA GAGGA

3401 ATCTC CGGGA GAACG GGTAT GAGGC TGAGT GGCGC TATAA CAGCT GTGCA
 3451 CCTGC CTGTC AAGTC ACGTG TCAGC ACCCT GAGCC ACTGG CCTGC CCTGT
 3501 GCAGT GTGTG GAGGG CTGCC ATGCC CACTG CCCTC CAGGG AAAAT CCTGG
 3551 ATGAG CTTTT GCAGA CCTGC GTTGA CCCTG AAGAC TGTCC AGTGT GTGAG
 5 3601 GTGGC TGGCC GGCCT TTTGC CTCAG GAAAG AAAGT CACCT TGAAT CCCAG
 3651 TGACC CTGAG CACTG CCAGA TTTGC CACTG TGATG TTGTC AACCT CACCT
 3701 GTGAA GCCTG CCAGG AGCCG ATATC GGGCG CGCCA ACATC AGAGA GCGCC
 3751 ACCCC TGAAA GTGGT CCCGG GAGCG AGCCA GCCAC ATCTG GGTCG GAAAC
 3801 GCCAG GCACA AGTGA GTCTG CAACT CCCGA GTCCG GACCT GGCTC CGAGC
 10 3851 CTGCC ACTAG CGGCT CCGAG ACTCC GGGAA CTTCC GAGAG CGCTA CACCA
 3901 GAAAG CGGAC CCGGA ACCAG TACCG AACCT AGCGA GGGCT CTGCT CCGGG
 3951 CAGCC CAGCC GGCTC TCCTA CATCC ACGGA GGAGG GCACT TCCGA ATCCG
 4001 CCACC CCGGA GTCAG GGCCA GGATC TGAAC CCGCT ACCTC AGGCA GTGAG
 4051 ACGCC AGGAA CGAGC GAGTC CGCTA CACCG GAGAG TGGGC CAGGG AGCCC
 15 4101 TGCTG GATCT CCTAC GTCCA CTGAG GAAGG GTCAC CAGCG GGCTC GCCCA
 4151 CCAGC ACTGA AGAAG GTGCC TCGAG CGGCG GTGGA GGTTC CGGTG GCGGG
 4201 GGATC CGGTG GCGGG GGATC CGGTG GCGGG GGATC CGGTG GCGGG GGATC
 4251 CCTGG TCCCC CCGGG CAGCG GAGGC GACAA AACTC ACACA TGCCC ACCGT
 4301 GCCCA GCTCC AGAAC TCCTG GCGGG ACCGT CAGTC TTCCT CTTCC CCCCC
 20 4351 AAACC CAAGG ACACC CTCAT GATCT CCCGG ACCCC TGAGG TCACA TCGT
 4401 GGTGG TGGAC GTGAG CCACG AAGAC CCTGA GTTCA AGTTC AACTG GTACG
 4451 TGGAC GCGGT GGAGG TGCAT AATGC CAAGA CAAAG CCGCG GGAGG AGCAG
 4501 TACAA CAGCA CGTAC CGTGT GGTCA GCGTC CTCAC CGTCC TGCAC CAGGA
 4551 CTGGC TGAAT GGCAA GGAGT ACAAG TGCAA GGTCT CCAAC AAAGC CCTCC
 25 4601 CAGCC CCCAT CGAGA AAACC ATCTC CAAAG CCAAA GGGCA GCCCC GAGAA
 4651 CCACA GGTGT ACACC CTGCC CCCAT CCCGG GATGA GCTGA CCAAG AACCA
 4701 GGTCA GCCTG ACCTG CCTGG TCAAA GGCTT CTATC CCAGC GACAT CGCCG
 4751 TGGAG TGGGA GAGCA ATGGG CAGCC GGAGA ACAAC TACAA GACCA CGCCT
 4801 CCCGT GTTGG ACTCC GACGG CTCCT TCTTC CTCTA CAGCA AGCTC ACCGT
 30 4851 GGACA AGAGC AGGTG GCAGC AGGGG AACGT CTTCT CATGC TCCGT GATGC
 4901 ATGAG GCTCT GCACA ACCAC TACAC GCAGA AGAGC CTCTC CCTGT CTCCG
 4951 GGTAAT ATGA
 Послідовність білка ФВ057 (SEQ ID NO: 152)
 1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFNNTFDGSM
 35 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVLSVYLG FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRYV MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWTDHSA CSPVCPAGME
 40 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTCEPC
 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGDQ IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 45 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCT SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCPADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 50 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVCDATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECQ YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTLVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 55 1051 MKQTMVDSSC RILTSDFVQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCES SIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQHKGKVVW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCQV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGAPTESA
 1251 TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP
 60 1301 ESGPGTSTEP SEGSAAGSPA GSPTSTEEGT SESATPESGP GSEPATSGSE

1351 TPGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA GSPTSTEEGA SSGGGGSGGG
 1401 GSGGGGSGGG GSGGGGSLVP RSGGGDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
 1451 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
 1501 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
 5 1551 PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTPP
 1601 PVLDSDSGFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
 1651 GK*
 Нуклеотидна послідовність ФВ058 (ФВ034 з мутацією IHH) (SEQ ID NO: 153)
 1 ATGAT TCCTG CCAGA TTTGC CGGGG TGCTG CTTGC TCTGG CCCTC ATTTT
 10 51 GCCAG GGACC CTTTG TGCAG AAGGA ACTCG CGGCA GTTCA TCCAC GGCCC
 101 GATGC AGCCT TTTCG GAAGT GACTT CGTCA ACACC TTTGA TGGGA GCATG
 151 TACAG CTTTG CGGGA TACTG CAGTT ACCTC CTGGC AGGGG GCTGC CAGAA
 201 ACGCT CCTTC TCGAT TATTG GGGAC TTCCA GAATG GCAAG AGAGT GAGCC
 251 TCTCC GTGTA TCTTG GGGAA TTTT TGACA TCCAT TTGTT TGTCA ATGGT
 15 301 ACCGT GACAC AGGGG GACCA AAGAG TCTCC ATGCC CTATG CCTCC AAAGG
 351 GCTGT ATCTA GAAAC TGAGG CTGGG TACTA CAAGC TGTCC GGTGA GGCCT
 401 ATGGC TTTGT GGCCA GGATC GATGG CAGCG GCAAC TTTCA AGTCC TGCTG
 451 TCAGA CAGAT ACTTC AACAA GACCT GCGGG CTGTG TGGCA ACTTT AACAT
 501 CTTTG CTGAA GATGA CTTTA TGACC CAAGA AGGGA CTTTG ACCTC GGACC
 20 551 CTTAT GACTT TGCCA ACTCA TGGGC TCTGA GCAGT GGAGA ACAGT GGTGT
 601 GAACG GGCAT CTCCT CCCAG CAGCT CATGC AACAT CTCCT CTGGG GAAAT
 651 GCAGA AGGGC CTGTG GGAGC AGTGC CAGCT TCTGA AGAGC ACCTC GGTGT
 701 TTGCC CGCTG CCACC CTCTG GTGGA CCCC AGCCT TTTGT GGCCC TGTGT
 751 GAGAA GACTT TGTGT GAGTG TGCTG GGGGG CTGGA GTGCG CCTGC CCTGC
 25 801 CCTCC TGGAG TACGC CCGGA CCTGT GCCCA GGAGG GAATG GTGCT GTACG
 851 GCTGG ACCGA CCACA GCGCG TGCAG CCCAG TGTGC CCTGC TGGTA TGGAG
 901 TATAG GCAGT GTGTG TCCCC TTGCG CCAGG ACCTG CCAGA GCCTG CACAT
 951 CAATG AAATG TGTC A GGAGC GATGC GTGGA TGGCT GCAGC TGCCC TGAGG
 1001 GACAG CTCCT GGATG AAGGC CTCTG CGTGG AGAGC ACCGA GTGTC CCTGC
 30 1051 GTGCA TTCCG GAAAG CGCTA CCCTC CCGGC ACCTC CCTCT CTCGA GACTG
 1101 CAACA CCTGC ATTTG CCGAA ACAGC CAGTG GATCT GCAGC AATGA AGAAT
 1151 GTCCA GGGGA GTGCC TTGTC ACTGG TCAAT CCCAC TTCAA GAGCT TTGAC
 1201 AACAG ATACT TCACC TTCAG TGGGA TCTGC CAGTA CCTGC TGGCC CGGGA
 1251 TTGCC AGGAC CACTC CTTCT CCATT GTCAT TGAGA CTGTC CAGTG TGCTG
 35 1301 ATGAC CGCGA CGCTG TGTGC ACCCG CTCCG TCACC GTCCG GCTGC CTGGC
 1351 CTGCA CAAGA GCCTT GTGAA ACTGA AGCAT GGGGC AGGAG TTGCC ATGGA
 1401 TGGCC AGGAC ATCCA GCTCC CCCTC CTGAA AGGTG ACCTC CGCAT CCAGC
 1451 ATACA GTGAC GGCCT CCGTG CGCCT CAGCT ACGGG GAGGA CCTGC AGATG
 1501 GACTG GGATG GCCGC GGGAG GCTGC TGGTG AAGCT GTCCC CCGTC TATGC
 40 1551 CGGGA AGACC TGCGG CCTGT GTGGG AATTA CAATG GCAAC CAGGG CGACG
 1601 ACTTC CTTAC CCCCT CTGGG CTGGC GGAGC CCCGG GTGGA GGA CTGCGG
 1651 AACGC CTGGA AGCTG CACGG GGA CTG GGCAG GACCT GCAGA AGCAG CACAG
 1701 CGATC CCTGC GCCCT CAACC CGCGC ATGAC CAGGT TCTCC GAGGA GCGCT
 1751 GCGCG GTCCT GACGT CCCCC ACATT CGAGG CCTGC CATCG TGCCG TCAGC
 45 1801 CCGCT GCCCT ACCTG CGGAA CTGCC GCTAC GACGT GTGCT CCTGC TCAGG
 1851 CGGCC GCGAG TGCCT GTGCG GCGCC CTGGC CAGCT ATGCC GCGGC CTGCG
 1901 CGGGG AGAGG CGTGC GCGTC GCGTG GCGCG AGCCA GGCCG CTGTG AGCTG
 1951 AACTG CCCGA AAGGC CAGGT GTACC TGACG TGCGG GACCC CCTGC AACCT
 2001 GACCT GCCGC TCTCT CTCTT ACCCG GATGA GGAAT GCAAT GAGGC CTGCC
 50 2051 TGGAG GGCTG CTTCT GCCCC CCAGG GCTCT ACATG GATGA GAGGG GGGAC
 2101 TGCGT GCCCA AGGCC CAGTG CCCCT GTTAC TATGA CGGTG AGATC TTCCA
 2151 GCCAG AAGAC ATCTT CTCAG ACCAT CACAC CATGT GCTAC TGTGA GGATG
 2201 GCTTC ATGCA CTGTA CCATG AGTGG AGTCC CCGGA AGCTT GCTGC CTGAC
 2251 GCTGT CCTCA GCAGT CCCCT GTCTC ATCGC AGCAA AAGGA GCCTA TCCTG
 55 2301 TCGGC CCCCC ATGGT CAAGC TGGTG TGTCC CGCTG ACAAC CTGCG GGCTG
 2351 AAGGG CTCGA GTGTA CAAA ACGTG CCAGA ACTAT GACCT GGAGT GCATG
 2401 AGCAT GGGCT GTGTC TCTGG CTGCC TCTGC CCCCC GGGCA TGGTC CGGCA
 2451 TGAGA ACAGA TGTGT GGCCC TGGA AGGTG TCCCT GCTTC CATCA GGGCA
 2501 AGGAG TATGC CCCTG GAGAA ACAGT GAAGA TTGGC TGCAA CACTT GTGTC
 60 2551 TGTGC GGACC GGAAG TGGA CTGCA CAGAC CATGT GTGTG ATGCC ACGTG

2601 CTCCA CGATC GGCAT GGCCC ACTAC CTCAC CTTCCG ACGGG CTCAA ATACC
 2651 TGTTT CCCGG GGAGT GCCAG TACGT TCTGG TGCAG GATTA CTGCG GCAGT
 2701 AACCC TGGGA CCTTT CGGAT CCTAG TGGGG AATAA GGGAT GCAGC CACCC
 2751 CTCAG TGAAA TGCAA GAAAC GGGTC ACCAT CCTGG TGGAG GGAGG AGAGA
 5 2801 TTGAG CTGTT TGACG GGGAG GTGAA TGTGA AGAGG CCCAT GAAGG ATGAG
 2851 ACTCA CTTTG AGGTG GTGGA GTCTG GCCGG TACAT CATTG TGCTG CTGGG
 2901 CAAAG CCCTC TCCGT GGTCT GGGAC CGCCA CCTGA GCATC TCCGT GTTCC
 2951 TGAAG CAGAC ATACC AGGAG AAAGT GTGTG GCCTG TGTGG GAATT TTGAT
 3001 GGCAT CCAGA ACAAT GACCT CACCA GCAGC AACCT CCAAG TGGAG GAAGA
 10 3051 CCCTG TGGAC TTTGG GAACT CCTGG AAAGT GAGCT CGCAG TGTGC TGACA
 3101 CCAGA AAAGT GCCTC TGGAC TCATC CCCTG CCACC TGCCA TAACA ACATC
 3151 ATGAA GCAGA CGATG GTGGA TTCCT CCTGT AGAAT CCTTA CCAGT GACGT
 3201 CTTCC AGGAC TGCAA CAAGC TGGTGT GACCC CGAGC CATAT CTGGA TGTCT
 3251 GCATT TAGCA CACCT GCTCC TGTGA GTCCA TTGGG GACTG CGCCG CATTG
 15 3301 TGCGA CACCA TTGCT GCCTA TGCCC ACGTG TGTGC CCAGC ATGGC AAGGT
 3351 GGTGA CCTGG AGGAC GGCCA CATTG TGCCC CCAGA GCTGC GAGGA GAGGA
 3401 ATCTC CGGGA GAACG GGTAT GAGGC TGAGT GGCGC TATAA CAGCT GTGCA
 3451 CCTGC CTGTC AAGTC ACGTG TCAGC ACCCT GAGCC ACTGG CCTGC CCTGT
 3501 GCAGT GTGTG GAGGG CTGCC ATGCC CACTG CCCTC CAGGG AAAAT CCTGG
 20 3551 ATGAG CTTTT GCAGA CCTGC GTTGA CCCTG AAGAC TGTCC AGTGT GTGAG
 3601 GTGGC TGGCC GGCCT TTTGC CTCAG GAAAG AAAGT CACCT TGAAT CCCAG
 3651 TGACC CTGAG CACTG CCAGA TTTGC CACTG TGATG TTGTC AACCT CACCT
 3701 GTGAA GCCTG CCAGG AGCCG ATATC GGGTA CCTCA GAGTC TGCTA CCCCC
 3751 GAGTC AGGGC CAGGA TCAGA GCCAG CCACC TCCGG GTCTG AGACA CCCGG
 25 3801 GACTT CCGAG AGTGC CACCC CTGAG TCCGG ACCCG GGTCC GAGCC CGCCA
 3851 CTTCC GGCTC CGAAA CTCCC GGCAC AAGCG AGAGC GCTAC CCCAG AGTCA
 3901 GGACC AGGAA CATCT ACAGA GCCCT CTGAA GGCTC CGCTC CAGGG TCCCC
 3951 AGCCG GCAGT CCCAC TAGCA CCGAG GAGGG AACCT CTGAA AGCGC CACAC
 4001 CCGAA TCAGG GCCAG GGTCT GAGCC TGCTA CCAGC GGCAG CGAGA CACCA
 30 4051 GGCAC CTCTG AGTCC GCCAC ACCAG AGTCC GGACC CGGAT CTCCC GCTGG
 4101 GAGCC CCACC TCCAC TGAGG AGGGA TCTCC TGCTG GCTCT CCAAC ATCTA
 4151 CTGAG GAAGG TACCT CAACC GAGCC ATCCG AGGGA TCAGC TCCCG GCACC
 4201 TCAGA GTCGG CAACC CCGGA GTCTG GACCC GGAAC TTCCG AAAGT GCCAC
 4251 ACCAG AGTCC GGTCC CGGGA CTTCA GAATC AGCAA CACCC GAGTC CGGCC
 35 4301 CTGGG TCTGA ACCCG CCACA AGTGG TAGTG AGACA CCAGG ATCAG AACCT
 4351 GGTCA CTCAG GGTCA GAGAC ACCCG GATCT CCGGC AGGCT CACCA ACCTC
 4401 CACTG AGGAG GGCAC GAGCA CAGAA CCAAG CGAGG GCTCC GCACC CGGAA
 4451 CAAGC ACTGA ACCCA GTGAG GGTTC AGCAC CCGGC TCTGA GCCGG CCACA
 4501 AGTGG CAGTG AGACA CCCGG CACTT CAGAG AGTGC CACCC CCGAG AGTGG
 40 4551 CCCAG GCACT AGTAC CGAGC CCTCT GAAGG CAGTG CGCCA GATTG TGGCG
 4601 GTGGA GGTTC CGGTG GCGGG GGATC CGGTG GCGGG GGATC CGGTG GCGGG
 4651 GGATC CGGTG GCGGG GGATC CCTGG TCCCC CGGGG CAGCG GAGGC GACAA
 4701 AACTC ACACA TGCCC ACCGT GCCCA GCTCC AGAAC TCCTG GGCGG ACCGT
 4751 CAGTC TTCCT CTTCC CCCC AAACC CAAGG ACACC CTCAT GGCCT CCCGG
 45 4801 ACCCC TGAGG TCACA TCGT GGTGG TGGAC GTGAG CCACG AAGAC CCTGA
 4851 GGTCA AGTTC AACTG GTACG TGGAC GGCCT GGAGG TGCAT AATGC CAAGA
 4901 CAAAG CCGCG GGAGG AGCAG TACAA CAGCA CGTAC CGTGT GGTCA GCGTC
 4951 CTCAC CGTCC TGGCC CAGGA CTGGC TGAAT GGCAA GGAGT ACAAG TGCAA
 5001 GGTCT CCAAC AAAGC CCTCC CAGCC CCCAT CGAGA AAACC ATCTC CAAAG
 50 5051 CCAAA GGGCA GCCCC GAGAA CCACA GGTGT ACACC CTGCC CCCAT CCCCG
 5101 GATGA GCTGA CCAAG AACCA GTTCA GCCTG ACCTG CCTGG TCAAA GGCTT
 5151 CTATC CCAGC GACAT CGCCG TGGAG TGGGA GAGCA ATGGG CAGCC GGAGA
 5201 ACAAC TACAA GACCA CGCCT CCCGT GTTGG ACTCC GACGG CTCCT TCTTC
 5251 CTCTA CAGCA AGCTC ACCGT GGACA AGAGC AGGTG GCAGC AGGGG AACGT
 55 5301 CTTCT CATGC TCCGT GATGC ATGAG GCTCT GCACA ACGCC TACAC GCAGA
 5351 AGAGC CTCTC CCTGT CTCCG GTTAA ATGA
 Послідовність білка ФВ058 (ФВ034 з мутацією ІНН) (SEQ ID NO: 154)
 1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFNVTDFDGS
 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 60 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL

151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWTDHSA CSPVCPAGME
 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTTEPC
 5 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFCSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGQD IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTSPG LAEPRVEDFG
 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 10 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCT SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQPCPY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCADN LRAEGLECTK TCQNYDLCEM
 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 15 851 CRDRKWNCTD HVCDATCSTI GMAHYLTDFG LKYLFPGECC YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 951 THFEVVEGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 1051 MKQTMVDSSC RILTSDFVQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS CESIGDCAAF
 20 1101 CDTIAAYAHV CAQHKGKVVW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCQV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGTSESATP
 1251 ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP GTSSESATPES
 1301 GPGTSTEPSE GSAPGSPAGS PTSTEEGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP
 25 1351 GTSSESATPES GPGSPAGSPT STEEGSPAGS PTSTEEGTST EPSEGSAPGT
 1401 SESATPESGP GTSSESATPES GPGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGSEP
 1451 ATSGSETPGS PAGSPTSTEE GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGSEPAT
 1501 SGSETPGTSE SATPESGPGT STEPSEGSAP DSGGGGSGGG GSGGGGSGGG
 1551 GSGGGGSLVP RSGGGDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMASR
 30 1601 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
 1651 LTVLAQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
 1701 DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF
 1751 LYSKLTVDKS RWQQGNVFC SVMHEALHNA YTQKSLSLSP GK*
 Нуклеотидна послідовність FVIII 169 (SEQ ID NO: 155)
 35 1 ATGCA AATAG AGCTC TCCAC CTGCT TCTTT CTGTG CCTTT TGCGA TTCTG
 51 CTTTA GTGCC ACCAG AAGAT ACTAC CTGGG TGCAG TGGAA CTGTC ATGGG
 101 ACTAT ATGCA AAGTG ATCTC GGTGA GCTGC CTGTG GACGC AAGAT TTCCT
 151 CCTAG AGTGC CAAAA TCTTT TCCAT TCAAC ACCTC AGTCG TGTAC AAAAA
 201 GACTC TGTTT GTAGA ATTCA CGGAT CACCT TTTCA ACATC GCTAA GCCAA
 40 251 GGCCA CCCTG GATGG GTCTG CTAGG TCCTA CCATC CAGGC TGAGG TTTAT
 301 GATAC AGTGG TCATT AACT TAAGA ACATG GCTTC CCATC CTGTC AGTCT
 351 TCATG CTGTT GGTGT ATCCT ACTGG AAAGC TTCTG AGGGA GCTGA ATATG
 401 ATGAT CAGAC CAGTC AAAGG GAGAA AGAAG ATGAT AAAGT CTTCC CTGGT
 451 GGAAG CCATA CATAT GTCTG GCAGG TCCTG AAAGA GAATG GTCCA ATGGC
 45 501 CTCTG ACCCA CTGTG CCTTA CCTAC TCATA TCTTT CTCAT GTGGA CCTGG
 551 TAAAA GACTT GAATT CAGGC CTCAT TGGAG CCCTA CTAGT ATGTA GAGAA
 601 GGGAG TCTGG CCAAG GAAAA GACAC AGACC TTGCA CAAAT TTATA CTAAT
 651 TTTTG CTGTA TTTGA TGAAG GAAAA AGTTG GCACT CAGAA ACAA GAAT
 701 CCTTG ATGCA GGATA GGGAT GCTGC ATCTG CTCGG GCCTG GCCTA AAATG
 50 751 CACAC AGTCA ATGGT TATGT AAACA GGTCT CTGCC AGGTC TGATT GGATG
 801 CCACA GGAAG TCAGT CTATT GGCAT GTGAT TGGAA TGGGC ACCAC TCCTG
 851 AAGTG CACTC AATAT TCCTC GAAGG TCACA CATT TTTT GAGGA ACCAT
 901 CGCCA GGCTA GCTTG GAAAT CTCGC CAATA ACTTT CCTTA CTGCT CAAAC
 951 ACTCT TGATG GACCT TGGAC AGTTT CTAAT GTTTT GTCAT ATCTC TTCCC
 55 1001 ACCAA CATGA TGGCA TGGAA GCTTA TGTC AAGTA GACAG CTGTC CAGAG
 1051 GAACC CCAAC TACGA ATGAA AAATA ATGAA GAAGC GGAAG ACTAT GATGA
 1101 TGATC TTAAT GATTC TGAAA TGGAT GTGGT CAGGT TTGAT GATGA CAACT
 1151 CTCCT TCCTT TATCC AAATT CGCTC AGTTG CCAAG AAGCA TCCTA AAAT
 1201 TGGGT ACATT ACATT GCTGC TGAAG AGGAG GACTG GGAAT ATGCT CCCTT
 60 1251 AGTCC TCGCC CCCGA TGACA GAAGT TATAA AAGTC AATAT TTGAA CAATG

1301 GCCCT CAGCG GATTG GTAGG AAGTA CAAAA AAGTC CGATT TATGG CATAC
 1351 ACAGA TGAAA CCTTT AAGAC TCGTG AAGCT ATTCA GCATG AATCA GGAAT
 1401 CTTGG GACCT TTA CT TATG GGGAA GTTGG AGACA CACTG TTGAT TATAT
 1451 TTAAG AATCA AGCAA GCAGA CCATA TAACA TCTAC CCTCA CGGAA TCACT
 5 1501 GATGT CCGTC CTTTG TATTC AAGGA GATTA CCAAA AGGTG TAAAA CATTT
 1551 GAAGG ATTTT CCAAT TCTGC CAGGA GAAAT ATTCA AATAT AAATG GACAG
 1601 TGA CT GTAG AGATG GGCCA ACTAA ATCAG ATCCT CGGTG CCTGA CCCGC
 1651 TATTA CTCTA GTTTC GTTAA TATGG AGAGA GATCT AGCTT CAGGA CTCAT
 1701 TGGCC CTCTC CTCAT CTGCT AAAAA GAATC TGTAG ATCAA AGAGG AAACC
 10 1751 AGATA ATGTC AGACA AGAGG AATGT CATCC TGTTT TCTGT ATTTG ATGAG
 1801 AACCG AAGCT GGTAC CTCAG AGAGA ATATA CAACG CTTTC TCCCC AATCC
 1851 AGCTG GAGTG CAGCT TGAGG ATCCA GAGTT CCAAG CCTCC AACAT CATGC
 1901 ACAGC ATCAA TGGCT ATGTT TTTGA TAGTT TGCAG TTGTC AGTTT GTTTG
 1951 CATGA GGTGG CATAC TGGTA CATTG TAAGC ATTGG AGCAC AGACT GACTT
 15 2001 CCTTT CTGTC TTCTT CTCTG GATAT ACCTT CAAAC AAAAA ATGGT CTATG
 2051 AAGAC AACT CACCC TATTC CCATT CTCAG GAGAA ACTGT CTTCA TGTCG
 2101 ATGGA AAACC CAGGT CTATG GATTC TGGGG TGCCA CAACT CAGAC TTTCG
 2151 GAACA GAGGC ATGAC CGCCT TACTG AAGGT TTCTA GTTGT GACAA GAACA
 2201 CTGGT GATTA TTACG AGGAC AGTTA TGAAG ATATT TCAGC ATACT TGCTG
 20 2251 AGTAA AAACA ATGCC ATTGA ACCAA GAAGC TTCTC TCAAA ACGGC GCGCC
 2301 AGGTA CCTCA GAGTC TGCTA CCCCC GAGTC AGGGC CAGGA TCAGA GCCAG
 2351 CCACC TCCGG GTCTG AGACA CCGG GACTT CCGAG AGTGC CACCC CTGAG
 2401 TCCGG ACCCG GGTCC GAGCC CGCCA CTTCC GGCTC CGAAA CTCCC GGCAC
 2451 AAGCG AGAGC GCTAC CCCAG AGTCA GGACC AGGAA CATCT ACAGA GCCCT
 25 2501 CTGAA GGCTC CGCTC CAGGG TCCCC AGCCG GCAGT CCCAC TAGCA CCGAG
 2551 GAGGG AACCT CTGAA AGCGC CACAC CCGAA TCAGG GCCAG GGTCT GAGCC
 2601 TGCTA CCAGC GGCAG CGAGA CACCA GGCAC CTCTG AGTCC GCCAC ACCAG
 2651 AGTCC GGACC CGGAT CTCCC GCTGG GAGCC CCACC TCCAC TGAGG AGGGA
 2701 TCTCC TGCTG GCTCT CCAAC ATCTA CTGAG GAAGG TACCT CAACC GAGCC
 30 2751 ATCCG AGGGA TCAGC TCCCG GCACC TCAGA GTCGG CAACC CCGGA GTCTG
 2801 GACCC GGAAC TTCCG AAAGT GCCAC ACCAG AGTCC GGTCC CGGGA CTTCA
 2851 GAATC AGCAA CACCC GAGTC CGGCC CTGGG TCTGA ACCCG CCACA AGTGG
 2901 TAGTG AGACA CCAGG ATCAG AACCT GCTAC CTCAG GGTCA GAGAC ACCCG
 2951 GATCT CCGGC AGGCT CACCA ACCTC CACTG AGGAG GGCAC CAGCA CAGAA
 35 3001 CCAAG CGAGG GCTCC GCACC CCGAA CAAGC ACTGA ACCCA GTGAG GGTTC
 3051 AGCAC CCGGC TCTGA CCGGC CCACA AGTGG CAGTG AGACA CCGGC CACTT
 3101 CAGAG AGTGC CACCC CCGAG AGTGG CCGAG GCACT AGTAC CGAGC CCTCT
 3151 GAAGG CAGTG CGCCA GCCTC GAGCC CACCA GTCTT GAAAC GCCAT CAAGC
 3201 TGAAA TAACT CGTAC TACTC TTCAG TCAGA TCAAG AGGAA ATCGA TTATG
 40 3251 ATGAT ACCAT ATCAG TTGAA ATGAA GAAGG AAGAT TTTGA CATTT ATGAT
 3301 GAGGA TGAAA ATCAG AGCCC CCGCA GCTTT CAAAA GAAAA CACGA CACTA
 3351 TTTTA TTGCT GCAGT GGAGA GGCTC TGGGA TTATG GGATG AGTAG CTCCC
 3401 CACAT GTTCT AAGAA ACAGG GCTCA GAGTG GCAGT GTCCC TCAGT TCAAG
 3451 AAAGT TGTTT TCCAG GAATT TACTG ATGGC TCCTT TACTC AGCCC TTATA
 45 3501 CCGTG GAGAA CTAAG TGAAC ATTTG GGA CTCTG GGCCA TATAT AAGAG
 3551 CAGAA GTTGA AGATA ATATC ATGGT AACTT TCAGA AATCA GGCCT CTCGT
 3601 CCCTA TTCCT TCTAT TCTAG CCTTA TTTCT TATGA GGAAG ATCAG AGGCA
 3651 AGGAG CAGAA CCTAG AAAAA ACTTT GTCAA GCCTA ATGAA ACCAA AACTT
 3701 ACTTT TGGAAG AGTGC AACAT CATAT GGCAC CCACT AAAGA TGAGT TTGAC
 50 3751 TGCAA AGCCT GGGCT TATTT CTCTG ATGTT GACCT GGAAG AAGAT GTGCA
 3801 CTCAG GCCTG ATTGG ACCCC TTCTG GTCTG CCACA CTAAC AACT GAACC
 3851 CTGCT CATGG GAGAC AAGTG ACAGT ACAGG AATTT GCTCT GTTTT TCACC
 3901 ATCTT TGATG AGACC AAAAG CTGGT ACTTC ACTGA AAATA TGGAAG AGAAA
 3951 CTGCA GGGCT CCCTG CAATA TCCAG ATGGA AGATC CCACT TTAA AGAGA
 55 4001 ATTAT CGCTT CCATG CAATC AATGG CTACA TAATG GATAC ACTAC CTGGC
 4051 TTAGT AATGG CTCAG GATCA AAGGA TTCGA TGGTA TCTGC TCAGC ATGGG
 4101 CAGCA ATGAA AACAT CCATT CTATT CATT CAGTG GACAT GTGTT CACTG
 4151 TACGA AAAAA AGAGG AGTAT AAAAT GGCAC TGTAC AATCT CTATC CAGGT
 4201 GTTTT TGAGA CAGTG GAAAT GTTAC CATCC AAAGC TGGA TTTGG CCGGT
 60 4251 GGAAT GCCTT ATTGG CGAGC ATCTA CATGC TGGGA TGAGC AACT TTTTC

4301 TGGTG TACAG CAATA AGTGT CAGAC TCCCC TGGGA ATGGC TTCTG GACAC
 4351 ATTAG AGATT TTCAG ATTAC AGCTT CAGGA CAATA TGGAC AGTGG GCCCC
 4401 AAAGC TGGCC AGACT TCATT ATTCC GGATC AATCA ATGCC TGGAG CACCA
 4451 AGGAG CCCTT TTCTT GGATC AAGGT GGATC TGTTG GCACC AATGA TTATT
 5 4501 CACGG CATCA AGACC CAGGG TGCCC GTCAG AAGTT CTCCA GCCTC TACAT
 4551 CTCTC AGTTT ATCAT CATGT ATAGT CTTGA TGGGA AGAAG TGGCA GACTT
 4601 ATCGA GGAAA TTCCA CTGGA ACCTT AATGG TCTTC TTTGG CAATG TGGAT
 4651 TCATC TGGGA TAAAA CACAA TATTT TTAAC CCTCC AATTA TTGCT CGATA
 4701 CATCC GTTTG CACCC AACTC ATTAT AGCAT TCGCA GCACT CTTCG CATGG
 10 4751 AGTTG ATGGG CTGTG ATTTA AATAG TTGCA GCATG CCATT GGGAA TGGAG
 4801 AGTAA AGCAA TATCA GATGC ACAGA TTAAT GCTTC ATCCT ACTTT ACCAA
 4851 TATGT TTGCC ACCTG GTCTC CTTCA AAAGC TCGAC TTCAC CTCCA AGGGA
 4901 GGAGT AATGC CTGGA GACCT CAGGT GAATA ATCCA AAAGA TGGGC TGCAA
 4951 GTGGA CTTCC AGAAG ACAAT GAAAG TCACA GGAGT AACTA CTCAG GGAGT
 15 5001 AAAAT CTCTG CTTAC CAGCA TGTAT GTGAA GGAGT TCCTC ATCTC CAGCA
 5051 GTCAA GATGG CCATC AGTGG ACTCT CTTTT TTCAG AATGG CAAAG TAAAG
 5101 GTTTT TCAGG GAAAT CAAGA CTCCT TCACA CCTGT GGTGA ACTCT CTAGA
 5151 CCCAC CGTTA CTGAC TCGCT ACCTT CGAAT TCACC CCCAG AGTTG GGTGC
 5201 ACCAG ATTGC CCTGA GGATG GAGGT TCTGG GCTGC GAGGC ACAGG ACCTC
 20 5251 TACGA CAAAA CTCAC ACATG CCCAC CGTGC CCAGC TCCAG AACTC CTGGG
 5301 CGGAC CGTCA GTCTT CCTCT TCCCC CAAA ACCCA AGGAC ACCCT CATGA
 5351 TCTCC CGGAC CCCTG AGGTC ACATG CGTGG TGGTG GACGT GAGCC ACGAA
 5401 GACCC TGAGG TCAAG TTCAA CTGGT ACGTG GACGG CGTGG AGGTG CATAA
 5451 TGCCA AGACA AAGCC GCGGG AGGAG CAGTA CAACA GCACG TACCG TGTGG
 25 5501 TCAGC GTCCT CACCG TCCTG CACCA GGAAT GGCTG AATGG CAAGG AGTAC
 5551 AAGTG CAAGG TCTCC AAAAA AGCCC TCCCA GCCCC CATCG AGAAA ACCAT
 5601 CTCCA AAGCC AAAGG GCAGC CCCGA GAACC ACAGG TGATC ACCCT GCCCC
 5651 CATCC CGGGA TGAGC TGACC AAGAA CCAGG TCAGC CTGAC CTGCC TGGTC
 5701 AAAGG CTTCT ATCCC AGCGA CATCG CCGTG GAGTG GGAGA GCAAT GGGCA
 30 5751 GCCGG AGAAC AACTA CAAGA CCACG CCTCC CGTGT TGGAC TCCGA CGGCT
 5801 CCTTC TTCCT CTACA GCAAG CTCAC CGTGG ACAAG AGCAG GTGGC AGCAG
 5851 GGGAA CGTCT TCTCA TGCTC CGTGA TGCAT GAGGC TCTGC ACAAC CACTA
 5901 CACGC AGAAG AGCCT CTCCC TGTCT CCGGG TAAAT GA
 Послідовність білка FVIII 169 (SEQ ID NO: 70)
 35 1 MQIELSTCF LCLLRFCFSA TRRYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 51 PRVPKSFPPN TSVVYKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMSADP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 40 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 45 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYLTEI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYDYE SYEDISAYLL
 50 751 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 801 SGPGSEPATG GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE
 851 EGTSESATPE SGPGSEPATG GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 901 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 951 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEETSTE
 55 1001 PSEGSAPGTS TEPSEGSAPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 1051 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
 1101 EDENQSPRSF QKKTRHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSVQPFK
 1151 KVVVFQFTDG SFTQPLYRGE LNEHLGLLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1201 PYSFYSSLIS YEEDQRQGAE PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 60 1251 CKAWAYFSDV DLEKDVHSGI IGPLLVCNTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT

1301 IFDETKSWYF TENMERNCR PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLPG
 1351 LVMAQDQRIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1401 VFETVEMLPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1451 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 5 1501 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 1551 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 1601 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
 1651 VDFQKTMKVT GVTTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFFQNGKVK
 1701 VFQGNQDSFT PNVNSLDPPL LTRYLRIHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQL
 10 1751 YDKTHTCPPC PAPELLGGPS VLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 1801 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 1851 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
 1901 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 1951 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*
 15 Нуклеотидна послідовність FVIII 263 (потрійний мутант IHH) (SEQ ID NO: 156)
 1 ATGCA AATAG AGCTC TCCAC CTGCT TCTTT CTGTG CTTT TGCGA TTCTG
 51 CTTTA GTGCC ACCAG AAGAT ACTAC CTGGG TGCAG TGGAA CTGTC ATGGG
 101 ACTAT ATGCA AGGCG CGCCA ACATC AGAGA GCGCC ACCCC TGAAA GTGGT
 151 CCCGG GAGCG AGCCA GCCAC ATCTG GGTCG GAAAC GCCAG GCACA AGTGA
 20 201 GTCTG CAACT CCCGA GTCCG GACCT GGCTC CGAGC CTGCC ACTAG CGGCT
 251 CCGAG ACTCC GGGAA CTTCC GAGAG CGCTA CACCA GAAAG CGGAC CCGGA
 301 ACCAG TACCG AACCT AGCGA GGGCT CTGCT CCGGG CAGCC CAGCC GGCTC
 351 TCCTA CATCC ACGGA GGAGG GCACT TCCGA ATCCG CCACC CCGGA GTCAG
 401 GGCCA GGATC TGAAC CCGCT ACCTC AGGCA GTGAG ACGCC AGGAA CGAGC
 25 451 GAGTC CGCTA CACCG GAGAG TGGGC CAGGG AGCCC TGCTG GATCT CCTAC
 501 GTCCA CTGAG GAAGG GTCAC CAGCG GGCTC GCCCA CCAGC ACTGA AGAAG
 551 GTGCC TCGAG CAGTG ATCTC GGTGA GCTGC CTGTG GACGC AAGAT TTCCT
 601 CCTAG AGTGC CAAAA TCTTT TCCAT TCAAC ACCTC AGTCG TGTAC AAAAA
 651 GACTC TGTTT GTAGA ATTCA CGGAT CACCT TTTCA ACATC GCTAA GCCAA
 30 701 GGCCA CCCTG GATGG GTCTG CTAGG TCCTA CCATC CAGGC TGAGG TTTAT
 751 GATAC AGTGG TCATT AACT TAAGA ACATG GCTTC CCATC CTGTC AGTCT
 801 TCATG CTGTT GGTGT ATCCT ACTGG AAAGC TTCTG AGGGA GCTGA ATATG
 851 ATGAT CAGAC CAGTC AAAGG GAGAA AGAAG ATGAT AAAGT CTTCC CTGGT
 901 GGAAG CCATA CATAT GTCTG GCAGG TCCTG AAAGA GAATG GTCCA ATGGC
 35 951 CTCTG ACCCA CTGTG CCTTA CCTAC TCATA TCTTT CTCAT GTGA CCTGG
 1001 TAAAA GACTT GAATT CAGGC CTCAT TGGAG CCCTA CTAGT ATGA GAGAA
 1051 GGGAG TCTGG CCAAG GAAAA GACAC AGACC TTGCA CAAAT TTATA CTACT
 1101 TTTTG CTGTA TTTGA TGAAG GAAAA AGTTG GCACT CAGAA ACAA GAACT
 1151 CCTTG ATGCA GGATA GGGAT GCTGC ATCTG CTCGG GCCTG GCCTA AAATG
 40 1201 CACAC AGTCA ATGGT TATGT AAACA GGTCT CTGCC AGGTC TGATT GGATG
 1251 CCACA GGAAG TCAGT CTATT GGCAT GTGAT TGGAA TGGGC ACCAC TCCTG
 1301 AAGTG CACTC AATAT TCCTC GAAGG TCACA CATT CTTGT GAGGA ACCAT
 1351 CGCCA GGCTA GCTTG GAAAT CTCGC CAATA ACTTT CCTTA CTGCT CAAAC
 1401 ACTCT TGATG GACCT TGGAC AGTTT CTACT GTTTT GTCAT ATCTC TTCCC
 45 1451 ACCAA CATGA TGGCA TGGAA GCTTA TGTCA AAGTA GACAG CTGTC CAGAG
 1501 GAACC CCAAC TACGA ATGAA AAATA ATGAA GAAGC GGAAG ACTAT GATGA
 1551 TGATC TTAAT GATTC TGAAG TGGAT GTGGT CAGGT TTGAT GATGA CAACT
 1601 CTCCT TCCTT TATCC AAATT CGCTC AGTTG CCAAG AAGCA TCCTA AAAT
 1651 TGGGT ACATT ACATT GCTGC TGAAG AGGAG GACTG GGAAT ATGCT CCCTT
 50 1701 AGTCC TCGCC CCCGA TGACA GAAGT TATAA AAGTC AATAT TTGAA CAATG
 1751 GCCCT CAGCG GATTG GTAGG AAGTA CAAAA AAGTC CGATT TATGG CATAC
 1801 ACAGA TGAAA CCTTT AAGAC TCGTG AAGCT ATTCA GCATG AATCA GGAAT
 1851 CTTGG GACCT TTAAT TTATG GGGAA GTTGG AGACA CACTG TTGAT TATAT
 1901 TTAAG AATCA AGCAA GCAGA CCATA TAACA TCTAC CCTCA CGGAA TCACT
 55 1951 GATGT CCGTC CTTTG TATTC AAGGA GATTA CAAA AGGTG TAAA CATT
 2001 GAAGG ATTTT CCAAT TCTGC CAGGA GAAAT ATTCA AATAT AAATG GACAG
 2051 TGAAT GTAGA AGATG GGCCA ACTAA ATCAG ATCCT CCGTG CCTGA CCCGC
 2101 TATTA CTCTA GTTTC GTTAA TATGG AGAGA GATCT AGCTT CAGGA CTCAT
 2151 TGGCC CTCTC CTCAT CTGCT CAAA GAATC TGTAG ATCAA AGAGG AAACC
 60 2201 AGATA ATGTC AGACA AGAGG AATGT CATCC TGTTT TCTGT ATTTG ATGAG

2251 AACCG AAGCT GGTAC CTCAC AGAGA ATATA CAACG CTTTC TCCCC AATCC
 2301 AGCTG GAGTG CAGCT TGAGG ATCCA GAGTT CCAAG CCTCC AACAT CATGC
 2351 ACAGC ATCAA TGGCT ATGTT TTTGA TAGTT TGCAG TTGTC AGTTT GTTTG
 2401 CATGA GGTGG CATACT GGTGTA CATTG TAAGC ATTGG AGCAC AGACT GACTT
 5 2451 CCTTT CTGTC TTCTT CTCTG GATAT ACCTT CAAAC ACAA ATGGT CTATG
 2501 AAGAC AACT CACCC TATTC CCATT CTCAG GAGAA ACTGT CTTCA TGTCG
 2551 ATGGA AAACC CAGGT CTATG GATTG TGGGG TGCCA CAACT CAGAC TTTCG
 2601 GAACA GAGGC ATGAC CGCCT TACTG AAGGT TTCTA GTTGT GACAA GAACA
 2651 CTGGT GATTA TTACG AGGAC AGTTA TGAAG ATATT TCAGC ATACT TGCTG
 10 2701 AGTAA AAACA ATGCC ATTGA ACCAA GAAGC TTCTC TCAA ACGGC GCGCC
 2751 AGGTA CCTCA GAGTC TGCTA CCCCC GAGTC AGGGC CAGGA TCAGA GCCAG
 2801 CCACC TCCGG GTCTG AGACA CCGG GACTT CCGAG AGTGC CACCC CTGAG
 2851 TCCGG ACCCG GGTCC GAGCC GCCTA CTTCC GGCTC CGAAA CTTCC GTGAC
 2901 AAGCG AGAGC GCTAC CCCAG AGTCA GGACC AGGAA CATCT ACAGA GCCCT
 15 2951 CTGAA GGCTC CGCTC CAGGG TCCCC AGCCG GCAGT CCCAC TAGCA CCGAG
 3001 GAGGG AACCT CTGAA AGCGC CACAC CCGAA TCAGG GCCAG GGTCT GAGCC
 3051 TGCTA CCAGC GGCAG CGAGA CACCA GGCAC CTCTG AGTCC GCCAC ACCAG
 3101 AGTCC GGACC CGGAT CTCCC GCTGG GAGCC CCACC TCCAC TGAGG AGGGA
 3151 TCTCC TGCTG GCTCT CCAAC ATCTA CTGAG GAAGG TACCT CAACC GAGCC
 20 3201 ATCCG AGGGA TCAGC TCCCG GCACC TCAGA GTCGG CAACC CCGGA GTCTG
 3251 GACCC GGAAC TTCCG AAAGT GCCAC ACCAG AGTCC GGTCC CGGGA CTTCA
 3301 GAATC AGCAA CACCC GAGTC CGGCC CTGGG TCTGA ACCCG CCACA AGTGG
 3351 TAGTG AGACA CCAGG ATCAG AACCT GCTAC CTCAG GGTCA GAGAC ACCCG
 3401 GATCT CCGGC AGGCT CACCA ACCTC CACTG AGGAG GGCAC CAGCA CAGAA
 25 3451 CCAAG CGAGG GCTCC GCACC CGGAA CAAGC ACTGA ACCCA GTGAG GGTTC
 3501 AGCAC CCGGC TCTGA GCCGG CCACA AGTGG CAGTG AGACA CCGGG CACTT
 3551 CAGAG AGTGC CACCC CCGAG AGTGG CCCAG GCACT AGTAC CGAGC CCTCT
 3601 GAAGG CAGTG CGCCA GCCTC GAGCC CACCA GTCTT GAAAC GCCAT CAAGC
 3651 TGAAA TAACT CGTAC TACTC TTCAG TCAGA TCAAG AGGAA ATCGA TTATG
 30 3701 ATGAT ACCAT ATCAG TTGAA ATGAA GAAGG AAGAT TTTGA CATTG ATGAT
 3751 GAGGA TGAAA ATCAG AGCCC CCGCA GCTTT CAAAA GAAAA CACGA CACTA
 3801 TTTTA TTGCT GCAGT GGAGA GGCTC TGGGA TTATG GGATG AGTAG CTCCC
 3851 CACAT GTTCT AAGAA ACAGG GCTCA GAGTG GCAGT GTCCC TCAGT TCAAG
 3901 AAAGT TGTTT TCCAG GAATT TACTG ATGGC TCCTT TACTC AGCCC TTATA
 35 3951 CCGTG GAGAA CTAAA TGAAC ATTTG GGAAT CCTGG GGCCA TATAT AAGAG
 4001 CAGAA GTTGA AGATA ATATC ATGGT AACTT TCAGA AATCA GGCCT CTCGT
 4051 CCCTA TTCCT TCTAT TCTAG CCTTA TTTCT TATGA GGAAG ATCAG AGGCA
 4101 AGGAG CAGAA CCTAG AAAAA ACTTT GTCAA GCCTA ATGAA ACCAA AACTT
 4151 ACTTT TGGAA AGTGC AACAT CATAT GGCAC CCACT AAAGA TGAGT TTGAC
 40 4201 TGCAA AGCCT GGGCT TATTT CTCTG ATGTT GACCT GGAAA AAGAT GTGCA
 4251 CTCAG GCCTG ATTGG ACCCC TTCTG GTCTG CCACA CTAAC AACT GAACC
 4301 CTGCT CATGG GAGAC AAGTG ACAGT ACAGG AATTT GCTCT GTTTT TCACC
 4351 ATCTT TGATG AGACC AAAAG CTGGT ACTTC ACTGA AAATA TGGAA AGAAA
 4401 CTGCA GGGCT CCCTG CAATA TCCAG ATGGA AGATC CCACT TTAA AGAGA
 45 4451 ATTAT CGCTT CCATG CAATC AATGG CTACA TAATG GATAC ACTAC CTGGC
 4501 TTAGT AATGG CTCAG GATCA AAGGA TTCGA TGGTA TCTGC TCAGC ATGGG
 4551 CAGCA ATGAA AACAT CCATT CTATT CATTG CAGTG GACAT GTGTT CACTG
 4601 TACGA AAAAA AGAGG AGTAT AAAAT GGCAC TGTAC AATCT CTATC CAGGT
 4651 GTTTT TGAGA CAGTG GAAAT GTTAC CATCC AAAGC TGGAA TTTGG CGGGT
 50 4701 GGAAT GCCTT ATTGG CGAGC ATCTA CATGC TGGGA TGAGC AACT TTTTC
 4751 TGGTG TACAG CAATA AGTGT CAGAC TCCCC TGGGA ATGGC TTCTG GACAC
 4801 ATTAG AGATT TTCAG ATTAC AGCTT CAGGA CAATA TGGAC AGTGG GCCCC
 4851 AAAGC TGGCC AGACT TCATT ATTCC GGATC AATCA ATGCC TGGAG CACCA
 4901 AGGAG CCCTT TTCTT GGATC AAGGT GGATC TGTG GCACC AATGA TTATT
 55 4951 CACGG CATCA AGACC CAGGG TGCCC GTCAG AAGTT CTCCA GCCTC TACAT
 5001 CTCTC AGTTT ATCAT CATGT ATAGT CTTGA TGGGA AGAAG TGGCA GACTT
 5051 ATCGA GGAAA TTCCA CTGGA ACCTT AATGG TCTTC TTTGG CAATG TGGAT
 5101 TCATC TGGGA TAAAA CACAA TATTT TTAAC CCTCC AATTA TTGCT CGATA
 5151 CATCC GTTTG CACCC AACTC ATTAT AGCAT TCGCA GCACT CTTCC CATGG
 60 5201 AGTTG ATGGG CTGTG ATTTA AATAG TTGCA GCATG CCATT GGGAA TGGAG

5251 AGTAA AGCAA TATCA GATGC ACAGA TTA CT GCTTC ATCCT ACTTT ACCAA
 5301 TATGT TTGCC ACCTG GTCTC CTTCA AAAGC TCGAC TTCAC CTCCA AGGGA
 5351 GGAGT AATGC CTGGA GACCT CAGGT GAATA ATCCA AAAGA GTGGC TGCAA
 5401 GTGGA CTTCC AGAAG ACAAT GAAAG TCACA GGAGT AACTA CTCAG GGAGT
 5 5451 AAAAT CTCTG CTTAC CAGCA TGTAT GTGAA GGAGT TCCTC ATCTC CAGCA
 5501 GTCAA GATGG CCATC AGTGG ACTCT CTTTT TTCAG AATGG CAAAG TAAAG
 5551 GTTTT TCAGG GAAAT CAAGA CTCCT TCACA CCTGT GGTGA ACTCT CTAGA
 5601 CCCAC CGTTA CTGAC TCGCT ACCTT CGAAT TCACC CCCAG AGTTG GGTGC
 5651 ACCAG ATTGC CCTGA GGATG GAGGT TCTGG GCTGC GAGGC ACAGG ACCTC
 10 5701 TACGA CAAAA CTCAC ACATG CCCAC CGTGC CCAGC TCCAG AACTC CTGGG
 5751 CGGAC CGTCA GTCTT CCTCT TCCCC CAAA ACCCA AGGAC ACCCT CATGG
 5801 CCTCC CGGAC CCCTG AGGTC ACATG CGTGG TGGTG GACGT GAGCC ACGAA
 5851 GACCC TGAGG TCAAG TTCAA CTGGT ACGTG GACGG CGTGG AGGTG CATAA
 5901 TGCCA AGACA AAGCC GCGGG AGGAG CAGTA CAACA GCACG TACCG TGTGG
 15 5951 TCAGC GTCCT CACCG TCCTG GCCCA GGA CT GGCTG AATGG CAAGG AGTAC
 6001 AAGTG CAAGG TCTCC AAAAA AGCCC TCCCA GCCCC CATCG AAAAA ACCAT
 6051 CTCCA AAGCC AAAGG GCAGC CCCGA GAACC ACAGG TGTAC ACCCT GCCCC
 6101 CATCC CGCGA TGAGC TGACC AAGAA CCAGG TCAGC CTGAC CTGCC TGGTC
 6151 AAAGG CTTCT ATCCC AGCGA CATCG CCGTG GAGTG GGAGA GCAAT GGGCA
 20 6201 GCCGG AGAAC AACTA CAAGA CCACG CCTCC CGTGT TGGAC TCCGA CGGCT
 6251 CCTTC TTCCT CTACA GCAAG CTCAC CGTGG ACAAG AGCAG GTGGC AGCAG
 6301 GGGAA CGTCT TCTCA TGCTC CGTGA TGCAT GAGGC TCTGC ACAAC GCCTA
 6351 CACGC AGAAG AGCCT CTCCC TGTCT CCGGG TAAAT GA
 Послідовність білка FVIII 263 (потрійний мутант IHH) (SEQ ID NO: 157)
 25 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYLGA VE LSWDYMQGAP TSESATPESG
 51 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG
 101 TSTEPSEGS A PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS
 151 ESATPESGPG SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEGASSSDL GELPVDARFP
 201 PRVPKSF PFN TSVVYKKT LF VFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 30 251 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVS YWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFP
 301 GSHTYVWQVL KENGP MASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 351 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 401 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPPEVHSIFL EGH TFLVRNH
 451 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 35 501 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 551 WVHYIAEEE DWDYAPLVLA PDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 701 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 40 751 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVEYEDTLTLF PFSGETV FMS
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDY YED SYEDISAYLL
 901 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 951 SGPGSEPAT S GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE
 45 1001 EGTSESATPE SGPGSEPAT S GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 1051 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 1101 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEEGTSTE
 1151 PSEGSAPGTS TEPSEGSAPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 1201 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
 50 1251 EDENQSPRSF QKKT RHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSV PQFK
 1301 KVV FQEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLG LLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1351 PYSFYSSLIS YEEDQRQGAE PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 1401 CKAWAYFSDV DLEKDVHSG L IGPLL VCHTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT
 1451 IFDETKSWYF TENMERN CRA PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLP
 55 1501 LVMAQDQIR WYLLSMGSNE NIHSIHFS GH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1551 VFETVEM LPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1601 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYS GSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 1651 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 1701 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 60 1751 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ

1801 VDFQKTMKVT GVTTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFFQNGKVK
 1851 VFQGNQDSFT PVVNSLDPPL LTRYLRIHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
 1901 YDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMASRTPEV TCVVVDVSHE
 1951 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL AQDWLNGKEY
 5 2001 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
 2051 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 2101 GNVFSCSVMH EALHNAYTQK SLSLSPGK*
 Нуклеотидна послідовність FVIII 282 (SEQ ID NO: 158)
 1 ATGCA AATAG AGCTC TCCAC CTGCT TCTTT CTGTG CCTTT TGCGA TTCTG
 10 51 CTTTA GTGCC ACCAG AAGAT ACTAC CTGGG TGCAG TGGAA CTGTC ATGGG
 101 ACTAT ATGCA AAGTG ATCTC GGTGA GCTGC CTGTG GACGC AAGAT TTCCT
 151 CCTAG AGTGC CAAAA TCTTT TCCAT TCAAC ACCTC AGTCG TGTAC AAAAA
 201 GACTC TGTTT GTAGA ATTCA CGGAT CACCT TTTCA ACATC GCTAA GCCAA
 251 GGCCA CCTTG GATGG GTCTG CTAGG TCCTA CCATC CAGGC TGAGG TTTAT
 15 301 GATAC AGTGG TCATT ACACT TAAGA ACATG GCTTC CCATC CTGTC AGTCT
 351 TCATG CTGTT GGTGT ATCCT ACTGG AAAGC TTCTG AGGGA GCTGA ATATG
 401 ATGAT CAGAC CAGTC AAAGG GAGAA AGAAG ATGAT AAAGT CTTCC CTGGT
 451 GGAAG CCATA CATAT GTCTG GCAGG TCCTG AAAGA GAATG GTCCA ATGGC
 501 CTCTG ACCCA CTGTG CCTTA CCTAC TCATA TCTTT CTCAT GTGGA CCTGG
 20 551 TAAAA GACTT GAATT CAGGC CTCAT TGGAG CCCTA CTAGT ATGTA GAGAA
 601 GGGAG TCTGG CCAAG GAAAA GACAC AGACC TTGCA CAAAT TTATA CTAAT
 651 TTTTG CTGTA TTTGA TGAAG GAAAA AGTTG GCACT CAGAA ACAA GAACT
 701 CCTTG ATGCA GGATA GGGAT GCTGC ATCTG CTCGG GCCTG GCCTA AAATG
 751 CACAC AGTCA ATGGT TATGT AAACA GGTCT CTGCC AGGTC TGATT GGATG
 25 801 CCACA GGAAG TCAGT CTATT GGCAT GTGAT TGGAA TGGGC ACCAC TCCTG
 851 AAGTG CACTC AATAT TCCTC GAAGG TCACA CATTT CTTGT GAGGA ACCAT
 901 CGCCA GGCTA GCTTG GAAAT CTCGC CAATA ACTTT CCTTA CTGCT CAAAC
 951 ACTCT TGATG GACCT TGGAC AGTTT CTAAT GTTTT GTCAT ATCTC TTCCC
 1001 ACCAA CATGA TGGCA TGGAA GCTTA TGTC AAGTA GACAG CTGTC CAGAG
 30 1051 GAACC CCAAC TACGA ATGAA AAATA ATGAA GAAGC GGAAG ACTAT GATGA
 1101 TGATC TTAAT GATTC TGAAA TGGAT GTGGT CAGGT TTGAT GATGA CAACT
 1151 CTCCT TCCTT TATCC AAATT CGCTC AGTTG CCAAG AAGCA TCCTA AAATC
 1201 TGGGT ACATT ACATT GCTGC TGAAG AGGAG GACTG GGAAT ATGCT CCCTT
 1251 AGTCC TCGCC CCCGA TGACA GAAGT TATAA AAGTC AATAT TTGAA CAATG
 35 1301 GCCCT CAGCG GATTG GTAGG AAGTA CAAAA AAGTC CGATT TATGG CATACT
 1351 ACAGA TGAAA CCTTT AAGAC TCGTG AAGCT ATTCA GCATG AATGA GGAAT
 1401 CTTGG GACCT TTAAT TTATG GGGAA GTTGG AGACA CACTG TTGAT TATAT
 1451 TTAAG AATCA AGCAA GCAGA CCATA TAACA TCTAC CCTCA CGGAA TCACT
 1501 GATGT CCGTC CTTTG TATTC AAGGA GATTA CAAAA AGGTG TAAAA CATTT
 40 1551 GAAGG ATTTT CCAAT TCTGC CAGGA GAAAT ATTCA AATAT AAATG GACAG
 1601 TGAAT GTAGA AGATG GGCCA ACTAA ATCAG ATCCT CGGTG CCTGA CCCGC
 1651 TATTA CTCTA GTTTC GTTAA TATGG AGAGA GATCT AGCTT CAGGA CTCAT
 1701 TGGCC CTCTC CTCAT CTGCT ACAA GAATC TGTA ATCAA AGAGG AAACC
 1751 AGATA ATGTC AGACA AGAGG AATGT CATCC TGTTT TCTGT ATTTG ATGAG
 45 1801 AACCG AAGCT GGTAC CTCAC AGAGA ATATA CAACG CTTTC TCCCC AATCC
 1851 AGCTG GAGTG CAGCT TGAGG ATCCA GAGTT CCAAG CCTCC AACAT CATGC
 1901 ACAGC ATCAA TGGCT ATGTT TTTGA TAGTT TGCAG TTGTC AGTTT GTTTG
 1951 CATGA GGTGG CATACT TGGTA CATTC TAAGC ATTGG AGCAC AGACT GACTT
 2001 CCTTT CTGTC TTCTT CTCTG GATAT ACCTT CAAAC ACAA ATGGT CTATG
 50 2051 AAGAC AACT CACCC TATTC CCATT CTCAG GAGAA ACTGT CTTCA TGTCG
 2101 ATGGA AAACC CAGGT CTATG GATTC TGGGG TGCCA CAACT CAGAC TTTCG
 2151 GAACA GAGGC ATGAC CGCCT TACTG AAGGT TTCTA GTTGT GACAA GAACA
 2201 CTGGT GATTA TTACG AGGAC AGTTA TGAAG ATATT TCAGC ATACT TGCTG
 2251 AGTAA AAACA ATGCC ATTGA ACCAA GAAGC TTCTC TCAA ACGGC GCGCC
 55 2301 AACAT CAGAG AGCGC CACCC CTGAA AGTGG TCCCG GGAGC GAGCC AGCCA
 2351 CATCT GGGTC GGAAG CGCCA GGCAC AAGTG AGTCT GCAAC TCCCG AGTCC
 2401 GGACC TGGCT CCGAG CCTGC CACTA GCGGC TCCGA GACTC CGGGA ACTTC
 2451 CGAGA GCGCT ACACC AGAAA GCGGA CCCGG AACCA GTACC GAACC TAGCG
 2501 AGGCG TCTGC TCCGG GCAGC CCAGC CGGCT CTCCT ACATC CACGG AGGAG
 60 2551 GGCAC TTCCG AATCC GCCAC CCCGG AGTCA GGGCC AGGAT CTGAA CCCGC

2601 TACCT CAGGC AGTGA GACGC CAGGA ACGAG CGAGT CCGCT ACACC GGAGA
 2651 GTGGG CCAGG GAGCC CTGCT GGATC TCCTA CGTCC ACTGA GGAAG GGTCA
 2701 CCAGC GGGCT CGCCC ACCAG CACTG AAGAA GGTGC CTCGA GCCCA CCAGT
 2751 CTTGA AACGC CATCA AGCTG AAATA ACTCG TACTA CTCTT CAGTC AGATC
 5 2801 AAGAG GAAAT CGATT ATGAT GATAC CATAT CAGTT GAAAT GAAGA AGGAA
 2851 GATTT TGACA TTTAT GATGA GGATG AAAAT CAGAG CCCCC GCAGC TTTCA
 2901 AAAGA AAACA CGACA CTATT TTATT GCTGC AGTGG AGAGG CTCTG GGATT
 2951 ATGGG ATGAG TAGCT CCCCC CATGT TCTAA GAAAC AGGGC TCAGA GTGGC
 3001 AGTGT CCCTC AGTTC AAGAA AGTTG TTTTC CAGGA ATTTA CTGAT GGCTC
 10 3051 CTTTA CTCAG CCCTT ATACC GTGGA GAACT AAATG AACAT TTGGG ACTCC
 3101 TGGGG CCATA TATAA GAGCA GAAGT TGAAG ATAAT ATCAT GGTAA CTTTC
 3151 AGAAA TCAGG CCTCT CGTCC CTATT CCTTC TATTC TAGCC TTATT TCTTA
 3201 TGAGG AAGAT CAGAG GCAAG GAGCA GAACC TAGAA AAAAC TTTGT CAAGC
 3251 CTAAT GAAAC CAAAA CTTAC TTTTG GAAAG TGCAA CATCA TATGG CACCC
 15 3301 ACTAA AGATG AGTTT GACTG CAAAG CCTGG GCTTA TTTCT CTGAT GTTGA
 3351 CCTGG AAAAA GATGT GCACT CAGGC CTGAT TGGAC CCCTT CTGGT CTGCC
 3401 ACACT AACAC ACTGA ACCCT GCTCA TGGGA GACAA GTGAC AGTAC AGGAA
 3451 TTTGC TCTGT TTTTC ACCAT CTTTG ATGAG ACCAA AAGCT GGTAC TTCAC
 3501 TGAAA ATATG GAAAG AAATC GCAGG GCTCC CTGCA ATATC CAGAT GGAAG
 20 3551 ATCCC ACTTT TAAAG AGAAT TATCG CTTCC ATGCA ATCAA TGGCT ACATA
 3601 ATGGA TACAC TACCT GGCTT AGTAA TGGCT CAGGA TCAAA GGATT CGATG
 3651 GTATC TGCTC AGCAT GGGCA GCAAT GAAAA CATCC ATTCT ATTCA TTTCA
 3701 GTGGA CATGT GTTCA CTGTA CGAAA AAAAG AGGAG TATAA AATGG CACTG
 3751 TACAA TCTCT ATCCA GGTGT TTTTG AGACA GTGGA AATGT TACCA TCCAA
 25 3801 AGCTG GAATT TGGCG GGTGG AATGC CTTAT TGGCG AGCAT CTACA TGCTG
 3851 GGATG AGCAC ACTTT TTCTG GTGTA CAGCA ATAAG TGTC AACTC CCCTG
 3901 GGAAT GGCTT CTGGA CACAT TAGAG ATTTT CAGAT TACAG CTTCA GGACA
 3951 ATATG GACAG TGGGC CCCAA AGCTG GCCAG ACTTC ATTAT TCCGG ATCAA
 4001 TCAAT GCCTG GAGCA CCAAG GAGCC CTTTT CTTGG ATCAA GGTGG ATCTG
 30 4051 TTGGC ACCAA TGATT ATTCA CGGCA TCAAG ACCCA GGGTG CCCGT CAGAA
 4101 GTTCT CCAGC CTCTA CATCT CTCAG TTTAT CATCA TGTAT AGTCT TGATG
 4151 GGAAG AAGTG GCAGA CTTAT CGAGG AAATT CCACT GGAAC CTTAA TGGTC
 4201 TTCTT TGGCA ATGTG GATTC ATCTG GGATA AAACA CAATA TTTTT AACCC
 4251 TCCAA TTATT GCTCG ATACA TCCGT TTGCA CCCAA CTCAT TATAG CATTG
 35 4301 GCAGC ACTCT TCGCA TGGAG TTGAT GGGCT GTGAT TTAAA TAGTT GCAGC
 4351 ATGCC ATTGG GAATG GAGAG TAAAG CAATA TCAGA TGCAC AGATT ACATG
 4401 TTCAT CCTAC TTTAC CAATA TGTTT GCCAC CTGGT CTCCT TCAAA AGCTC
 4451 GACTT CACCT CCAAG GGAGG AGTAA TGCCT GGAGA CCTCA GGTGA ATAAT
 4501 CCAAA AGAGT GGCTG CAAGT GGAAT TCCAG AAGAC AATGA AAGTC ACAGG
 40 4551 AGTAA CTAAT CAGGG AGTAA AATCT CTGCT TACCA GCATG TATGT GAAGG
 4601 AGTTC CTCAT CTCCA GCAGT CAAGA TGGCC ATCAG TGGAC TCTCT TTTTT
 4651 CAGAA TGGCA AAGTA AAGGT TTTTC AGGGA AATCA AGACT CCTTC ACACC
 4701 TGTGG TGAAC TCTCT AGACC CACCG TTAAT GACTC GCTAC CTTTC AATTC
 4751 ACCCC CAGAG TTGGG TGCAC CAGAT TGCCC TGAGG ATGGA GGTTC TGGGC
 45 4801 TGCGA GGCAC AGGAC CTCTA CGACA AAATC CACAC ATGCC CACCG TGCCC
 4851 AGCTC CAGAA CTCCT GGGCG GACCG TCAGT CTTCC TCTTC CCCCC AAAAC
 4901 CCAAG GACAC CCTCA TGATC TCCCG GACCC CTGAG GTCAC ATGCG TGGTG
 4951 GTGGA CGTGA GCCAC GAAGA CCCTG AGGTC AAGTT CAACT GGTAC GTGGA
 5001 CGGCG TGGAG GTGCA TAATG CCAAG ACAA GCGC GGGAG GAGCA GTACA
 50 5051 ACAGC ACGTA CCGTG TGGTC AGCGT CCTCA CCGTC CTGCA CCAGG ACTGG
 5101 CTGAA TGGCA AGGAG TACAA GTGCA AGGTC TCCAA CAAAG CCCTC CCAGC
 5151 CCCCC TCGAG AAAAC CATCT CCAAA GCCAA AGGGC AGCCC CGAGA ACCAC
 5201 AGGTG TACAC CCTGC CCCCC TCCCG GGATG AGCTG ACCAA GAACC AGGTC
 5251 AGCCT GACCT GCCTG GTCAA AGGCT TCTAT CCCAG CGACA TCGCC GTGGA
 55 5301 GTGGG AGAGC AATGG GCAGC CGGAG AACAA CTACA AGACC ACGCC TCCCG
 5351 TGTTG GACTC CGACG GCTCC TTCTT CCTCT ACAGC AAGCT CACCG TGGAC
 5401 AAGAG CAGGT GGCAG CAGGG GAACG TCTTC TCATG CTCCG TGATG CATGA
 5451 GGCTC TGCAC AACCA CTACA CGCAG AAGAG CCTCT CCCTG TCTCC GGGTA
 5501 AATGA
 60 Послідовність білка FVIII 282 (SEQ ID NO: 159)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 51 PRVPSKFPFN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMSADP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 5 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 10 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWLVKTEI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS
 15 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNGAPTSE SATPESGPGS EPATSGSETP GTSESATPES
 801 GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAPGS PAGSPTSTEE
 851 GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSPA GSPTSTEEGS
 901 PAGSPTSTEE GASSPPVLKR HQAEITRITL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 20 951 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLNRNRAQSG
 1001 SVPQFKKVV FQFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 1051 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY FWKVQHMAP
 1101 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE
 1151 FALFFTIFDE TKSIFYTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI
 25 1201 MDTLPGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 1251 YNLYPGVFET VEMLPSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 1301 GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1351 LAPMIIHGK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 1401 FFGNVDSGGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS
 30 1451 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 1501 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVT TQGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 1551 QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1601 CEAQDLYDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 1651 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 35 1701 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 1751 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD
 1801 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*
 Нуклеотидна послідовність FVIII 283 (FVIII 169 з потрійною мутацією IHH) (SEQ ID NO: 160)
 1 ATGCA AATAG AGCTC TCCAC CTGCT TCTTT CTGTG CCTTT TCGCA TTCTG
 40 51 CTTTA GTGCC ACCAG AAGAT ACTAC CTGGG TGCAG TGGAA CTGTC ATGGG
 101 ACTAT ATGCA AAGTG ATCTC GGTGA GCTGC CTGTG GACGC AAGAT TTCCT
 151 CCTAG AGTGC CAAA TCTTT TCCAT TCAAC ACCTC AGTCG TGAC AAAAA
 201 GACTC TGTTC GTAGA ATTCA CGGAT CACCT TTTCA ACATC GCTAA GCCAA
 251 GGCCA CCCTG GATGG GTCTG CTAGG TCCTA CCATC CAGGC TGAGG TTTAT
 45 301 GATAC AGTGG TCATT AACT TAAGA ACATG GCTTC CCATC CTGTC AGTCT
 351 TCATG CTGTT GGTGT ATCCT ACTGG AAAGC TTCTG AGGGA GCTGA ATATG
 401 ATGAT CAGAC CAGTC AAAGG GAGAA AGAAG ATGAT AAAGT CTTCC CTGGT
 451 GGAAG CCATA CATAT GTCTG GCAGG TCCTG AAAGA GAATG GTCCA ATGGC
 501 CTCTG ACCCA CTGTG CCTTA CCTAC TCATA TCTTT CTCAT GTGGA CCTGG
 50 551 TAAAA GACTT GAATT CAGGC CTCAT TGGAG CCCTA CTAGT ATGTA GAGAA
 601 GGGAG TCTGG CCAAG GAAAA GACAC AGACC TTGCA CAAAT TTATA CTACT
 651 TTTTG CTGTA TTTGA TGAAG GAAAA AGTTG GCACT CAGAA ACAA GAACT
 701 CTTTG ATGCA GGATA GGGAT GCTGC ATCTG CTCGG GCCTG GCCTA AAATG
 751 CACAC AGTCA ATGGT TATGT AAACA GGTCT CTGCC AGGTC TGATT GGATG
 801 CCACA GGAAG TCAGT CTATT GGCAT GTGAT TGGAA TGGGC ACCAC TCCTG
 851 AAGTG CACTC AATAT TCCTC GAAGG TCACA CATT TTTG GAGGA ACCAT
 901 CGCCA GGCTA GCTTG GAAAT CTCGC CAATA ACTTT CCTTA CTGCT CAAAC
 951 ACTCT TGATG GACCT TGGAC AGTTT CTACT GTTTT GTCAT ATCTC TTCCC
 1001 ACCAA CATGA TGGCA TGGAA GCTTA TGTC AAGTA GACAG CTGTC CAGAG
 60 1051 GAACC CCAAC TACGA ATGAA AAATA ATGAA GAAGC GGAAG ACTAT GATGA

1101 TGATC TTA CT GATTC TGAAA TGGAT GTGGT CAGGT TTGAT GATGA CAACT
 1151 CTCCT TCCTT TATCC AAATT CGCTC AGTTG CCAAG AAGCA TCCTA AAAT
 1201 TGGGT ACATT ACATT GCTGC TGAAG AGGAG GACTG GGACT ATGCT CCCTT
 1251 AGTCC TCGCC CCCGA TGACA GAAGT TATAA AAGTC AATAT TTGAA CAATG
 5 1301 GCCCT CAGCG GATTG GTAGG AAGTA CAAAA AAGTC CGATT TATGG CATAC
 1351 ACAGA TGAAA CCTTT AAGAC TCGTG AAGCT ATTCA GCATG AATCA GGAAT
 1401 CTTGG GACCT TTA CT TTATG GGGAA GTTGG AGACA CACTG TTGAT TATAT
 1451 TTAAG AATCA AGCAA GCAGA CCATA TAACA TCTAC CCTCA CGGAA TCACT
 1501 GATGT CCGTC CTTTG TATTC AAGGA GATTA CCAAA AGGTG TAAAA CATTT
 10 1551 GAAGG ATTTT CCAAT TCTGC CAGGA GAAAT ATTCA AATAT AAATG GACAG
 1601 TGA CTGTA AGATG GGCCA ACTAA ATCAG ATCCT CGGTG CCTGA CCCGC
 1651 TATTA CTCTA GTTTC GTTAA TATGG AGAGA GATCT AGCTT CAGGA CTCAT
 1701 TGGCC CTCTC CTCAT CTGCT ACAA GAATC TGTAG ATCAA AGAGG AAACC
 1751 AGATA ATGTC AGACA AGAGG AATGT CATCC TGTTT TCTGT ATTTG ATGAG
 15 1801 AACCG AAGCT GGTAC CTCAC AGAGA ATATA CAACG CTTTC TCCCC AATCC
 1851 AGCTG GAGTG CAGCT TGAGG ATCCA GAGTT CCAAG CCTCC AACAT CATGC
 1901 ACAGC ATCAA TGGCT ATGTT TTTGA TAGTT TGCAG TTGTC AGTTT GTTTG
 1951 CATGA GGTGG CATAC TGGTA CATTG TAAGC ATTGG AGCAC AGACT GACTT
 2001 CCTTT CTGTC TTCTT CTCTG GATAT ACCTT CAAAC ACAA ATGGT CTATG
 20 2051 AAGAC AACT CACCC TATTC CCATT CTCAG GAGAA ACTGT CTTCA TGTCG
 2101 ATGGA AAACC CAGGT CTATG GATTC TGGGG TGCCA CAACT CAGAC TTTG
 2151 GAACA GAGGC ATGAC GGCCT TACTG AAGGT TTCTA GTTGT GACAA GAACA
 2201 CTGGT GATTA TTACG AGGAC AGTTA TGAAG ATATT TCAGC ATACT TGCTG
 2251 AGTAA AAACA ATGCC ATTGA ACCAA GAAGC TTCTC TCAA ACGGC GCGCC
 2301 AGGTA CCTCA GAGTC TGCTA CCCCC GAGTC AGGGC CAGGA TCAGA GCCAG
 25 2351 CCACC TCCGG GTCTG AGACA CCGG GACTT CCGAG AGTGC CACCC CTGAG
 2401 TCCGG ACCCG GGTCC GAGCC CGCCA CTTCC GGCTC CGAAA CTCCC GGCAC
 2451 AAGCG AGAGC GCTAC CCCAG AGTCA GGACC AGGAA CATCT ACAGA GCCCT
 2501 CTGAA GGCTC CGCTC CAGGG TCCCC AGCCG GCAGT CCCAC TAGCA CCGAG
 30 2551 GAGGG AACCT CTGAA AGCGC CACAC CCGAA TCAGG GCCAG GGTCT GAGCC
 2601 TGCTA CCAGC GGCAG CGAGA CACCA GGCAC CTCTG AGTCC GCCAC ACCAG
 2651 AGTCC GGACC CGGAT CTCCC GCTGG GAGCC CCACC TCCAC TGAGG AGGGA
 2701 TCTCC TGCTG GCTCT CCAAC ATCTA CTGAG GAAGG TACCT CAACC GAGCC
 2751 ATCCG AGGGA TCAGC TCCCG GCACC TCAGA GTCGG CAACC CCGGA GTCTG
 35 2801 GACCC GGAAC TTCCG AAAGT GCCAC ACCAG AGTCC GGTCC CGGGA CTTCA
 2851 GAACT AGCAA CACCC GAGTC CGGCC CTGGG TCTGA ACCCG CCACA AGTGG
 2901 TAGTG AGACA CCAGG ATCAG AACCT GCTAC CTCAG GGTCA GAGAC ACCCG
 2951 GATCT CCGGC AGGCT CACCA ACCTC CACTG AGGAG GGCAC CAGCA CAGAA
 3001 CCAAG CGAGG GCTCC GCACC CGGAA CAAGC ACTGA ACCCA GTGAG GGTTT
 40 3051 AGCAC CCGGC TCTGA GCCGG CCACA AGTGG CAGTG AGACA CCGG CACTT
 3101 CAGAG AGTGC CACCC CCGAG AGTGG CCCAG GCACT AGTAC CGAGC CCTCT
 3151 GAAGG CAGTG CGCCA GCCTC GAGCC CACCA GTCTT GAAAC GCCAT CAAGC
 3201 TGAAA TAACT CGTAC TACTC TTCAG TCAGA TCAAG AGGAA ATCGA TTATG
 3251 ATGAT ACCAT ATCAG TTGAA ATGAA GAAGG AAGAT TTTGA CATTT ATGAT
 45 3301 GAGGA TGAAA ATCAG AGCCC CCGCA GCTTT CAAAA GAAAA CACGA CACTA
 3351 TTTTA TTGCT GCAGT GGAGA GGCTC TGGGA TTATG GGATG AGTAG CTCCC
 3401 CACAT GTTCT AAGAA ACAGG GCTCA GAGTG GCAGT GTCCC TCAGT TCAAG
 3451 AAAGT TGTTT TCCAG GAATT TACTG ATGGC TCCTT TACTC AGCCC TTATA
 3501 CCGTG GAGAA CTAAA TGAAC ATTTG GGA CTCTG GGCCA TATAT AAGAG
 50 3551 CAGAA GTTGA AGATA ATATC ATGGT AACTT TCAGA AATCA GGCCT CTCGT
 3601 CCCTA TTCCT TCTAT TCTAG CCTTA TTTCT TATGA GGAAG ATCAG AGGCA
 3651 AGGAG CAGAA CCTAG AAAAA ACTTT GTCAA GCCTA ATGAA ACCAA AACTT
 3701 ACTTT TGGAA AGTGC AACAT CATAT GGCAC CCACT AAAGA TGAGT TTGAC
 3751 TGCAA AGCCT GGGCT TATTT CTCTG ATGTT GACCT GGAAA AAGAT GTGCA
 55 3801 CTCAG GCCTG ATTGG ACCCC TTCTG GTCTG CCACA CTAAC AACT GAACC
 3851 CTGCT CATGG GAGAC AAGTG ACAGT ACAGG AATTT GCTCT GTTTT TCACC
 3901 ATCTT TGATG AGACC AAAAG CTGGT ACTTC ACTGA AAATA TGGA AGAAA
 3951 CTGCA GGGCT CCCTG CAATA TCCAG ATGGA AGATC CCACT TTTAA AGAA
 4001 ATTAT CGCTT CCATG CAATC AATGG CTACA TAATG GATAC ACTAC CTGGC
 60 4051 TTAGT AATGG CTCAG GATCA AAGGA TTCGA TGGTA TCTGC TCAGC ATGGG

4101 CAGCA ATGAA AACAT CCATT CTATT CATT CAGTG GACAT GTGTT CACTG
 4151 TACGA AAAAA AGAGG AGTAT AAAAT GGCAC TGTAC AATCT CTATC CAGGT
 4201 GTTTT TGAGA CAGTG GAAAT GTTAC CATCC AAAGC TGGAA TTTGG CGGGT
 4251 GGAAT GCCTT ATTGG CGAGC ATCTA CATGC TGGGA TGAGC AACT TTTTC
 5 4301 TGGTG TACAG CAATA AGTGT CAGAC TCCCC TGGGA ATGGC TTCTG GACAC
 4351 ATTAG AGATT TTCAG ATTAC AGCTT CAGGA CAATA TGGAC AGTGG GCCCC
 4401 AAAGC TGGCC AGACT TCATT ATTCC GGATC AATCA ATGCC TGGAG CACCA
 4451 AGGAG CCCTT TTCTT GGATC AAGGT GGATC TGTTG GCACC AATGA TTATT
 4501 CACGG CATCA AGACC CAGGG TGCCC GTCAG AAGTT CTCCA GCCTC TACAT
 10 4551 CTCTC AGTTT ATCAT CATGT ATAGT CTTGA TGGGA AGAAG TGGCA GACTT
 4601 ATCGA GGAAA TTCCA CTGGA ACCTT AATGG TCTTC TTTGG CAATG TGGAT
 4651 TCATC TGGGA TAAAA CACAA TATTT TTAAC CCTCC AATTA TTGCT CGATA
 4701 CATCC GTTTG CACCC AACTC ATTAT AGCAT TCGCA GCACT CTTCG CATGG
 4751 AGTTG ATGGG CTGTG ATTTA AATAG TTGCA GCATG CCATT GGGAA TGGAG
 15 4801 AGTAA AGCAA TATCA GATGC ACAGA TTAAT GCTTC ATCCT ACTTT ACCAA
 4851 TATGT TTGCC ACCTG GTCTC CTTCA AAAGC TCGAC TTCAC CTCCA AGGGA
 4901 GGAGT AATGC CTGGA GACCT CAGGT GAATA ATCCA AAAGA GTGGC TGCAA
 4951 GTGGA CTTCC AGAAG ACAAT GAAAG TCACA GGAGT AACTA CTCAG GGAGT
 5001 AAAAT CTCTG CTTAC CAGCA TGTAT GTGAA GGAGT TCCTC ATCTC CAGCA
 20 5051 GTCAA GATGG CCATC AGTGG ACTCT CTTTT TTCAG AATGG CAAAG TAAAG
 5101 GTTTT TCAGG GAAAT CAAGA CTCCT TCACA CCTGT GGTGA ACTCT CTAGA
 5151 CCCAC CGTTA CTGAC TCGCT ACCTT CGAAT TCACC CCCAG AGTTG GGTGC
 5201 ACCAG ATTGC CCTGA GGATG GAGGT TCTGG GCTGC GAGGC ACAGG ACCTC
 5251 TACGA CAAAA CTCAC ACATG CCCAC CGTGC CCAGC TCCAG AACTC CTGGG
 25 5301 CGGAC CGTCA GTCTT CCTCT TCCCC CCAA ACCCA AGGAC ACCCT CATGG
 5351 CCTCC CGGAC CCCTG AGGTC ACATG CGTGG TGGTG GACGT GAGCC ACGAA
 5401 GACCC TGAGG TCAAG TTCAA CTGGT ACGTG GACGG CGTGG AGGTG CATAA
 5451 TGCCA AGACA AAGCC GCGGG AGGAG CAGTA CAACA GCACG TACCG TGTGG
 5501 TCAGC GTCCT CACCG TCCTG GCCCA GGAAT GGCTG AATGG CAAGG AGTAC
 30 5551 AAGTG CAAGG TCTCC ACAA AGCCC TCCCA GCCCC CATCG AGAAA ACCAT
 5601 CTCCA AAGCC AAAGG GCAGC CCCGA GAACC ACAGG TGTAC ACCCT GCCCC
 5651 CATCC CGGGA TGAGC TGACC AAGAA CCAGG TCAGC CTGAC CTGCC TGGTC
 5701 AAAGG CTTCT ATCCC AGCGA CATCG CCGTG GAGTG GGAGA GCAAT GGGCA
 5751 GCCGG AGAAC AACTA CAAGA CCACG CCTCC CGTGT TGGAC TCCGA CGGCT
 35 5801 CCTTC TTCCT CTACA GCAAG CTCAC CGTGG ACAAG AGCAG GTGGC AGCAG
 5851 GGGAA GTCCT TCTCA TGCTC CGTGA TGCAT GAGGC TCTGC ACAAC GCCTA
 5901 CACGC AGAAG AGCCT CTCCC TGTCT CCGGG TAAAT GA
 Послідовність білка FVIII 283 (FVIII 169 з потрійною мутацією IHH) (SEQ ID NO: 161)
 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYLGLAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 40 51 PRVPKSFPPN TSVVYKKTLE VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFP
 151 GSHTYVWQVL KENGPMSADP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 45 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TLIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 50 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVEYEDTLTLF PFSGETVFM
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 55 801 SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE
 851 EGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 901 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 951 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEEGTSTE
 1001 PSEGSAPGTS TEPSEGSAPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 60 1051 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD

1101 EDENQSPRSF QKKTRHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSVPQFK
 1151 KVVFEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLGLLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1201 PYSFYSSLIS YEEDQRQGAE PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 1251 CKAWAYFSDV DLEKDVHSGI IGPLLVCHTN TLNPAHGRQV TVQEFAFFFT
 5 1301 IFDETKSWYF TENMERN CRA PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLPG
 1351 LVMAQDQIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1401 VFETVEMLPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1451 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 1501 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 10 1551 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 1601 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
 1651 VDFQKTMKVT GVTTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFQNGKVK
 1701 VFQGNQDSFT PVVNSLDPL LTRYLRIHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
 1751 YDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMASRTPEV TCVVVDVSHE
 15 1801 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL AQDWLNGKEY
 1851 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
 1901 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 1951 GNVFSCSVMH EALHNAYTQK SLSLSPGK*
 Нуклеотидна послідовність рSYNFVIII 010-(Подвійний ланцюг FVIIIc) (SEQ ID NO: 162)
 20 1 ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG
 51 CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG
 101 ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCTT
 151 CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA
 201 GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA
 25 251 GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT
 301 GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCCTC CTGTCACTCT
 351 TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG
 401 ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT
 451 GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC
 30 501 CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CTTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG
 551 TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA
 601 GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT
 651 TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT
 701 CTTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCTG GCCTAAAATG
 35 751 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG
 801 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAAATGGG ACCTGCTG
 851 AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT
 901 CGCCAGGCGT CCTTGGAAT CTCGCCAATA ACTTTCTTCTA CTGCTCAAAC
 951 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC
 40 1001 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG
 1051 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA
 1101 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT
 1151 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAACT
 1201 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT
 45 1251 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG
 1301 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATACT
 1351 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT
 1401 CTTGGGACCT TACTTTATG GGGAAAGTTG AGACACACTG TTGATTATAT
 1451 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT
 50 1501 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CAAAAGGTG TAAACATTT
 1551 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG
 1601 TGAAGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC
 1651 TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT
 1701 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGATAGTCAA AGAGGAAACC
 55 1751 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG
 1801 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCAATCC
 1851 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC
 1901 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTGTT
 1951 CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT
 60 2001 CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG

2051 AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAACTGT CTTCATGTCTG
 2101 ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACCT CAGACTTTCTG
 2151 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA
 2201 CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTTCAGC ATACTTGCTG
 5 2251 AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCTCAAA ACCCACCAGT
 2301 CTTGAAACGC CATCAACGGG AAATAACTCG TACTACTCTT CAGTCAGATC
 2351 AAGAGGAAAT TGAATATGAT GATACCATAT CAGTTGAAAT GAAGAAGGAA
 2401 GATTTTGACA TTTATGATGA GGATGAAAAT CAGAGCCCCC GCAGCTTTCA
 2451 AAAGAAAACA CGACACTATT TTATTGCTGC AGTGGAGAGG CTCTGGGATT
 10 2501 ATGGGATGAG TAGCTCCCCA CATGTTCTAA GAAACAGGGC TCAGAGTGGC
 2551 AGTGTCCCTC AGTTCAAGAA AGTTGTTTTC CAGGAATTTA CTGATGGCTC
 2601 CTTTACTCAG CCCTTATACC GTGGAGAACT AAATGAACAT TTGGGACTCC
 2651 TGGGGCCATA TATAAGAGCA GAAGTTGAAG ATAATATCAT GGTAACCTTC
 2701 AGAAATCAGG CCTCTCGTCC CTATTCCTTC TATTCTAGCC TTATTTCTTA
 15 2751 TGAGGAAGAT CAGAGGCAAG GAGCAGAACC TAGAAAAAAC TTTGTCAAGC
 2801 CTAATGAAAC CAAAACCTTAC TTTTGGAAG TGCAACATCA TATGGCACCC
 2851 ACTAAGATG AGTTTGACTG CAAAGCCTGG GCTTATTTCT CTGATGTTGA
 2901 CCTGGAAAAA GATGTGCACT CAGGCCTGAT TGGACCCCTT CTGGTCTGCC
 2951 AACTAACAC ACTGAACCTT GCTCATGGGA GACAAGTGAC AGTACAGGAA
 20 3001 TTTGCTCTGT TTTTACCCTT CTTTGATGAG ACCAAAAGCT GGTACTTCAC
 3051 TGAAGATATG GAAAGAACT GCAGGGCTCC CTGCAATATC CAGATGGAAG
 3101 ATCCCACTTT TAAAGAGAAT TATCGCTTCC ATGCAATCAA TGGCTACATA
 3151 ATGGATACAC TACCTGGCTT AGTAATGGCT CAGGATCAAA GGATTCGATG
 3201 GTATCTGCTC AGCATGGGCA GCAATGAAAA CATCCATTCT ATTCATTTCA
 25 3251 GTGGACATGT GTTCACTGTA CGAAAAAAG AGGAGTATAA AATGGCACTG
 3301 TACAATCTCT ATCCAGGTGT TTTTGAGACA GTGGAAATGT TACCATCCAA
 3351 AGCTGGAATT TGGCGGGTGG AATGCCTTAT TGGCGAGCAT CTACATGCTG
 3401 GGATGAGCAC ACTTTTTCTG GTGTACAGCA ATAAGTGTCA GACTCCCCTG
 3451 GGAATGGCTT CTGGACACAT TAGAGATTTT CAGATTACAG CTTACAGGACA
 30 3501 ATATGGACAG TGGGCCCCAA AGCTGGCCAG ACTTCATTAT TCCGGATCAA
 3551 TCAATGCCTG GAGCACCAAG GAGCCCTTTT CTTGGATCAA GGTGGATCTG
 3601 TTGGCACCAA TGATTATTCA CGGCATCAAG ACCCAGGGTG CCCGTCAGAA
 3651 GTTCTCCAGC CTCTACATCT CTCAGTTTAT CATCATGTAT AGTCTTGATG
 3701 GGAAGAAGTG GCAGACTTAT CGAGGAAATT CCACTGGAAC CTTAATGGTC
 35 3751 TTCTTTGGCA ATGTGGATTG ATCTGGGATA AAACACAATA TTTTAAACCC
 3801 TCCAATTATT GCTCGATACA TCCGTTTGCA CCAACTCAT TATAGCATTG
 3851 GCAGACTCT TCGCATGGAG TTGATGGGCT GTGATTTAAA TAGTTGCAGC
 3901 ATGCCATTGG GAATGGAGAG TAAAGCAATA TCAGATGCAC AGATTACTGC
 3951 TTCATCCTAC TTTACCAATA TGTTTGCCAC CTGGTCTCCT TCAAAAGCTC
 40 4001 GACTTCACCT CCAAGGGAGG AGTAATGCCT GGAGACCTCA GGTGAATAAT
 4051 CCAAAAGAGT GGCTGCAAGT GGAATTCAG AAGACAATGA AAGTCACAGG
 4101 AGTAACTACT CAGGGAGTAA AATCTCTGCT TACCAGCATG TATGTGAAGG
 4151 AGTTCTCAT CTCCAGCAGT CAAGATGGCC ATCAGTGGAC TCTCTTTTTT
 4201 CAGAATGGCA AAGTAAAGGT TTTTCAGGGA AATCAAGACT CCTTCACACC
 45 4251 TGTGGTGAAC TCTTAGACC CACCGTTACT GACTCGCTAC CTTTCAATTC
 4301 ACCCCCAGAG TTGGGTGCAC CAGATTGCCC TGAGGATGGA GGTCTGGGC
 4351 TGCGAGGCAC AGGACCTCTA CGACAAAACCT CACACATGCC CACCGTGCCC
 4401 AGCTCCAGAA CTCCTGGGCG GACCGTCAGT CTTCTCTTC CCCCCAAAAC
 4451 CCAAGGACAC CCTCATGATC TCCCGGACCC CTGAGGTCAC ATGCGTGGTG
 50 4501 GTGGACGTGA GCCACGAAGA CCCTGAGGTC AAGTTCAACT GGTACGTGGA
 4551 CGGCGTGGAG GTGCATAATG CCAAGACAAA GCCGCGGGAG GAGCAGTACA
 4601 ACAGCACGTA CCGTGTGGTC AGCGTCTCTA CCGTCTGCA CCAGGACTGG
 4651 CTGAATGGCA AGGAGTACAA GTGCAAGGTC TCCAACAAAG CCCTCCCAGC
 4701 CCCCATCGAG AAAACCATCT CCAAAGCCAA AGGGCAGCCC CGAGAACCAC
 55 4751 AGGTGTACAC CCTGCCCCCA TCCCGGGATG AGCTGACCAA GAACCAGGTC
 4801 AGCCTGACCT GCCTGGTCAA AGGCTTCTAT CCCAGCGACA TCGCCGTGGA
 4851 GTGGGAGAGC AATGGGCAGC CGGAGAACAA CTACAAGACC ACGCCTCCCC
 4901 TGTTGGACTC CGACGGCTCC TTCTTCTCT ACAGCAAGCT CACCGTGGAC
 4951 AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG GAACGTCTTC TCATGCTCCG TGATGCATGA
 60 5001 GGCTCTGCAC AACCCTACA CGCAGAAGAG CCTCTCCCTG TCTCCGGGTA

5051 AATGA

Послідовність білка pSYNFVIII 010-(Подвійний ланцюг FVIII_{FC}) (SEQ ID NO: 163)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 51 PRVPKSFPFN TSVVYKKTLE VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 5 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYWVKVDSCPE
 10 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEED DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 15 601 NRSWYLTEI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVEYEDTLTLF PFSGETVFMS
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYDED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNPPLVKR HQREITRTTL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 801 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLNRNRAQSG
 20 851 SVPQFKKVVV QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 901 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY FWKVQHMAP
 951 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGILIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE
 1001 FALFFTIFDE TKSIFYTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHANGYI
 1051 MDTLPLGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 25 1101 YNLYPGVFET VEMLPKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 1151 GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1201 LAPMIIHGK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 1251 FFGNVDSGGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS
 1301 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 30 1351 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTI QGVKSLTSM YVKEFLISSS QDGHQWTLFF
 1401 QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1451 CEAQDLYDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 1501 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVTLVLHQDW
 1551 LNGKEYKCKV SNKALPAIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 35 1601 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS FFLYSKLTVD
 1651 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*

Послідовність білка FVIII 195 (подвійний ланцюг FVIII_{FC} з двома 144 AE XTENS в амінокислоті 1656 та 1900) (SEQ ID NO: 73)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 40 51 PRVPKSFPFN TSVVYKKTLE VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 45 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYWVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEED DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 50 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYLTEI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVEYEDTLTLF PFSGETVFMS
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYDED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNPPLVKR HQREITRTTL QGAPGTPGSG TASSSPGASP
 55 801 GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPSTSTG SPGSSPSAST GTGPGTPGSG
 851 TASSSPGASP GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPSTSTG SPGSSSTPSGA
 901 TGSPGSSSTPS GATGSPGASP GTSSTGSPAS SSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 951 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLNRNRAQSG
 1001 SVPQFKKVVV QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 60 1051 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY FWKVQHMAP

1101 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE
 1151 FALFFITFDE TKSIFYTENM ERNCRGAPTS ESATPESGPG SEPATSGSET
 1201 PGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG
 1251 TSESATPESG PGSPAGSPTS TEEGSPAGSP TSTEEGSPAG SPTSTEEGTS
 5 1301 ESATPESGPG TSTEPSEGS PGASSAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI
 1351 MDTLPGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 1401 YNLYPGVFET VEMLPSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 1451 GMASGHIRDF QITASGQYQG WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1501 LAPMIIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 10 1551 FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS
 1601 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 1651 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTT QGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 1701 QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1751 CEAQDLYDKT HTPPCPAPE LLGSPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 15 1801 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 1851 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 1901 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS FFLYSKLTVD
 1951 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*
 Послідовність зрілого білка pSYN-FVIII-173 (SEQ ID NO: 72):
 20 1 ATRRYLGAEL SWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVYKKTLL
 51 FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIAEV YDTVITLKN MASHPVSLLHA
 101 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
 151 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
 201 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
 25 251 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
 301 MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
 351 TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
 401 APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RYKVKVRFMA YDDETFKTRE AIQHESGILG
 451 PLYGEVGDG LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
 30 501 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP
 551 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVLFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
 601 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
 651 VFFSGYTFKH KMYEDTLTL PFPSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
 701 GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGAPGT
 35 751 SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGTSE
 801 SATPESGPGT STEPSEGSAP GSPAGSPTST EEGTSESATP ESGPGSEPAT
 851 SGSETPGTSE SATPESGPGS PAGSPTSTEE GSPAGSPTST EEGTSTEPSE
 901 GSAPGTSESA TPESGPGTSE SATPESGPGT SESATPESGP GSEPATSGSE
 951 TPGSEPATSG SETPGSPAGS PTSTEEGTST EPSEGSAPGT STEPSEGSAP
 40 1001 GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSA PASSP PVLKRHQREI
 1051 TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTRHYFI
 1101 AVERLWDYD MESSPHVLRN RAQSGSVQF KKVVFQEFTD GSFTQPLYRG
 1151 ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSLI SYEEDQRQGA
 1201 EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG
 45 1251 LIGPLLVCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR
 1301 APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RYLLSMGSN
 1351 ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFETVEMLP SKAGIWRVEC
 1401 LIGELHLHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYQGWAPKL
 1451 ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ
 50 1501 FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIARYIR
 1551 LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF
 1601 ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS
 1651 LLTSMYVKEF LISSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TPVVNSLDPP
 1701 LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LYDKTHTCPP CPAPELLGGP
 55 1751 SVFLFPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK
 1801 TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK
 1851 AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE
 1901 NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ
 1951 KSLSLSPGK
 60 Послідовність білка FVIII 196 (подвійний ланцюг FVIIIc з трьома 144 AE XTENs в

амінокислоті 26, 1656 та 1900) (SEQ ID NO: 74)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVGAPGS
 51 SPSASTGTGP GSSPSASTGT GPGASPGTSS TGSPGASPGT SSTGSPGSST
 101 PSGATGSPGS SPSASTGTGP GASPGTSSTG SPGSSPSAST GTGPGTPGSG
 5 151 TASSSPGSST PSGATGSPGS STPSGATGSP GASPGTSSTG SPASSDARFP
 201 PRVPKSFPPN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 251 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 301 GSHTYVWQVL KENGPMA SDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 351 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 10 401 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH
 451 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 501 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 551 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 15 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 701 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 751 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MUYEDTLTLF PFSGETVFMS
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 20 901 SKNNAIEPRS FSQNPV LKR HQREITRTL QGAPGTPGSG TASSSPGASP
 951 GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPGTSSTG SPGSSPSAST GTGPGTPGSG
 1001 TASSSPGASP GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPGTSSTG SPGSSTPSGA
 1051 TGSPGSSTPS GATGSPGASP GTSSTGSPAS SSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 1101 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLNRQAQSG
 25 1151 SVPQFKKVV FQEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 1201 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEP RKN FVKPNETKTY FWKVQHMAP
 1251 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTN TLNP AHGRQVTVQE
 1301 FALFFTIFDE TKS WYFTENM ERNCRGAPTS ESATPESGPG SEPATSGSET
 1351 PGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG
 30 1401 TSESATPESG PGSPAGSPTS TEEGSPAGSP TSTEEGSPAG SPTSTEEGTS
 1451 ESATPESGPG TSTEPSEGS A PGASSAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI
 1501 MDTLPGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 1551 YNLYPGVFET VEMLP SKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 1601 GMASGHIRDF QITASGQYQG WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 35 1651 LAPMIIHG IKG TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 1701 FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHP TH YSIRSTLRME LMGCDLNSC
 1751 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 1801 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVT T QGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 1851 QNGKVKVFQ G NQDSFTPVVN SLDPPLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 40 1901 CEAQDLYDKT HTPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 1951 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 2001 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 2051 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS FFLYSKLTVD
 2101 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*

45 Послідовність білка FVIII 199 (одноланцюговий FVIII_C з трьома 144 AE XTENS в амінокислоті 1656 та 1900) (SEQ ID NO: 75)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 51 PRVPKSFPPN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 50 151 GSHTYVWQVL KENGPMA SDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 55 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 60 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MUYEDTLTLF PFSGETVFMS

701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNPPVLKR HQAEITRTTL QGAPGTPGSG TASSSPGASP
 801 GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPGTSSTG SPGSSPSAST GTGPGTPGSG
 851 TASSSPGASP GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPGTSSTG SPGSSTPSGA
 5 901 TGSPGSSTPS GATGSPGASP GTSSTGSPAS SSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 951 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLRNRAQSG
 1001 SVPQFKKVV FQEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 1051 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY FWKVQHMAP
 1101 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNLTNP AHGRQVTVQE
 10 1151 FALFFTIFDE TKSIFYTENM ERNCRGAPTS ESATPESGPG SEPATSGSET
 1201 PGTSESATPE SGPGSEPTS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG
 1251 TSESATPESG PGSPAGSPTS TEEGSPAGSP TSTEESGSPAG SPTSTEEGTS
 1301 ESATPESGPG TSTEPSEGS PGASSAPCNI QMEDPTFKEN YRFHANGYI
 1351 MDTLPGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 15 1401 YNLYPGVFET VEMPLSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 1451 GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1501 LAPMIIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 1551 FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS
 1601 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 20 1651 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVT QGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 1701 QNGKVKVFQ NQDSFTPVVN SLDPLLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1751 CEAQDLYDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 1801 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 1851 LNGKEYCKV SNKALPAIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 25 1901 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD
 1951 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*
 Послідовність білка FVIII 201 (одноланцюговий FVIIIc з трьома 144 AE XTENs
 в амінокислоті 26, 1656 та 1900) (SEQ ID NO: 76)
 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVGAPGS
 30 51 SPSASTGTGP GSSPSASTGT GPGASPGTSS TGSPGASPGT SSTGSPGSST
 101 PSGATGSPGS SPSASTGTGP GASPGTSSTG SPGSSPSAST GTGPGTPGSG
 151 TASSSPGSST PSGATGSPGS STPSGATGSP GASPGTSSTG SPASSDARFP
 201 PRVPKSFPPN TSVVYKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 251 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 30 301 GSHTYVWQVL KENGPMSADP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 351 GSLAKEKTQ LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 401 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPPEVHSIFL EGHTFLVRNH
 451 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 501 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 40 551 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 701 YYSSFVNMR DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 751 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 45 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVEYEDTLTLF PFSGETVFM
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 901 SKNNAIEPRS FSQNPPVLKR HQAEITRTTL QGAPGTPGSG TASSSPGASP
 951 GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPGTSSTG SPGSSPSAST GTGPGTPGSG
 1001 TASSSPGASP GTSSTGSPGA SPGTSSTGSP GASPGTSSTG SPGSSTPSGA
 50 1051 TGSPGSSTPS GATGSPGASP GTSSTGSPAS SSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 1101 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLRNRAQSG
 1151 SVPQFKKVV FQEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 1201 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY FWKVQHMAP
 1251 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNLTNP AHGRQVTVQE
 55 1301 FALFFTIFDE TKSIFYTENM ERNCRGAPTS ESATPESGPG SEPATSGSET
 1351 PGTSESATPE SGPGSEPTS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG
 1401 TSESATPESG PGSPAGSPTS TEEGSPAGSP TSTEESGSPAG SPTSTEEGTS
 1451 ESATPESGPG TSTEPSEGS PGASSAPCNI QMEDPTFKEN YRFHANGYI
 1501 MDTLPGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 60 1551 YNLYPGVFET VEMPLSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL

1601 GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1651 LAPMIIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 1701 FFGNVDSSTG KHNIFNPPII ARYIRLHPHTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS
 1751 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 1801 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVT T QGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 1851 QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1901 CEAQDLYDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 1951 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 2001 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 2051 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD
 2101 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*

Послідовність білка FVIII 203 (одноланцюговий FVIII_{FC} з двома АЕ ХТЕНs; одним 288АЕ ХТЕН

в домені В та одним 144 АЕ ХТЕН в амінокислоті 1900) (SEQ ID NO: 77)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 51 PRVPKSFPPN TSVVYKKTLE VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPPEVHSIFL EGHFTLVNRH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYLTEI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVEYEDTLTLF PFSGETVFM
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 801 SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE
 851 EGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 901 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 951 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEEGTSTE
 1001 PSEGSAPGTS TEPSEGSAPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 1051 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
 1101 EDENQSPRSF QKKTRHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSVQPKF
 1151 KVVFEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLGLLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1201 PYSFYSSLIS YEEDQRQGA PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 1251 CKAWAYFSDV DLEKDVHSLG IGPLLVCHTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT
 1301→IFDETKSWYF TENMERNCRG APTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES
 1351 ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPGTSESAT
 1401 PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG SPAGSPTSTE EGTSESATPE
 1451 SGPGTSTEPS EGSAPGASSA PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLPG
 1501 LVMAQDQIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1551 VFETVEMLPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1601 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 1651 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 1701 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 1751 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
 1801 VDFQKTMKVT GVTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFFQNGKVK
 1851 VFQGNQDSFT PVVNSLDPPL LTRYLRIHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
 1901 YDKTHTCPPC PAPELLGGPS VLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 1951 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 2001 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 2051 KGFYPSDIAV EWESNGQPN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 2101 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*

Послідовність білка FVIII 204 (одноланцюговий FVIII_{FC} з двома АЕ ХТЕНs; одним 288АЕ ХТЕН

в домені В та одним 144 АЕ ХТЕН в амінокислоті 403) (SEQ ID NO: 78)

1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
 51 PRVPSKFPFN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMA SDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 5 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDGAPTSTEP SEGSPAGSPA GSPTSTEEGT
 10 451 STEPSEGSA GTSTEPSEGS APGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSPAGTSE
 501 SATPESGPGS EPATSGSETP GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGTSESA
 551 TPESGPGTSE SATPESGPGA SSDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 15 701 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 751 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MUYEDTLTLF PFSGETV FMS
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 901 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 20 951 SGPGSEPAT S GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSA PG SPAGSPTSTE
 1001 EGTSESATPE SGPGSEPAT S GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 1051 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 1101 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEEGTSTE
 1151 PSEGSA PGTS TEPSEGSA PG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 25 1201 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
 1251 EDENQSPRSF QKKTRHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSV PQFK
 1301 KVVFEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLGLLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1351 PYSFYSSLIS YEEDQRQGA E PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 1401 CKAWAYFSDV DLEKDVHSG L IGPLLVCHTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT
 30 1451 IFDETKSWYF TENMERN CRA PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLP G
 1501 LVMAQDQIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1551 VFETVEM LPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1601 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 1651 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 35 1701 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 1751 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
 1801 VDFQKTMKVT GVTQTGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFFQNGKVK
 1851 VFQGNQDSFT PVVNSLD PPL LTRYLRHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
 1901 YDKTHTCPPC PAPELLGGPS VLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 40 1951 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 2001 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPVY TLPPSRDEL T KNQVSLTCLV
 2051 KGFYPSDIAV EWESNGQPN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 2101 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*
 Послідовність білка FVIII 205 (оодноланцюговий FVIII Fc з двома AE XTENs; одним 288AE
 45 XTEN у домені B та одним 144 AE XTEN в амінокислоті 18) (SEQ ID NO: 79)
 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQGAP TSESATPESG
 51 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG
 101 TSTEPSEGSA PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS
 151 ESATPESGPG SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEGASSSDL GELPVDARFP
 50 201 PRVPSKFPFN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 251 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 301 GSHTYVWQVL KENGPMA SDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 351 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 401 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 55 451 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 501 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 551 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 60 701 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE

751 NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL
 901 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 5 951 SGPGSEPATSGS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE
 1001 EGTSESATPE SGPGSEPATSGS GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 1051 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 1101 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEEGTSTE
 1151 PSEGSAPGTS TEPSEGSAPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 10 1201 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
 1251 EDENQSPRSF QKKTRHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSQSVQPQK
 1301 KVVVFQEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLGLLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1351 PVSFYSSLIS YEEDQRQGA PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 1401 CKAWAYFSDV DLEKDVHSGI IGPLLVCNTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT
 15 1451 IFDETKSWYF TENMERNCR PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLPG
 1501 LVMAQDQIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1551 VFETVEMLPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1601 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 1651 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 20 1701 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 1751 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
 1801 VDFQKTMKVT GVTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFFQNGKVK
 1851 VFQGNQDSFT PVVNSLDPL LTRYLRIHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
 1901 YDKTHTCPPC PAPELLGGPS VLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 25 1951 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 2001 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
 2051 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 2101 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*
 Послідовність білка pSYN FVIII 266 (FVIII Fc з 42 AE-XTEN в амінокислоті 18 та 288 AE XTEN
 у домені B) SEQ ID NO: 80)
 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRYYLGAVE LSWDYMQGAP GSPAGSPTST
 51 EGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPASSS DLGELPVDAR FPPRPVKSFP
 101 FNTSVVYKKT LFVEFTDHLF NIAKPRPPWM GLLGPTIQAE VYDVTIVTLK
 151 NMASHPVSLH AVGVSYWKAS EGAEYDDQTS QREKEDDKVF PGGSHTYVWQ
 35 201 VLKENGPMAS DPLCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLAKEKT
 251 QTLHKFILLF AVFDEGKSWH SETKNLMQD RDAASARAWP KMHTVNGYVN
 301 RSLPGLIGCH RKSYYWHVIG MGTTPPEVHSI FLEGHTFLVR NHRQASLEIS
 351 PITFLTAQTL LMDLGQFLF CHISSHQHDG MEAYVKVDSC PEEPQLRMKN
 401 NEEAEDYDDD LTDSEMDVVR FDDDNPSFI QIRSVAKKHP KTWVHYIAAE
 40 451 EEDWDYAPLV LAPDDRSYKS QYLNNGPQRI GRKYKKVRFM AYTDETFKTR
 501 EAIQHESGIL GPLLYGEVGD TLLIIFKNQA SRPYNIYPHG ITDVRPLYSR
 551 RLPKGVKHLK DFPILPGEIF KYKWTVTVED GPTKSDPRCL TRYYSFVNM
 601 ERDLASGLIG PLLICYKESV DQRGNQIMSD KRNVLFSVF DENRSWYLTE
 651 NIQRFLPNPA GVQLEDPEFQ ASNIMHSING YVFDSLQLSV CLHEVAYWYI
 45 701 LSIGAQTDFL SVFFSGYTFK HKMVYEDTLT LFPFSGETVF MSMENPGLWI
 751 LGCHNSDFRN RGMTALLKVS SCDKNTGDYY EDSYEDISAY LLSKNNAIEP
 801 RSFSQNGAPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA
 851 TSGSETPGTS ESATPESGPG TSTEPSEGS PGSPAGSPTS TEEGTSESAT
 901 PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS
 50 951 TEEGTSTEPS EGSAPGTSES ATPESGPGTS ESATPESGPG TSESATPESG
 1001 PGSEPATSGS ETPGSEPATSGS GSETPGSPAG SPTSTEEGTS TEPSEGSAPG
 1051 TSTEPSEGS PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PSEGSAPASS
 1101 PPVLKRHQAE ITRTTLQSDQ EEIDYDDTIS VEMKKEDFDI YDEDENQSPR
 1151 SFQKKTRHYF IAAVERLWDY GMSSSPHVLR NRAQSGSVQP FKKVVFQEFT
 55 1201 DGSFTQPLYR GELNEHLGLL GPYIRAEVED NIMVTFRNQA SRPYSFYSSL
 1251 ISYEEDQRQG AEPRKNFVKP NETKTYFWKV QHHMAPTKDE FDCKAWAYFS
 1301 DVDLEKDVHS GLIGPLLVC TNTLNPAHGR QVTVQEFALF FTIFDETKSW
 1351 YFTENMERN NC RAPCNIQMED PTFKENYRFH AINGYIMDTL PGLVMAQDQR
 1401 IRWYLLSMGS NENIHSIHFS GHVFTVRKKE EYKMALYNLY PGVFETVEML
 60 1451 PSKAGIWRVE CLIGEHLHAG MSTLFLVYSN KCQTPLGMAS GHIRDFQITA

1501 SGQYGQWAPK LARLHYSGLI NAWSTKEPFS WIKVDLLAPM IHHGIKTQGA
 1551 RQKFSSLYIS QFIIMYSLDG KKWQTYRGNS TGTLMVFFGN VDSSGIKHNI
 1601 FNPPIIARYI RLHPHYSIR STLRMELMGC DLNSCSMPLG MESKAISDAQ
 1651 ITASSYFTNM FATWSPSKAR LHLQGRSNAW RPQVNNPKKEW LQVDFQKTMK
 5 1701 VTGVTTQGVK SLLTSMYVKE FLISSSQDGH QWTLFFQNGK VKVFQGNQDS
 1751 FTPVVNSLDP PLLTRYLRH PQSWVHQIAL RMEVLGCEAQ DLYDKTHTCP
 1801 PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW
 1851 YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA
 1901 LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI
 10 1951 AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV
 2001 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK *

Послідовність білка pSYN FVIII 267 (FVIII Fc з 72 AE-XTEN в амінокислоті 18 та 288 AE XTEN у домені B) SEQ ID NO: 81)

15 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQGAP TSESATPESG
 51 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG
 101 TSTEPSEGS PGASSDLGE LPVDARFPPR VPKSFPFNTS VVYKKTLEVE
 151 FTDHLFNI AK PRPPWMGLLG PTIQAEVYDT VVITLKNMAS HPVSLHAVGV
 201 SYWKASEGAE YDDQTSQREK EDDKVFPFGS HTYVWQVLKE NGPMASDPLC
 20 251 LTYSYLSHVD LVKDLNSGLI GALLVCREGS LAKEKTQTLH KFIILFAVFD
 301 EGKSWHSETK NSLMQDRDAA SARAWPKMHT VNGYVNRSLP GLIGCHRKSV
 351 YWHVIGMGTT PEVHSIFLEG HTFLVRNHRQ ASLEISPITF LTAQTLLMDL
 401 GQFLLFCHIS SHQHDGMEAY VKVDSCPEEP QLRMKNNEEA EDYDDDLTDS
 451 EMDVVRFD DD NSPSFIQIRS VAKKHPKTWV HYIAAEEEDW DYAPLVLPD
 25 501 DRSYKSQYLN NGPQRIGRKY KKVRFMAYTD ETKTREAQ HESGILGPLL
 551 YGEVGD TLLI IFKNQASRPY NIYPHGITDV RPLYSRRLPK GVKHLKDFPI
 601 LPGEIFKYKW TVTVEDGPTK SDPRCLTRY SSFVNMERDL ASGLIGPLLI
 651 CYKESVDQRG NQIMSDKRN ILFSVFDENR SWYLTENIQR FLPNPAGVQL
 701 EDPEFQASNI MHSINGYVFD SLQLSVCLHE VAYWYILSIG AQTDFLSVFF
 30 751 SGYTFKH KMV YEDTLTLFPF SGETVFMSME NPGLWILGCH NSDFRNRGMT
 801 ALLKVSSCDK NTGDYYEDSY EDISAYLLSK NNAIEPRFS QNGAPGTSES
 851 ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT
 901 PESGPGTSTE PEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG PGSEPATSGS
 951 ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGS
 35 1001 PGTSATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG
 1051 SEATSGSET PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PEGSAPGSE
 1101 PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPASSPPVL KRHQAEITRT
 1151 TLQSDQEEID YDDTISVEMK KEDFDIYDED ENQSPRSFQK KTRHYFIAAV
 1201 ERLWDYGMSS SPHVLRNRAQ SGVVPQFKKV VFQEFTDGSF TQPLYRGELN
 40 1251 EHLGLLGPI RAEVEDNIMV TFRNQASRPY SFYSSLISYE EDQRQGAEP
 1301 KNFVKPNETK TYFWKVQHMM APTKDEFDCK AWAYFSDVDL EKDVHSLGIG
 1351 PLLVCHTNTL NPAHGRQVTV QEFALFFTIF DETKSWYFTE NMERNCRAPC
 1401 NIQMEDPTFK ENYRFHAING YIMDTLPGLV MAQDQIRWY LLSMGSNENI
 1451 HSIHFSGHVF TVRKKEEYKM ALYNLYPGVF ETVEMLPSKA GIWRVECLIG
 45 1501 EHLHAGMSTL FLVYSNKCQT PLGMASGHIR DFQITASGQY GQWAPKLARL
 1551 HYSGSINAW S TKEPFSWIKV DLLAPMIIHG IKTQGARQKF SSLYISQFII
 1601 MYSLDGKKWQ TYRGNSTGTL MVFFGNVDSS GIKHNIFNPP IARYIRLHP
 1651 THYSIRSTLR MELMGCDLNS CSMPLGMESK AISDAQITAS SYFTNMFATW
 1701 SPSKARLHLQ GRSNAWRPQV NNPKEWLQVD FQKTMKVTGV TTQGVKSLLT
 50 1751 SMYVKEFLIS SSQDGHQWTL FFQNGKV KVF QGNQDSFTPV VNSLDPPLLT
 1801 RYLRIHPQSW VHQIALRMEV LGCEAQDLYD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
 1851 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
 1901 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
 1951 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
 55 2001 KTTTPVLDS D GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL
 2051 SLSPGK*

Послідовність білка pSYN FVIII 268 (FVIII Fc з 144 AE-XTEN в амінокислоті 18) SEQ ID NO:

82) 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQGAP TSESATPESG
 60 51 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG

101 TSTEPSEGS PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS
 151 ESATPESGPG SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEGASSSDL GELPVDARFP
 201 PRVPKSFFPN TSVVYKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 251 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 5 301 GSHTYVWQVL KENGPMSADP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 351 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 401 HTVNGYVNRSLPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHFTFLVRNH
 451 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 501 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 10 551 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 701 YSSFLVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 751 NRSWYLTEI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 15 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MUYEDTLTLF PFSGETVMS
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYDYE SYEDISAYLL
 901 SKNNAIEPRS FSQNPPVLKR HQAEITRTTL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 951 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLNRNRAQSG
 1001 SVPQFKKVV FQEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 20 1051 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY FWKVQHMAP
 1101 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE
 1151 FALFFTIFDE TKSIFYTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHANGYI
 1201 MDTLPLGLVMA QDQIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 1251 YNLYPGVFET VEMLPKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 25 1301 GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1351 LAPMIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV
 1401 FFGNVDSGGI KHNIFNPPII ARYIRLHPHT YSIRSTLRME LMGCDLNSCS
 1451 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 1501 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVT QGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 30 1551 QNGKVVFQGG NQDSFTPVVN SLDPPLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1601 CEAQDLYDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 1651 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 1701 LNGKEYKCKV SNKALPAIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 1751 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
 35 1801 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*
 Послідовність білка pSYN FVIII 269 (FVIII Fc з 72 AE-XTEN в амінокислоті 18) SEQ ID NO: 83)
 1 MQIELSTCF LCLLRFCSA TRRYLGAVE LSWDYMQGAP TSESATPESG
 51 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG
 101 TSTEPSEGS PGASSSDLGE LPVDARFPPR VPKSFPFNTS VVYKTLFVE
 40 151 FTDHLFNI AKPRPPWMGLLG PTIQAEVYDT VVITLKNMAS HPVSLHAVGV
 201 SYWKASEGAE YDDQTSQREK EDDKVFPGGG HTYVWQVLKE NGPMASDPLC
 251 LTYSYLSHVD LVKDLNSGLI GALLVCREGS LAKEKTQTLH KFIILLFAVFD
 301 EGKSWHSETK NSLMQDRDAA SARAWPKMHT VNGYVNRSLP GLIGCHRSV
 351 YWHVIGMGTT PEVHSIFLEG HTFLVRNHRQ ASLEISPITF LTAQTLLMDL
 45 401 GQFLLFCHIS SHQHDGMEAY VKVDSCPEEP QLRLMKNNEEA EDYDDDLTDS
 451 EMDVVRFD DD NSPSFIQIRS VAKKHPKTWV HYIAAEEEDW DYAPLVLPD
 501 DRSYKSQYLN NGPQRIGRKY KKVRFMAYTD EFTKTREAIQ HESGILGPLL
 551 YGEVGDITLI IFKNQASRPY NIYPHGITDV RPLYSRRLPK GVKHLKDFPI
 601 LPGEIFKYKW TVTVEDGPTK SDPRCLTRY SSFVNMERDL ASGLIGPLLI
 50 651 CYKESVDQRG NQIMSDKRN ILFSVFDENR SWYLTEIQR FLPNPAGVQL
 701 EDPEFQASNI MHSINGYVFD SLQLSVCLHE VAYWYILSIG AQTDFLSVFF
 751 SGYTFKHKMV YEDTLTLFPP SGETVFMSME NPGLWILGCH NSDFRNRGMT
 801 ALLKVSSCDK NTGDYDYESY EDISAYLLSK NNAIEPRSFS QNPPVLKRHQ
 851 AEITRTTLQS DQEEIDYDDT ISVEMKKEDF DIYDEDENQS PRSFQKTRH
 55 901 YFIAAVERLW DYGMSSSPHV LRNRAQSGSV PQFKKVVFE FTDGSFTQPL
 951 YRGELNEHLG LLGPYIRAEV EDNIMVTFRN QASRPYSFYS SLISYEEDQR
 1001 QGAEPKRN FVKPNETKTYFW KVQHMAPTK DEFDCAWAY FSDVDLEKDV
 1051 HSGLIGPLLV CHTNTLNP AHGRQVTVQEFA LFFTIFDETK SWIFYTENMER
 1101 NCRAPCNIQM EDPTFKENYR FHAINGYIMD TLPGLVMAQD QRIRWYLLSM
 60 1151 GSNENIHSIH FSGHVFTVRK KEEYKMALYN LYPGVFETVE MLPSKAGIWR

1201 VECLIGEHLH AGMSTLFLVY SNKCQTPLGM ASGHIRDFQI TASGQYGQWA
 1251 PKLARLHYSY SINAWSTKEP FSWIKVDLLA PMIIHGKTQ GARQKFSSLY
 1301 ISQFIIMYSL DGKKWQTYRG NSTGTLMVFF GNVDSGGIKH NIFNPPIAR
 1351 YIRLHPHTYS IRSTLRMELM GCDLNSCSMP LGMESKAISD AQITASSYFT
 5 1401 NMFATWSPSK ARLHLQGRSN AWRPQVNNPK EWLQVDFQKT MKVTGVTTQG
 1451 VKSLLTSMYV KEFLISSSQD GHQWTLFFQN GKVKVFQGNQ DSFTPVVNSL
 1501 DPPLLTRYLR IHPQSWVHQI ALRMEVLGCE AQDLYDKTHT CPPCPAPELL
 1551 GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH
 1601 NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT
 10 1651 ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG
 1701 QPENNYKTPP PVLSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH
 1751 YTQKSLSLSP GK*
 Послідовність білка pSYN FVIII 271 (FVIII Fc з 42 AE-XTEN в амінокислоті 18) SEQ ID NO: 84)
 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYLGAWE LSWDYMGGAP GSPAGSPTST
 15 51 EGTSESATP ESGPGSEPA TSGSETPASS DLGELPVDAR FPPRPVKSFP
 101 FNTSVVYKKT LFVEFTDHLF NIAKPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTPVITLK
 151 NMASHPVSLH AVGVSYWKAS EGAEDDQTS QREKEDDKVF PGGSHTYVWQ
 201 VLKENGPMAS DPLCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLAKEKT
 251 QTLHKFILL AVFDEGKSWH SETKNSLMQD RDAASARAWP KMHTVNGYVN
 20 301 RSLPGLIGCH RKSIVYWHVIG MGTTPVHSL FLEGHTFLVR NHRQASLEIS
 351 PITFLTAQTL LMDLGQFLF CHISSHQHDG MEAYVKVDSC PEEPQLRMKN
 401 NEEAEDYDDD LTDSEMDVVR FDDDNPSFI QIRSVAKKHP KTWVHYIAAE
 451 EEDWDYAPLV LAPDDRSYKS QYLNNGPQRI GRKYKKVRFM AYTDFTFKTR
 501 EAIQHESGIL GPLLYGEVGD TLLIIFKNQA SRPYNIYPHG ITDVRPLYSR
 25 551 RLPKGVKHLK DFPILPGEIF KYKWTVTVED GPTKSDPRCL TRYSSSFVNM
 601 ERDLASGLIG PLLICYKESV DQRGNQIMSD KRNVLFSVF DENRSWYLTE
 651 NIQRFLPNPA GVQLEDPEFQ ASNMHSING YVFDSLQLSV CLHEVAYWYI
 701 LSIGAQTDFL SVFFSGYTFK HKMVYEDTLT LPPFSGETVF MSMENPGLWI
 751 LGCHNSDFRN RGMTALLKVS SCDKNTGDY EDSYEDISAY LLSKNNAIEP
 30 801 RSFSQNPVVL KRHQAEITRT TLQSDQEEID YDDTISVEMK KEDFDIYDED
 851 ENQSPRSFQK KTRHYFIAAV ERLWDYGMSS SPHVLNRNAQ SGSPVQFKKV
 901 VFQFTDGSF TQPLYRGELN EHLGLLGPYI RAEVEDNIMV TFRNQASRPY
 951 SFYSSLISYE EDQRQGAEP RKNFVKPNETK TYFWKVQHMM APTKDEFDCK
 1001 AWAYFSDVDL EKDVSGLIG PLLVCHTNTL NPAHGRQVTV QEFALFFTIF
 35 1051 DETKSWYFTE NMERNCRAPC NIQMEDPTFK ENYRFHAING YIMDTLPGLV
 1101 MAQQQRIRWY LLSMGSNENI HSIHFGHVF TVRKKEEYKM ALYNLYPGVF
 1151 ETVEMLPSKA GIWRVECLIG EHLHAGMSTL FLVYSNKCQT PLGMAHGHIR
 1201 DFQITASGQY QWAPKLARL HYSGSINAW TKEPFSWIKV DLLAPMIIHG
 1251 IKTQGARQKF SSYISQFII MYSLDGKKWQ TYRGNSTGTL MVFFGNVDSS
 40 1301 GIKHNIFNPP IARYIRLHP THYSIRSTLR MELMGCDLNS CSMPLGMESK
 1351 AISDAQITAS SYFTNMFATW SPSKARLHLQ GRSNAWRPQV NNPKEWLQVD
 1401 FQKTMKVTGV TTQGVKSLT SMYVKEFLIS SSQDGHQWTL FFQNGKVKVF
 1451 QGNQDSFTPV VNSLDPPLL RYLRIHPQSW VHQIALRMEV LGCEAQDLYD
 1501 KTHTCPPCA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
 45 1551 EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
 1601 KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG
 1651 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 1701 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK*
 Послідовність білка pSYN FVIII 272 (FVIII з 144 AE XTEN в амінокислоті 18 та 244 AE XTEN у
 50 домені B без Fc) SEQ ID NO: 85)
 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYLGAWE LSWDYMGGAP TSESATPESG
 51 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG
 101 TSTEPSEGS PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS
 151 ESATPESGPG SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEGASSSDL GELPVDARFP
 55 201 PRVPKSFPPN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 251 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYSWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 301 GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 351 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 401 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TPEVHSIFL EGTFLVRNH
 60 451 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE

501 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 551 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 601 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL IIFKNQASR PYNIYPHGIT
 651 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 5 701 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 751 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 801 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MUYEDTLTLF PFSGETVFMS
 851 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 901 SKNNAIEPRS FSQNGAPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE
 10 951 SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE
 1001 EGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGSP AGSPTSTEEG
 1051 SPAGSPTSTE EGTSTEPSEG SAPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGTS
 1101 ESATPESGPG SEPATSGSET PGSEPATSGS ETPGSPAGSP TSTEEGTSTE
 1151 PSEGSAPGTS TEPSEGSAPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGTSTEPS
 15 1201 EGSAPASSPP VLKRHQAEIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
 1251 EDENQSPRSF QKKT RHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSV PQFK
 1301 KVVFEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLG LLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
 1351 PYSFYSSLIS YEEDQRQGA EPRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
 1401 CKAWAYFSDV DLEKDVHSLG IGPLLVCHTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT
 20 1451 IFDETKSWYF TENMERN CRA PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLPG
 1501 LVMAQDQRIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
 1551 VFETVEM LPS KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
 1601 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
 1651 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
 25 1701 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
 1751 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
 1801 VDFQKTMKVT GVTTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSSQDGHQW TLFFQNGKVK
 1851 VFQGNQDSFT PVVNSLDPL LTRYLRHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
 1901 Y*
 30 Послідовність білка SYN-FVIII-161 (SEQ ID NO: 69) (1-1457 позиція амінокислотної
 послідовності FVIII; підкреслена область відображає регіон Fc; підкреслення хвилястою лінією
 відображає лінкер, що розщеплюється між першим Fc і фрагментом ФВ; область з подвійним
 підкресленням відображає фрагмент ФВ; область жирним шрифтом відображає лінкер, що
 розщеплюється між фрагментом ФВ і Fc).
 35 1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYL GAVE LSWDYM QSDL GELPVDARFP
 51 PRVPKSF PFN TSVVYK KTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVS YWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 40 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGD TL IIFKNQASR PYNIYPHGIT
 45 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYL TENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MUYEDTLTLF PFSGETVFMS
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
 50 751 SKNNAIEPRS FSQNPVLKR HQREITRTTL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE
 801 DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIA AVER LWDYGMSSSP HVLRNRAQSG
 851 SVPQFKKVVF QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF
 901 RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEP RKN FVKPNETKY FWKVQH HMAP
 951 TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSG LIGPL LVCHTN TLNP AHGRQVTVQE
 55 1001 FALFFTIFDE TSWYFTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI
 1051 MDTLPGLVMA QDQRIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL
 1101 YNLYPGVFET VEMLP SKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL
 1151 GMASGHIRDF QITASGQYGG WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL
 1201 LAPMIIHGK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTG TLMV
 60 1251 FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHPH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS

1301 MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN
 1351 PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTT QGVKSLTSM YVKEFLISS QDGHQWTLFF
 1401 QNGKVVFQ NQDSFTPVVN SLDPPLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG
 1451 CEAQDLYDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 5 1501 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 1551 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 1601 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD
 1651 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGKRRRRSG GGGSGGGGSG
 1701 GGGSGGGGSG GGGSGGGGSR KRRKRSLSR PPMVKLVCPA DNLRAEGLEC
 10 1751 TKTCQNYDLE CMSMGCVSGC LCPPGMVRHE NRCVALERCP CFHQKEYAP
 1801 GETVKIGCNT CVCRRDRKWN CTDHVCATCS TIGMAHYLTF DGLKYLFPGE
 1851 CQYVLVQDYC GSNPGTFRIL VGNKGCSHPS VKCKKRVTL VEGGEIELFD
 1901 GEVNVKRP MK DETHFEVVE GRYIILLGK ALSVVWDRHL SISVLKQTY
 1951 QEKVCGLCGN FDGIQNDLT SSNLQVEEDP VDFGNSWKVS SQCADTRKVP
 15 2001 LDSSPATCHN NIMKQTMVDS SCRILTSDVF QDCNKLVDPE PYLDVCYDT
 2051 CSCSIGDCA AFCDTIAAYA HVCAQHGVV TWRTATLCPQ SCEERNLREN
 2101 GAEAWEYNS CAPACQVTCQ HPEPLACPQ CVEGCHAHCP PGKILDELLO
 2151 TCVDPEDCPV CEVAGRRFAS GKVTNLPSD PEHCQICHCD VVNLCEACQ
 2201 **EPISGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GSEPATSGSE**
 20 **2251 TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPGSPA GSPTSTEEGT SESATPESGP**
2301 GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA GSPTSTEEGT
2351 STEPSEGSAP GTSESATPES GPGTSESATP ESGPGTSESA TPESGPGSEP
2401 ATSGSETPGS EPATSGSETP GSPAGSPTST EEGTSTEPSE GSAPGTSTEP
2451 SEGSAPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GTSTEPSEGS APDSGGGGSG
 25 **2501 GGGSGGGGSG GGGSGGGGSL VPRGSGGDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF**
 2551 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE
 2601 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP
 2651 REPQVYTLPP SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT
 2701 TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL
 30 SPGK
 Послідовність білка pSYN-FVIII-170 (SEQ ID NO: 71)
 1 SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGGLETKTCQ NYDLECMMSG CVSGCLCPPG
 51 MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
 101 DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG
 35 151 CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII
 201 LLLGKALSIV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
 251 VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
 301 TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCAAFCDT IAAYAHVCAQ
 351 HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYAE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
 40 401 ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
 451 LNPSPDEHCQ ICHCDVNLNLT CEACQEPISG TSESATPESG PGSEPATSGS
 501 ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG TSTEPSEGSA
 551 PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG
 601 SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSES ATPESGPGTS
 45 651 ESATPESGPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGSEPATS GSETPGSPAG
 701 SPTSTEEGTS TEPSEGSAPG TSTEPSEGSA PGSEPATSGS ETPGTSESAT
 751 PESGPGTSTE PSEGSAPDSG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSLVPRGS
 801 GGASATRRYY LGAVELSWDY MQSDLGELPV DARFPVRVPK SFPNTSVVY
 851 KKTLEFVEFTD HLFNIAKPRP PWMGLLGPTI QAEVYDTVVI TLKNMASHPV
 50 901 SLHAVGVSYW KASEGAEYDD QTSQREKEDD KVFPGGSHY VVQVLKENG
 951 MASDPLCLTY SYLSHVDLVK DLNSGLIGAL LVCREGSLAK EKTQTLHKFI
 1001 LLFAVFDEGK SWHSETKNSL MQDRDAASAR AWPKMHTVNG YVNRSLPGLI
 1051 GCHRKSVYWH VIGMGTTPEV HSIFLEGHTF LVRNHRQASL EISPITFLTA
 1101 QTLLMDLGQF LLFCHISSHQ HDGMEAYVKV DSCPEEPQLR MKNNEEAEDY
 55 1151 DDDLTDSEMD VVRFDNDNSP SFIQIRSVAK KHPKTWVHYI AAEEDWDYA
 1201 PLVLAPDDRS YKSQYLNNGP QRIGRKYKKV RFMAYTDETF KTREAIQHS
 1251 GILGPLLYGE VGDTLIIIFK NQASRPYNIY PHGITDVRPL YSRRLPKGVK
 1301 HLKDFPILPG EIFKYKWTVT VEDGPTKSDP RCLTRYYSF VNMERDLASG
 1351 LIGPLLCYK ESDVQRGNQI MSDKRNVLV SVFDENRSWY LTENIQRFLP
 60 1401 NPAGVQLEDP EFQASNIMHS INGYVFDLQ LSVCLHEVAY WYILSIGAQT

1451 DFLSVFFSGY TFKHKMVYED TLTLFPFSGE TVFMSMENPG LWILGCHNSD
 1501 FRNRGMTALL KVSSCDKNTG DYYEDSYEDI SAYLLSKNNA IEPRSFSQNP
 1551 PVLKRHQREI TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS
 1601 FQKKTRHYFI AAVERLWDYG MSSSPHVLRLN RAQSGSVLPQF KKVVFQEFTD
 5 1651 GSFTQPLYRG ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI
 1701 SYEEDQRQGA EPRKNFVKPN ETCTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD
 1751 VDLEKDVHSG LIGPLLCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY
 1801 FTENMERNCR APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI
 1851 RWYLLSMGSN ENIHSIHFG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFTVEMLP
 10 1901 SKAGIWRVEC LIGEHLHAGM STLFLVYSNK CQTPMGASG HIRDFQITAS
 1951 GQYGQWAPKL ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR
 2001 QKFSSLYISQ FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNI
 2051 NPPIARYIR LHPHYSIRS TLRMLMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI
 2101 TASSYFTNMF ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV
 15 2151 TGVTTQGVKS LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF
 2201 TPVVNSLDPP LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY

Нуклеотидна послідовність рSYN FVIII 310 (кодуюча FVIII з повною делецією домену В, за винятком 2-х амінокислотних залишків та 288 АЕ-ХТЕН, вставлених після 742 а.к.) (SEQ ID NO: 170)

20 1 ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG
 51 CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG
 101 ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCTT
 151 CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA
 201 GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA
 25 251 GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT
 301 GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCCTC CTGTGAGTCT
 351 TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG
 401 ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT
 451 GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCTCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC
 30 501 CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CTTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG
 551 TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA
 601 GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT
 651 TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAGAAGT
 701 CTTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCTCTG GCCTAAAATG
 35 751 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG
 801 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAAATGGGC ACCACTCCTG
 851 AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT
 901 CGCCAGGCGT CCTTGGAAT CTCGCCAATA ACTTTCTTCA CTGCTCAAAC
 951 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC
 40 1001 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG
 1051 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA
 1101 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT
 1151 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAAT
 1201 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT
 45 1251 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG
 1301 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATACT
 1351 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT
 1401 CTTGGGACCT TTAATTTATG GGGAAAGTTG AGACACACTG TTGATTATAT
 1451 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT
 50 1501 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CAAAAGGTG TAAAACATTT
 1551 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG
 1601 TGAAGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC
 1651 TATTACTCTA GTTTCGTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT
 1701 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGATAGTCAA AGAGGAAACC
 55 1751 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG
 1801 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCAATCC
 1851 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC
 1901 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTGTT
 1951 CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT
 60 2001 CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG

2051 AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAACTGT CTTCATGTCTG
 2101 ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACCT CAGACTTTCTG
 2151 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA
 2201 CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTTCAGC ATACTTGCTG
 5 2251 AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCGGTACCT CAGAGTCTGC
 2301 TACCCCGGAG TCAGGGCCAG GATCAGAGCC AGCCACCTCC GGGTCTGAGA
 2351 CACCCGGGAC TTCCGAGAGT GCCACCCCTG AGTCCGGACC CGGGTCCGAG
 2401 CCCGCCACTT CCGGCTCCGA AACTCCCGGC ACAAGCGAGA GCGCTACCCC
 2451 AGAGTCAGGA CCAGGAACAT CTACAGAGCC CTCTGAAGGC TCCGCTCCAG
 10 2501 GGTCCCCAGC CGGCAGTCCC ACTAGCACCG AGGAGGGAAC CTCTGAAAGC
 2551 GCCACACCCG AATCAGGGCC AGGGTCTGAG CCTGCTACCA GCGGCAGCGA
 2601 GACACCAGGC ACCTCTGAGT CCGCCACACC AGAGTCCGGA CCCGGATCTC
 2651 CCGCTGGGAG CCCACCTCC ACTGAGGAGG GATCTCCTGC TGGCTCTCCA
 2701 ACATCTACTG AGGAAGGTAC CTCAACCGAG CCATCCGAGG GATCAGCTCC
 15 2751 CGGCACCTCA GAGTCGGCAA CCCCGGAGTC TGGACCCGGA ACTTCCGAAA
 2801 GTGCCACACC AGAGTCCGGT CCCGGGACTT CAGAATCAGC AACACCCGAG
 2851 TCCGGCCCTG GGTCTGAACC CGCCACAAGT GGTAGTGAGA CACCAGGATC
 2901 AGAACCTGCT ACCTCAGGGT CAGAGACACC CGGATCTCCG GCAGGCTCAC
 2951 CAACCTCCAC TGAGGAGGGC ACCAGCACAG AACCAAGCGA GGGCTCCGCA
 20 3001 CCCGGAACAA GCACTGAACC CAGTGAGGGT TCAGCACCCG GCTCTGAGCC
 3051 GGCCACAAGT GGCAGTGAGA CACCCGGCAC TTCAGAGAGT GCCACCCCCG
 3101 AGAGTGGCCC AGGCACTAGT ACCGAGCCCT CTGAAGGCAG TGCGCCAGCC
 3151 TCGAGCGAAA TAACTCGTAC TACTCTTCAG TCAGATCAAG AGGAAATCGA
 3201 TTATGATGAT ACCATATCAG TTGAAATGAA GAAGGAAGAT TTTGACATTT
 25 3251 ATGATGAGGA TGAAAATCAG AGCCCCCGCA GCTTTCAAAA GAAAACACGA
 3301 CACTATTTTA TTGCTGCACT GGAGAGGCTC TGGGATTATG GGATGAGTAG
 3351 CTCCCCACAT GTTCTAAGAA ACAGGGCTCA GAGTGGCAGT GTCCCTCAGT
 3401 TCAAGAAAGT TGTTTTCCAG GAATTTACTG ATGGCTCCTT TACTCAGCCC
 3451 TTATACCGTG GAGAACTAAA TGAACATTTG GGAATCCTGG GGCCATATAT
 30 3501 AAGAGCAGAA GTTGAAGATA ATATCATGGT AACTTTTCAGA AATCAGGCCT
 3551 CTCGTCCCTA TTCCTTCTAT TCTAGCCTTA TTTCTTATGA GGAAGATCAG
 3601 AGGCAAGGAG CAGAACCTAG AAAAACTTT GTCAAGCCTA ATGAAACCAA
 3651 AACTTACTTT TGGAAGTGC AACATCATAT GGCACCCACT AAAGATGAGT
 3701 TTGACTGCAA AGCCTGGGCT TATTTCTCTG ATGTTGACCT GGAAGAAAGT
 35 3751 GTGCACTCAG GCCTGATTGG ACCCCTTCTG GTCTGCCACA CTAACACACT
 3801 GAACCCTGCT CATGGGAGAC AAGTGACAGT ACAGGAATTT GCTCTGTTTT
 3851 TCACCATCTT TGATGAGACC AAAAGCTGGT ACTTCACTGA AAATATGGAA
 3901 AGAAACTGCA GGGCTCCCTG CAATATCCAG ATGGAAGATC CCACTTTTAA
 3951 AGAGAATTAT CGCTTCCATG CAATCAATGG CTACATAATG GATACACTAC
 40 4001 CTGGCTTAGT AATGGCTCAG GATCAAAGGA TTCGATGGTA TCTGCTCAGC
 4051 ATGGGCAGCA ATGAAAACAT CCATTCTATT CATTTTCAGTG GACATGTGTT
 4101 CACTGTACGA AAAAAAGAGG AGTATAAAAT GGCACGTGAC AATCTCTATC
 4151 CAGGTGTTTT TGAGACAGTG GAAATGTTAC CATCCAAAGC TGGAAATTTGG
 4201 CGGGTGGAAT GCCTTATTGG CGAGCATCTA CATGCTGGGA TGAGCACACT
 45 4251 TTTTCTGGTG TACAGCAATA AGTGTGAGAC TCCCCTGGGA ATGGCTTCTG
 4301 GACACATTAG AGATTTTCAG ATTACAGCTT CAGGACAATA TGGACAGTGG
 4351 GCCCAAAGC TGGCCAGACT TCATTATTCC GGATCAATCA ATGCCTGGAG
 4401 CACCAAGGAG CCCTTTTCTT GGATCAAGGT GGATCTGTTG GCACCAATGA
 4451 TTATTCACGG CATCAAGACC CAGGGTGCCC GTCAGAAGTT CTCCAGCCTC
 50 4501 TACATCTCTC AGTTTATCAT CATGTATAGT CTTGATGGGA AGAAGTGGCA
 4551 GACTTATCGA GGAAATTCCA CTGGAACCTT AATGGTCTTC TTTGGCAATG
 4601 TGGATTCATC TGGGATAAAA CACAATATTT TTAACCCTCC AATTATTGCT
 4651 CGATACATCC GTTTGCACCC AACTCATTAT AGCATTCGCA GCACTCTTCG
 4701 CATGGAGTTG ATGGGCTGTG ATTTAAATAG TTGCAGCATG CCATTGGGAA
 55 4751 TGGAGAGTAA AGCAATATCA GATGCACAGA TTAAGTCTTC ATCCTACTTT
 4801 ACCAATATGT TTGCCACCTG GTCTCCTTCA AAAGCTCGAC TTCACCTCCA
 4851 AGGGAGGAGT AATGCCTGGA GACCTCAGGT GAATAATCCA AAAGAGTGGC
 4901 TGCAAGTGA CTTCCAGAAG ACAATGAAAG TCACAGGAGT AACTACTCAG
 4951 GGAGTAAAT CTCTGCTTAC CAGCATGTAT GTGAAGGAGT TCCTCATCTC
 60 5001 CAGCAGTCAA GATGGCCATC AGTGGACTCT CTTTTTTCAG AATGGCAAAG

5051 TAAAGGTTTT TCAGGGAAAT CAAGACTCCT TCACACCTGT GGTGAACTCT
 5101 CTAGACCCAC CGTTACTGAC TCGCTACCTT CGAATTCACC CCCAGAGTTG
 5151 GGTGCACCAG ATTGCCCTGA GGATGGAGGT TCTGGGCTGC GAGGCACAGG
 5201 ACCTCTACGA CAAAACTCAC ACATGCCCAC CGTGCCCAGC TCCAGAACTC
 5 5251 CTGGGCGGAC CGTCACTCTT CCTCTTCCCC CCAAACCCA AGGACACCCT
 5301 CATGATCTCC CGGACCCCTG AGGTACATG CGTGGTGGTG GACGTGAGCC
 5351 ACGAAGACCC TGAGGTCAAG TTCAACTGGT ACGTGGACGG CGTGGAGGTG
 5401 CATAATGCCA AGACAAAGCC GCGGGAGGAG CAGTACAACA GCACGTACCG
 5451 TGTGGTCAGC GTCCTCACCG TCCTGCACCA GGAAGTGGCTG AATGGCAAGG
 10 5501 AGTACAAGTG CAAGGTCTCC AACAAAGCCC TCCCAGCCCC CATCGAGAAA
 5551 ACCATCTCCA AAGCCAAAGG GCAGCCCCGA GAACCACAGG TGACACCCCT
 5601 GCCCCCATCC CGGGATGAGC TGACCAAGAA CCAGGTGAGC CTGACCTGCC
 5651 TGGTCAAAGG CTTCTATCCC AGCGACATCG CCGTGGAGTG GGAGGCAAT
 5701 GGGCAGCCGG AGAACAATA CAAGACCACG CCTCCCGTGT TGGACTCCGA
 15 5751 CGGCTCCTTC TTCCTCTACA GCAAGCTCAC CGTGGACAAG AGCAGGTGGC
 5801 AGCAGGGGAA CGTCTTCTCA TGCTCCGTGA TGCATGAGGC TCTGCACAAC
 5851 CACTACACGC AGAAGAGCCT CTCCCTGTCT CCGGGTAAAT GA

Послідовність білка pSYN FVIII 310 (FVIII з повною делецією домену В, за винятком 2-х
 20 амінокислотних залишків та 288 AE-XTEN, вставлених після 742 а.к.) (SEQ ID NO: 171)
 1 ATRRYYLGA V ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKT
 51 FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIAEV YDTVITLKN MASHPVSLHA
 101 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
 151 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
 201 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
 251 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
 301 MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
 351 TDSEMDVVR F DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
 401 APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YDDETFKTRE AIQHESGILG
 451 PLYGEVGD T LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSR LPKGVKHLKD
 501 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
 551 LLIYKESVD QRGNQIMSDK RNVLFSVFD ENRSWYL TEN IQRFLPNPAG
 601 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
 651 VFFSGYTFKH KMYEDTLTL PFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
 701 GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFGTSESATP
 751 ESGPGSEPA T SGSETPGTSE KTPESGPGS EPATSGSETP TSESATPES
 801 GPGTSTEPSE GSAPGSPAGS PTSTEEGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP
 851 GTSESATPES GPGSPAGSPT STEEGSPAGS PTSTEEGTST EPSEGSAPGT
 901 SESATPESGP GTSESATPES GPGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGSEP
 40 951 ATSGSETPGS PAGSPTSTEE GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGSEPAT
 1001 SGSETPGTSE SATPESGPGT STEPSEGSAP ASSEITRTTL QSDQEEIDYD
 1051 DTISVEMKKE DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSSP
 1101 HVLNRNRAQSG SVPQFKKVVF QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA
 1151 EVEDNIMVTF RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPKRN FVKPNETKTY
 45 1201 FWKVQHMAP TKDEFDC KAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP
 1251 AHGRQVTVQE FALFFTIFDE TKSIFYTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN
 1301 YRFHAINGYI MDTLPGLVMA QDQIRRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV
 1351 RKKEEYKMAL YNLYPGVFET VEMLPKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL
 1401 VYSNKCQTPL GMASGHIRDF QITASGQYQG WAPKLARLHY SGSINAWSTK
 50 1451 EPFSWIKVDL LAPMIIHGK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY
 1501 RGNSTGTLMV FFGNVDS SGI KHNIFNPPII ARYIRLHPH YSIRSTLRME
 1551 LMGCDLNSCS MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR
 1601 SNAWRPQVNN PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTT QGVKSLTSM YVKEFLISSS
 1651 QDGHQWTLFF QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLLTRY LRIHPQSWVH
 55 1701 QIALRMEVLG CEAQDLYDKT HTPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
 1751 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE EQYNSTYRVV
 1801 SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
 1851 SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS
 1901 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK*

Нуклеотидна послідовність pSYN FVIII 312 (кодуюча FVIII з повною делецією домену В, за винятком 5 амінокислотних залишків та 288 АЕ-ХТЕН, вставлених після а.к. 745- версія В5) (SEQ ID NO:172)

```

1 ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG
5 51 CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG
101 ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTTCT
151 CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGACAAAAA
201 GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTCAACATC GCTAAGCCAA
251 GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT
10 301 GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCACTCT
351 TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG
401 ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT
451 GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG TTCCAATGGC
501 CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG
15 551 TAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA
601 GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT
651 TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT
701 CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG
751 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG
20 801 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAAATGGG ACCACTCCTG
851 AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT
901 CGCCAGGCGT CCTTGGAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC
951 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCA ATCTCTTCCC
1001 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG
25 1051 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA
1101 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT
1151 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAAC
1201 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT
1251 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG
30 1301 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC
1351 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT
1401 CTTGGGACCT TACTTTATG GGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT
1451 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT
1501 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAGGTG TAAACATTT
35 1551 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG
1601 TGAGTGAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC
1651 TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT
1701 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC
1751 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG
40 1801 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCAATCC
1851 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC
1901 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTGTTG
1951 CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT
2001 CCTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG
45 2051 AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTGC
2101 ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTTCG
2151 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA
2201 CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG
2251 AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCTCAA ACGGTACCTC
50 2301 AGAGTCTGCT ACCCCCGAGT CAGGGCCAGG ATCAGAGCCA GCCACCTCCG
2351 GGTCTGAGAC ACCCGGGACT TCCGAGAGTG CCACCCCTGA GTCCGGACCC
2401 GGGTCCGAGC CCGCCACTTC CGGCTCCGAA ACTCCCGGCA CAAGCGAGAG
2451 CGCTACCCCA GAGTCAGGAC CAGGAACATC TACAGAGCCC TCTGAAGGCT
2501 CCGCTCCAGG GTCCCCAGCC GGCAGTCCCA CTAGCACCGA GGAGGGAACC
55 2551 TCTGAAAGCG CCACACCCGA ATCAGGGCCA GGGTCTGAGC CTGCTACCAG
2601 CGGCAGCGAG ACACCAGGCA CCTCTGAGTC CGCCACACCA GAGTCCGGAC
2651 CCGGATCTCC CGCTGGGAGC CCCACCTCCA CTGAGGAGGG ATCTCCTGCT
2701 GGCTCTCCAA CATCTACTGA GGAAGGTACC TCAACCGAGC CATCCGAGG
2751 ATCAGCTCCC GGCACCTCAG AGTCGGCAAC CCCGGAGTCT GGACCCGGA
60 2801 CTTCCGAAAG TGCCACACCA GAGTCCGGTC CCGGACTTC AGAATCAGCA

```

2851 ACACCCGAGT CCGGCCCTGG GTCTGAACCC GCCACAAGTG GTAGTGAGAC
 2901 ACCAGGATCA GAACCTGCTA CCTCAGGGTC AGAGACACCC GGATCTCCGG
 2951 CAGGCTCACC AACCTCCACT GAGGAGGGCA CCAGCACAGA ACCAAGCGAG
 3001 GGCTCCGCAC CCGGAACAAG CACTGAACCC AGTGAGGGTT CAGCACCCGG
 5 3051 CTCTGAGCCG GCCACAAGTG GCAGTGAGAC ACCCGGCACT TCAGAGAGTG
 3101 CCACCCCCGA GAGTGGCCCA GGCAGTAGTA CCGAGCCCTC TGAAGGCAGT
 3151 GCGCCAGCCT CGAGCGAAAT AACTCGTACT ACTCTTCAGT CAGATCAAGA
 3201 GGAAATCGAT TATGATGATA CCATATCAGT TGAAATGAAG AAGGAAGATT
 3251 TTGACATTTA TGATGAGGAT GAAAATCAGA GCCCCCGCAG CTTTCAAAG
 10 3301 AAAACACGAC ACTATTTTAT TGCTGCAGTG GAGAGGCTCT GGGATTATGG
 3351 GATGAGTAGC TCCCCACATG TTCTAAGAAA CAGGGCTCAG AGTGGCAGTG
 3401 TCCCTCAGTT CAAGAAAGTT GTTTTCCAGG AATTTACTGA TGGCTCCTTT
 3451 ATCCAGCCCT TATACCGTGG AGAATAAAT GAACATTTGG GACTCTCGGG
 3501 GCCATATATA AGAGCAGAAG TTGAAGATAA TATCATGGTA ACTTTAGAA
 15 3551 ATCAGGCCTC TCGTCCCTAT TCCTTCTATT CTAGCCTTAT TTCTTATGAG
 3601 GAAGATCAGA GGCAAGGAGC AGAACCTAGA AAAAACTTTG TCAAGCCTAA
 3651 TGAAACCAA ACTTACTTTT GGAAAGTGCA ACATCATATG GCACCCACTA
 3701 AAGATGAGTT TGAAGTCAA GCCTGGGCTT ATTTCTCTGA TGTTGACCTG
 3751 GAAAAAGATG TGCACTCAGG CCTGATTGGA CCCCTTCTGG TCTGCCACAC
 20 3801 TAACACACTG AACCTGCTC ATGGGAGACA AGTGACAGTA CAGGAATTTG
 3851 CTCTGTTTTT CACCATCTTT GATGAGACCA AAAGCTGGTA CTTCACTGAA
 3901 AATATGGAAG GAACTGCAG GGCTCCCTGC AATATCCAGA TGGAAGATCC
 3951 CACTTTTAAA GAGAATTATC GCTTCCATGC AATCAATGGC TACATAATGG
 4001 ATACACTACC TGGCTTAGTA ATGGCTCAGG ATCAAAGGAT TCGATGGTAT
 25 4051 CTGCTCAGCA TGGGCAGCAA TGAAAACATC CATTCTATTC ATTTCACTGG
 4101 ACATGTGTTT ACTGTACGAA AAAAAGAGGA GTATAAATG GCACTGTACA
 4151 ATCTCTATCC AGGTGTTTTT GAGACAGTGG AAATGTTACC ATCCAAAGCT
 4201 GGAATTTGGC GGGTGGAAATG CTTATTGGC GAGCATCTAC ATGCTGGGAT
 4251 GAGCACACTT TTTCTGGTGT ACAGCAATAA GTGTCAGACT CCCCTGGGAA
 30 4301 TGGCTTCTGG ACACATTAGA GATTTTCAGA TTACAGCTTC AGGACAATAT
 4351 GGACAGTGGG CCCCAAAGCT GGCCAGACTT CATTATTCCG GATCAATCAA
 4401 TGCCTGGAGC ACCAAGGAGC CTTTTCTTG GATCAAGGTG GATCTGTTGG
 4451 CACCAATGAT TATTCACGGC ATCAAGACCC AGGGTGCCCG TCAGAAGTTC
 4501 TCCAGCCTCT ACATCTCTCA GTTTATCATC ATGTATAGTC TTGATGGGAA
 35 4551 GAAGTGCGAG ACTTATCGAG GAAATTCCAC TGGAACCTTA ATGGTCTTCT
 4601 TTGGCAATGT GGATTCATCT GGAATAAAAC ACAATATTTT TAACCCTCCA
 4651 ATTATTGCTC GATACATCCG TTTGCACCCA ACTCATTATA GCATTGCGAG
 4701 CACTCTTCGC ATGGAGTTGA TGGGCTGTGA TTTAAATAGT TGCAGCATGC
 4751 CATTGGGAAT GGAGAGTAAA GCAATATCAG ATGCACAGAT TACTGCTTCA
 40 4801 TCCTACTTTA CCAATATGTT TGCCACCTGG TCTCCTTCAA AAGCTCGACT
 4851 TCACCTCCAA GGGAGGAGTA ATGCCTGGAG ACCTCAGGTG AATAATCCAA
 4901 AAGAGTGGCT GCAAGTGGAC TTCCAGAAGA CAATGAAAGT CACAGGAGTA
 4951 ACTACTCAGG GAGTAAAATC TCTGCTTACC AGCATGTATG TGAAGGAGTT
 5001 CCTCATCTCC AGCAGTCAAG ATGGCCATCA GTGGACTCTC TTTTTCAGA
 45 5051 ATGGCAAAGT AAAGGTTTTT CAGGGAAATC AAGACTCCTT CACACCTGTG
 5101 GTGAACTCTC TAGACCCACC GTTACTGACT CGCTACCTTC GAATTCACCC
 5151 CCAGAGTTGG GTGCACCAGA TTGCCCTGAG GATGGAGGTT CTGGGCTGCG
 5201 AGGCACAGGA CCTCTACGAC AAAACTCACA CATGCCACCC GTGCCAGCT
 5251 CCAGAACTCC TGGGCGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
 50 5301 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACATGC GTGGTGGTGG
 5351 ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
 5401 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG CGGGAGGAGC AGTACAACAG
 5451 CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTACCGT CCTGCACCAG GACTGGCTGA
 5501 ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC
 55 5551 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
 5601 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGATGAGCT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
 5651 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 5701 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC AAGACCACGC CTCCCGTGT
 5751 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
 60 5801 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT

5851 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAATG

Послідовність білка рSYN FVIII 312 (FVIII з повною делецією домену В, за винятком 5 амінокислотних залишків та 288 AE-XTEN, вставлених після а.к. 745- версія B5) (SEQ ID NO:173)

5 1 ATRRYYLGAVALSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL
51 FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
101 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
151 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
10 201 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
251 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
301 MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
351 TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
401 APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHESGILG
15 451 PLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
501 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP
551 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLLEN IQRFLPNPAG
601 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
651 VFFSGYTFKH KVMYEDTLTL PPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
20 701 GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES
751 ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT
801 PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG PGSEPATSGS
851 ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGS
901 PGTSESATPE SGPSTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG
25 951 SEPATSGSET PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE
1001 PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI
1051 DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ KKTRHYFIAA VERLWDYGMS
1101 SSPHVLNRNA QSGSVPQFKK VVFQFTDGS FTQPLYRGEL NEHLGGLGPY
1151 IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET
30 1201 KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCNTNT
1251 LNPAHGRQVT VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF
1301 KENYRFHAIN GYIMDTLPGL VMAQDQRIW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV
1351 FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPK AGIWRVECLI GEHLHAGMST
1401 LFLVYSNKQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR LHYSGSINAW
35 1451 STKEPFSWIK VDLLAPMIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW
1501 QTYRGNSTGT LNVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIIARYIRLH PTHYSIRSTL
1551 RMELMGCDLN SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL
1601 QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV DFQKTMKVTG VTTQGVKSLL TSMYVKEFLI
1651 SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP VVNSLDPPLL TRYLRHPQS
40 1701 WVHQIALRME VLGCEAQDLY DKHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
1751 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
1801 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
1851 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
1901 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK*

45 Нуклеотидна послідовність рSYN ФВ059 (кодуюча ФВ D'D3-Fc з кислотною ділянкою 2 (а2) сайту тромбіну в лінкері) (SEQ ID NO: 196)

1 ATGATTCCTG CCAGATTTGC CGGGGTGCTG CTTGCTCTGG CCCTCATTTT
51 GCCAGGGACC CTTTGTGCAG AAGGAACCTG CGGCAGGTCA TCCACGGCCC
101 GATGCAGCCT TTTCGGAAGT GACTTCGTCA ACACCTTTGA TGGGAGCATG
50 151 TACAGCTTTG CGGGATACTG CAGTTACCTC CTGGCAGGGG GCTGCCAGAA
201 ACGCTCCTTC TCGATTATTG GGGACTTCCA GAATGGCAAG AGAGTGAGCC
251 TCTCCGTGTA TCTTGGGGAA TTTTTTGACA TCCATTTGTT TGTCATGGT
301 ACCGTGACAC AGGGGGACCA AAGAGTCTCC ATGCCCTATG CCTCCAAAGG
351 GCTGTATCTA GAAACTGAGG CTGGGTACTA CAAGCTGTCC GGTGAGGCCT
55 401 ATGGCTTTGT GGCCAGGATC GATGGCAGCG GCAACTTTCA AGTCCTGCTG
451 TCAGACAGAT ACTTCAACAA GACCTGCGGG CTGTGTGGCA ACTTTAACAT
501 CTTTGCTGAA GATGACTTTA TGACCCAAGA AGGGACCTTG ACCTCGGACC
551 CTTATGACTT TGCCAACCTA TGGGCTCTGA GCAGTGGAGA ACAGTGGGT
601 GAACGGGCAT CTCCTCCAG CAGCTCATGC AACATCTCCT CTGGGGAAAT
60 651 GCAGAAGGGC CTGTGGGAGC AGTGCCAGCT TCTGAAGAGC ACCTCGGTGT

701 TTGCCCCGCTG CCACCCTCTG GTGGACCCCG AGCCTTTTGT GGCCCTGTGT
 751 GAGAAGACTT TGTGTGAGTG TGCTGGGGGG CTGGAGTGCG CCTGCCCTGC
 801 CCTCCTGGAG TACGCCCCGA CCTGTGCCCA GGAGGGAATG GTGCTGTACG
 851 GCTGGACCGA CCACAGCGCG TGCAGCCCAG TGTGCCCTGC TGGTATGGAG
 5 901 TATAGGCAGT GTGTGTCCCC TTGCGCCAGG ACCTGCCAGA GCCTGCACAT
 951 CAATGAAATG TGTCAGGAGC GATGCGTGGA TGGCTGCAGC TGCCCTGAGG
 1001 GACAGCTCCT GGATGAAGGC CTCTGCGTGG AGAGCACCGA GTGTCCCTGC
 1051 GTGCATTCCG GAAAGCGCTA CCCTCCCGGC ACCTCCCTCT CTCGAGACTG
 1101 CAACACCTGC ATTTGCCGAA ACAGCCAGTG GATCTGCAGC AATGAAGAAT
 10 1151 GTCCAGGGGA GTGCCTTGTC ACTGGTCAAT CCCACTTCAA GAGCTTTGAC
 1201 AACAGATACT TCACCTTCAG TGGGATCTGC CAGTACCTGC TGGCCCCGGA
 1251 TTGCCAGGAC CACTCCTTCT CCATTGTCTG TGAGACTGTC CAGTGTGCTG
 1301 ATGACCGCGA CGCTGTGTGC ACCCGCTCCG TCACCGTCCG GCTGCCTGGC
 1351 CTGCACAACA GCCTTGTAAG ACTGAAGCAT GGGGCAGGAG TTGCCATGGA
 15 1401 TGGCCAGGAC ATCCAGCTCC CCCTCCTGAA AGGTGACCTC CGCATCCAGC
 1451 ATACAGTGAC GGCTCCGTG CGCCTCAGCT ACGGGGAGGA CCTGCAGATG
 1501 GACTGGGATG GCCGCGGGAG GCTGCTGGTG AAGCTGTCCC CCGTCTATGC
 1551 CGGGAAGACC TCGGCCTGT GTGGGAATTA CAATGGCAAC CAGGGCGACG
 1601 ACTTCCTTAC CCCCTCTGGG CTGGCGGAGC CCCGGGTGGA GGAATTCGGG
 20 1651 AACGCCTGGA AGCTGCACGG GGAATGCCAG GACCTGCAGA AGCAGCACAG
 1701 CGATCCCTGC GCCCTCAACC CGCGCATGAC CAGGTTCTCC GAGGAGGCGT
 1751 GCGCGGTCTT GACGTCCCCC ACATTCGAGG CCTGCCATCG TGCCGTCAGC
 1801 CCGCTGCCCT ACCTGCGGAA CTGCCGCTAC GACGTGTGCT CCTGCTCGGA
 1851 CGGCCGCGAG TGCCTGTGCG GCGCCCTGGC CAGCTATGCC GCGGCCTGCG
 25 1901 CGGGGAGAGG CGTGCGCGTC GCGTGCGCG AGCCAGGCCG CTGTGAGCTG
 1951 AACTGCCCCA AAGGCCAGGT GTACCTGCAG TCGGGGACCC CCTGCAACCT
 2001 GACCTGCCGC TCTCTCTCTT ACCCGGATGA GGAATGCAAT GAGGCCTGCC
 2051 TGGAGGGCTG CTTCTGCCCC CCAGGGCTCT ACATGGATGA GAGGGGGGAC
 2101 TGCGTGCCCA AGGCCAGTG CCCCTGTTAC TATGACGGTG AGATCTTCCA
 30 2151 GCCAGAAGAC ATCTTCTCAG ACCATCACAC CATGTGCTAC TGTGAGGATG
 2201 GCTTCATGCA CTGTACCATG AGTGGAGTCC CCGGAAGCTT GCTGCCTGAC
 2251 GCTGTCTCA GCAGTCCCTT GTCTCATCGC AGCAAAAGGA GCCTATCCTG
 2301 TCGGCCCCCC ATGGTCAAGC TGGTGTGTCC CGCTGACAAC CTGCGGGCTG
 2351 AAGGGCTCGA GTGTACCAAA ACGTGCCAGA ACTATGACCT GGAGTGCATG
 35 2401 AGCATGGGCT GTGTCTCTG CTGCCTCTGC CCCCCGGGCA TGGTCCGGCA
 2451 TGAGAACAGA TGTGTGGCCC TGAAAGGTG TCCCTGCTTC CATCAGGGCA
 2501 AGGAGTATGC CCCTGGAGAA ACAGTGAAGA TTGGCTGCAA CACTTGTGTC
 2551 TGTGCGGACC GGAAGTGGA CTGCACAGAC CATGTGTGTG ATGCCACGTG
 2601 CTCCACGATC GGCATGGCCC ACTACCTCAC CTTCGACGGG CTCAAATACC
 40 2651 TGTTCCCCGG GGAGTGCCAG TACGTTCTGG TGCAGGATTA CTGCGGCACT
 2701 AACCTGGGA CCTTTCGGAT CCTAGTGGGG AATAAGGGAT GCAGCCACCC
 2751 CTCAGTGAAA TGCAAGAAAC GGGTCACCAT CCTGGTGGAG GGAGGAGAGA
 2801 TTGAGCTGTT TGACGGGGAG GTGAATGTGA AGAGGCCCAT GAAGGATGAG
 2851 ACTCACTTTG AGGTGGTGGA GTCTGGCCGG TACATCATTC TGCTGCTGGG
 45 2901 CAAAGCCCTC TCCGTGGTCT GGGACCGCCA CCTGAGCATC TCCGTGGTCC
 2951 TGAAGCAGAC ATACCAGGAG AAAGTGTGTG GCCTGTGTGG GAATTTTGAT
 3001 GGCATCCAGA ACAATGACCT CACCAGCAGC AACCTCCAAG TGGAGGAAGA
 3051 CCCTGTGGAC TTTGGGAACT CCTGGAAGT GAGCTCGCAG TGTGCTGACA
 3101 CCAGAAAAGT GCCTCTGGAC TCATCCCCTG CCACCTGCCA TAACAACATC
 50 3151 ATGAAGCAGA CGATGGTGGA TTCCTCCTGT AGAATCCTTA CCAGTGACGT
 3201 CTTCCAGGAC TGCAACAAGC TGGTGGACCC CGAGCCATAT CTGGATGTCT
 3251 GCATTTACGA CACCTGCTCC TGTGAGTCCA TTGGGGACTG CGCCGCATTC
 3301 TGCGACACCA TTGCTGCCTA TGCCACGTG TGTGCCCAGC ATGGCAAGGT
 3351 GGTGACCTGG AGGACGGCCA CATTGTGCC CCAGAGCTGC GAGGAGAGGA
 55 3401 ATCTCCGGGA GAACGGGTAT GAGGCTGAGT GGCGCTATAA CAGCTGTGCA
 3451 CCTGCCTGTC AAGTCACGTG TCAGCACCTT GAGCCACTGG CCTGCCCTGT
 3501 GCAGTGTGTG GAGGGCTGCC ATGCCCACTG CCCTCCAGGG AAAATCCTGG
 3551 ATGAGCTTTT GCAGACCTGC GTTGACCCTG AAGACTGTCC AGTGTGTGCA
 3601 GTGGCTGGCC GGCGTTTTGC CTCAGGAAAG AAAGTCACCT TGAATCCAG
 60 3651 TGACCCTGAG CACTGCCAGA TTTGCCACTG TGATGTTGTC AACCTCACCT

3701 GTGAAGCCTG CCAGGAGCCG ATATCGGGCG CGCCAACATC AGAGAGCGCC
 3751 ACCCCTGAAA GTGGTCCCGG GAGCGAGCCA GCCACATCTG GGTCGGAAAC
 3801 GCCAGGCACA AGTGAGTCTG CAACTCCCGA GTCCGGACCT GGCTCCGAGC
 3851 CTGCCACTAG CGGCTCCGAG ACTCCGGGAA CTTCCGAGAG CGCTACACCA
 5 3901 GAAAGCGGAC CCGGAACCAG TACCGAACCT AGCGAGGGCT CTGCTCCGGG
 3951 CAGCCCAGCC GGCTCTCCTA CATCCACGGA GGAGGGCACT TCCGAATCCG
 4001 CCACCCCGGA GTCAGGGCCA GGATCTGAAC CCGCTACCTC AGGCAGTGAG
 4051 ACGCCAGGAA CGAGCGAGTC CGCTACACCG GAGAGTGGGC CAGGGAGCCC
 4101 TGCTGGATCT CCTACGTCCA CTGAGGAAGG GTCACCAGCG GGCTCGCCCA
 10 4151 CCAGCACTGA AGAAGGTGCC TCGATATCTG ACAAGAACAC TGGTGATTAT
 4201 TACGAGGACA GTTATGAAGA TATTTACGCA TACTTGCTGA GTAAAAACAA
 4251 TGCCATTGAA CCAAGAAGCT TCTCTGACAA AACTCACACA TGCCCACCGT
 4301 GCCCAGCTCC AGAACTCCTG GCGCGACCGT CAGTCTTCCT CTTCCCCCA
 4351 AAACCCAAGG ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT
 15 4401 GGTGGTGGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG
 4451 TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG
 4501 TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA
 4551 CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC
 4601 CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA
 20 4651 CCACAGGTGT ACACCCTGCC CCCATCCCGG GATGAGCTGA CCAAGAACCA
 4701 GGTGAGCCTG ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG
 4751 TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACAA GACCACGCCT
 4801 CCCGTGTTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTACAGCA AGCTCACCGT
 4851 GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC
 25 4901 ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG
 4951 GGTAAATGA

Послідовність білка рSYN ФВ059 (ФВ D'D3-Fc з ділянкою а2 сайту тромбіну FVIII в лінкері) - підкреслена область жирним шрифтом відображає а2 ділянку (SEQ ID NO: 197)

1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFVNTFDGSM
 30 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DSGSNFQVLL
 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWDHSA CSPVCPAGME
 35 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTTEPC
 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFYSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGQD IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 40 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHS DPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCT SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCPADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 45 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVC DATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGEQ YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRP MKDE
 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 50 1051 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS CESIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQHKGKVVW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCQV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 1201 VAGR RFASGK KVT LNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGAPTESA
 1251 TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP
 55 1301 ESGPGTSTEP SEGSA PGSPA GSPTSTEEGT SESATPESGP GSEPATSGSE
 1351 TPGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA GSPTSTEEGA SIS**DKNTGDY**
 1401 **YEDSYEDISA YLLSKNNAIE PRSFS**DKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
 1451 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
 1501 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
 60 1551 PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP

1601 PVLDSDSGFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNNH YTQKSLSLSP
1651 GK*

Нуклеотидна послідовність рSYN ФВ062 (кодує ФВ D'D3-Fc без сайту тромбіну в лінкері)
(SEQ ID NO: 198)

```

5  1 ATGATTCTTG CCAGATTTGC CGGGGTGCTG CTTGCTCTGG CCCTCATTTT
   51 GCCAGGGACC CTTTGTGCAG AAGGAACTCG CGGCAGGTCA TCCACGGCCC
  101 GATGCAGCCT TTTCGGAAGT GACTTCGTCA ACACCTTTGA TGGGAGCATG
   151 TACAGCTTTG CGGGATACTG CAGTTACCTC CTGGCAGGGG GCTGCCAGAA
  201 ACGCTCCTTC TCGATTATTG GGGACTTCCA GAATGGCAAG AGAGTGAGCC
  10 251 TCTCCGTGTA TCTTGGGGAA TTTTGTGACA TCCATTTGTT TGTCAATGGT
   301 ACCGTGACAC AGGGGGACCA AAGAGTCTCC ATGCCCTATG CCTCCAAAGG
  351 GCTGTATCTA GAAACTGAGG CTGGGTACTA CAAGCTGTCC GGTGAGGCCT
  401 ATGGCTTTGT GGCCAGGATC GATGGCAGCG GCAACTTTCA AGTCCTGCTG
  451 TCAGACAGAT ACTTCAACAA GACCTGCGGG CTGTGTGGCA ACTTTAACAT
  15 501 CTTTGCTGAA GATGACTTTA TGACCCAAGA AGGGACCTTG ACCTCGGACC
   551 CTTATGACTT TGCCAACCTA TGGGCTCTGA GCAGTGGAGA ACAGTGGTGT
  601 GAACGGGCAT CTCCTCCAG CAGCTCATGC AACATCTCCT CTGGGGAAAT
  651 GCAGAAGGGC CTGTGGGAGC AGTGCCAGCT TCTGAAGAGC ACCTCGGTGT
  701 TTGCCCGCTG CCACCCTCTG GTGGACCCCG AGCCTTTTGT GGCCCTGTGT
  20 751 GAGAAGACTT TGTGTGAGTG TGCTGGGGGG CTGGAGTGC GCTGCCCTGC
   801 CCTCCTGGAG TACGCCCGGA CCTGTGCCCA GGAGGGAATG GTGCTGTACG
   851 GCTGGACCGA CCACAGCGCG TGCAGCCAG TGTGCCCTGC TGGTATGGAG
  901 TATAGGCAGT GTGTGTCCCC TTGCGCCAGG ACCTGCCAGA GCCTGCACAT
  951 CAATGAAATG TGTCAGGAGC GATGCGTGGA TGGCTGCAGC TGCCCTGAGG
  25 1001 GACAGCTCCT GGATGAAGGC CTCTGCGTGG AGAGCACCGA GTGTCCCTGC
   1051 GTGCATTCCG GAAAGCGCTA CCCTCCCGGC ACCTCCCTCT CTCGAGACTG
   1101 CAACACCTGC ATTTGCCGAA ACAGCCAGTG GATCTGCAGC AATGAAGAAT
   1151 GTCCAGGGGA GTGCCTTGTC ACTGGTCAAT CCCACTTCAA GAGCTTTGAC
  1201 AACAGATACT TCACCTTCAG TGGGATCTGC CAGTACCTGC TGGCCCGGGA
  30 1251 TTGCCAGGAC CACTCCTTCT CCATTGTCAT TGAGACTGTC CAGTGTGCTG
   1301 ATGACCGCGA CGCTGTGTGC ACCCGCTCCG TCACCGTCCG GCTGCCTGGC
   1351 CTGCACAACA GCCTTGTAAG ACTGAAGCAT GGGGCAGGAG TTGCCATGGA
  1401 TGGCCAGGAC ATCCAGCTCC CCCTCCTGAA AGGTGACCTC CGCATCCAGC
  1451 ATACAGTGAC GGCCTCCGTG CGCCTCAGCT ACGGGGAGGA CCTGCAGATG
  35 1501 GACTGGGATG GCCGCGGGAG GCTGCTGGTG AAGCTGTCCC CCGTCTATGC
   1551 CGGGAAGACC TGCGGCCTGT GTGGGAATTA CAATGGCAAC CAGGGCGAGC
  1601 ACTTCCTTAC CCCCTCTGGG CTGGCGGAGC CCGGGGTGGA GGAATTCGGG
  1651 AACGCCTGGA AGCTGCACGG GGAATGCCAG GACCTGCAGA AGCAGCACAG
  1701 CGATCCCTGC GCCCTCAACC CGCGCATGAC CAGGTTCTCC GAGGAGGCGT
  40 1751 GCGCGGTCCT GACGTCCCCC ACATTCGAGG CCTGCCATCG TGCCGTCAGC
   1801 CCGCTGCCCT ACCTGCGGAA CTGCCGCTAC GACGTGTGCT CCTGCTCGGA
   1851 CGGCCGCGAG TGCTGTGCG GCGCCCTGGC CAGCTATGCC GCGGCCTGCG
  1901 CGGGGAGAGG CGTGCGCGTC GCGTGCGCG AGCCAGGCCG CTGTGAGCTG
  1951 AACTGCCCCG AAGGCCAGGT GTACCTGCAG TGCGGGACCC CCTGCAACCT
  45 2001 GACCTGCCGC TCTCTCTCTT ACCCGGATGA GGAATGCAAT GAGGCCTGCC
   2051 TGGAGGGCTG CTTCTGCCCC CCAGGGCTCT ACATGGATGA GAGGGGGGAG
  2101 TGCCTGCCCA AGGCCAGTG CCCCTGTTAC TATGACGGTG AGATCTTCCA
  2151 GCCAGAAGAC ATCTTCTCAG ACCATCACAC CATGTGCTAC TGTGAGGATG
  2201 GCTTCATGCA CTGTACCATG AGTGGAGTCC CCGGAAGCTT GCTGCCTGAC
  50 2251 GCTGTCCTCA GCAGTCCCCT GTCTCATCGC AGCAAAAGGA GCCTATCCTG
   2301 TCGGCCCCCC ATGGTCAAGC TGGTGTGTCC CGCTGACAAC CTGCGGGCTG
   2351 AAGGGCTCGA GTGTACCAA ACCTGCCAGA ACTATGACCT GGAGTGCATG
  2401 AGCATGGGCT GTGTCTCTGG CTGCCTCTGC CCCCCGGGCA TGGTCCGGCA
  2451 TGAGAACAGA TGTGTGGCCC TGGAAGGTG TCCCTGCTTC CATCAGGGCA
  55 2501 AGGAGTATGC CCCTGGAGAA ACAGTGAAGA TTGGCTGCAA CACTTGTGTC
   2551 TGTGCGGACC GGAAGTGGA CTGCACAGAC CATGTGTGTG ATGCCACGTG
  2601 CTCCACGATC GGCATGGCCC ACTACCTCAC CTTGACGGG CTCAAATACC
  2651 TGTTCCTCCG GAGTGCCAG TACGTTCTGG TGCAGGATTA CTGCGGCAGT
  2701 AACCCTGGGA CCTTCGGAT CTAAGTGGG AATAAGGGAT GCAGCCACCC
  60 2751 CTCAGTGAAA TGCAAGAAAC GGGTCACCAT CCTGGTGGAG GGAGGAGAGA

```

2801 TTGAGCTGTT TGACGGGGAG GTGAATGTGA AGAGGCCCAT GAAGGATGAG
 2851 ACTCACTTTG AGGTGGTGGG GTCTGGCCGG TACATCATTG TGCTGCTGGG
 2901 CAAAGCCCTC TCCGTGGTCT GGGACCGCCA CCTGAGCATC TCCGTGGTCC
 2951 TGAAGCAGAC ATACCAGGAG AAAGTGTGTG GCCTGTGTGG GAATTTTGTAT
 5 3001 GGCATCCAGA ACAATGACCT CACCAGCAGC AACCTCCAAG TGGAGGAAGA
 3051 CCCTGTGGAC TTTGGGAACT CCTGGAAAGT GAGCTCGCAG TGTGCTGACA
 3101 CCAGAAAAGT GCCTCTGGAC TCATCCCCTG CCACCTGCCA TAACAACATC
 3151 ATGAAGCAGA CGATGGTGGG TTCCTCCTGT AGAATCCTTA CCAGTGACGT
 3201 CTTCCAGGAC TGCAACAAGC TGGTGGACCC CGAGCCATAT CTGGATGTCT
 10 3251 GCATTTACGA CACCTGCTCC TGTGAGTCCA TTGGGGACTG CGCCGCATTG
 3301 TGGGACACCA TTGCTGCCTA TGCCACGTG TGTGCCCAGC ATGGCAAGGT
 3351 GGTGACCTGG AGGACGGCCA CATTGTGCCC CCAGAGCTGC GAGGAGAGGA
 3401 ATCTCCGGGA GAACGGGTAT GAGGCTGAGT GGCGCTATAA CAGCTGTGCA
 3451 CCTGCCTGTC AAGTCACGTG TCAGCACCTT GAGCCACTGG CCTGCCCTGT
 15 3501 GCAGTGTGTG GAGGGCTGCC ATGCCCACTG CCCTCCAGGG AAAATCCTGG
 3551 ATGAGCTTTT GCAGACCTGC GTTGACCCTG AAGACTGTCC AGTGTGTGAG
 3601 GTGGCTGGCC GCGGTTTTGC CTCAGGAAAG AAAGTCACCT TGAATCCCAG
 3651 TGACCCTGAG CACTGCCAGA TTTGCCACTG TGATGTTGTC AACCTCACCT
 3701 GTGAAGCCTG CCAGGAGCCG ATATCGGGCG CGCCAACATC AGAGAGCGCC
 20 3751 ACCCCTGAAA GTGGTCCCGG GAGCGAGCCA GCCACATCTG GGTCCGAAAC
 3801 GCCAGGCACA AGTGAGTCTG CAACTCCCGA GTCCGGACCT GGCTCCGAGC
 3851 CTGCCACTAG CGGCTCCGAG ACTCCGGGAA CTTCCGAGAG CGCTACACCA
 3901 GAAAGCGGAC CCGGAACCAG TACCGAACCT AGCGAGGGCT CTGCTCCGGG
 3951 CAGCCCAGCC GGCTCTCCTA CATCCACGGA GGAGGGCACT TCCGAATCCG
 25 4001 CCACCCCGGA GTCAGGGCCA GGATCTGAAC CCGCTACCTC AGGCAGTGAG
 4051 ACGCCAGGAA CGAGCGAGTC CGCTACACCG GAGAGTGGGC CAGGGAGCCC
 4101 TGCTGGATCT CCTACGTCCA CTGAGGAAGG GTCACCAGCG GGCTCGCCCA
 4151 CCAGCACTGA AGAAGGTGCC TCGAGCGACA AAATCACAC ATGCCACCG
 4201 TGCCAGCTC CAGAACTCCT GGGCGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCC
 30 4251 AAAACCCAAG GACACCCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACATGCG
 4301 TGGTGGTGGG CGTGAGCCAC GAAGACCCTG AGGTCAAGTT CAACTGGTAC
 4351 GTGGACGGCG TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCGC GGGAGGAGCA
 4401 GTACAACAGC ACGTACCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTC CTGCACCAGG
 4451 ACTGGCTGAA TGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCCAA CAAAGCCCTC
 35 4501 CCAGCCCCCA TCGAGAAAAC CATCTCCAAA GCCAAAGGGC AGCCCCGAGA
 4551 ACCACAGGTG TACACCCTGC CCCCATCCCG GGATGAGCTG ACCAAGAACC
 4601 AGGTACAGCT GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTATCCAG CGACATCGCC
 4651 GTGGAGTGGG AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAACTACA AGACCACGCC
 4701 TCCCGTGTG GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTACAGC AAGCTCACCG
 40 4751 TGGACAAGAG CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG
 4801 CATGAGGCTC TGCACAACCA CTACACGCAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC
 4851 GGGTAAATGA

Послідовність білка pSYN ФВ062 (ФВ D'D3-Fc без сайту тромбіну в лінкері) (SEQ ID NO: 199)

1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFNVTDFGSM
 45 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWTDHSA CSPVCPAGME
 50 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTPCPC
 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGDQ IQLPLLKGD LRIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 55 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCT SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 60 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV

851 CRDRKWNCTD HVCDATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECQ YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTLVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 5 1051 MKQTMVDSSC RILTSDFVQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCES CESIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQHKGKVVW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 1201 VAGR RFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP ISGAPTESA
 1251 TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP
 10 1301 ESGPGTSTEP SEGSA PGSPA GSPTSTEEGT SESATPESGP GSEPATSGSE
 1351 TPGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA GSPTSTEEGA SSDKHTHTCPP
 1401 CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
 1451 VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
 1501 PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA
 15 1551 VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVN
 1601 HEALHNHYTQ KSLSLSPGK*

Нуклеотидна послідовність рSYN ФВ073 (кодуюча ФВD1D2D'D3-144 AE XTEN- вкорочена а2 сайту тромбіну FVIII-Fc) (SEQ ID NO: 174)

1 ATGATTCTTG CCAGATTTGC CGGGGTGCTG CTTGCTCTGG CCCTCATTTT
 20 51 GCCAGGGACC CTTTGTGCAG AAGGAAC TCG CGGCAGGTCA TCCACGGCCC
 101 GATGCAGCCT TTTCGGAAGT GACTTCGTCA ACACCTTTGA TGGGAGCATG
 151 TACAGCTTTG CGGGATACTG CAGTTACCTC CTGGCAGGGG GCTGCCAGAA
 201 ACGCTCCTTC TCGATTATTG GGGACTTCCA GAATGGCAAG AGAGTGAGCC
 251 TCTCCGTGTA TCTTGGGGAA TTTTGTGACA TCCATTTGTT TGTCAATGGT
 25 301 ACCGTGACAC AGGGGGACCA AAGAGTCTCC ATGCCCTATG CCTCCAAAGG
 351 GCTGTATCTA GAAACTGAGG CTGGGTACTA CAAGCTGTCC GGTGAGGCCT
 401 ATGGCTTTGT GGCCAGGATC GATGGCAGCG GCAACTTTCA AGTCCTGCTG
 451 TCAGACAGAT ACTTCAACAA GACCTGCGGG CTGTGTGGCA ACTTTAACAT
 501 CTTTGCTGAA GATGACTTTA TGACCCAAGA AGGGACCTTG ACCTCGGACC
 30 551 CTTATGACTT TGCCAAC TCA TGGGCTCTGA GCAGTGGAGA ACAGTGGTGT
 601 GAACGGGCAT CTCCTCCAG CAGCTCATGC AACATCTCCT CTGGGGAAAT
 651 GCAGAAGGGC CTGTGGGAGC AGTGCCAGCT TCTGAAGAGC ACCTCGGTGT
 701 TTGCCCGCTG CCACCCTCTG GTGGACCCCG AGCCTTTTGT GGCCCTGTGT
 751 GAGAAGACTT TGTGTGAGT TGCTGGGGGG CTGGAGTGCG CCTGCCCTGC
 35 801 CCTCCTGGAG TACGCCCCGA CCTGTGCCCA GGAGGGAATG GTGCTGTACG
 851 GTGCAACCGA CCACAGCGCG TCGACCCAG TGTGCCCTGC TGGTATGGAG
 901 TATAGGCAGT GTGTGTCCCC TTGCGCCAGG ACCTGCCAGA GCCTGCACAT
 951 CAATGAAATG TGTCAGGAGC GATGCGTGGA TGGCTGCAGC TGCCCTGAGG
 1001 GACAGCTCCT GGATGAAGGC CTCTGCGTGG AGAGCACCGA GTGTCCCTGC
 40 1051 GTGCATTCCG GAAAGCGCTA CCCTCCCGGC ACCTCCCTCT CTCGAGACTG
 1101 CAACACCTGC ATTTGCCGAA ACAGCCAGTG GATCTGCAGC AATGAAGAAT
 1151 GTCCAGGGGA GTGCCTTGTC ACTGGTCAAT CCCACTTCAA GAGCTTTGAC
 1201 AACAGATACT TCACCTTCAG TGGGATCTGC CAGTACCTGC TGGCCCGGGA
 1251 TTGCCAGGAC CACTCCTTCT CCATTGTCAT TGAGACTGTC CAGTGTGCTG
 45 1301 ATGACCGCGA CGCTGTGTGC ACCCGCTCCG TCACCGTCCG GCTGCCTGGC
 1351 CTGCACAACA GCCTTGTA GAA ACTGAAGCAT GGGGCAGGAG TTGCCATGGA
 1401 TGGCCAGGAC ATCCAGCTCC CCCTCCTGAA AGGTGACCTC CGCATCCAGC
 1451 ATACAGTGAC GGCCTCCGTG CGCCTCAGCT ACGGGGAGGA CCTGCAGATG
 1501 GACTGGGATG GCCGCGGGAG GCTGCTGGTG AAGCTGTCCC CCGTCTATGC
 50 1551 CGGGAAGACC TGCGGCCTGT GTGGGAATTA CAATGGCAAC CAGGGCGACG
 1601 ACTTCCTTAC CCCCTCTGGG CTGGCGGAGC CCCGGGTGGA GGAATTCGGG
 1651 AACGCCTGGA AGCTGCACGG GGAATGCCAG GACCTGCAGA AGCAGCACAG
 1701 CGATCCCTGC GCCCTCAACC CGCGCATGAC CAGGTTCTCC GAGGAGGCGT
 1751 GCGCGGTCTT GACGTCCCCC ACATTCGAGG CCTGCCATCG TGCCGTCAGC
 55 1801 CCGCTGCCCT ACCTGCGGAA CTGCCGCTAC GACGTGTGCT CCTGCTCGGA
 1851 CGGCCGCGAG TGCTGTGCG GCGCCCTGGC CAGCTATGCC GCGGCCTGCG
 1901 CGGGGAGAGG CGTGCGCGTC GCGTGCGCG AGCCAGGCCG CTGTGAGCTG
 1951 AACTGCCCGA AAGGCCAGGT GTACCTGCAG TGCGGGACCC CCTGCAACCT
 2001 GACCTGCCCG TCTCTCTT ACCCGGATGA GGAATGCAAT GAGGCCTGCC
 60 2051 TGGAGGGCTG CTTCTGCCCC CCAGGGCTCT ACATGGATGA GAGGGGGGAC

2101 TGC GTGCCCA AGGCCCAGTG CCCCTGTTAC TATGACGGTG AGATCTTCCA
 2151 GCCAGAAGAC ATCTTCTCAG ACCATCACAC CATGTGCTAC TGTGAGGATG
 2201 GCTTCATGCA CTGTACCATG AGTGGAGTCC CCGGAAGCTT GCTGCCTGAC
 2251 GCTGTCCTCA GCAGTCCCCT GTCTCATCGC AGCAAAAGGA GCCTATCCTG
 5 2301 TCGGCCCCC ATGGTCAAGC TGGTGTGTCC CGCTGACAAC CTGCGGGCTG
 2351 AAGGGCTCGA GTGTACCAAA ACGTGCCAGA ACTATGACCT GGAGTGCATG
 2401 AGCATGGGCT GTGTCTCTGG CTGCCTCTGC CCCCCGGGCA TGGTCCGGCA
 2451 TGAGAACAGA TGTGTGGCCC TGGAAAGGTG TCCCTGCTTC CATCAGGGCA
 2501 AGGAGTATGC CCCTGGAGAA ACAGTGAAGA TTGGCTGCAA CACTTGTGTC
 10 2551 TGTCGGGACC GGAAGTGGAA CTGCACAGAC CATGTGTGTG ATGCCACGTG
 2601 CTCCACGATC GGCATGGCCC ACTACCTCAC CTTCGACGGG CTCAAATACC
 2651 TGTTCCCCGG GGAGTGCCAG TACGTTCTGG TGCAGGATTA CTGCGGCAGT
 2701 AACCTGGGA CCTTTCGGAT CCTAGTGGGG AATAAGGGAT GCAGCCACCC
 2751 CTCAGTGAAA TGCAAGAAAC GGGTCACCAT CCTGGTGGAG GGAGGAGAGA
 15 2801 TTGAGCTGTT TGACGGGGAG GTGAATGTGA AGAGGCCCAT GAAGGATGAG
 2851 ACTCACTTTG AGGTGGTGGG GTCTGGCCGG TACATCATTG TGCTGCTGGG
 2901 CAAAGCCCTC TCCGTGGTCT GGGACCGCCA CCTGAGCATC TCCGTGGTCC
 2951 TGAAGCAGAC ATACCAGGAG AAAGTGTGTG GCCTGTGTGG GAATTTTGAT
 3001 GGCATCCAGA ACAATGACCT CACCAGCAGC AACCTCCAAG TGGAGGAAGA
 20 3051 CCCTGTGGAC TTTGGGAACT CCTGGAAAGT GAGCTCGCAG TGTGCTGACA
 3101 CCAGAAAAGT GCCTCTGGAC TCATCCCCTG CCACCTGCCA TAACAACATC
 3151 ATGAAGCAGA CGATGGTGGG TTCCTCCTGT AGAATCCTTA CCAGTGACGT
 3201 CTTCCAGGAC TGCAACAAGC TGGTGGACCC CGAGCCATAT CTGGATGTCT
 3251 GCATTTACGA CACCTGCTCC TGTGAGTCCA TTGGGGACTG CGCCGCATTC
 25 3301 TGCGACACCA TTGCTGCCTA TGCCACCGTG TGTGCCCAGC ATGGCAAGGT
 3351 GGTGACCTGG AGGACGGCCA CATTGTGCC CCAGAGCTGC GAGGAGAGGA
 3401 ATCTCCGGGA GAACGGGTAT GAGGCTGAGT GGCGCTATAA CAGCTGTGCA
 3451 CCTGCCTGTC AAGTCACGTG TCAGCACCTT GAGCCACTGG CCTGCCCTGT
 3501 GCAGTGTGTG GAGGGCTGCC ATGCCCACTG CCCTCCAGGG AAAATCCTGG
 30 3551 ATGAGCTTTT GCAGACCTGC GTTGACCCTG AAGACTGTCC AGTGTGTGAG
 3601 GTGGCTGGCC GCGGTTTTGC CTCAGGAAAG AAAGTCACCT TGAATCCCAG
 3651 TGACCCTGAG CACTGCCAGA TTTGCCACTG TGATGTTGTC AACCTCACCT
 3701 GTGAAGCCTG CCAGGAGCCG GCGCGGCCAA CATCAGAGAG CGCCACCCCT
 3751 GAAAGTGGTC CCGGGAGCGA GCCAGCCACA TCTGGGTCGG AAACGCCAGG
 35 3801 CACAAGTGAG TCTGCAACTC CCGAGTCCGG ACCTGGCTCC GAGCTGCCA
 3851 CTAGCGGCTC CGAGACTCCG GGAAGTTCCG AGAGCGCTAC ACCAGAAAGC
 3901 GGACCCGGAA CCAGTACCGA ACCTAGCGAG GGCTCTGCTC CGGGCAGCCC
 3951 AGCCGGCTCT CCTACATCCA CGGAGGAGGG CACTTCCGAA TCCGCCACCC
 4001 CGGAGTCAGG GCCAGGATCT GAACCCGCTA CCTCAGGCAG TGAGACGCCA
 40 4051 GGAACGAGCG AGTCCGCTAC ACCGGAGAGT GGGCCAGGGA GCCCTGCTGG
 4101 ATCTCCTACG TCCACTGAGG AAGGGTCACC AGCGGGCTCG CCCACCAGCA
 4151 CTGAAGAAGG TGCCTCGAGC GCGGGTGGAG GATCCGGTGG CGGGGGATCC
 4201 GGTGGCGGGG GATCCGGTGG CGGGGGATCC GGTGGCGGGG GATCCGGTGG
 4251 CGGGGGATCC ATTGAACCAA GAAGCTTCTC TGGCAGCGGA GGCACAAAAA
 45 4301 CTCACACATG CCCACCGTGC CCAGCTCCAG AACTCCTGGG CGGACCGTCA
 4351 GTCTTCTCT TCCCCCAA ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC
 4401 CCCTGAGGTC ACATGCGTGG TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG
 4451 TCAAGTTCAA CTGGTACGTG GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA
 4501 AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT
 50 4551 CACCGTCCTG CACCAGGACT GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG
 4601 TCTCCAACAA AGCCCTCCCA GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAGCC
 4651 AAAGGGCAGC CCCGAGAACC ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA
 4701 TGAGCTGACC AAGAACCAGG TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT
 4751 ATCCAGCGA CATCGCCGTG GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC
 55 4801 AACTACAAGA CCACGCCTCC CGTGTTGGAC TCCGACGGCT CTTTCTTCT
 4851 CTACAGCAAG CTCACCGTGG ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGAACGTCT
 4901 TCTCATGCTC CGTGATGCAT GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG
 4951 AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG TAAATGA

60 Послідовність білка pSYN ФВ073 (ФBD1D2D'D3-144 AE XTEN- вкорочена а2 сайту тромбіну-

Fc) (SEQ ID NO: 175)

1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFVNTFDGSM
 51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRV S MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 5 151 SDRYFNKTCG LCGNFNFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWDHSA CSPVCPAGME
 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTCEPC
 351 VHS GKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD
 10 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGDQ IQLPLLKGD L RIHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTSPG LAEP RVDFG
 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCCL
 15 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCR SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCPADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVC DATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECQ YVLVQDYCGS
 20 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 951 THFEVVESGR YIILLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
 1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
 1051 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS CESIGDCAAF
 1101 CDTIAAYAHV CAQH GKVV TW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
 25 1151 PACQVTCQHP EPLACPVCQV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
 1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP GAPTSSESATP
 1251 ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP GTSESATPES
 1301 GPGTSTEPSE GSAPGSPAGS PTSTEEGTSE SATPESGPGS EPATSGSETP
 1351 GTSESATPES GPGSPAGSPT STEEGSPAGS PTSTEEGASS GGGGSGGGGS
 30 1401 GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS IEP RSFSGSG GDKTHTCPPC PAPELLGGPS
 1451 VFLFPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT
 1501 KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA
 1551 KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYP SDIAV EWESNGQPEN
 1601 NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK
 35 1651 SLSLSPGK*

[0365] Попередній опис конкретних варіантів реалізації винаходу настільки повно розкриває загальний характер винаходу, що інші можуть, застосовуючи знання в даній області техніки, легко модифікувати та/або адаптувати для різних застосувань такі конкретні варіанти реалізації винаходу, без зайвого експериментування, не відступаючи від загальної концепції цього винаходу. Таким чином, такі адаптації та модифікації призначені для того, щоб перебувати в межах сенсу та діапазону еквівалентів розкритих варіантів реалізації винаходу, заснованих на навчанні та керівництві, що подане в даному документі. Слід мати на увазі, що фразеологія та термінологія використовується тут в цілях опису, а не обмеження, таким чином, термінологія або фразеологія справжнього опису повинна інтерпретуватися фахівцями в даній області техніки з урахуванням поданих вказівок та керівництва.

[0366] Інші варіанти реалізації цього винаходу зрозумілі фахівцям в цій області з урахуванням справжнього опису та практичного здійснення даного винаходу, описаного в даному документі. Передбачається, що опис та приклади слід розглядати тільки як ілюстративні, причому дійсний обсяг та сутність цього винаходу вказані в наступній формулі винаходу.

[0367] Всі патенти та публікації, цитовані в даному описі в повному обсязі включені в текст шляхом посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

55 <110> BIOGEN IDEC MA INC.
 CHNABRA, EKTA SETH
 LIU, TONGYAO

60 <120> КОМПЛЕКС ФАКТОРА VIII З ФАКТОРОМ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА ТА ХТЕН ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

<130> 2159.441PC02/C-K/BMD
 <140> Справжнім
 5 <141> Призначається
 <150> 61/988,104
 <151> 2014-05-02
 10 <150> 61/926,226
 <151> 2014-01-10
 <160> 200
 15 <170> PatentIn версія 3.5
 <210> 1
 <211> 9
 <212> ПРТ
 20 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер
 25 <400> 1
 Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe Thr Arg
 1 5
 30 <210> 2
 <211> 302
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 35 <220>
 <223> pSYN FVIII 312A
 <400> 2
 40 Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 1 5 10 15
 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 20 25 30
 45 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 35 40 45
 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 50 50 55 60
 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 65 70 75 80
 55

Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser
85 90 95

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
5 100 105 110

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
115 120 125

10 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly
130 135 140

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
145 150 155 160

15 Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
165 170 175

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser
20 180 185 190

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
195 200 205

25 Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
210 215 220

Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu
225 230 235 240

30 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
245 250 255

Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
35 260 265 270

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
275 280 285

40 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr Arg
290 295 300

<210> 3
<211> 10
45 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Лінкер
50

<400> 3

Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg
1 5 10

55

<210> 4
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 5
 <220>
 <223> Лінкер
 <400> 4
 10
 Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly Val Arg
 1 5 10
 <210> 5
 15 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 20 <223> Лінкер
 <400> 5
 Thr Thr Lys Ile Lys Pro Arg
 25 1 5
 <210> 6
 <211> 5
 <212> ПРТ
 30 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер
 35 <400> 6
 Leu Val Pro Arg Gly
 1 5
 40 <210> 7
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 45 <220>
 <223> Лінкер
 <400> 7
 50 Ala Leu Arg Pro Arg
 1 5
 <210> 8
 <211> 288
 55 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> XTEN AE288

5

<400> 8

10

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
1 5 10 15

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
20 25 30

15

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
35 40 45

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
50 55 60

20

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
65 70 75 80

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
85 90 95

25

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
100 105 110

30

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
130 135 140

35

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
145 150 155 160

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
165 170 175

40

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
180 185 190

45

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
195 200 205

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
210 215 220

50

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
225 230 235 240

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
245 250 255

55

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
260 265 270

5 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
275 280 285

<210> 9
<211> 42
<212> ПРТ
10 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> XTEN AE42

15 <400> 9

Gly Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
1 5 10 15

20 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
20 25 30

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Ala Ser Ser
35 40

25 <210> 10
<211> 78
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

30 <220>
<223> XTEN AE72

<400> 10

35 Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
1 5 10 15

Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
40 20 25 30

Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
35 40 45

45 Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
50 55 60

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ala Ser Ser
65 70 75

50 <210> 11
<211> 143
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

55

<220>

<223> XTEN AE144

<400> 11

5

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
1 5 10 15

10

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
35 40 45

15

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
50 55 60

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
65 70 75 80

20

Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
85 90 95

25

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
100 105 110

Ser Ala Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
115 120 125

30

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
130 135 140

<210> 12

<211> 56

35

<212> ППТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> pSYN ФВ057

40

<400> 12

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

45

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
20 25 30

50

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His
50 55

55

<210> 13

<211> 46
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

 5 <220>
 <223> pSYN ФВ059

 <400> 13

 10 Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ile Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 1 5 10 15

 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 20 25 30
 15 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Asp Lys Thr His
 35 40 45

 <210> 14
 20 <211> 144
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 25 <223> XTEN AG144

 <400> 14

 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 30 1 5 10 15

 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
 20 25 30
 35 Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
 35 40 45

 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro
 50 55 60
 40 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 65 70 75 80

 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
 45 85 90 95

 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
 100 105 110
 50 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala
 115 120 125

 Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 130 135 140
 55

<210> 15
 <211> 864
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

5

<220>
 <223> XTEN AE864

<400> 15

10

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 1 5 10 15

15

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 20 25 30

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 35 40 45

20

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 65 70 75 80

25

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 85 90 95

30

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 100 105 110

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125

35

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 130 135 140

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
 145 150 155 160

40

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 165 170 175

45

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205

50

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 210 215 220

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 225 230 235 240

55

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255
 5 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 275 280 285
 10 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 290 295 300
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 305 310 315 320
 15 Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 20 340 345 350
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 355 360 365
 25 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 370 375 380
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 30 385 390 395 400
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 405 410 415
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 35 420 425 430
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 435 440 445
 40 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 450 455 460
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 45 465 470 475 480
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 485 490 495
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 50 500 505 510
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 515 520 525
 55

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 530 535 540
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 5 545 550 555 560
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 565 570 575
 10 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 580 585 590
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 595 600 605
 15 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 610 615 620
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 20 625 630 635 640
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 645 650 655
 25 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 660 665 670
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
 675 680 685
 30 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 690 695 700
 Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 35 705 710 715 720
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 725 730 735
 40 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 740 745 750
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 755 760 765
 45 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
 770 775 780
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 50 785 790 795 800
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 805 810 815
 55

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
820 825 830

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
5 835 840 845

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
850 855 860

10 <210> 16
<211> 576
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> XTEN AE576

<400> 16

20 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
1 5 10 15

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
20 25 30

25 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
35 40 45

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
30 50 55 60

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
65 70 75 80

35 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
85 90 95

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
100 105 110

40 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
45 130 135 140

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
145 150 155 160

50 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
165 170 175

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
180 185 190

55

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205
 5 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 210 215 220
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 225 230 235 240
 10 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270
 15 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 275 280 285
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 20 290 295 300
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 305 310 315 320
 25 Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 340 345 350
 30 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 355 360 365
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 35 370 375 380
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 385 390 395 400
 40 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 405 410 415
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430
 45 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 435 440 445
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 50 450 455 460
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 465 470 475 480
 55

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
485 490 495

5 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
500 505 510

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
515 520 525

10 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
530 535 540

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
545 550 555 560

15 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
565 570 575

<210> 17
20 <211> 864
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
25 <223> XTEN AG864

<400> 17

30 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
20 25 30

35 Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
35 40 45

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
50 55 60

40 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
65 70 75 80

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
45 85 90 95

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
100 105 110

50 Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
115 120 125

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

55

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 145 150 155 160
 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 5 165 170 175
 Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
 180 185 190
 10 Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
 195 200 205
 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
 15 210 215 220
 Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro
 20 245 250 255
 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 260 265 270
 25 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 275 280 285
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro
 290 295 300
 30 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 305 310 315 320
 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 35 325 330 335
 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly
 340 345 350
 40 Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 355 360 365
 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 370 375 380
 45 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 385 390 395 400
 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 50 405 410 415
 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 420 425 430
 55

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 435 440 445
 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 5 450 455 460
 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 465 470 475 480
 10 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro
 485 490 495
 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 15 500 505 510
 Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
 515 520 525
 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro
 20 530 535 540
 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 545 550 555 560
 25 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 565 570 575
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 30 580 585 590
 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala
 595 600 605
 Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 35 610 615 620
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 625 630 635 640
 40 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 645 650 655
 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
 660 665 670
 45 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro
 675 680 685
 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala
 50 690 695 700
 Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 705 710 715 720

55

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro
 725 730 735
 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 5 740 745 750
 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 755 760 765
 10 Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
 770 775 780
 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 785 790 795 800
 15 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
 805 810 815
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 20 820 825 830
 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 835 840 845
 25 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 850 855 860
 <210> 18
 <211> 576
 30 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> XTEN AG576
 35 <400> 18
 Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser
 1 5 10 15
 40 Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser
 20 25 30
 Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly
 45 35 40 45
 Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser
 50 55 60
 50 Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser
 65 70 75 80
 Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
 85 90 95
 55

Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser
5 115 120 125

Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
130 135 140

10 Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser
145 150 155 160

Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr
15 165 170 175

Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
180 185 190

20 Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser
195 200 205

Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly
210 215 220

25 Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
225 230 235 240

Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro
245 250 255

30 Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly
260 265 270

Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
35 275 280 285

Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser
290 295 300

40 Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser
305 310 315 320

Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
325 330 335

45 Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser
340 345 350

Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser
50 355 360 365

Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
370 375 380

55

Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro
385 390 395 400

Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly
5 405 410 415

Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser
420 425 430

10 Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro
435 440 445

Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly
15 450 455 460

Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
465 470 475 480

20 Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser
485 490 495

Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser
500 505 510

25 Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser
515 520 525

Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser
530 535 540

30 Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser
545 550 555 560

Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
35 565 570 575

<210> 19
<211> 288
<212> ПРТ
40 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> XTEN AG288

45 <400> 19

Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15

50 Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr
20 25 30

Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
35 40 45

55

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser
50 55 60

Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr
5 65 70 75 80

Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
85 90 95

10 Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser
100 105 110

Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser
115 120 125

15 Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser
20 145 150 155 160

Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser
165 170 175

25 Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly
180 185 190

Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser
195 200 205

30 Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly
210 215 220

Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly
35 225 230 235 240

Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser
245 250 255

40 Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr
260 265 270

Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
275 280 285

45 <210> 20
<211> 8442
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

50 <400> 20
atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt gccagggacc 60

ctttgtgcag aaggaaactcg cggcagggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt 120

55

gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagcttfg cgggatactg cagttacctc 180

ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240

5 agagtgagcc tcctcgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt 300

accgtgacac aggggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360

gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc 420

10 gatggcagcg gcaacttca agtctgtctg tcagacagat acttcaacaa gacctgcggg 480

ctgtgtggca actttaacat ctttctgtaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540

15 acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600

gaacgggcat ctctcccag cagctcatgc aacatctcct ctggggaaat gcagaagggc 660

ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgtg ccacctctg 720

20 gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780

ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccga cctgtgccca ggagggaatg 840

25 gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggtatggag 900

tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960

tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgcctgagg gacagctcct ggatgaaggc 1020

30 ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccggc 1080

acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttccgaa acagccagtg gatctgcagc 1140

35 aatgaagaat gtccagggga gtgcctgtc actggtcaat cccactcaa gagctttgac 1200

aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac 1260

cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgca cgctgtgtgc 1320

40 acccgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380

ggggcaggag ttgccatgga tggccaggac atccagctcc ccctcctgaa aggtgacctc 1440

45 cgcacccagc atacagtgc ggcctccgtg cgcctcagct acggggagga cctgcagatg 1500

gactgggatg gccgcgggag gctgtggtg aagctgtccc ccgtctatgc cggaagacc 1560

tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac caggcgacg acttcttac cccctctggg 1620

50 ctggcrgagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680

gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740

55 gaggaggcgt gcgcggctct gacgtccccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800

5 ccgctgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 tgcctgtgcg gcgccttggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920
 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctcttt acccgatga ggaatgcaat 2040
 10 gaggcctgcc tggagggtg cttctgccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100
 tgcgtgccc aggccagtgc ccctgttac tatgacgtg agatctcca gccagaagac 2160
 atctctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gcttcacga ctgtaccatg 2220
 15 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtccct gtctcatgc 2280
 agcaaaagga gcctatcctg tcggccccc atggtcaagc tgggtgtgct cgctgacaac 2340
 20 ctgctgggtg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400
 agcatgggt gtgtcttgg ctgccttgc ccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 tgtgtggccc tggaaagggt tccctgttc catcaggga aggagtatgc ccctggagaa 2520
 25 acagtgaaga ttggctgaa cacttgtgtc tgcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac gccatggccc actacctac ctccgacggg 2640
 30 ctcaataacc tgttccccg ggagtggcag tacgttctgg tgcaggatta ctgctgcagt 2700
 aacctggga ctttcggat ctagtgggg aataaggat gcagccccc ctactgaaa 2760
 tgcaagaaac gggtcacat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgt tgacggggag 2820
 35 gtgaatgtga agaggccat gaaggatgag actcacttg aggtggtgga gtctggccgg 2880
 tacatcattc tctgtctggg caaagccctc tccgtgtgt gggaccgcca cctgagcatc 2940
 40 tccgtgttcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgt gcctgtgtg gaattttgat 3000
 ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 tttgggaact cctggaaagt gagctcgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 45 tcacccctg ccactgcca taacaacac atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 agaatcctta ccagtgcagt ctccaggac tgcaacaagc tgggtgaccc cgagccatat 3240
 50 ctggtgtct gcatttacga cacctgtcc tgtgagtcca ttggggactg cgctgtctc 3300
 tgcgacacca ttgtgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctg 3360
 55 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420

gagtgtgagt ggcgtataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagcacct 3480

gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggctgcc atgccactg ccctccaggg 3540

5 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600

gtggctggcc ggcgttttgc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatccag tgacctgag 3660

cactgccaga ttgccactg tgatgttgc aacctcacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720

10 ggaggcctgg tgggtcctcc cacagatgcc ccggtgagcc ccaccactct gtatgtggag 3780

gacatctcgg aaccgccgtt gcacgattc tactgcagca ggctactgga cctggtcttc 3840

15 ctgctggatg gctcctccag gctgtccgag gctgagttg aagtgtgaa ggcctttgtg 3900

gtggacatga tggagcggct gcgcatctcc cagaagtggg tccgcgtggc cgtggtggag 3960

taccacgacg gctcccacgc ctacatcggg ctcaaggacc ggaagcgacc gtcagagctg 4020

20 cggcgcatg ccagccaggt gaagtatcg ggcagccagg tggcctccac cagcgaggtc 4080

ttgaaataca cactgttcca aatcttcagc aagatcgacc gccctgaagc ctcccgcac 4140

25 gccctgctcc tgatggccag ccaggagccc caacggatgt cccggaactt tgtccgtac 4200

gtccagggcc tgaagaagaa gaaggtcatt gtgatcccg tgggcattgg gcccacatgcc 4260

aacctcaagc agatccgcct catcgagaag caggccccctg agaacaaggc cttcgtgctg 4320

30 agcagtgtgg atgagctgga gcagcaaagg gacgagatcg ttagctacct ctgtgacctt 4380

gcccctgaag cccctcctcc tactctgccc ccgacatgg cacaagtcac tgtgggcccg 4440

35 gggctcttgg gggtttcgac cctggggccc aagaggaact ccatggttct ggatgtggcg 4500

ttcgtcctgg aaggatcgga caaaattggt gaagccgact tcaacaggag caaggagttc 4560

atggaggagg tgattcagcg gatggatgtg ggccaggaca gcatccactg cacggtgctg 4620

40 cagtactcct acatggtgac cgtggagtac cccttcagcg aggcacagtc caaaggggac 4680

atcctgcagc ggggtcgaga gatccgtac cagggcggca acaggaccaa cactgggctg 4740

45 gccctgcggt acctctctga ccacagcttc ttggtcagcc agggtgaccg ggagcaggcg 4800

cccaacctgg tctacatggt caccggaaat cctgcctctg atgagatcaa gaggctgcct 4860

ggagacatcc aggtggtgcc cattggagtg ggccctaag ccaacgtgca ggagctggag 4920

50 aggattggct ggccaatgc cctatcctc atccaggact ttgagacgt cccccgagag 4980

gctcctgacc tgggtctgca gaggtgctgc tccggagagg ggctgcagat cccaccctc 5040

55 tcccctgcac ctgactgcag ccagcccctg gacgtgatcc ttctctgga tggctcctcc 5100

agtttccag ctcttattt tgatgaatg aagagtttcg ccaaggcttt catttcaaaa 5160
 gccaatatag ggctctgtct cactcaggtg tcagtgtgc agtatggaag catcaccacc 5220
 5 attgacgtgc catggaacgt ggtcccgag aaagccatt tctgagcct tgtggacgtc 5280
 atgcagcggg agggaggccc cagccaaatc ggggatgcct tgggctttgc tgtgcgatac 5340
 10 ttgacttcag aaatgcatgg tgccaggccg ggagcctcaa aggcgggtgt catcctggtc 5400
 acggacgtct ctgtggattc agtggatgca gcagctgatg ccgccaggtc caacagagtg 5460
 acagtgttcc ctattggaat tggagatcgc tacgatgcag cccagctacg gatcttggca 5520
 15 ggcccagcag gcgactccaa cgtggtgaag ctccagcgaa tcgaagacct ccctaccatg 5580
 gtcacctgg gcaattcctt cctccacaaa ctgtgctctg gatttgtag gatttgcag 5640
 20 gatgaggatg ggaatgagaa gagggccggg gacgtctgga cttgccaga ccagtgccac 5700
 accgtgactt gccagccaga tggccagacc ttgtgaaga gtcacgggt caactgtgac 5760
 cgggggctga ggcttctgt ccctaacagc cagtccctg ttaaagtga agagacctgt 5820
 25 ggctgccgt ggacctgccc ctgygtgtgc acaggcagct ccactcggca catcgtgacc 5880
 tttgatgggc agaatttcaa gctgactggc agctgttctt atgtcctatt taaaacaag 5940
 30 gagcaggacc tggaggtgat tctcataat ggtgcctgca gccctggagc aaggcagggc 6000
 tgcataaat ccacgaggt gaagcacagt gccctctccg tcagstgca cagtacatg 6060
 gaggtgacgg tgaatgggag actggtctct gttccttacg tgggtgggaa catggaagtc 6120
 35 aacgtttatg gtgcatcat gcatgagtc agattcaat acccttgta catcttca 6180
 ttactccac aaaacaatga gttcaactg cagctcagcc ccaagactt tcttcaaag 6240
 40 acgtatggtc tgtgtggat ctgtgatgag aacggagcca atgacttcat gctgaggat 6300
 ggacagtca ccacagactg gaaaacatt gttcaggaat ggactgtgca gcggccaggg 6360
 cagacgtgcc agcccatct ggaggagcag tgtttgtcc ccgacagtc cactgccag 6420
 45 gtcctctct taccatgtt tctgaatgc cacaaggcc tggctccag cacatttat 6480
 gccatctgc agcaggacag ttgccaccag gagcaagtgt gtgaggtgat cgcctttat 6540
 50 gccacctct gtcggacaa cggggtctgc gttgactgga ggacacctga tttctgtct 6600
 atgtcatgcc caccatctct ggtctacaac cactgtgagc atggctgtcc ccggcactgt 6660
 gatggcaacg tgagctctg tggggacat cctccgaag gctgttctg cctccagat 6720
 55

aaagtcatgt tggaaggcag ctgtgtccct gaagaggcct gcactcagt cattggtgag 6780
 gatggagtcc agcaccagtt cctggaagcc tgggtcccgg accaccagcc ctgtcagatc 6840
 5 tgcacatgcc tcagcgggcg gaaggtcaac tgcacaacgc agccctgccc cacggccaaa 6900
 gctcccacgt gtggcctgtg tgaagtagcc cgcctccgcc agaatgcaga ccagtgtgtc 6960
 cccgagtatg agtgtgtgtg tgaccacagt agctgtgacc tgccccagt gcctcactgt 7020
 10 gaacgtggcc tccagcccac actgaccaac cctggcgagt gcagaccaa cttcacctgc 7080
 gcctgcagga aggaggagt caaaagagt tccccaccct cctgcccccc gcaccgtttg 7140
 15 cccacccttc ggaagacca gtgtgtgat gattatgagt gtgcctgcaa ctgtgtcaac 7200
 tccacagtga gctgtccct tgggtacttg gcctcaaccg ccaccaatga ctgtggctgt 7260
 accacaacca cctgccttcc cgacaagggt tgtgtccacc gaagcaccat ctaccctgtg 7320
 20 ggccagtctt gggaggagg ctgcgatgtg tgcacctgca ccgacatgga ggatgccgtg 7380
 atgggcctcc gcgtggcca gtgtcccag aagccctgtg aggacagctg tcggtcgggc 7440
 25 ttcacttacg ttctcatga aggcgagtgc tgtggaagg gcctgccatc tgcctgtgag 7500
 gtgtgtactg gctcaccgcg gggggactcc cagtcttctt ggaagagtgt cggctcccag 7560
 tgggcctccc cgagaacct ctgcctcatc aatgagtgtg tccgagtga ggaggaggtc 7620
 30 ttatacaac aaaggaacgt ctctgcccc cagctggagg tccctgtctg cccctcgggc 7680
 tttagctga gctgtaagac ctacgctgc tgcccaagct gtcgctgtga gcgcatggag 7740
 35 gcctgcatgc tcaatggcac tgcattggg cccgggaaga ctgtgatgat cgatgtgtgc 7800
 acgacctgcc gctgcatgt gcaggtgggg gtcattcttg gattcaagct ggagtgcagg 7860
 aagaccacct gcaaccctg cccctgggt tacaaggaag aaaataacac aggtgaatgt 7920
 40 tgtgggagat gtttgcctac ggctgcacc attcagctaa gaggaggaca gatcatgaca 7980
 ctgaagcgtg atgagacgct ccaggatggc tgtgatactc acttctgcaa ggtcaatgag 8040
 45 agaggagagt acttctggga gaagagggtc acaggctgcc cacccttga tgaacacaag 8100
 tgtcttctg agggaggtaa aattatgaaa attccaggca cctgctgtga cacatgtgag 8160
 gagcctgagt gcaacgacat cactgccagg ctgcagtatg tcaagggtgg aagctgtaag 8220
 50 tctgaagtag aggtggatat ccactactgc cagggcaaat gtgccagca agccatgtac 8280
 tccattgaca tcaacgatgt gcaggaccag tgctctgtct gctctccgac acggacggag 8340
 55 cccatgcagg tggccctgca ctgcaccaat ggctctgttg tgtaccatga ggttctcaat 8400

gccatggagt gcaaatgctc cccaggaag tgcagcaagt ga 8442

<210> 21

5 <211> 2813

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

<220>

10 <221> відмінні_особливості

<222> (2016)..(2016)

<223> Хаа може бути будь-якою амінокислотою, що зустрічається в природі

<400> 21

15

Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr

20

20 25 30

Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly

35 40 45

25

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly

50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys

65 70 75 80

30

Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu

85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro

35

100 105 110

Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys

115 120 125

40

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly

130 135 140

Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly

145 150 155 160

45

Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln

165 170 175

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala

50

180 185 190

Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser

195 200 205

55

Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln
 210 215 220
 Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
 5 225 230 235 240
 Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
 245 250 255
 10 Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270
 Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His
 275 280 285
 15 Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
 290 295 300
 Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
 20 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
 325 330 335
 25 Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His
 340 345 350
 Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 355 360 365
 30 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 35 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 405 410 415
 40 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 45 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 450 455 460
 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 50 465 470 475 480
 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 485 490 495
 55

Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 500 505 510
 Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 5 515 520 525
 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 530 535 540
 10 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 545 550 555 560
 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 15 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 20 595 600 605
 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 610 615 620
 25 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 625 630 635 640
 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
 645 650 655
 30 Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
 660 665 670
 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
 35 675 680 685
 Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
 690 695 700
 40 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
 705 710 715 720
 Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
 725 730 735
 45 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
 740 745 750
 Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 50 755 760 765
 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 770 775 780
 55

Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
 785 790 795 800
 Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 5 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 820 825 830
 10 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
 850 855 860
 15 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 20 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 900 905 910
 25 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
 915 920 925
 Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
 930 935 940
 30 Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 35 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 980 985 990
 40 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 1010 1015 1020
 45 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
 50 1040 1045 1050
 Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
 1055 1060 1065
 55

	Gln Asp	Cys Asn Lys Leu Val	Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
	1070	1075	1080
5	Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser	Cys Glu Ser Ile Gly	Asp Cys Ala
	1085	1090	1095
	Cys Phe Cys Asp Thr Ile Ala	Ala Tyr Ala His Val	Cys Ala Gln
	1100	1105	1110
10	His Gly Lys Val Val Thr Trp	Arg Thr Ala Thr Leu	Cys Pro Gln
	1115	1120	1125
	Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu	Arg Glu Asn Gly Tyr	Glu Cys Glu
15	1130	1135	1140
	Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala	Pro Ala Cys Gln Val	Thr Cys Gln
	1145	1150	1155
	His Pro Glu Pro Leu Ala Cys	Pro Val Gln Cys Val	Glu Gly Cys
20	1160	1165	1170
	His Ala His Cys Pro Pro Gly	Lys Ile Leu Asp Glu	Leu Leu Gln
	1175	1180	1185
25	Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp	Cys Pro Val Cys Glu	Val Ala Gly
	1190	1195	1200
	Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys	Lys Val Thr Leu Asn	Pro Ser Asp
30	1205	1210	1215
	Pro Glu His Cys Gln Ile Cys	His Cys Asp Val Val	Asn Leu Thr
	1220	1225	1230
	Cys Glu Ala Cys Gln Glu Pro	Gly Gly Leu Val Val	Pro Pro Thr
35	1235	1240	1245
	Asp Ala Pro Val Ser Pro Thr	Thr Leu Tyr Val Glu	Asp Ile Ser
	1250	1255	1260
40	Glu Pro Pro Leu His Asp Phe	Tyr Cys Ser Arg Leu	Leu Asp Leu
	1265	1270	1275
	Val Phe Leu Leu Asp Gly Ser	Ser Arg Leu Ser Glu	Ala Glu Phe
45	1280	1285	1290
	Glu Val Leu Lys Ala Phe Val	Val Asp Met Met Glu	Arg Leu Arg
	1295	1300	1305
	Ile Ser Gln Lys Trp Val Arg	Val Ala Val Val Glu	Tyr His Asp
50	1310	1315	1320
	Gly Ser His Ala Tyr Ile Gly	Leu Lys Asp Arg Lys	Arg Pro Ser
	1325	1330	1335
55			

	Glu Leu	Arg Arg	Ile Ala	Ser	Gln Val	Lys Tyr	Ala	Gly Ser	Gln
	1340		1345		1350				
5	Val Ala	Ser Thr	Ser Glu	Val	Leu Lys	Tyr Thr	Leu	Phe Gln	Ile
	1355		1360		1365				
	Phe Ser	Lys Ile	Asp Arg	Pro	Glu Ala	Ser Arg	Ile	Ala Leu	Leu
	1370		1375		1380				
10	Leu Met	Ala Ser	Gln Glu	Pro	Gln Arg	Met Ser	Arg	Asn Phe	Val
	1385		1390		1395				
	Arg Tyr	Val Gln	Gly Leu	Lys	Lys Lys	Lys Val	Ile	Val Ile	Pro
15	1400		1405		1410				
	Val Gly	Ile Gly	Pro His	Ala	Asn Leu	Lys Gln	Ile	Arg Leu	Ile
	1415		1420		1425				
	Glu Lys	Gln Ala	Pro Glu	Asn	Lys Ala	Phe Val	Leu	Ser Ser	Val
20	1430		1435		1440				
	Asp Glu	Leu Glu	Gln Gln	Arg	Asp Glu	Ile Val	Ser	Tyr Leu	Cys
	1445		1450		1455				
25	Asp Leu	Ala Pro	Glu Ala	Pro	Pro Pro	Thr Leu	Pro	Pro Asp	Met
	1460		1465		1470				
	Ala Gln	Val Thr	Val Gly	Pro	Gly Leu	Leu Gly	Val	Ser Thr	Leu
30	1475		1480		1485				
	Gly Pro	Lys Arg	Asn Ser	Met	Val Leu	Asp Val	Ala	Phe Val	Leu
	1490		1495		1500				
	Glu Gly	Ser Asp	Lys Ile	Gly	Glu Ala	Asp Phe	Asn	Arg Ser	Lys
35	1505		1510		1515				
	Glu Phe	Met Glu	Glu Val	Ile	Gln Arg	Met Asp	Val	Gly Gln	Asp
	1520		1525		1530				
40	Ser Ile	His Val	Thr Val	Leu	Gln Tyr	Ser Tyr	Met	Val Thr	Val
	1535		1540		1545				
	Glu Tyr	Pro Phe	Ser Glu	Ala	Gln Ser	Lys Gly	Asp	Ile Leu	Gln
45	1550		1555		1560				
	Arg Val	Arg Glu	Ile Arg	Tyr	Gln Gly	Gly Asn	Arg	Thr Asn	Thr
	1565		1570		1575				
	Gly Leu	Ala Leu	Arg Tyr	Leu	Ser Asp	His Ser	Phe	Leu Val	Ser
50	1580		1585		1590				
	Gln Gly	Asp Arg	Glu Gln	Ala	Pro Asn	Leu Val	Tyr	Met Val	Thr
	1595		1600		1605				
55									

	Gly Asn	Pro Ala	Ser Asp	Glu Ile	Lys Arg	Leu Pro	Gly Asp	Ile
	1610		1615		1620			
5	Gln Val	Val Pro	Ile Gly	Val Gly	Pro Asn	Ala Asn	Val Gln	Glu
	1625		1630		1635			
	Leu Glu	Arg Ile	Gly Trp	Pro Asn	Ala Pro	Ile Leu	Ile Gln	Asp
	1640		1645		1650			
10	Phe Glu	Thr Leu	Pro Arg	Glu Ala	Pro Asp	Leu Val	Leu Gln	Arg
	1655		1660		1665			
	Cys Cys	Ser Gly	Glu Gly	Leu Gln	Ile Pro	Thr Leu	Ser Pro	Ala
15	1670		1675		1680			
	Pro Asp	Cys Ser	Gln Pro	Leu Asp	Val Ile	Leu Leu	Leu Asp	Gly
	1685		1690		1695			
20	Ser Ser	Ser Phe	Pro Ala	Ser Tyr	Phe Asp	Glu Met	Lys Ser	Phe
	1700		1705		1710			
	Ala Lys	Ala Phe	Ile Ser	Lys Ala	Asn Ile	Gly Pro	Arg Leu	Thr
	1715		1720		1725			
25	Gln Val	Ser Val	Leu Gln	Tyr Gly	Ser Ile	Thr Thr	Ile Asp	Val
	1730		1735		1740			
	Pro Trp	Asn Val	Val Pro	Glu Lys	Ala His	Leu Leu	Ser Leu	Val
30	1745		1750		1755			
	Asp Val	Met Gln	Arg Glu	Gly Gly	Pro Ser	Gln Ile	Gly Asp	Ala
	1760		1765		1770			
35	Leu Gly	Phe Ala	Val Arg	Tyr Leu	Thr Ser	Glu Met	His Gly	Ala
	1775		1780		1785			
	Arg Pro	Gly Ala	Ser Lys	Ala Val	Val Ile	Leu Val	Thr Asp	Val
	1790		1795		1800			
40	Ser Val	Asp Ser	Val Asp	Ala Ala	Ala Asp	Ala Ala	Arg Ser	Asn
	1805		1810		1815			
	Arg Val	Thr Val	Phe Pro	Ile Gly	Ile Gly	Asp Arg	Tyr Asp	Ala
45	1820		1825		1830			
	Ala Gln	Leu Arg	Ile Leu	Ala Gly	Pro Ala	Gly Asp	Ser Asn	Val
	1835		1840		1845			
50	Val Lys	Leu Gln	Arg Ile	Glu Asp	Leu Pro	Thr Met	Val Thr	Leu
	1850		1855		1860			
	Gly Asn	Ser Phe	Leu His	Lys Leu	Cys Ser	Gly Phe	Val Arg	Ile
55	1865		1870		1875			

	Cys Met	Asp Glu	Asp Gly	Asn Glu	Lys Arg	Pro Gly	Asp Val	Trp
	1880		1885		1890			
5	Thr Leu	Pro Asp	Gln Cys	His Thr	Val Thr	Cys Gln	Pro Asp	Gly
	1895		1900		1905			
	Gln Thr	Leu Leu	Lys Ser	His Arg	Val Asn	Cys Asp	Arg Gly	Leu
	1910		1915		1920			
10	Arg Pro	Ser Cys	Pro Asn	Ser Gln	Ser Pro	Val Lys	Val Glu	Glu
	1925		1930		1935			
	Thr Cys	Gly Cys	Arg Trp	Thr Cys	Pro Cys	Val Cys	Thr Gly	Ser
15	1940		1945		1950			
	Ser Thr	Arg His	Ile Val	Thr Phe	Asp Gly	Gln Asn	Phe Lys	Leu
	1955		1960		1965			
	Thr Gly	Ser Cys	Ser Tyr	Val Leu	Phe Gln	Asn Lys	Glu Gln	Asp
20	1970		1975		1980			
	Leu Glu	Val Ile	Leu His	Asn Gly	Ala Cys	Ser Pro	Gly Ala	Arg
	1985		1990		1995			
25	Gln Gly	Cys Met	Lys Ser	Ile Glu	Val Lys	His Ser	Ala Leu	Ser
	2000		2005		2010			
	Val Glu	Xaa His	Ser Asp	Met Glu	Val Thr	Val Asn	Gly Arg	Leu
30	2015		2020		2025			
	Val Ser	Val Pro	Tyr Val	Gly Gly	Asn Met	Glu Val	Asn Val	Tyr
	2030		2035		2040			
	Gly Ala	Ile Met	His Glu	Val Arg	Phe Asn	His Leu	Gly His	Ile
35	2045		2050		2055			
	Phe Thr	Phe Thr	Pro Gln	Asn Asn	Glu Phe	Gln Leu	Gln Leu	Ser
	2060		2065		2070			
40	Pro Lys	Thr Phe	Ala Ser	Lys Thr	Tyr Gly	Leu Cys	Gly Ile	Cys
	2075		2080		2085			
	Asp Glu	Asn Gly	Ala Asn	Asp Phe	Met Leu	Arg Asp	Gly Thr	Val
45	2090		2095		2100			
	Thr Thr	Asp Trp	Lys Thr	Leu Val	Gln Glu	Trp Thr	Val Gln	Arg
	2105		2110		2115			
	Pro Gly	Gln Thr	Cys Gln	Pro Ile	Leu Glu	Glu Gln	Cys Leu	Val
50	2120		2125		2130			
	Pro Asp	Ser Ser	His Cys	Gln Val	Leu Leu	Leu Pro	Leu Phe	Ala
	2135		2140		2145			
55								

Glu Cys His Lys Val Leu Ala Pro Ala Thr Phe Tyr Ala Ile Cys
 2150 2155 2160

 Gln Gln Asp Ser Cys His Gln Glu Gln Val Cys Glu Val Ile Ala
 5 2165 2170 2175

 Ser Tyr Ala His Leu Cys Arg Thr Asn Gly Val Cys Val Asp Trp
 2180 2185 2190

 10 Arg Thr Pro Asp Phe Cys Ala Met Ser Cys Pro Pro Ser Leu Val
 2195 2200 2205

 Tyr Asn His Cys Glu His Gly Cys Pro Arg His Cys Asp Gly Asn
 15 2210 2215 2220

 Val Ser Ser Cys Gly Asp His Pro Ser Glu Gly Cys Phe Cys Pro
 2225 2230 2235

 Pro Asp Lys Val Met Leu Glu Gly Ser Cys Val Pro Glu Glu Ala
 20 2240 2245 2250

 Cys Thr Gln Cys Ile Gly Glu Asp Gly Val Gln His Gln Phe Leu
 2255 2260 2265

 25 Glu Ala Trp Val Pro Asp His Gln Pro Cys Gln Ile Cys Thr Cys
 2270 2275 2280

 Leu Ser Gly Arg Lys Val Asn Cys Thr Thr Gln Pro Cys Pro Thr
 2285 2290 2295

 30 Ala Lys Ala Pro Thr Cys Gly Leu Cys Glu Val Ala Arg Leu Arg
 2300 2305 2310

 Gln Asn Ala Asp Gln Cys Cys Pro Glu Tyr Glu Cys Val Cys Asp
 35 2315 2320 2325

 Pro Val Ser Cys Asp Leu Pro Pro Val Pro His Cys Glu Arg Gly
 2330 2335 2340

 40 Leu Gln Pro Thr Leu Thr Asn Pro Gly Glu Cys Arg Pro Asn Phe
 2345 2350 2355

 Thr Cys Ala Cys Arg Lys Glu Glu Cys Lys Arg Val Ser Pro Pro
 2360 2365 2370

 45 Ser Cys Pro Pro His Arg Leu Pro Thr Leu Arg Lys Thr Gln Cys
 2375 2380 2385

 Cys Asp Glu Tyr Glu Cys Ala Cys Asn Cys Val Asn Ser Thr Val
 50 2390 2395 2400

 Ser Cys Pro Leu Gly Tyr Leu Ala Ser Thr Ala Thr Asn Asp Cys
 2405 2410 2415

55

	Gly Cys Thr Thr Thr Thr Cys Leu Pro Asp Lys Val Cys Val His	
	2420 2425 2430	
5	Arg Ser Thr Ile Tyr Pro Val Gly Gln Phe Trp Glu Glu Gly Cys	
	2435 2440 2445	
	Asp Val Cys Thr Cys Thr Asp Met Glu Asp Ala Val Met Gly Leu	
	2450 2455 2460	
10	Arg Val Ala Gln Cys Ser Gln Lys Pro Cys Glu Asp Ser Cys Arg	
	2465 2470 2475	
	Ser Gly Phe Thr Tyr Val Leu His Glu Gly Glu Cys Cys Gly Arg	
15	2480 2485 2490	
	Cys Leu Pro Ser Ala Cys Glu Val Val Thr Gly Ser Pro Arg Gly	
	2495 2500 2505	
20	Asp Ser Gln Ser Ser Trp Lys Ser Val Gly Ser Gln Trp Ala Ser	
	2510 2515 2520	
	Pro Glu Asn Pro Cys Leu Ile Asn Glu Cys Val Arg Val Lys Glu	
	2525 2530 2535	
25	Glu Val Phe Ile Gln Gln Arg Asn Val Ser Cys Pro Gln Leu Glu	
	2540 2545 2550	
	Val Pro Val Cys Pro Ser Gly Phe Gln Leu Ser Cys Lys Thr Ser	
30	2555 2560 2565	
	Ala Cys Cys Pro Ser Cys Arg Cys Glu Arg Met Glu Ala Cys Met	
	2570 2575 2580	
35	Leu Asn Gly Thr Val Ile Gly Pro Gly Lys Thr Val Met Ile Asp	
	2585 2590 2595	
	Val Cys Thr Thr Cys Arg Cys Met Val Gln Val Gly Val Ile Ser	
	2600 2605 2610	
40	Gly Phe Lys Leu Glu Cys Arg Lys Thr Thr Cys Asn Pro Cys Pro	
	2615 2620 2625	
	Leu Gly Tyr Lys Glu Glu Asn Asn Thr Gly Glu Cys Cys Gly Arg	
45	2630 2635 2640	
	Cys Leu Pro Thr Ala Cys Thr Ile Gln Leu Arg Gly Gly Gln Ile	
	2645 2650 2655	
50	Met Thr Leu Lys Arg Asp Glu Thr Leu Gln Asp Gly Cys Asp Thr	
	2660 2665 2670	
	His Phe Cys Lys Val Asn Glu Arg Gly Glu Tyr Phe Trp Glu Lys	
	2675 2680 2685	

55

Arg Val Thr Gly Cys Pro Pro Phe Asp Glu His Lys Cys Leu Ala
 2690 2695 2700
 Glu Gly Gly Lys Ile Met Lys Ile Pro Gly Thr Cys Cys Asp Thr
 5 2705 2710 2715
 Cys Glu Glu Pro Glu Cys Asn Asp Ile Thr Ala Arg Leu Gln Tyr
 2720 2725 2730
 10 Val Lys Val Gly Ser Cys Lys Ser Glu Val Glu Val Asp Ile His
 2735 2740 2745
 Tyr Cys Gln Gly Lys Cys Ala Ser Lys Ala Met Tyr Ser Ile Asp
 2750 2755 2760
 15 Ile Asn Asp Val Gln Asp Gln Cys Ser Cys Cys Ser Pro Thr Arg
 2765 2770 2775
 Thr Glu Pro Met Gln Val Ala Leu His Cys Thr Asn Gly Ser Val
 20 2780 2785 2790
 Val Tyr His Glu Val Leu Asn Ala Met Glu Cys Lys Cys Ser Pro
 2795 2800 2805
 25 Arg Lys Cys Ser Lys
 2810
 <210> 22
 <211> 45
 30 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> pSYN ФВ059А
 35 <400> 22
 Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr
 1 5 10 15
 40 Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn
 20 25 30
 Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Asp Lys Thr His
 45 35 40 45
 <210> 23
 <211> 54
 <212> ПРТ
 50 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> pSYN ФВ073
 55 <400> 23

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

5 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gly Ser
35 40 45

10 Gly Gly Asp Lys Thr His
50

<210> 24
15 <211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
20 <223> Родини Мотивів AD XTEN

<400> 24

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser
25 1 5 10

<210> 25
<211> 12
<212> ПРТ
30 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Родини Мотивів AD XTEN

35 <400> 25

Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser
1 5 10

40 <210> 26
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

45 <220>
<223> Родини Мотивів AD XTEN

<400> 26

50 Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
1 5 10

<210> 27
<211> 12
55 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> Родини Мотивів AD XTEN

5 <400> 27

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser
1 5 10

10 <210> 28
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> Родини Мотивів AE, AM XTEN

<400> 28

20 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
1 5 10

<210> 29

25 <211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>

30 <223> Родини Мотивів XTENAE, AM, AQ

<400> 29

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
1 5 10

35 <210> 30
<211> 12
<212> ПРТ

40 <213> Штучна Послідовність

<220>

<223> Родини Мотивів XTEN AE, AM, AQ

45 <400> 30

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
1 5 10

50 <210> 31
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

55 <220>

<223> Родини Мотивів XTEN AE, AM, AQ

<400> 31

5 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
1 5 10

<210> 32
<211> 12
10 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Родини Мотивів XTEN AF, AM

15 <400> 32

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
1 5 10

20 <210> 33
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

25 <220>
<223> Родини Мотивів XTEN AF, AM

<400> 33

30 Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
1 5 10

<210> 34
35 <211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
40 <223> AF, AM

<400> 34

Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
45 1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> ПРТ
50 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Родини Мотивів XTEN AF, AM

55 <400> 35

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro
1 5 10

5 <210> 36
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

10 <220>
<223> Родини Мотивів XTEN AG, AM

<400> 36

15 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
1 5 10

<210> 37
<211> 12
20 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Родини Мотивів XTEN AG, AM

25 <400> 37

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
1 5 10

30 <210> 38
<211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

35 <220>
<223> Родини Мотивів XTEN AG, AM

<400> 38

40 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
1 5 10

<210> 39
45 <211> 12
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
50 <223> Родини Мотивів XTEN AG, AM

<400> 39

Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
55 1 5 10

<210> 40
 <211> 12
 <212> ПРТ
 5 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN AQ

 10 <400> 40

 Gly Glu Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Ser Glu
 1 5 10

 15 <210> 41
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 20 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN AQ

 <400> 41

 25 Gly Thr Gly Glu Pro Ser Ser Thr Pro Ala Ser Glu
 1 5 10

 <210> 42
 <211> 12
 30 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN AQ
 35
 <400> 42

 Gly Ser Gly Pro Ser Thr Glu Ser Ala Pro Thr Glu
 1 5 10
 40
 <210> 43
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 45
 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN AQ

 <400> 43
 50
 Gly Ser Glu Thr Pro Ser Gly Pro Ser Glu Thr Ala
 1 5 10

 <210> 44
 55 <211> 12

<212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 5 <223> Родини Мотивів XTEN AQ

 <400> 44

 Gly Pro Ser Glu Thr Ser Thr Ser Glu Pro Gly Ala
 10 1 5 10

 <210> 45
 <211> 12
 <212> ПРТ
 15 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN AQ

 20 <400> 45

 Gly Ser Pro Ser Glu Pro Thr Glu Gly Thr Ser Ala
 1 5 10

 25 <210> 46
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 30 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN BC

 <400> 46

 35 Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro
 1 5 10

 <210> 47
 <211> 12
 40 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN BC
 45
 <400> 47

 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser
 1 5 10
 50
 <210> 48
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 55

<220>
 <223> Родини Мотивів XTEN BC

 <400> 48
 5 Gly Thr Ser Glu Pro Ser Thr Ser Glu Pro Gly Ala
 1 5 10

 <210> 49
 10 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 15 <223> Родини Мотивів XTEN BC

 <400> 49

 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala
 20 1 5 10

 <210> 50
 <211> 12
 <212> ПРТ
 25 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN BD

 30 <400> 50

 Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala
 1 5 10

 35 <210> 51
 <211> 12
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 40 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN BD

 <400> 51

 45 Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala
 1 5 10

 <210> 52
 <211> 12
 50 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Родини Мотивів XTEN BD
 55

<400> 52

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala
1 5 10

5

<210> 53

<211> 12

<212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

10

<220>

<223> Родини Мотивів XTEN BD

<400> 53

15

Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser
1 5 10

<210> 54

20

<211> 288

<212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

25

<223> XTEN AE288_2

<400> 54

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
1 5 10 15

30

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
20 25 30

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
35 40 45

35

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
50 55 60

40

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
65 70 75 80

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
85 90 95

45

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
100 105 110

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

50

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
130 135 140

55

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 145 150 155 160
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 5 165 170 175
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 180 185 190
 10 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 210 215 220
 15 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 225 230 235 240
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 20 245 250 255
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270
 25 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 275 280 285
 <210> 55
 <211> 143
 30 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> XTEN AE144_2A
 35 <400> 55
 Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser
 1 5 10 15
 40 Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
 20 25 30
 Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr
 45 35 40 45
 Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro
 50 55 60
 50 Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
 65 70 75 80
 Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr
 85 90 95
 55

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro
100 105 110

Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
5 115 120 125

Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

10 <210> 56
<211> 144
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> XTEN AE144_3B

<400> 56

20 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser
1 5 10 15

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
20 25 30

25 Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
35 40 45

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
30 50 55 60

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
65 70 75 80

35 Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
85 90 95

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
100 105 110

40 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
115 120 125

Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
45 130 135 140

<210> 57
<211> 144
<212> ПРТ
50 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> XTEN AE144_4A

55 <400> 57

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
1 5 10 15

5 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
20 25 30

Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
35 40 45

10 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
50 55 60

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
15 65 70 75 80

Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
85 90 95

20 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly
100 105 110

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
115 120 125

25 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
130 135 140

<210> 58
30 <211> 144
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
35 <223> XTEN AE144_5A

<400> 58

40 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
1 5 10 15

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
20 25 30

45 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
35 40 45

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
50 55 60

50 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
65 70 75 80

Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
55 85 90 95

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
100 105 110

5 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
115 120 125

Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
130 135 140

10 <210> 59
<211> 144
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> XTEN AE144_6B

20 <400> 59

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser
1 5 10 15

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
25 20 25 30

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
35 40 45

30 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala
50 55 60

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
65 70 75 80

35 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
85 90 95

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala
40 100 105 110

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
115 120 125

45 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
130 135 140

<210> 60
<211> 144
50 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
<223> XTEN AG144_A

55

<400> 60

Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
1 5 10 15

5

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
20 25 30

Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
35 40 45

10

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
50 55 60

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
65 70 75 80

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
85 90 95

20

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
115 120 125

25

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

<210> 61

<211> 144

<212> ППТ

<213> Штучна Послідовність

30

<220>

<223> XTEN AG144_B

35

<400> 61

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
1 5 10 15

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
20 25 30

45

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
35 40 45

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
50 55 60

50

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
65 70 75 80

Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro

55

85 90 95

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro
100 105 110

5 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
115 120 125

10 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

<210> 62
<211> 144
<212> ПРТ
15 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> XTEN AG144_C

20 <400> 62

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro
1 5 10 15

25 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
35 40 45

30 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
35 65 70 75 80

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
85 90 95

40 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr
100 105 110

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
115 120 125

45 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

<210> 63
50 <211> 144
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
55 <223> AG144_F

<400> 63

5 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro
1 5 10 15

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
20 25 30

10 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
35 40 45

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
50 55 60

15 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
65 70 75 80

Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
20 85 90 95

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
100 105 110

25 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
115 120 125

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

30 <210> 64
<211> 19
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

35 <220>
<223> Сигнальний Пептид FVIII

<400> 64

40 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

Cys Phe Ser

45 <210> 65
<211> 4492
<212> ПРТ

50 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Зрілий Фактор VIII

55 <400> 65

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

5 Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro
20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45

10 Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
15 65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
85 90 95

20 Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
100 105 110

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

25 Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn
130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser
30 145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
165 170 175

35 Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
180 185 190

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
195 200 205

40 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
210 215 220

Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
45 225 230 235 240

Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
245 250 255

50 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
260 265 270

Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
275 280 285

55

Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
290 295 300

Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
5 305 310 315 320

Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
325 330 335

10 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
340 345 350

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
355 360 365

15 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
20 385 390 395 400

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415

25 Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

30 Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
35 465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

40 His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

45 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
50 545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

55 Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln

	580	585	590
	Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe		
	595	600	605
5	Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser		
	610	615	620
	Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu		
10	625	630	635 640
	Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr		
	645	650	655
15	Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro		
	660	665	670
	Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp		
	675	680	685
20	Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala		
	690	695	700
	Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu		
25	705	710	715 720
	Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala		
	725	730	735
30	Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Arg		
	740	745	750
	Gln Lys Gln Phe Asn Ala Thr Thr Ile Pro Glu Asn Asp Ile Glu Lys		
	755	760	765
35	Thr Asp Pro Trp Phe Ala His Arg Thr Pro Met Pro Lys Ile Gln Asn		
	770	775	780
	Val Ser Ser Ser Asp Leu Leu Met Leu Leu Arg Gln Ser Pro Thr Pro		
40	785	790	795 800
	His Gly Leu Ser Leu Ser Asp Leu Gln Glu Ala Lys Tyr Glu Thr Phe		
	805	810	815
45	Ser Asp Asp Pro Ser Pro Gly Ala Ile Asp Ser Asn Asn Ser Leu Ser		
	820	825	830
	Glu Met Thr His Phe Arg Pro Gln Leu His His Ser Gly Asp Met Val		
	835	840	845
50	Phe Thr Pro Glu Ser Gly Leu Gln Leu Arg Leu Asn Glu Lys Leu Gly		
	850	855	860
	Thr Thr Ala Ala Thr Glu Leu Lys Lys Leu Asp Phe Lys Val Ser Ser		
55	865	870	875 880

Thr Ser Asn Asn Leu Ile Ser Thr Ile Pro Ser Asp Asn Leu Ala Ala
885 890 895

5 Gly Thr Asp Asn Thr Ser Ser Leu Gly Pro Pro Ser Met Pro Val His
900 905 910

Tyr Asp Ser Gln Leu Asp Thr Thr Leu Phe Gly Lys Lys Ser Ser Pro
915 920 925

10 Leu Thr Glu Ser Gly Gly Pro Leu Ser Leu Ser Glu Glu Asn Asn Asp
930 935 940

Ser Lys Leu Leu Glu Ser Gly Leu Met Asn Ser Gln Glu Ser Ser Trp
15 945 950 955 960

Gly Lys Asn Val Ser Ser Thr Glu Ser Gly Arg Leu Phe Lys Gly Lys
965 970 975

20 Arg Ala His Gly Pro Ala Leu Leu Thr Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys
980 985 990

Val Ser Ile Ser Leu Leu Lys Thr Asn Lys Thr Ser Asn Asn Ser Ala
995 1000 1005

25 Thr Asn Arg Lys Thr His Ile Asp Gly Pro Ser Leu Leu Ile Glu
1010 1015 1020

Asn Ser Pro Ser Val Trp Gln Asn Ile Leu Glu Ser Asp Thr Glu
30 1025 1030 1035

Phe Lys Lys Val Thr Pro Leu Ile His Asp Arg Met Leu Met Asp
1040 1045 1050

35 Lys Asn Ala Thr Ala Leu Arg Leu Asn His Met Ser Asn Lys Thr
1055 1060 1065

Thr Ser Ser Lys Asn Met Glu Met Val Gln Gln Lys Lys Glu Gly
1070 1075 1080

40 Pro Ile Pro Pro Asp Ala Gln Asn Pro Asp Met Ser Phe Phe Lys
1085 1090 1095

Met Leu Phe Leu Pro Glu Ser Ala Arg Trp Ile Gln Arg Thr His
45 1100 1105 1110

Gly Lys Asn Ser Leu Asn Ser Gly Gln Gly Pro Ser Pro Lys Gln
1115 1120 1125

50 Leu Val Ser Leu Gly Pro Glu Lys Ser Val Glu Gly Gln Asn Phe
1130 1135 1140

Leu Ser Glu Lys Asn Lys Val Val Val Gly Lys Gly Glu Phe Thr
1145 1150 1155

55

	Lys Asp	Val Gly	Leu Lys	Glu Met	Val Phe	Pro Ser	Ser Arg	Asn
	1160		1165		1170			
5	Leu Phe	Leu Thr	Asn Leu	Asp Asn	Leu His	Glu Asn	Asn Thr	His
	1175		1180		1185			
	Asn Gln	Glu Lys	Lys Ile	Gln Glu	Glu Ile	Glu Lys	Lys Glu	Thr
	1190		1195		1200			
10	Leu Ile	Gln Glu	Asn Val	Val Leu	Pro Gln	Ile His	Thr Val	Thr
	1205		1210		1215			
	Gly Thr	Lys Asn	Phe Met	Lys Asn	Leu Phe	Leu Leu	Ser Thr	Arg
15	1220		1225		1230			
	Gln Asn	Val Glu	Gly Ser	Tyr Asp	Gly Ala	Tyr Ala	Pro Val	Leu
	1235		1240		1245			
	Gln Asp	Phe Arg	Ser Leu	Asn Asp	Ser Thr	Asn Arg	Thr Lys	Lys
20	1250		1255		1260			
	His Thr	Ala His	Phe Ser	Lys Lys	Gly Glu	Glu Glu	Asn Leu	Glu
	1265		1270		1275			
25	Gly Leu	Gly Asn	Gln Thr	Lys Gln	Ile Val	Glu Lys	Tyr Ala	Cys
	1280		1285		1290			
	Thr Thr	Arg Ile	Ser Pro	Asn Thr	Ser Gln	Gln Asn	Phe Val	Thr
30	1295		1300		1305			
	Gln Arg	Ser Lys	Arg Ala	Leu Lys	Gln Phe	Arg Leu	Pro Leu	Glu
	1310		1315		1320			
	Glu Thr	Glu Leu	Glu Lys	Arg Ile	Ile Val	Asp Asp	Thr Ser	Thr
35	1325		1330		1335			
	Gln Trp	Ser Lys	Asn Met	Lys His	Leu Thr	Pro Ser	Thr Leu	Thr
	1340		1345		1350			
40	Gln Ile	Asp Tyr	Asn Glu	Lys Glu	Lys Gly	Ala Ile	Thr Gln	Ser
	1355		1360		1365			
	Pro Leu	Ser Asp	Cys Leu	Thr Arg	Ser His	Ser Ile	Pro Gln	Ala
45	1370		1375		1380			
	Asn Arg	Ser Pro	Leu Pro	Ile Ala	Lys Val	Ser Ser	Phe Pro	Ser
	1385		1390		1395			
	Ile Arg	Pro Ile	Tyr Leu	Thr Arg	Val Leu	Phe Gln	Asp Asn	Ser
50	1400		1405		1410			
	Ser His	Leu Pro	Ala Ala	Ser Tyr	Arg Lys	Lys Asp	Ser Gly	Val
	1415		1420		1425			
55	Gln Glu	Ser Ser	His Phe	Leu Gln	Gly Ala	Lys Lys	Asn Asn	Leu

	1430	1435	1440
	Ser Leu	Ala Ile Leu Thr Leu	Glu Met Thr Gly Asp Gln Arg Glu
	1445	1450	1455
5	Val Gly	Ser Leu Gly Thr Ser	Ala Thr Asn Ser Val Thr Tyr Lys
	1460	1465	1470
	Lys Val	Glu Asn Thr Val Leu	Pro Lys Pro Asp Leu Pro Lys Thr
10	1475	1480	1485
	Ser Gly	Lys Val Glu Leu Leu	Pro Lys Val His Ile Tyr Gln Lys
	1490	1495	1500
15	Asp Leu	Phe Pro Thr Glu Thr	Ser Asn Gly Ser Pro Gly His Leu
	1505	1510	1515
	Asp Leu	Val Glu Gly Ser Leu	Leu Gln Gly Thr Glu Gly Ala Ile
	1520	1525	1530
20	Lys Trp	Asn Glu Ala Asn Arg	Pro Gly Lys Val Pro Phe Leu Arg
	1535	1540	1545
	Val Ala	Thr Glu Ser Ser Ala	Lys Thr Pro Ser Lys Leu Leu Asp
25	1550	1555	1560
	Pro Leu	Ala Trp Asp Asn His	Tyr Gly Thr Gln Ile Pro Lys Glu
	1565	1570	1575
30	Glu Trp	Lys Ser Gln Glu Lys	Ser Pro Glu Lys Thr Ala Phe Lys
	1580	1585	1590
	Lys Lys	Asp Thr Ile Leu Ser	Leu Asn Ala Cys Glu Ser Asn His
	1595	1600	1605
35	Ala Ile	Ala Ala Ile Asn Glu	Gly Gln Asn Lys Pro Glu Ile Glu
	1610	1615	1620
	Val Thr	Trp Ala Lys Gln Gly	Arg Thr Glu Arg Leu Cys Ser Gln
40	1625	1630	1635
	Asn Pro	Pro Val Leu Lys Arg	His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr
	1640	1645	1650
45	Thr Leu	Gln Ser Asp Gln Glu	Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile
	1655	1660	1665
	Ser Val	Glu Met Lys Lys Glu	Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp
	1670	1675	1680
50	Glu Asn	Gln Ser Pro Arg Ser	Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr
	1685	1690	1695
	Phe Ile	Ala Ala Val Glu Arg	Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser
55	1700	1705	1710

	Ser Pro	His Val	Leu Arg	Asn Arg	Ala Gln	Ser Gly	Ser Val	Pro
	1715		1720		1725			
5	Gln Phe	Lys Lys	Val Val	Phe Gln	Glu Phe	Thr Asp	Gly Ser	Phe
	1730		1735		1740			
	Thr Gln	Pro Leu	Tyr Arg	Gly Glu	Leu Asn	Glu His	Leu Gly	Leu
	1745		1750		1755			
10	Leu Gly	Pro Tyr	Ile Arg	Ala Glu	Val Glu	Asp Asn	Ile Met	Val
	1760		1765		1770			
	Thr Phe	Arg Asn	Gln Ala	Ser Arg	Pro Tyr	Ser Phe	Tyr Ser	Ser
15	1775		1780		1785			
	Leu Ile	Ser Tyr	Glu Glu	Asp Gln	Arg Gln	Gly Ala	Glu Pro	Arg
	1790		1795		1800			
20	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr Tyr	Phe Trp	Lys
	1805		1810		1815			
	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu Phe	Asp Cys	Lys
	1820		1825		1830			
25	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu Lys	Asp Val	His
	1835		1840		1845			
	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His Thr	Asn Thr	Leu
30	1850		1855		1860			
	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln Glu	Phe Ala	Leu
	1865		1870		1875			
35	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp Tyr	Phe Thr	Glu
	1880		1885		1890			
	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg Ala	Pro Cys	Asn Ile	Gln Met	Glu
	1895		1900		1905			
40	Asp Pro	Thr Phe	Lys Glu	Asn Tyr	Arg Phe	His Ala	Ile Asn	Gly
	1910		1915		1920			
	Tyr Ile	Met Asp	Thr Leu	Pro Gly	Leu Val	Met Ala	Gln Asp	Gln
45	1925		1930		1935			
	Arg Ile	Arg Trp	Tyr Leu	Leu Ser	Met Gly	Ser Asn	Glu Asn	Ile
	1940		1945		1950			
50	His Ser	Ile His	Phe Ser	Gly His	Val Phe	Thr Val	Arg Lys	Lys
	1955		1960		1965			
	Glu Glu	Tyr Lys	Met Ala	Leu Tyr	Asn Leu	Tyr Pro	Gly Val	Phe
	1970		1975		1980			
55								

	Glu Thr	Val Glu	Met Leu	Pro Ser	Lys Ala	Gly Ile	Trp Arg	Val
	1985		1990		1995			
5	Glu Cys	Leu Ile	Gly Glu	His Leu	His Ala	Gly Met	Ser Thr	Leu
	2000		2005		2010			
	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys Cys	Gln Thr	Pro Leu	Gly Met	Ala
	2015		2020		2025			
10	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala Ser	Gly Gln	Tyr
	2030		2035		2040			
	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His Tyr	Ser Gly	Ser
15	2045		2050		2055			
	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys Glu	Pro Phe	Ser Trp	Ile Lys	Val
	2060		2065		2070			
	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile Ile	His Gly	Ile Lys	Thr Gln	Gly
20	2075		2080		2085			
	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser Leu	Tyr Ile	Ser Gln	Phe Ile	Ile
	2090		2095		2100			
25	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp Gln	Thr Tyr	Arg Gly	Asn
	2105		2110		2115			
	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe Gly	Asn Val	Asp Ser	Ser
30	2120		2125		2130			
	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro Pro	Ile Ile	Ala Arg	Tyr
	2135		2140		2145			
	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser Ile	Arg Ser	Ala Thr	Arg
35	2150		2155		2160			
	Arg Tyr	Tyr Leu	Gly Ala	Val Glu	Leu Ser	Trp Asp	Tyr Met	Gln
	2165		2170		2175			
40	Ser Asp	Leu Gly	Glu Leu	Pro Val	Asp Ala	Arg Phe	Pro Pro	Arg
	2180		2185		2190			
	Val Pro	Lys Ser	Phe Pro	Phe Asn	Thr Ser	Val Val	Tyr Lys	Lys
45	2195		2200		2205			
	Thr Leu	Phe Val	Glu Phe	Thr Asp	His Leu	Phe Asn	Ile Ala	Lys
	2210		2215		2220			
	Pro Arg	Pro Pro	Trp Met	Gly Leu	Leu Gly	Pro Thr	Ile Gln	Ala
50	2225		2230		2235			
	Glu Val	Tyr Asp	Thr Val	Val Ile	Thr Leu	Lys Asn	Met Ala	Ser
	2240		2245		2250			
55	His Pro	Val Ser	Leu His	Ala Val	Gly Val	Ser Tyr	Trp Lys	Ala

	2255	2260	2265
	Ser Glu Gly Ala Glu Tyr Asp	Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys	
	2270	2275	2280
5	Glu Asp Asp Lys Val Phe Pro	Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp	
	2285	2290	2295
	Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly	Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys	
10	2300	2305	2310
	Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser	His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu	
	2315	2320	2325
15	Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala	Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser	
	2330	2335	2340
	Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln	Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu	
	2345	2350	2355
20	Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly	Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys	
	2360	2365	2370
	Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg	Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp	
25	2375	2380	2385
	Pro Lys Met His Thr Val Asn	Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro	
	2390	2395	2400
30	Gly Leu Ile Gly Cys His Arg	Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile	
	2405	2410	2415
	Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu	Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly	
	2420	2425	2430
35	His Thr Phe Leu Val Arg Asn	His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile	
	2435	2440	2445
	Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr	Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu	
40	2450	2455	2460
	Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys	His Ile Ser Ser His Gln His Asp	
	2465	2470	2475
45	Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys	Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro	
	2480	2485	2490
	Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn	Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp	
	2495	2500	2505
50	Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met	Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp	
	2510	2515	2520
	Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln	Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His	
55	2525	2530	2535

	Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp	
	2540	2545 2550
5	Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys	
	2555	2560 2565
	Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr	
	2570	2575 2580
10	Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr	
	2585	2590 2595
	Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu	
15	2600	2605 2610
	Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln	
	2615	2620 2625
20	Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val	
	2630	2635 2640
	Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu	
	2645	2650 2655
25	Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp	
	2660	2665 2670
	Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys	
30	2675	2680 2685
	Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu	
	2690	2695 2700
35	Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser	
	2705	2710 2715
	Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val	
	2720	2725 2730
40	Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr	
	2735	2740 2745
	Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu	
45	2750	2755 2760
	Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn	
	2765	2770 2775
50	Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu	
	2780	2785 2790
	Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe	
	2795	2800 2805

55

	Leu Ser	Val Phe Phe Ser Gly	Tyr Thr Phe Lys His	Lys Met Val
	2810	2815	2820	
5	Tyr Glu	Asp Thr Leu Thr Leu	Phe Pro Phe Ser Gly	Glu Thr Val
	2825	2830	2835	
	Phe Met	Ser Met Glu Asn Pro	Gly Leu Trp Ile Leu	Gly Cys His
	2840	2845	2850	
10	Asn Ser	Asp Phe Arg Asn Arg	Gly Met Thr Ala Leu	Leu Lys Val
	2855	2860	2865	
	Ser Ser	Cys Asp Lys Asn Thr	Gly Asp Tyr Tyr Glu	Asp Ser Tyr
	2870	2875	2880	
15	Glu Asp	Ile Ser Ala Tyr Leu	Leu Ser Lys Asn Asn	Ala Ile Glu
	2885	2890	2895	
	Pro Arg	Ser Phe Ser Gln Asn	Ser Arg His Pro Ser	Thr Arg Gln
20	2900	2905	2910	
	Lys Gln	Phe Asn Ala Thr Thr	Ile Pro Glu Asn Asp	Ile Glu Lys
	2915	2920	2925	
25	Thr Asp	Pro Trp Phe Ala His	Arg Thr Pro Met Pro	Lys Ile Gln
	2930	2935	2940	
	Asn Val	Ser Ser Ser Asp Leu	Leu Met Leu Leu Arg	Gln Ser Pro
	2945	2950	2955	
30	Thr Pro	His Gly Leu Ser Leu	Ser Asp Leu Gln Glu	Ala Lys Tyr
	2960	2965	2970	
	Glu Thr	Phe Ser Asp Asp Pro	Ser Pro Gly Ala Ile	Asp Ser Asn
35	2975	2980	2985	
	Asn Ser	Leu Ser Glu Met Thr	His Phe Arg Pro Gln	Leu His His
	2990	2995	3000	
40	Ser Gly	Asp Met Val Phe Thr	Pro Glu Ser Gly Leu	Gln Leu Arg
	3005	3010	3015	
	Leu Asn	Glu Lys Leu Gly Thr	Thr Ala Ala Thr Glu	Leu Lys Lys
	3020	3025	3030	
45	Leu Asp	Phe Lys Val Ser Ser	Thr Ser Asn Asn Leu	Ile Ser Thr
	3035	3040	3045	
	Ile Pro	Ser Asp Asn Leu Ala	Ala Gly Thr Asp Asn	Thr Ser Ser
50	3050	3055	3060	
	Leu Gly	Pro Pro Ser Met Pro	Val His Tyr Asp Ser	Gln Leu Asp
	3065	3070	3075	
55	Thr Thr	Leu Phe Gly Lys Lys	Ser Ser Pro Leu Thr	Glu Ser Gly

	3080	3085	3090
	Gly Pro	Leu Ser Leu Ser Glu	Glu Asn Asn Asp Ser Lys Leu Leu
	3095	3100	3105
5	Glu Ser	Gly Leu Met Asn Ser	Gln Glu Ser Ser Trp Gly Lys Asn
	3110	3115	3120
10	Val Ser	Ser Thr Glu Ser Gly	Arg Leu Phe Lys Gly Lys Arg Ala
	3125	3130	3135
	His Gly	Pro Ala Leu Leu Thr	Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys Val
	3140	3145	3150
15	Ser Ile	Ser Leu Leu Lys Thr	Asn Lys Thr Ser Asn Asn Ser Ala
	3155	3160	3165
	Thr Asn	Arg Lys Thr His Ile	Asp Gly Pro Ser Leu Leu Ile Glu
	3170	3175	3180
20	Asn Ser	Pro Ser Val Trp Gln	Asn Ile Leu Glu Ser Asp Thr Glu
	3185	3190	3195
	Phe Lys	Lys Val Thr Pro Leu	Ile His Asp Arg Met Leu Met Asp
25	3200	3205	3210
	Lys Asn	Ala Thr Ala Leu Arg	Leu Asn His Met Ser Asn Lys Thr
	3215	3220	3225
30	Thr Ser	Ser Lys Asn Met Glu	Met Val Gln Gln Lys Lys Glu Gly
	3230	3235	3240
	Pro Ile	Pro Pro Asp Ala Gln	Asn Pro Asp Met Ser Phe Phe Lys
	3245	3250	3255
35	Met Leu	Phe Leu Pro Glu Ser	Ala Arg Trp Ile Gln Arg Thr His
	3260	3265	3270
	Gly Lys	Asn Ser Leu Asn Ser	Gly Gln Gly Pro Ser Pro Lys Gln
40	3275	3280	3285
	Leu Val	Ser Leu Gly Pro Glu	Lys Ser Val Glu Gly Gln Asn Phe
	3290	3295	3300
45	Leu Ser	Glu Lys Asn Lys Val	Val Val Gly Lys Gly Glu Phe Thr
	3305	3310	3315
	Lys Asp	Val Gly Leu Lys Glu	Met Val Phe Pro Ser Ser Arg Asn
	3320	3325	3330
50	Leu Phe	Leu Thr Asn Leu Asp	Asn Leu His Glu Asn Asn Thr His
	3335	3340	3345
	Asn Gln	Glu Lys Lys Ile Gln	Glu Glu Ile Glu Lys Lys Glu Thr
55	3350	3355	3360

	Leu Ile	Gln Glu Asn Val Val	Leu Pro Gln Ile His	Thr Val Thr
	3365	3370	3375	
5	Gly Thr	Lys Asn Phe Met Lys	Asn Leu Phe Leu Leu	Ser Thr Arg
	3380	3385	3390	
	Gln Asn	Val Glu Gly Ser Tyr	Asp Gly Ala Tyr Ala	Pro Val Leu
	3395	3400	3405	
10	Gln Asp	Phe Arg Ser Leu Asn	Asp Ser Thr Asn Arg	Thr Lys Lys
	3410	3415	3420	
	His Thr	Ala His Phe Ser Lys	Lys Gly Glu Glu Glu	Asn Leu Glu
15	3425	3430	3435	
	Gly Leu	Gly Asn Gln Thr Lys	Gln Ile Val Glu Lys	Tyr Ala Cys
	3440	3445	3450	
20	Thr Thr	Arg Ile Ser Pro Asn	Thr Ser Gln Gln Asn	Phe Val Thr
	3455	3460	3465	
	Gln Arg	Ser Lys Arg Ala Leu	Lys Gln Phe Arg Leu	Pro Leu Glu
	3470	3475	3480	
25	Glu Thr	Glu Leu Glu Lys Arg	Ile Ile Val Asp Asp	Thr Ser Thr
	3485	3490	3495	
	Gln Trp	Ser Lys Asn Met Lys	His Leu Thr Pro Ser	Thr Leu Thr
30	3500	3505	3510	
	Gln Ile	Asp Tyr Asn Glu Lys	Glu Lys Gly Ala Ile	Thr Gln Ser
	3515	3520	3525	
35	Pro Leu	Ser Asp Cys Leu Thr	Arg Ser His Ser Ile	Pro Gln Ala
	3530	3535	3540	
	Asn Arg	Ser Pro Leu Pro Ile	Ala Lys Val Ser Ser	Phe Pro Ser
	3545	3550	3555	
40	Ile Arg	Pro Ile Tyr Leu Thr	Arg Val Leu Phe Gln	Asp Asn Ser
	3560	3565	3570	
	Ser His	Leu Pro Ala Ala Ser	Tyr Arg Lys Lys Asp	Ser Gly Val
45	3575	3580	3585	
	Gln Glu	Ser Ser His Phe Leu	Gln Gly Ala Lys Lys	Asn Asn Leu
	3590	3595	3600	
50	Ser Leu	Ala Ile Leu Thr Leu	Glu Met Thr Gly Asp	Gln Arg Glu
	3605	3610	3615	
	Val Gly	Ser Leu Gly Thr Ser	Ala Thr Asn Ser Val	Thr Tyr Lys
	3620	3625	3630	
55				

	Lys Val	Glu Asn Thr Val Leu	Pro Lys Pro Asp Leu	Pro Lys Thr
	3635	3640	3645	
5	Ser Gly	Lys Val Glu Leu Leu	Pro Lys Val His Ile	Tyr Gln Lys
	3650	3655	3660	
	Asp Leu	Phe Pro Thr Glu Thr	Ser Asn Gly Ser Pro	Gly His Leu
	3665	3670	3675	
10	Asp Leu	Val Glu Gly Ser Leu	Leu Gln Gly Thr Glu	Gly Ala Ile
	3680	3685	3690	
	Lys Trp	Asn Glu Ala Asn Arg	Pro Gly Lys Val Pro	Phe Leu Arg
	3695	3700	3705	
15	Val Ala	Thr Glu Ser Ser Ala	Lys Thr Pro Ser Lys	Leu Leu Asp
	3710	3715	3720	
	Pro Leu	Ala Trp Asp Asn His	Tyr Gly Thr Gln Ile	Pro Lys Glu
20	3725	3730	3735	
	Glu Trp	Lys Ser Gln Glu Lys	Ser Pro Glu Lys Thr	Ala Phe Lys
	3740	3745	3750	
25	Lys Lys	Asp Thr Ile Leu Ser	Leu Asn Ala Cys Glu	Ser Asn His
	3755	3760	3765	
	Ala Ile	Ala Ala Ile Asn Glu	Gly Gln Asn Lys Pro	Glu Ile Glu
	3770	3775	3780	
30	Val Thr	Trp Ala Lys Gln Gly	Arg Thr Glu Arg Leu	Cys Ser Gln
	3785	3790	3795	
	Asn Pro	Pro Val Leu Lys Arg	His Gln Arg Glu Ile	Thr Arg Thr
35	3800	3805	3810	
	Thr Leu	Gln Ser Asp Gln Glu	Glu Ile Asp Tyr Asp	Asp Thr Ile
	3815	3820	3825	
40	Ser Val	Glu Met Lys Lys Glu	Asp Phe Asp Ile Tyr	Asp Glu Asp
	3830	3835	3840	
	Glu Asn	Gln Ser Pro Arg Ser	Phe Gln Lys Lys Thr	Arg His Tyr
	3845	3850	3855	
45	Phe Ile	Ala Ala Val Glu Arg	Leu Trp Asp Tyr Gly	Met Ser Ser
	3860	3865	3870	
	Ser Pro	His Val Leu Arg Asn	Arg Ala Gln Ser Gly	Ser Val Pro
50	3875	3880	3885	
	Gln Phe	Lys Lys Val Val Phe	Gln Glu Phe Thr Asp	Gly Ser Phe
	3890	3895	3900	
55	Thr Gln	Pro Leu Tyr Arg Gly	Glu Leu Asn Glu His	Leu Gly Leu

	3905	3910	3915
	Leu Gly	Pro Tyr Ile Arg Ala	Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val
	3920	3925	3930
5	Thr Phe	Arg Asn Gln Ala Ser	Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser
	3935	3940	3945
	Leu Ile	Ser Tyr Glu Glu Asp	Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg
10	3950	3955	3960
	Lys Asn	Phe Val Lys Pro Asn	Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys
	3965	3970	3975
15	Val Gln	His His Met Ala Pro	Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys
	3980	3985	3990
	Ala Trp	Ala Tyr Phe Ser Asp	Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His
	3995	4000	4005
20	Ser Gly	Leu Ile Gly Pro Leu	Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu
	4010	4015	4020
	Asn Pro	Ala His Gly Arg Gln	Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu
25	4025	4030	4035
	Phe Phe	Thr Ile Phe Asp Glu	Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu
	4040	4045	4050
30	Asn Met	Glu Arg Asn Cys Arg	Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu
	4055	4060	4065
	Asp Pro	Thr Phe Lys Glu Asn	Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly
	4070	4075	4080
35	Tyr Ile	Met Asp Thr Leu Pro	Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln
	4085	4090	4095
	Arg Ile	Arg Trp Tyr Leu Leu	Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile
40	4100	4105	4110
	His Ser	Ile His Phe Ser Gly	His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys
	4115	4120	4125
45	Glu Glu	Tyr Lys Met Ala Leu	Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe
	4130	4135	4140
	Glu Thr	Val Glu Met Leu Pro	Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val
	4145	4150	4155
50	Glu Cys	Leu Ile Gly Glu His	Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu
	4160	4165	4170
	Phe Leu	Val Tyr Ser Asn Lys	Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala
55	4175	4180	4185

	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala Ser	Gly Gln	Tyr
	4190		4195		4200			
5	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His Tyr	Ser Gly	Ser
	4205		4210		4215			
	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys Glu	Pro Phe	Ser Trp	Ile Lys	Val
	4220		4225		4230			
10	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile Ile	His Gly	Ile Lys	Thr Gln	Gly
	4235		4240		4245			
	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser Leu	Tyr Ile	Ser Gln	Phe Ile	Ile
15	4250		4255		4260			
	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp Gln	Thr Tyr	Arg Gly	Asn
	4265		4270		4275			
20	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe Gly	Asn Val	Asp Ser	Ser
	4280		4285		4290			
	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro Pro	Ile Ile	Ala Arg	Tyr
	4295		4300		4305			
25	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser Ile	Arg Ser	Thr Leu	Arg
	4310		4315		4320			
	Met Glu	Leu Met	Gly Cys	Asp Leu	Asn Ser	Cys Ser	Met Pro	Leu
30	4325		4330		4335			
	Gly Met	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp Ala	Gln Ile	Thr Ala	Ser
	4340		4345		4350			
35	Ser Tyr	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr Trp	Ser Pro	Ser Lys	Ala
	4355		4360		4365			
	Arg Leu	His Leu	Gln Gly	Arg Ser	Asn Ala	Trp Arg	Pro Gln	Val
	4370		4375		4380			
40	Asn Asn	Pro Lys	Glu Trp	Leu Gln	Val Asp	Phe Gln	Lys Thr	Met
	4385		4390		4395			
	Lys Val	Thr Gly	Val Thr	Thr Gln	Gly Val	Lys Ser	Leu Leu	Thr
45	4400		4405		4410			
	Ser Met	Tyr Val	Lys Glu	Phe Leu	Ile Ser	Ser Ser	Gln Asp	Gly
	4415		4420		4425			
50	His Gln	Trp Thr	Leu Phe	Phe Gln	Asn Gly	Lys Val	Lys Val	Phe
	4430		4435		4440			
	Gln Gly	Asn Gln	Asp Ser	Phe Thr	Pro Val	Val Asn	Ser Leu	Asp
	4445		4450		4455			
55								

	Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp	
	4460 4465 4470	
	Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala	
5	4475 4480 4485	
	Gln Asp Leu Tyr	
	4490	
10	<210> 66	
	<211> 7053	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна Послідовність	
15	<220>	
	<223> Повнорозмірний FVIII	
	<400> 66	
	atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc	60
20	accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc	120
	ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct ctagagtgc caaaatcttt tccattcaac	180
25	acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttaacatc	240
	gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggctcta ccatccaggc tgaggtttat	300
	gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt	360
30	ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg	420
	gagaaagaag atgataaagt ctccctgggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg	480
35	aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tcttttcat	540
	gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt atgtagagaa	600
	gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttctgta	660
40	tttcatgaag ggaaaagtgg gactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat	720
	gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct	780
45	ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc	840
	accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacct	900
	cgccaggcgt ccttggaat ctgcceata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg	960
50	gaccttgac agtttctact gtttgcctat atctctccc accaacaatga tggcatggaa	1020
	gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa	1080
55	gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggc caggtttgat	1140

gatgacaact ctcttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200
 tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260
 5 cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320
 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380
 10 attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaggttg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500
 gatgtccgct ctttgtatc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt 1560
 15 ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggccca 1620
 actaatcag atcctcggtg cctgaccgcg tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680
 20 gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgc agacaagagg aatgtcatcc tgtttctgt attgatgag 1800
 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgcttcc tcccaatcc agctggagtg 1860
 25 cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggtatgtt 1920
 tttgatagtt tgcagttgc agtttgttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980
 30 attggagcac agactgactt ctttctgct ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctatc ccatctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100
 atggaaaacc caggctctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160
 35 atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220
 agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280
 40 ttctcccaga attcaagaca cctagcact aggcaaaagc aatttaatgc caccacaatt 2340
 ccagaaaatg acatagagaa gactgacct tggtttgcac acagaacacc tatgcctaaa 2400
 atacaaaatg tctcctctag tgatttgttg atgctcttg gacagagtcc tactccacat 2460
 45 gggctatcct tatctgatct ccaagaagcc aaatatgaga cttttctga tgatccatca 2520
 cctggagcaa tagacagtaa taacagcctg tctgaaatga cacacttcag gccacagctc 2580
 50 catcacagtg gggacatggt atttaccctt ggtcaggcc tccaattaag attaaatgag 2640
 aaactgggga caactgcagc aacagagttg aagaaacttg attcaaagt ttctagtaca 2700
 tcaaataatc tgatttcaac aattccatca gacaatttgg cagcaggtac tgataataca 2760
 55

agttccttag gacccccaag tatgccagtt cattatgata gtcaattaga taccactcta 2820

ttggcaaaa agtcatctcc ccttactgag tctggtggac ctctgagctt gagtgaagaa 2880

5 aataatgatt caaagttggt agaatcaggt ttaatgaata gccaaagaaag ttcattgggga 2940

aaaaatgtat cgtcaacaga gagtggtagg ttatttaaag ggaaaagagc tcatggacct 3000

gctttgttga ctaaagataa tgccttattc aaagtttagca tctctttgtt aaagacaaac 3060

10 aaaacttcca ataattcagc aactaataga aagactcaca ttgatggccc atcattatta 3120

attgagaata gtccatcagt ctggcaaaat atattagaaa gtgacactga gtttaaaaaa 3180

15 gtgacacctt tgattcatga cagaatgctt atggacaaaa atgctacagc tttgaggcta 3240

aatcatatgt caaataaaac tacttcatca aaaaacatgg aaatggtcca acagaaaaaa 3300

gagggcccca ttccaccaga tgcacaaaat ccagatatgt cgttctttaa gatgctattc 3360

20 ttgccagaat cagcaagggt gatacaaagg actcatggaa agaactctct gaactctggg 3420

caaggcccca gtccaaagca attagtatcc ttaggaccag aaaaatctgt ggaaggtcag 3480

25 aatttctgt ctgagaaaaa caaagtggta gtaggaaagg gtgaatttac aaaggacgta 3540

ggactcaaag agatgggttt tccaagcagc agaaacctat ttcttactaa cttggataat 3600

ttacatgaaa ataatacaca caatcaagaa aaaaaaattc aggaagaaat agaaaagaag 3660

30 gaaacattaa tccaagagaa ttagttttg cctcagatac atacagtgac tggcactaag 3720

aatttcatga agaacctttt ctactgagc actaggcaaa atgtagaagg ttcatatgac 3780

35 ggggcatatg ctccagtact tcaagatttt aggtcattaa atgattcaac aaatagaaca 3840

aagaaacaca cagctcattt ctcaaaaaa ggggaggaag aaaacttga aggcttggga 3900

aatcaaacca agcaaattgt agagaaatat gcatgcacca caaggatatc tcctaataca 3960

40 agccagcaga atttgtcac gcaacgtagt aagagagctt tgaaacaatt cagactccca 4020

ctagaagaaa cagaacttga aaaaaggata attgtgatg acacctcaac ccagtgtgcc 4080

45 aaaaacatga aacatttgac cccgagcacc ctacacaga tagactacaa tgagaaggag 4140

aaaggggcca ttactcagtc tccttatca gattgcctta cgaggagtca tagcatccct 4200

caagcaaata gatctccatt acccattgca aaggtatcat cattccatc tattagacct 4260

50 atatatctga ccagggtcct attccaagac aactcttctc atcttccagc agcatcttat 4320

agaaagaaag attctggggt ccaagaaagc agtcatttct tacaaggagc caaaaaaaat 4380

55 aacctttctt tagccattct aaccttggag atgactggtg atcaaagaga ggttggctcc 4440

ctggggacaa gtgccacaaa ttcagtcaca tacaagaaag ttgagaacac tgttctcccg 4500
 aaaccagact tgcccaaaac atctggcaaa gttgaattgc ttccaaaagt tcacatttat 4560
 5 cagaaggacc tattccctac ggaaactagc aatgggtctc ctggccatct ggatctcgtg 4620
 gaagggagcc ttcttcaggg aacagaggga gcgattaagt ggaatgaagc aaacagacct 4680
 10 ggaaaagttc ctttctgag agtagcaaca gaaagctctg caaagactcc ctccaagcta 4740
 ttggatctc ttgcttgga taaccactat ggtactcaga taccaaaaga agagtggaaa 4800
 tccaagaga agtcaccaga aaaaacagct tttaagaaaa aggataccat tttgtccctg 4860
 15 aacgcttggtg aaagcaatca tgcaatagca gcaataaatg agggacaaaa taagcccga 4920
 atagaagtca cctgggcaaa gcaaggtagg actgaaaggc tgtgctctca aaaccacca 4980
 20 gtcttgaac gccatcaacg ggaaataact cgtactactc ttcagtcaga tcaagaggaa 5040
 attgactatg atgataccat atcagttgaa atgaagaagg aagattttga catttatgat 5100
 gaggatgaaa atcagagccc ccgcagcttt caaaagaaaa cacgacacta ttttattgct 5160
 25 gcagtggaga ggctctggga ttatgggatg agtagctccc cacatgttct aagaacagg 5220
 gctcagagtg gcagtgtccc tcagttcaag aaagttgttt tccaggaatt tactgatggc 5280
 30 tcctttactc agcccttata ccgtggagaa ctaaatgaac atttgggact cctggggcca 5340
 tatataagag cagaagtga agataatc atggtaactt tcagaaatca ggctctcgt 5400
 ccctattcct tctattctag cttatttct tatgaggaag atcagaggca aggagcagaa 5460
 35 cctagaaaaa actttgtcaa gcctaatgaa accaaaactt acttttgaa agtgcaacat 5520
 catatggcac ccactaaaga tgagtttgac tgcaaagcct gggcttatt ctctgatgtt 5580
 40 gacctggaaa aagatgtgca ctaggcctg attggacccc ttctggtctg ccactaac 5640
 aactgaacc ctgctcatgg gagacaagtg acagtacagg aatttgetct gttttcacc 5700
 atctttgatg agacaaaag ctggtactc actgaaaata tggaagaaa ctgcagggt 5760
 45 ccctgcaata tccagatgga agatccact tttaagaga attatcgctt ccatgcaatc 5820
 aatggctaca taatggatac actacctggc ttagtaatgg ctgaggatca aaggattcga 5880
 50 tggatctgc tcagcatggg cagcaatgaa aacatccatt ctattcattt cagtggacat 5940
 gtgttactg tacgaaaaa agaggagtat aaaaaggcac tgtacaatct ctatccaggt 6000
 gtttttgaga cagtggaaat gttacatcc aaagctggaa tttggcgggt ggaatgcctt 6060
 55

attggcgagc atctacatgc tgggatgagc acacttttc tgggttacag caataagtgt 6120
cagactcccc tgggaatggc ttctggacac attagagatt ttcagattac agcttcagga 6180
5 caatatggac agtggggcccc aaagctggcc agacttcatt attccggatc aatcaatgcc 6240
tggagcacca aggagccctt ttctggatc aaggtggatc tgttggcacc aatgattatt 6300
cacggcatca agaccagggtg tggcgtcag aagttctcca gcctctacat ctctcagttt 6360
10 atcatcatgt atagtctga tgggaagaag tggcagactt atcgaggaaa ttccactgga 6420
acctaatgg tcttcttgg caatgtggat tcacttggga taaaacacaa tatttttaac 6480
15 cctccaatta ttgctcgata catcgtttg cacccaactc attatagcat tcgcagcact 6540
cttcgcatgg agttgatggg ctgtgattta aatagttgca gcatgccatt gggaaatggag 6600
agtaaagcaa tatcagatgc acagattact gcttcactct actttacaa tatgtttgcc 6660
20 acctggtctc cttcaaaagc tcgacttcac ctccaaggga ggagtaatgc ctggagacct 6720
caggtgaata atccaaaaga gtggctgcaa gtggacttcc agaagacaat gaaagtcaca 6780
25 ggagtaacta ctcaggaggat aaaatctctg cttaccagca tgtatgtgaa ggagttcctc 6840
atctccagca gtcaagatgg ccatcagtggt actctctttt ttcagaatgg caaagtaaag 6900
gtttttcagg gaaatcaaga ctccttcaca cctgtggtga actctctaga cccaccgtta 6960
30 ctgactcgct accttcgaat tcacccccag agttgggtgc accagattgc cctgaggatg 7020
gaggttctgg gctgcgaggc acaggacctc tac 7053
35 <210> 67
<211> 1438
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність
40 <220>
<223> BDD FVIII
<400> 67
45 Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15
Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro
20 25 30
50 Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45
Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
55 50 55 60

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

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
5 370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
385 390 395 400

10 Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
15 420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
20 450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

25 Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
30 500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
35 530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

40 Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
45 580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
50 610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

55 Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr

	645	650	655
	Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro		
	660	665	670
5	Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp		
	675	680	685
	Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala		
10	690	695	700
	Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu		
	705	710	715
	720		
15	Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala		
	725	730	735
	Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His		
	740	745	750
20	Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile		
	755	760	765
	Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp		
25	770	775	780
	Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys		
	785	790	795
	800		
30	Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly		
	805	810	815
	Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser		
	820	825	830
35	Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser		
	835	840	845
	Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu		
40	850	855	860
	Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr		
	865	870	875
	880		
45	Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile		
	885	890	895
	Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe		
	900	905	910
50	Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His		
	915	920	925
	Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe		
55	930	935	940

Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro
 945 950 955 960

5 Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln
 965 970 975

Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr
 980 985 990

10 Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro
 995 1000 1005

15 Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg
 1010 1015 1020

Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu
 1025 1030 1035

20 Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met
 1040 1045 1050

Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val
 1055 1060 1065

25 Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn
 1070 1075 1080

30 Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys
 1085 1090 1095

Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His
 1100 1105 1110

35 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1115 1120 1125

Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile
 1130 1135 1140

40 Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg
 1145 1150 1155

45 Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro
 1160 1165 1170

Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His
 1175 1180 1185

50 Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr
 1190 1195 1200

Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp
 1205 1210 1215

55

Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe
 1220 1225 1230
 Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro
 5 1235 1240 1245
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1250 1255 1260
 10 Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn
 1265 1270 1275
 Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp
 1280 1285 1290
 15 Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr
 1295 1300 1305
 Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn
 20 1310 1315 1320
 Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val
 1325 1330 1335
 25 Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly
 1340 1345 1350
 Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile
 1355 1360 1365
 30 Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn
 1370 1375 1380
 Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro
 35 1385 1390 1395
 Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg
 1400 1405 1410
 40 Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu
 1415 1420 1425
 Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
 1430 1435
 45
 <210> 68
 <211> 4371
 <212> ДНК
 <213> Штучна Послідовність
 50
 <220>
 <223> BDD FVIII
 <400> 68
 55 atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

	accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc	120
	ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac	180
5	acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttaacatc	240
	gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat	300
10	gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt	360
	ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg	420
	gagaaagaag atgataaagt cttccctggg ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg	480
15	aaagagaatg gtccaatggc ctctgacca ctgtgcctta cctactcata tcttttcat	540
	gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt atgtagagaa	600
20	gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact tttgctgta	660
	tttgatgaag ggaaaagttg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat	720
	gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct	780
25	ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc	840
	accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacat	900
30	cgccaggcgt ccttggaat ctgcceaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg	960
	gaccttgac agtttctact gttttgcat atctctccc accaacaatga tggcatggaa	1020
	gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa	1080
35	gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat	1140
	gatgacaact ctcttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact	1200
40	tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc	1260
	cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg	1320
	aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct	1380
45	attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaaagttg agacacactg	1440
	ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact	1500
50	gatgtccgtc ctttgtatc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt	1560
	ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca	1620
55	actaaatcag atcctcgggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga	1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc thtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

5 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggetatgtt 1920

tttgatagtt tgcagttgtc agtttgttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

10 attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctatcc cctttctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100

15 atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

20 ttctctcaaa acccaccagt cttgaaacgc catcaacggg aaataactcg tactactctt 2340

cagtcagatc aagaggaaat tgactatgat gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa 2400

25 gattttgaca ttatgatga ggatgaaaat cagagccccc gcagctttca aaagaaaaca 2460

cgacactatt ttattgctgc agtggagagg ctctgggatt atgggatgag tagctcccca 2520

catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc agtgtccctc agttcaagaa agttgtttc 2580

30 caggaattta ctgatggctc ctttactcag cccttatacc gtggagaact aaatgaacat 2640

ttgggactcc tggggccata tataagagca gaagtgaag ataatatcat ggtaactttc 2700

35 agaaatcagg cctctcgtcc ctattccttc tattctagcc ttatttctta tgaggaagat 2760

cagaggcaag gagcagaacc tagaaaaaac ttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaaag tgcaacatca tatggcacc actaaagatg agtttgactg caaagcctgg 2880

40 gcttatttct ctgatgtga cctggaaaaa gatgtgcact caggcctgat tggaccctt 2940

ctggtctgcc aactaacac actgaaccct gctcatggga gacaagtgc agtacaggaa 3000

45 ttgctctgt ttccaccat ctttgatgag accaaaagct ggtacttcac tgaaaatatg 3060

gaaagaaact gcagggtcc ctgcaatatc cagatggaag atcccactt taaagagaat 3120

tatcgttcc atgcaatcaa tggtacata atggatacac tacctggctt agtaatggct 3180

50 caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc agcatgggca gcaatgaaaa catccattct 3240

attcatttca gtggacatgt gttactgta cgaaaaaaag aggagtataa aatggcactg 3300

55 tacaatctct atccaggtgt tttgagaca gtggaaatgt taccatccaa agctggaatt 3360

5 tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat ctacatgctg ggatgagcac actttttctg 3420
 gtgtacagca ataagtgtca gactcccctg ggaatggctt ctggacacat tagagatttt 3480
 cagattacag cttcaggaca atatggacag tgggccccaa agctggccag acttcattat 3540
 tccggatcaa tcaatgcctg gagcaccaag gagccctttt ctggatcaa ggtggatctg 3600
 10 ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag acccaggggtg cccgtcagaa gttctccagc 3660
 ctctacatct ctcagtttat catcatgtat agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat 3720
 cgaggaaatt ccaactggaac cttaatggtc ttctttggca atgtggattc atctgggata 3780
 15 aaacacaata ttttaaccc tccaattatt gctcgataca tccgtttgca cccaactcat 3840
 tatagcattc gcagcactct tcgcatggag ttgatgggct gtgatttaaa tagttgcagc 3900
 20 atgccattgg gaatggagag taaagcaata tcagatgcac agattactgc ttcacacctac 3960
 ttaccaata tgtttgccac ctggtctcct tcaaaagctc gacttcacct ccaaggaggagg 4020
 agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat ccaaaagagt ggctgcaagt ggacttccag 4080
 25 aagacaatga aagtcacagg agtaactact caggagagtaa aatctctgct taccagcatg 4140
 tatgtgaagg agttcctcat ctccagcagt caagatggcc atcagtggac tctctttttt 4200
 30 cagaatggca aagtaaaggt ttttcaggga aatcaagact ccttcacacc tgtggtgaac 4260
 tctctagacc caccgttact gactcgctac cttegaattc acccccagag ttgggtgcac 4320
 cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc tgcgaggcac aggacctcta c 4371
 35
 <210> 69
 <211> 2754
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 40
 <220>
 <223> pSYN-FVIII-161
 <400> 69
 45
 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 1 5 10 15
 Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 50 20 25 30
 Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg
 35 40 45
 55 Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val

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

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
 355 360 365

5 Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
 370 375 380

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
 385 390 395 400

10 Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 405 410 415

15 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
 420 425 430

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445

20 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 450 455 460

Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480

25 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495

30 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 500 505 510

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525

35 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 530 535 540

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560

40 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575

Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 580 585 590

45 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605

50 Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640

55

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 645 650 655
 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 5 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 10 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 15 705 710 715 720
 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 725 730 735
 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 20 740 745 750
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu
 755 760 765
 25 Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln
 770 775 780
 Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu
 30 785 790 795 800
 Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe
 805 810 815
 Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp
 35 820 825 830
 Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln
 835 840 845
 40 Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr
 850 855 860
 Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His
 45 865 870 875 880
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile
 885 890 895
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser
 50 900 905 910
 Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg
 915 920 925
 55 Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val

	930	935	940	
	Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp			
	945	950	955	960
5	Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu			
	965	970	975	
	Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His			
10	980	985	990	
	Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe			
	995	1000	1005	
15	Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn			
	1010	1015	1020	
	Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys			
	1025	1030	1035	
20	Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr			
	1040	1045	1050	
	Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr			
25	1055	1060	1065	
	Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe			
	1070	1075	1080	
30	Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met			
	1085	1090	1095	
	Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met			
	1100	1105	1110	
35	Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly			
	1115	1120	1125	
	Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser			
40	1130	1135	1140	
	Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg			
	1145	1150	1155	
45	Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro			
	1160	1165	1170	
	Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser			
	1175	1180	1185	
50	Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro			
	1190	1195	1200	
	Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe			
55	1205	1210	1215	

	Ser Ser	Leu Tyr Ile Ser Gln	Phe Ile Ile Met Tyr	Ser Leu Asp
	1220	1225	1230	
5	Gly Lys	Lys Trp Gln Thr Tyr	Arg Gly Asn Ser Thr	Gly Thr Leu
	1235	1240	1245	
	Met Val	Phe Phe Gly Asn Val	Asp Ser Ser Gly Ile	Lys His Asn
	1250	1255	1260	
10	Ile Phe	Asn Pro Pro Ile Ile	Ala Arg Tyr Ile Arg	Leu His Pro
	1265	1270	1275	
	Thr His	Tyr Ser Ile Arg Ser	Thr Leu Arg Met Glu	Leu Met Gly
15	1280	1285	1290	
	Cys Asp	Leu Asn Ser Cys Ser	Met Pro Leu Gly Met	Glu Ser Lys
	1295	1300	1305	
20	Ala Ile	Ser Asp Ala Gln Ile	Thr Ala Ser Ser Tyr	Phe Thr Asn
	1310	1315	1320	
	Met Phe	Ala Thr Trp Ser Pro	Ser Lys Ala Arg Leu	His Leu Gln
	1325	1330	1335	
25	Gly Arg	Ser Asn Ala Trp Arg	Pro Gln Val Asn Asn	Pro Lys Glu
	1340	1345	1350	
	Trp Leu	Gln Val Asp Phe Gln	Lys Thr Met Lys Val	Thr Gly Val
30	1355	1360	1365	
	Thr Thr	Gln Gly Val Lys Ser	Leu Leu Thr Ser Met	Tyr Val Lys
	1370	1375	1380	
35	Glu Phe	Leu Ile Ser Ser Ser	Gln Asp Gly His Gln	Trp Thr Leu
	1385	1390	1395	
	Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe Gln Gly	Asn Gln Asp
	1400	1405	1410	
40	Ser Phe	Thr Pro Val Val Asn	Ser Leu Asp Pro Pro	Leu Leu Thr
	1415	1420	1425	
	Arg Tyr	Leu Arg Ile His Pro	Gln Ser Trp Val His	Gln Ile Ala
45	1430	1435	1440	
	Leu Arg	Met Glu Val Leu Gly	Cys Glu Ala Gln Asp	Leu Tyr Asp
	1445	1450	1455	
50	Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro Glu	Leu Leu Gly
	1460	1465	1470	
	Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu
	1475	1480	1485	
55				

	Met Ile	Ser Arg	Thr Pro	Glu Val	Thr Cys	Val Val	Val Asp	Val
	1490		1495		1500			
5	Ser His	Glu Asp	Pro Glu	Val Lys	Phe Asn	Trp Tyr	Val Asp	Gly
	1505		1510		1515			
	Val Glu	Val His	Asn Ala	Lys Thr	Lys Pro	Arg Glu	Glu Gln	Tyr
	1520		1525		1530			
10	Asn Ser	Thr Tyr	Arg Val	Val Ser	Val Leu	Thr Val	Leu His	Gln
	1535		1540		1545			
	Asp Trp	Leu Asn	Gly Lys	Glu Tyr	Lys Cys	Lys Val	Ser Asn	Lys
15	1550		1555		1560			
	Ala Leu	Pro Ala	Pro Ile	Glu Lys	Thr Ile	Ser Lys	Ala Lys	Gly
	1565		1570		1575			
20	Gln Pro	Arg Glu	Pro Gln	Val Tyr	Thr Leu	Pro Pro	Ser Arg	Asp
	1580		1585		1590			
	Glu Leu	Thr Lys	Asn Gln	Val Ser	Leu Thr	Cys Leu	Val Lys	Gly
	1595		1600		1605			
25	Phe Tyr	Pro Ser	Asp Ile	Ala Val	Glu Trp	Glu Ser	Asn Gly	Gln
	1610		1615		1620			
	Pro Glu	Asn Asn	Tyr Lys	Thr Thr	Pro Pro	Val Leu	Asp Ser	Asp
30	1625		1630		1635			
	Gly Ser	Phe Phe	Leu Tyr	Ser Lys	Leu Thr	Val Asp	Lys Ser	Arg
	1640		1645		1650			
35	Trp Gln	Gln Gly	Asn Val	Phe Ser	Cys Ser	Val Met	His Glu	Ala
	1655		1660		1665			
	Leu His	Asn His	Tyr Thr	Gln Lys	Ser Leu	Ser Leu	Ser Pro	Gly
	1670		1675		1680			
40	Lys Arg	Arg Arg	Arg Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly
	1685		1690		1695			
	Ser Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly
45	1700		1705		1710			
	Ser Gly	Gly Gly	Gly Ser	Arg Lys	Arg Arg	Lys Arg	Ser Leu	Ser
	1715		1720		1725			
50	Cys Arg	Pro Pro	Met Val	Lys Leu	Val Cys	Pro Ala	Asp Asn	Leu
	1730		1735		1740			
	Arg Ala	Glu Gly	Leu Glu	Cys Thr	Lys Thr	Cys Gln	Asn Tyr	Asp
55	1745		1750		1755			

	Leu Glu	Cys Met Ser Met Gly	Cys Val Ser Gly Cys	Leu Cys Pro
	1760	1765	1770	
5	Pro Gly	Met Val Arg His Glu	Asn Arg Cys Val Ala	Leu Glu Arg
	1775	1780	1785	
	Cys Pro	Cys Phe His Gln Gly	Lys Glu Tyr Ala Pro	Gly Glu Thr
	1790	1795	1800	
10	Val Lys	Ile Gly Cys Asn Thr	Cys Val Cys Arg Asp	Arg Lys Trp
	1805	1810	1815	
	Asn Cys	Thr Asp His Val Cys	Asp Ala Thr Cys Ser	Thr Ile Gly
15	1820	1825	1830	
	Met Ala	His Tyr Leu Thr Phe	Asp Gly Leu Lys Tyr	Leu Phe Pro
	1835	1840	1845	
20	Gly Glu	Cys Gln Tyr Val Leu	Val Gln Asp Tyr Cys	Gly Ser Asn
	1850	1855	1860	
	Pro Gly	Thr Phe Arg Ile Leu	Val Gly Asn Lys Gly	Cys Ser His
	1865	1870	1875	
25	Pro Ser	Val Lys Cys Lys Lys	Arg Val Thr Ile Leu	Val Glu Gly
	1880	1885	1890	
	Gly Glu	Ile Glu Leu Phe Asp	Gly Glu Val Asn Val	Lys Arg Pro
30	1895	1900	1905	
	Met Lys	Asp Glu Thr His Phe	Glu Val Val Glu Ser	Gly Arg Tyr
	1910	1915	1920	
35	Ile Ile	Leu Leu Leu Gly Lys	Ala Leu Ser Val Val	Trp Asp Arg
	1925	1930	1935	
	His Leu	Ser Ile Ser Val Val	Leu Lys Gln Thr Tyr	Gln Glu Lys
	1940	1945	1950	
40	Val Cys	Gly Leu Cys Gly Asn	Phe Asp Gly Ile Gln	Asn Asn Asp
	1955	1960	1965	
	Leu Thr	Ser Ser Asn Leu Gln	Val Glu Glu Asp Pro	Val Asp Phe
45	1970	1975	1980	
	Gly Asn	Ser Trp Lys Val Ser	Ser Gln Cys Ala Asp	Thr Arg Lys
	1985	1990	1995	
50	Val Pro	Leu Asp Ser Ser Pro	Ala Thr Cys His Asn	Asn Ile Met
	2000	2005	2010	
	Lys Gln	Thr Met Val Asp Ser	Ser Cys Arg Ile Leu	Thr Ser Asp
	2015	2020	2025	
55				

	Val Phe	Gln Asp	Cys Asn	Lys Leu	Val Asp	Pro Glu	Pro Tyr	Leu
	2030		2035		2040			
5	Asp Val	Cys Ile	Tyr Asp	Thr Cys	Ser Cys	Glu Ser	Ile Gly	Asp
	2045		2050		2055			
	Cys Ala	Ala Phe	Cys Asp	Thr Ile	Ala Ala	Tyr Ala	His Val	Cys
	2060		2065		2070			
10	Ala Gln	His Gly	Lys Val	Val Thr	Trp Arg	Thr Ala	Thr Leu	Cys
	2075		2080		2085			
	Pro Gln	Ser Cys	Glu Glu	Arg Asn	Leu Arg	Glu Asn	Gly Tyr	Glu
15	2090		2095		2100			
	Ala Glu	Trp Arg	Tyr Asn	Ser Cys	Ala Pro	Ala Cys	Gln Val	Thr
	2105		2110		2115			
	Cys Gln	His Pro	Glu Pro	Leu Ala	Cys Pro	Val Gln	Cys Val	Glu
20	2120		2125		2130			
	Gly Cys	His Ala	His Cys	Pro Pro	Gly Lys	Ile Leu	Asp Glu	Leu
	2135		2140		2145			
25	Leu Gln	Thr Cys	Val Asp	Pro Glu	Asp Cys	Pro Val	Cys Glu	Val
	2150		2155		2160			
	Ala Gly	Arg Arg	Phe Ala	Ser Gly	Lys Lys	Val Thr	Leu Asn	Pro
30	2165		2170		2175			
	Ser Asp	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys His	Cys Asp	Val Val	Asn
	2180		2185		2190			
	Leu Thr	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro Ile	Ser Gly	Thr Ser	Glu
35	2195		2200		2205			
	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser
	2210		2215		2220			
40	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
	2225		2230		2235			
	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
45	2240		2245		2250			
	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr Ser	Thr
	2255		2260		2265			
	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro
50	2270		2275		2280			
	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
	2285		2290		2295			
55								

	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	2300		2305		2310			
5	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Ser Pro	Ala
	2315		2320		2325			
	Gly Ser	Pro Thr	Ser Thr	Glu Glu	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro
	2330		2335		2340			
10	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser
	2345		2350		2355			
	Ala Pro	Gly Thr	Ser Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly
	2360		2365		2370			
15	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr Ser	Glu
	2375		2380		2385			
	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser
20	2390		2395		2400			
	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Ser Glu	Pro Ala	Thr Ser	Gly Ser	Glu
	2405		2410		2415			
25	Thr Pro	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro Thr	Ser Thr	Glu Glu	Gly
	2420		2425		2430			
	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser Ala	Pro Gly	Thr Ser	Thr
	2435		2440		2445			
30	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser
	2450		2455		2460			
	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
35	2465		2470		2475			
	Gly Pro	Gly Thr	Ser Thr	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Asp
	2480		2485		2490			
40	Ser Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser Gly	Gly Gly	Gly
	2495		2500		2505			
	Ser Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser Leu	Val Pro	Arg
	2510		2515		2520			
45	Gly Ser	Gly Gly	Asp Lys	Thr His	Thr Cys	Pro Pro	Cys Pro	Ala
	2525		2530		2535			
	Pro Glu	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val Phe	Leu Phe	Pro Pro	Lys
50	2540		2545		2550			
	Pro Lys	Asp Thr	Leu Met	Ile Ser	Arg Thr	Pro Glu	Val Thr	Cys
	2555		2560		2565			
55								

	Val Val	Val Asp	Val Ser	His	Glu Asp	Pro Glu	Val	Lys Phe	Asn
	2570		2575		2580				
5	Trp Tyr	Val Asp	Gly Val	Glu	Val His	Asn Ala	Lys	Thr Lys	Pro
	2585		2590		2595				
	Arg Glu	Glu Gln	Tyr Asn	Ser	Thr Tyr	Arg Val	Val	Ser Val	Leu
	2600		2605		2610				
10	Thr Val	Leu His	Gln Asp	Trp	Leu Asn	Gly Lys	Glu	Tyr Lys	Cys
	2615		2620		2625				
	Lys Val	Ser Asn	Lys Ala	Leu	Pro Ala	Pro Ile	Glu	Lys Thr	Ile
	2630		2635		2640				
15	Ser Lys	Ala Lys	Gly Gln	Pro	Arg Glu	Pro Gln	Val	Tyr Thr	Leu
	2645		2650		2655				
	Pro Pro	Ser Arg	Asp Glu	Leu	Thr Lys	Asn Gln	Val	Ser Leu	Thr
20	2660		2665		2670				
	Cys Leu	Val Lys	Gly Phe	Tyr	Pro Ser	Asp Ile	Ala	Val Glu	Trp
	2675		2680		2685				
25	Glu Ser	Asn Gly	Gln Pro	Glu	Asn Asn	Tyr Lys	Thr	Thr Pro	Pro
	2690		2695		2700				
	Val Leu	Asp Ser	Asp Gly	Ser	Phe Phe	Leu Tyr	Ser	Lys Leu	Thr
	2705		2710		2715				
30	Val Asp	Lys Ser	Arg Trp	Gln	Gln Gly	Asn Val	Phe	Ser Cys	Ser
	2720		2725		2730				
	Val Met	His Glu	Ala Leu	His	Asn His	Tyr Thr	Gln	Lys Ser	Leu
35	2735		2740		2745				
	Ser Leu	Ser Pro	Gly Lys						
	2750								
40	<210>	70							
	<211>	1978							
	<212>	ПРТ							
	<213>	Штучна Послідовність							
45	<220>								
	<223>	FVIII 169							
	<400>	70							
50	Met Gln	Ile Glu	Leu Ser	Thr Cys	Phe Phe	Leu Cys	Leu Leu	Arg Phe	
	1	5	10	15					
	Cys Phe	Ser Ala	Thr Arg	Arg Tyr	Tyr Leu	Gly Ala	Val Glu	Leu Ser	
	20	25	30						
55									

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

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
 325 330 335
 Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
 5 340 345 350
 Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
 355 360 365
 10 Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
 370 375 380
 Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
 385 390 395 400
 15 Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 405 410 415
 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
 20 420 425 430
 Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445
 25 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 450 455 460
 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 30 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495
 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 35 500 505 510
 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525
 40 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 530 535 540
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 45 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 50 580 585 590
 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 55

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620
 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 5 625 630 635 640
 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 645 650 655
 10 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 15 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 20 705 710 715 720
 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 725 730 735
 25 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 740 745 750
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly
 755 760 765
 30 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 770 775 780
 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 35 785 790 795 800
 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 805 810 815
 40 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 820 825 830
 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 835 840 845
 45 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 850 855 860
 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 50 865 870 875 880
 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 885 890 895
 55

	Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly	
	900 905 910	
5	Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser	
	915 920 925	
	Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu	
	930 935 940	
10	Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly	
	945 950 955 960	
	Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala	
	965 970 975	
15	Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser	
	980 985 990	
20	Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly	
	995 1000 1005	
	Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro	
	1010 1015 1020	
25	Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr	
	1025 1030 1035	
	Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser	
	1040 1045 1050	
30	Ala Pro Ala Ser Ser Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu	
	1055 1060 1065	
35	Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr	
	1070 1075 1080	
	Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile	
	1085 1090 1095	
40	Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys	
	1100 1105 1110	
	Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr	
	1115 1120 1125	
45	Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser	
	1130 1135 1140	
50	Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr	
	1145 1150 1155	
	Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu	
	1160 1165 1170	
55		

	His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp	
	1175	1180 1185
5	Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser	
	1190	1195 1200
	Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly	
	1205	1210 1215
10	Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr	
	1220	1225 1230
	Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu	
15	1235	1240 1245
	Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu	
	1250	1255 1260
20	Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His	
	1265	1270 1275
	Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln	
	1280	1285 1290
25	Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp	
	1295	1300 1305
	Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn	
30	1310	1315 1320
	Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His	
	1325	1330 1335
35	Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met	
	1340	1345 1350
	Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser	
	1355	1360 1365
40	Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr	
	1370	1375 1380
	Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr	
45	1385	1390 1395
	Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly	
	1400	1405 1410
50	Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly	
	1415	1420 1425
	Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro	
	1430	1435 1440
55		

	Leu Gly	Met Ala Ser Gly His	Ile Arg Asp Phe Gln	Ile Thr Ala
	1445	1450	1455	
5	Ser Gly	Gln Tyr Gly Gln Trp	Ala Pro Lys Leu Ala	Arg Leu His
	1460	1465	1470	
	Tyr Ser	Gly Ser Ile Asn Ala	Trp Ser Thr Lys Glu	Pro Phe Ser
	1475	1480	1485	
10	Trp Ile	Lys Val Asp Leu Leu	Ala Pro Met Ile Ile	His Gly Ile
	1490	1495	1500	
	Lys Thr	Gln Gly Ala Arg Gln	Lys Phe Ser Ser Leu	Tyr Ile Ser
	1505	1510	1515	
15	Gln Phe	Ile Ile Met Tyr Ser	Leu Asp Gly Lys Lys	Trp Gln Thr
	1520	1525	1530	
	Tyr Arg	Gly Asn Ser Thr Gly	Thr Leu Met Val Phe	Phe Gly Asn
20	1535	1540	1545	
	Val Asp	Ser Ser Gly Ile Lys	His Asn Ile Phe Asn	Pro Pro Ile
	1550	1555	1560	
25	Ile Ala	Arg Tyr Ile Arg Leu	His Pro Thr His Tyr	Ser Ile Arg
	1565	1570	1575	
	Ser Thr	Leu Arg Met Glu Leu	Met Gly Cys Asp Leu	Asn Ser Cys
	1580	1585	1590	
30	Ser Met	Pro Leu Gly Met Glu	Ser Lys Ala Ile Ser	Asp Ala Gln
	1595	1600	1605	
	Ile Thr	Ala Ser Ser Tyr Phe	Thr Asn Met Phe Ala	Thr Trp Ser
35	1610	1615	1620	
	Pro Ser	Lys Ala Arg Leu His	Leu Gln Gly Arg Ser	Asn Ala Trp
	1625	1630	1635	
40	Arg Pro	Gln Val Asn Asn Pro	Lys Glu Trp Leu Gln	Val Asp Phe
	1640	1645	1650	
	Gln Lys	Thr Met Lys Val Thr	Gly Val Thr Thr Gln	Gly Val Lys
	1655	1660	1665	
45	Ser Leu	Leu Thr Ser Met Tyr	Val Lys Glu Phe Leu	Ile Ser Ser
	1670	1675	1680	
	Ser Gln	Asp Gly His Gln Trp	Thr Leu Phe Phe Gln	Asn Gly Lys
50	1685	1690	1695	
	Val Lys	Val Phe Gln Gly Asn	Gln Asp Ser Phe Thr	Pro Val Val
	1700	1705	1710	
55				

	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr Arg	Tyr Leu	Arg Ile	His
	1715		1720		1725			
5	Pro Gln	Ser Trp	Val His	Gln Ile	Ala Leu	Arg Met	Glu Val	Leu
	1730		1735		1740			
	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp	Leu Tyr	Asp Lys	Thr His	Thr Cys	Pro
	1745		1750		1755			
10	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val Phe	Leu
	1760		1765		1770			
	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys	Asp Thr	Leu Met	Ile Ser	Arg Thr	Pro
15	1775		1780		1785			
	Glu Val	Thr Cys	Val Val	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp Pro	Glu
	1790		1795		1800			
	Val Lys	Phe Asn	Trp Tyr	Val Asp	Gly Val	Glu Val	His Asn	Ala
20	1805		1810		1815			
	Lys Thr	Lys Pro	Arg Glu	Glu Gln	Tyr Asn	Ser Thr	Tyr Arg	Val
	1820		1825		1830			
25	Val Ser	Val Leu	Thr Val	Leu His	Gln Asp	Trp Leu	Asn Gly	Lys
	1835		1840		1845			
	Glu Tyr	Lys Cys	Lys Val	Ser Asn	Lys Ala	Leu Pro	Ala Pro	Ile
30	1850		1855		1860			
	Glu Lys	Thr Ile	Ser Lys	Ala Lys	Gly Gln	Pro Arg	Glu Pro	Gln
	1865		1870		1875			
	Val Tyr	Thr Leu	Pro Pro	Ser Arg	Asp Glu	Leu Thr	Lys Asn	Gln
35	1880		1885		1890			
	Val Ser	Leu Thr	Cys Leu	Val Lys	Gly Phe	Tyr Pro	Ser Asp	Ile
	1895		1900		1905			
40	Ala Val	Glu Trp	Glu Ser	Asn Gly	Gln Pro	Glu Asn	Asn Tyr	Lys
	1910		1915		1920			
	Thr Thr	Pro Pro	Val Leu	Asp Ser	Asp Gly	Ser Phe	Phe Leu	Tyr
45	1925		1930		1935			
	Ser Lys	Leu Thr	Val Asp	Lys Ser	Arg Trp	Gln Gln	Gly Asn	Val
	1940		1945		1950			
	Phe Ser	Cys Ser	Val Met	His Glu	Ala Leu	His Asn	His Tyr	Thr
50	1955		1960		1965			
	Gln Lys	Ser Leu	Ser Leu	Ser Pro	Gly Lys			
	1970		1975					
55	<210>	71						

<211> 2242
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

5 <220>
 <223> pSYN-FVIII-170

<400> 71

10 Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp
 1 5 10 15

Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr
 20 25 30

15 Asp Leu Glu Cys Met Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro
 35 40 45

Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys
 20 50 55 60

Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys
 65 70 75 80

25 Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr
 85 90 95

Asp His Val Cys Asp Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr
 100 105 110

30 Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr
 115 120 125

Val Leu Val Gln Asp Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile
 35 130 135 140

Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys
 145 150 155 160

40 Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly
 165 170 175

Glu Val Asn Val Lys Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val
 180 185 190

45 Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser
 195 200 205

Val Val Trp Asp Arg His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr
 50 210 215 220

Tyr Gln Glu Lys Val Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln
 225 230 235 240

55

Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val
 245 250 255
 Asp Phe Gly Asn Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg
 5 260 265 270
 Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met
 275 280 285
 10 Lys Gln Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val
 290 295 300
 Phe Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
 305 310 315 320
 15 Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Ala
 325 330 335
 Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln His Gly
 20 340 345 350
 Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln Ser Cys Glu
 355 360 365
 25 Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Ala Glu Trp Arg Tyr Asn
 370 375 380
 Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln His Pro Glu Pro Leu
 385 390 395 400
 30 Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro
 405 410 415
 Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp
 35 420 425 430
 Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys
 435 440 445
 40 Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His Cys Gln Ile Cys His Cys
 450 455 460
 Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Gln Glu Pro Ile Ser Gly
 465 470 475 480
 45 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 485 490 495
 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 50 500 505 510
 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 515 520 525
 55

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 530 535 540
 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 5 545 550 555 560
 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 565 570 575
 10 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 580 585 590
 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 15 595 600 605
 Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
 610 615 620
 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 20 625 630 635 640
 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 645 650 655
 25 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 660 665 670
 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 675 680 685
 30 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 690 695 700
 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 35 705 710 715 720
 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 725 730 735
 40 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 740 745 750
 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Asp
 755 760 765
 45 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 770 775 780
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser
 50 785 790 795 800
 Gly Gly Ala Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu
 805 810 815
 55

Ser Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala
820 825 830

Arg Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val
5 835 840 845

Val Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn
850 855 860

Ile Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile
10 865 870 875 880

Gln Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala
15 885 890 895

Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala
900 905 910

Ser Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu
20 915 920 925

Asp Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val
930 935 940

Leu Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr
25 945 950 955 960

Ser Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu
30 965 970 975

Ile Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys
980 985 990

Thr Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu
35 995 1000 1005

Gly Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp
1010 1015 1020

Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val
40 1025 1030 1035

Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His
1040 1045 1050

Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro
45 1055 1060 1065

Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
50 1070 1075 1080

Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu
1085 1090 1095

55

	Thr Ala	Gln Thr	Leu Leu	Met Asp	Leu Gly	Gln Phe	Leu Leu	Phe
	1100		1105		1110			
5	Cys His	Ile Ser	Ser His	Gln His	Asp Gly	Met Glu	Ala Tyr	Val
	1115		1120		1125			
	Lys Val	Asp Ser	Cys Pro	Glu Glu	Pro Gln	Leu Arg	Met Lys	Asn
	1130		1135		1140			
10	Asn Glu	Glu Ala	Glu Asp	Tyr Asp	Asp Asp	Asp Leu	Thr Asp	Ser Glu
	1145		1150		1155			
	Met Asp	Val Val	Arg Phe	Asp Asp	Asp Asn	Ser Pro	Ser Phe	Ile
15	1160		1165		1170			
	Gln Ile	Arg Ser	Val Ala	Lys Lys	His Pro	Lys Thr	Trp Val	His
	1175		1180		1185			
	Tyr Ile	Ala Ala	Glu Glu	Glu Asp	Trp Asp	Tyr Ala	Pro Leu	Val
20	1190		1195		1200			
	Leu Ala	Pro Asp	Asp Arg	Ser Tyr	Lys Ser	Gln Tyr	Leu Asn	Asn
	1205		1210		1215			
25	Gly Pro	Gln Arg	Ile Gly	Arg Lys	Tyr Lys	Lys Val	Arg Phe	Met
	1220		1225		1230			
	Ala Tyr	Thr Asp	Glu Thr	Phe Lys	Thr Arg	Glu Ala	Ile Gln	His
30	1235		1240		1245			
	Glu Ser	Gly Ile	Leu Gly	Pro Leu	Leu Tyr	Gly Glu	Val Gly	Asp
	1250		1255		1260			
	Thr Leu	Leu Ile	Ile Phe	Lys Asn	Gln Ala	Ser Arg	Pro Tyr	Asn
35	1265		1270		1275			
	Ile Tyr	Pro His	Gly Ile	Thr Asp	Val Arg	Pro Leu	Tyr Ser	Arg
	1280		1285		1290			
40	Arg Leu	Pro Lys	Gly Val	Lys His	Leu Lys	Asp Phe	Pro Ile	Leu
	1295		1300		1305			
	Pro Gly	Glu Ile	Phe Lys	Tyr Lys	Trp Thr	Val Thr	Val Glu	Asp
45	1310		1315		1320			
	Gly Pro	Thr Lys	Ser Asp	Pro Arg	Cys Leu	Thr Arg	Tyr Tyr	Ser
	1325		1330		1335			
	Ser Phe	Val Asn	Met Glu	Arg Asp	Leu Ala	Ser Gly	Leu Ile	Gly
50	1340		1345		1350			
	Pro Leu	Leu Ile	Cys Tyr	Lys Glu	Ser Val	Asp Gln	Arg Gly	Asn
	1355		1360		1365			
55								

	Gln Ile	Met Ser Asp Lys Arg	Asn Val Ile Leu Phe	Ser Val Phe
	1370	1375	1380	
5	Asp Glu	Asn Arg Ser Trp Tyr	Leu Thr Glu Asn Ile	Gln Arg Phe
	1385	1390	1395	
	Leu Pro	Asn Pro Ala Gly Val	Gln Leu Glu Asp Pro	Glu Phe Gln
	1400	1405	1410	
10	Ala Ser	Asn Ile Met His Ser	Ile Asn Gly Tyr Val	Phe Asp Ser
	1415	1420	1425	
	Leu Gln	Leu Ser Val Cys Leu	His Glu Val Ala Tyr	Trp Tyr Ile
15	1430	1435	1440	
	Leu Ser	Ile Gly Ala Gln Thr	Asp Phe Leu Ser Val	Phe Phe Ser
	1445	1450	1455	
20	Gly Tyr	Thr Phe Lys His Lys	Met Val Tyr Glu Asp	Thr Leu Thr
	1460	1465	1470	
	Leu Phe	Pro Phe Ser Gly Glu	Thr Val Phe Met Ser	Met Glu Asn
	1475	1480	1485	
25	Pro Gly	Leu Trp Ile Leu Gly	Cys His Asn Ser Asp	Phe Arg Asn
	1490	1495	1500	
	Arg Gly	Met Thr Ala Leu Leu	Lys Val Ser Ser Cys	Asp Lys Asn
30	1505	1510	1515	
	Thr Gly	Asp Tyr Tyr Glu Asp	Ser Tyr Glu Asp Ile	Ser Ala Tyr
	1520	1525	1530	
35	Leu Leu	Ser Lys Asn Asn Ala	Ile Glu Pro Arg Ser	Phe Ser Gln
	1535	1540	1545	
	Asn Pro	Pro Val Leu Lys Arg	His Gln Arg Glu Ile	Thr Arg Thr
	1550	1555	1560	
40	Thr Leu	Gln Ser Asp Gln Glu	Glu Ile Asp Tyr Asp	Asp Thr Ile
	1565	1570	1575	
	Ser Val	Glu Met Lys Lys Glu	Asp Phe Asp Ile Tyr	Asp Glu Asp
45	1580	1585	1590	
	Glu Asn	Gln Ser Pro Arg Ser	Phe Gln Lys Lys Thr	Arg His Tyr
	1595	1600	1605	
50	Phe Ile	Ala Ala Val Glu Arg	Leu Trp Asp Tyr Gly	Met Ser Ser
	1610	1615	1620	
	Ser Pro	His Val Leu Arg Asn	Arg Ala Gln Ser Gly	Ser Val Pro
	1625	1630	1635	
55				

	Gln Phe	Lys Lys Val Val Phe	Gln Glu Phe Thr Asp	Gly Ser Phe
	1640	1645	1650	
5	Thr Gln	Pro Leu Tyr Arg Gly	Glu Leu Asn Glu His	Leu Gly Leu
	1655	1660	1665	
	Leu Gly	Pro Tyr Ile Arg Ala	Glu Val Glu Asp Asn	Ile Met Val
	1670	1675	1680	
10	Thr Phe	Arg Asn Gln Ala Ser	Arg Pro Tyr Ser Phe	Tyr Ser Ser
	1685	1690	1695	
	Leu Ile	Ser Tyr Glu Glu Asp	Gln Arg Gln Gly Ala	Glu Pro Arg
15	1700	1705	1710	
	Lys Asn	Phe Val Lys Pro Asn	Glu Thr Lys Thr Tyr	Phe Trp Lys
	1715	1720	1725	
	Val Gln	His His Met Ala Pro	Thr Lys Asp Glu Phe	Asp Cys Lys
20	1730	1735	1740	
	Ala Trp	Ala Tyr Phe Ser Asp	Val Asp Leu Glu Lys	Asp Val His
	1745	1750	1755	
25	Ser Gly	Leu Ile Gly Pro Leu	Leu Val Cys His Thr	Asn Thr Leu
	1760	1765	1770	
	Asn Pro	Ala His Gly Arg Gln	Val Thr Val Gln Glu	Phe Ala Leu
30	1775	1780	1785	
	Phe Phe	Thr Ile Phe Asp Glu	Thr Lys Ser Trp Tyr	Phe Thr Glu
	1790	1795	1800	
	Asn Met	Glu Arg Asn Cys Arg	Ala Pro Cys Asn Ile	Gln Met Glu
35	1805	1810	1815	
	Asp Pro	Thr Phe Lys Glu Asn	Tyr Arg Phe His Ala	Ile Asn Gly
	1820	1825	1830	
40	Tyr Ile	Met Asp Thr Leu Pro	Gly Leu Val Met Ala	Gln Asp Gln
	1835	1840	1845	
	Arg Ile	Arg Trp Tyr Leu Leu	Ser Met Gly Ser Asn	Glu Asn Ile
45	1850	1855	1860	
	His Ser	Ile His Phe Ser Gly	His Val Phe Thr Val	Arg Lys Lys
	1865	1870	1875	
	Glu Glu	Tyr Lys Met Ala Leu	Tyr Asn Leu Tyr Pro	Gly Val Phe
50	1880	1885	1890	
	Glu Thr	Val Glu Met Leu Pro	Ser Lys Ala Gly Ile	Trp Arg Val
	1895	1900	1905	
55				

	Glu Cys	Leu Ile Gly	Glu His	Leu His	Ala Gly	Met Ser	Thr Leu
	1910	1915		1920			
5	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys Cys	Gln Thr	Pro Leu	Gly Met Ala
	1925	1930	1935				
	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala Ser	Gly Gln Tyr
	1940	1945	1950				
10	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His Tyr	Ser Gly Ser
	1955	1960	1965				
	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys Glu	Pro Phe	Ser Trp	Ile Lys Val
15	1970	1975	1980				
	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile Ile	His Gly	Ile Lys	Thr Gln Gly
	1985	1990	1995				
	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser Leu	Tyr Ile	Ser Gln	Phe Ile Ile
20	2000	2005	2010				
	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp Gln	Thr Tyr	Arg Gly Asn
	2015	2020	2025				
25	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe Gly	Asn Val	Asp Ser Ser
	2030	2035	2040				
	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro Pro	Ile Ile	Ala Arg Tyr
30	2045	2050	2055				
	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser Ile	Arg Ser	Thr Leu Arg
	2060	2065	2070				
	Met Glu	Leu Met	Gly Cys	Asp Leu	Asn Ser	Cys Ser	Met Pro Leu
35	2075	2080	2085				
	Gly Met	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp Ala	Gln Ile	Thr Ala Ser
	2090	2095	2100				
40	Ser Tyr	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr Trp	Ser Pro	Ser Lys Ala
	2105	2110	2115				
	Arg Leu	His Leu	Gln Gly	Arg Ser	Asn Ala	Trp Arg	Pro Gln Val
45	2120	2125	2130				
	Asn Asn	Pro Lys	Glu Trp	Leu Gln	Val Asp	Phe Gln	Lys Thr Met
	2135	2140	2145				
	Lys Val	Thr Gly	Val Thr	Thr Gln	Gly Val	Lys Ser	Leu Leu Thr
50	2150	2155	2160				
	Ser Met	Tyr Val	Lys Glu	Phe Leu	Ile Ser	Ser Ser	Gln Asp Gly
	2165	2170	2175				
55							

His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe
 2180 2185 2190
 Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp
 5 2195 2200 2205
 Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp
 2210 2215 2220
 10 Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala
 2225 2230 2235
 Gln Asp Leu Tyr
 2240
 15
 <210> 72
 <211> 1959
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 20
 <220>
 <223> pSYN-FVIII-173
 <400> 72
 25
 Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
 1 5 10 15
 Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro
 30 20 25 30
 Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
 35 35 40 45
 35 Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
 50 55 60
 Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
 65 70 75 80
 40 Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 85 90 95
 Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
 45 100 105 110
 Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
 115 120 125
 50 Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn
 130 135 140
 Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser
 145 150 155 160
 55

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
 165 170 175
 5 Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
 180 185 190
 His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
 195 200 205
 10 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
 210 215 220
 Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 225 230 235 240
 15 Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
 245 250 255
 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
 20 260 265 270
 Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
 275 280 285
 25 Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
 290 295 300
 Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
 305 310 315 320
 30 Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
 325 330 335
 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
 35 340 345 350
 Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
 355 360 365
 40 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
 370 375 380
 Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
 385 390 395 400
 45 Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
 405 410 415
 Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
 50 420 425 430
 Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
 435 440 445
 55

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
 450 455 460
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
 5 465 470 475 480
 Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
 485 490 495
 10 His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
 500 505 510
 Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
 515 520 525
 15 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
 530 535 540
 Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
 20 545 550 555 560
 Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
 565 570 575
 25 Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
 580 585 590
 Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
 595 600 605
 30 Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
 610 615 620
 Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
 35 625 630 635 640
 Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
 645 650 655
 40 Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
 660 665 670
 Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
 675 680 685
 45 Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
 690 695 700
 Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
 50 705 710 715 720
 Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
 725 730 735
 55

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu
740 745 750

5 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
755 760 765

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
770 775 780

10 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
785 790 795 800

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
805 810 815

15 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
820 825 830

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
20 835 840 845

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
850 855 860

25 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
865 870 875 880

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr
885 890 895

30 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
900 905 910

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
35 915 920 925

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
930 935 940

40 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
945 950 955 960

Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
965 970 975

45 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
980 985 990

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
50 995 1000 1005

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
1010 1015 1020

55

	Pro Gly	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser Ala	Pro Ala	Ser
	1025		1030		1035			
5	Ser Pro	Pro Val	Leu Lys	Arg His	Gln Arg	Glu Ile	Thr Arg	Thr
	1040		1045		1050			
	Thr Leu	Gln Ser	Asp Gln	Glu Glu	Glu Ile	Asp Tyr	Asp Thr	Ile
	1055		1060		1065			
10	Ser Val	Glu Met	Lys Lys	Glu Asp	Phe Asp	Ile Tyr	Asp Glu	Asp
	1070		1075		1080			
	Glu Asn	Gln Ser	Pro Arg	Ser Phe	Gln Lys	Lys Thr	Arg His	Tyr
15			1085		1090		1095	
	Phe Ile	Ala Ala	Val Glu	Arg Leu	Trp Asp	Tyr Gly	Met Ser	Ser
	1100		1105		1110			
20	Ser Pro	His Val	Leu Arg	Asn Arg	Ala Gln	Ser Gly	Ser Val	Pro
	1115		1120		1125			
	Gln Phe	Lys Lys	Val Val	Phe Gln	Glu Phe	Thr Asp	Gly Ser	Phe
	1130		1135		1140			
25	Thr Gln	Pro Leu	Tyr Arg	Gly Glu	Leu Asn	Glu His	Leu Gly	Leu
	1145		1150		1155			
	Leu Gly	Pro Tyr	Ile Arg	Ala Glu	Val Glu	Asp Asn	Ile Met	Val
30			1160		1165		1170	
	Thr Phe	Arg Asn	Gln Ala	Ser Arg	Pro Tyr	Ser Phe	Tyr Ser	Ser
	1175		1180		1185			
35	Leu Ile	Ser Tyr	Glu Glu	Asp Gln	Arg Gln	Gly Ala	Glu Pro	Arg
	1190		1195		1200			
	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr Tyr	Phe Trp	Lys
	1205		1210		1215			
40	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu Phe	Asp Cys	Lys
	1220		1225		1230			
	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu Lys	Asp Val	His
45			1235		1240		1245	
	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His Thr	Asn Thr	Leu
	1250		1255		1260			
50	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln Glu	Phe Ala	Leu
	1265		1270		1275			
	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp Tyr	Phe Thr	Glu
	1280		1285		1290			
55								

	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg	Ala Pro	Cys Asn	Ile	Gln Met	Glu
	1295		1300		1305				
5	Asp Pro	Thr Phe	Lys Glu	Asn	Tyr Arg	Phe His	Ala	Ile Asn	Gly
	1310		1315		1320				
	Tyr Ile	Met Asp	Thr Leu	Pro	Gly Leu	Val Met	Ala	Gln Asp	Gln
	1325		1330		1335				
10	Arg Ile	Arg Trp	Tyr Leu	Leu	Ser Met	Gly Ser	Asn	Glu Asn	Ile
	1340		1345		1350				
	His Ser	Ile His	Phe Ser	Gly	His Val	Phe Thr	Val	Arg Lys	Lys
15	1355		1360		1365				
	Glu Glu	Tyr Lys	Met Ala	Leu	Tyr Asn	Leu Tyr	Pro	Gly Val	Phe
	1370		1375		1380				
	Glu Thr	Val Glu	Met Leu	Pro	Ser Lys	Ala Gly	Ile	Trp Arg	Val
20	1385		1390		1395				
	Glu Cys	Leu Ile	Gly Glu	His	Leu His	Ala Gly	Met	Ser Thr	Leu
	1400		1405		1410				
25	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys	Cys Gln	Thr Pro	Leu	Gly Met	Ala
	1415		1420		1425				
	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe	Gln Ile	Thr Ala	Ser	Gly Gln	Tyr
30	1430		1435		1440				
	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu	Ala Arg	Leu His	Tyr	Ser Gly	Ser
	1445		1450		1455				
	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys	Glu Pro	Phe Ser	Trp	Ile Lys	Val
35	1460		1465		1470				
	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile	Ile His	Gly Ile	Lys	Thr Gln	Gly
	1475		1480		1485				
40	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser	Leu Tyr	Ile Ser	Gln	Phe Ile	Ile
	1490		1495		1500				
	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys	Lys Trp	Gln Thr	Tyr	Arg Gly	Asn
45	1505		1510		1515				
	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val	Phe Phe	Gly Asn	Val	Asp Ser	Ser
	1520		1525		1530				
	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe	Asn Pro	Pro Ile	Ile	Ala Arg	Tyr
50	1535		1540		1545				
	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His	Tyr Ser	Ile Arg	Ser	Thr Leu	Arg
	1550		1555		1560				
55									

	Met Glu	Leu Met Gly Cys Asp	Leu Asn Ser Cys Ser	Met Pro Leu
	1565	1570	1575	
5	Gly Met	Glu Ser Lys Ala Ile	Ser Asp Ala Gln Ile	Thr Ala Ser
	1580	1585	1590	
	Ser Tyr	Phe Thr Asn Met Phe	Ala Thr Trp Ser Pro	Ser Lys Ala
	1595	1600	1605	
10	Arg Leu	His Leu Gln Gly Arg	Ser Asn Ala Trp Arg	Pro Gln Val
	1610	1615	1620	
	Asn Asn	Pro Lys Glu Trp Leu	Gln Val Asp Phe Gln	Lys Thr Met
15	1625	1630	1635	
	Lys Val	Thr Gly Val Thr Thr	Gln Gly Val Lys Ser	Leu Leu Thr
	1640	1645	1650	
	Ser Met	Tyr Val Lys Glu Phe	Leu Ile Ser Ser Ser	Gln Asp Gly
20	1655	1660	1665	
	His Gln	Trp Thr Leu Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe
	1670	1675	1680	
25	Gln Gly	Asn Gln Asp Ser Phe	Thr Pro Val Val Asn	Ser Leu Asp
	1685	1690	1695	
	Pro Pro	Leu Leu Thr Arg Tyr	Leu Arg Ile His Pro	Gln Ser Trp
30	1700	1705	1710	
	Val His	Gln Ile Ala Leu Arg	Met Glu Val Leu Gly	Cys Glu Ala
	1715	1720	1725	
	Gln Asp	Leu Tyr Asp Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala
35	1730	1735	1740	
	Pro Glu	Leu Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys
	1745	1750	1755	
40	Pro Lys	Asp Thr Leu Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu	Val Thr Cys
	1760	1765	1770	
	Val Val	Val Asp Val Ser His	Glu Asp Pro Glu Val	Lys Phe Asn
45	1775	1780	1785	
	Trp Tyr	Val Asp Gly Val Glu	Val His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro
	1790	1795	1800	
	Arg Glu	Glu Gln Tyr Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val	Ser Val Leu
50	1805	1810	1815	
	Thr Val	Leu His Gln Asp Trp	Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys
	1820	1825	1830	

55

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 1835 1840 1845
 5 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 1850 1855 1860
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 1865 1870 1875
 10 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 1880 1885 1890
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 1895 1900 1905
 15 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 1910 1915 1920
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 20 1925 1930 1935
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 1940 1945 1950
 25 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1955
 <210> 73
 <211> 1984
 30 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> FVIII 195 (подвійний ланцюг FVIII_{FC} з двома 144 АЕ XTENs в амінокислоті
 35 1656 та 1900)
 <400> 73
 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 40 1 5 10 15
 Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 25 30
 45 Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg
 35 40 45
 Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val
 50 50 55 60
 Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
 65 70 75 80
 Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
 55 85 90 95

Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
100 105 110

5 His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
130 135 140

10 Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu
145 150 155 160

Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser
15 165 170 175

Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile
180 185 190

20 Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr
195 200 205

Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
210 215 220

25 Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp
225 230 235 240

Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
30 245 250 255

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
260 265 270

35 Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

40 Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
45 325 330 335

Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

50 Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

55

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
5 405 410 415

Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
420 425 430

10 Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
435 440 445

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
15 450 455 460

Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
465 470 475 480

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
20 485 490 495

His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
500 505 510

25 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
515 520 525

Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
30 530 535 540

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
545 550 555 560

Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
35 565 570 575

Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
580 585 590

40 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
595 600 605

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
45 610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
50 645 650 655

Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
660 665 670

55

Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
675 680 685

5 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
690 695 700

Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
705 710 715 720

10 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

15 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu
755 760 765

Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Gly Ala Pro
20 770 775 780

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro
785 790 795 800

25 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
805 810 815

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
820 825 830

30 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly
835 840 845

Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
35 850 855 860

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
865 870 875 880

40 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr
885 890 895

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
900 905 910

45 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
915 920 925

Ala Ser Ser Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser
50 930 935 940

Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn
945 950 955 960

55

	Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala	
	965	970 975
5	Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val	
	980	985 990
	Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val	
	995	1000 1005
10	Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr	
	1010	1015 1020
	Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile	
15	1025	1030 1035
	Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln	
	1040	1045 1050
20	Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu	
	1055	1060 1065
	Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys	
	1070	1075 1080
25	Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met	
	1085	1090 1095
	Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe	
30	1100	1105 1110
	Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly	
	1115	1120 1125
	Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly	
35	1130	1135 1140
	Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe	
	1145	1150 1155
40	Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn	
	1160	1165 1170
	Cys Arg Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly	
45	1175	1180 1185
	Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr	
	1190	1195 1200
	Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala	
50	1205	1210 1215
	Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro	
	1220	1225 1230
55		

	Glu Ser	Gly Pro	Gly Thr	Ser Thr	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala
	1235		1240		1245			
5	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Ser
	1250		1255		1260			
	Pro Ala	Gly Ser	Pro Thr	Ser Thr	Glu Glu	Gly Ser	Pro Ala	Gly
	1265		1270		1275			
10	Ser Pro	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Ser Pro	Ala Gly	Ser Pro	Thr
	1280		1285		1290			
	Ser Thr	Glu Glu	Gly Thr	Ser Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly
15	1295		1300		1305			
	Pro Gly	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser Ala	Pro Gly	Ala
	1310		1315		1320			
20	Ser Ser	Ala Pro	Cys Asn	Ile Gln	Met Glu	Asp Pro	Thr Phe	Lys
	1325		1330		1335			
	Glu Asn	Tyr Arg	Phe His	Ala Ile	Asn Gly	Tyr Ile	Met Asp	Thr
	1340		1345		1350			
25	Leu Pro	Gly Leu	Val Met	Ala Gln	Asp Gln	Arg Ile	Arg Trp	Tyr
	1355		1360		1365			
	Leu Leu	Ser Met	Gly Ser	Asn Glu	Asn Ile	His Ser	Ile His	Phe
30	1370		1375		1380			
	Ser Gly	His Val	Phe Thr	Val Arg	Lys Lys	Glu Glu	Tyr Lys	Met
	1385		1390		1395			
35	Ala Leu	Tyr Asn	Leu Tyr	Pro Gly	Val Phe	Glu Thr	Val Glu	Met
	1400		1405		1410			
	Leu Pro	Ser Lys	Ala Gly	Ile Trp	Arg Val	Glu Cys	Leu Ile	Gly
	1415		1420		1425			
40	Glu His	Leu His	Ala Gly	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu	Val Tyr	Ser
	1430		1435		1440			
	Asn Lys	Cys Gln	Thr Pro	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly	His Ile	Arg
45	1445		1450		1455			
	Asp Phe	Gln Ile	Thr Ala	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln	Trp Ala	Pro
	1460		1465		1470			
50	Lys Leu	Ala Arg	Leu His	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn	Ala Trp	Ser
	1475		1480		1485			
	Thr Lys	Glu Pro	Phe Ser	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu	Leu Ala	Pro
	1490		1495		1500			
55								

	Met Ile	Ile His Gly Ile Lys	Thr Gln Gly Ala Arg	Gln Lys Phe
	1505	1510	1515	
5	Ser Ser	Leu Tyr Ile Ser Gln	Phe Ile Ile Met Tyr	Ser Leu Asp
	1520	1525	1530	
	Gly Lys	Lys Trp Gln Thr Tyr	Arg Gly Asn Ser Thr	Gly Thr Leu
	1535	1540	1545	
10	Met Val	Phe Phe Gly Asn Val	Asp Ser Ser Gly Ile	Lys His Asn
	1550	1555	1560	
	Ile Phe	Asn Pro Pro Ile Ile	Ala Arg Tyr Ile Arg	Leu His Pro
	1565	1570	1575	
15	Thr His	Tyr Ser Ile Arg Ser	Thr Leu Arg Met Glu	Leu Met Gly
	1580	1585	1590	
	Cys Asp	Leu Asn Ser Cys Ser	Met Pro Leu Gly Met	Glu Ser Lys
20	1595	1600	1605	
	Ala Ile	Ser Asp Ala Gln Ile	Thr Ala Ser Ser Tyr	Phe Thr Asn
	1610	1615	1620	
25	Met Phe	Ala Thr Trp Ser Pro	Ser Lys Ala Arg Leu	His Leu Gln
	1625	1630	1635	
	Gly Arg	Ser Asn Ala Trp Arg	Pro Gln Val Asn Asn	Pro Lys Glu
	1640	1645	1650	
30	Trp Leu	Gln Val Asp Phe Gln	Lys Thr Met Lys Val	Thr Gly Val
	1655	1660	1665	
	Thr Thr	Gln Gly Val Lys Ser	Leu Leu Thr Ser Met	Tyr Val Lys
35	1670	1675	1680	
	Glu Phe	Leu Ile Ser Ser Ser	Gln Asp Gly His Gln	Trp Thr Leu
	1685	1690	1695	
40	Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe Gln Gly	Asn Gln Asp
	1700	1705	1710	
	Ser Phe	Thr Pro Val Val Asn	Ser Leu Asp Pro Pro	Leu Leu Thr
	1715	1720	1725	
45	Arg Tyr	Leu Arg Ile His Pro	Gln Ser Trp Val His	Gln Ile Ala
	1730	1735	1740	
	Leu Arg	Met Glu Val Leu Gly	Cys Glu Ala Gln Asp	Leu Tyr Asp
50	1745	1750	1755	
	Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro Glu	Leu Leu Gly
	1760	1765	1770	
55				

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1775 1780 1785
 5 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 1790 1795 1800
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 1805 1810 1815
 10 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 1820 1825 1830
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 1835 1840 1845
 15 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 1850 1855 1860
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 20 1865 1870 1875
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 1880 1885 1890
 25 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 1895 1900 1905
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 1910 1915 1920
 30 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 1925 1930 1935
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 35 1940 1945 1950
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 1955 1960 1965
 40 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1970 1975 1980
 Lys
 45
 <210> 74
 <211> 2134
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 50
 <220>
 <223> FVIII 196 (подвійний ланцюг FVIII_{FC} з трьома 144 АЕ XTENs в амінокислоті
 26, 1656 та 1900)
 55 <400> 74

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

Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr
 290 295 300
 Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro
 5 305 310 315 320
 Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp
 325 330 335
 10 Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser
 340 345 350
 Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe
 355 360 365
 15 Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser
 370 375 380
 Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met
 20 385 390 395 400
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 405 410 415
 25 Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr
 420 425 430
 Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
 435 440 445
 30 Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr
 450 455 460
 Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His
 35 465 470 475 480
 Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp
 485 490 495
 40 Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala
 500 505 510
 Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg
 515 520 525
 45 Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala
 530 535 540
 Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu
 50 545 550 555 560
 Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr
 565 570 575
 55

Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 580 585 590
 Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 5 595 600 605
 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 610 615 620
 10 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 625 630 635 640
 Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
 645 650 655
 15 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
 660 665 670
 Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
 20 675 680 685
 Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 690 695 700
 25 Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
 705 710 715 720
 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
 725 730 735
 30 Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
 740 745 750
 Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
 35 755 760 765
 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
 770 775 780
 40 Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
 785 790 795 800
 His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
 805 810 815
 45 Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
 820 825 830
 Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
 50 835 840 845
 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
 850 855 860
 55

Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
 865 870 875 880
 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
 5 885 890 895
 Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 900 905 910
 10 Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr
 915 920 925
 Thr Leu Gln Gly Ala Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser
 930 935 940
 15 Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala
 945 950 955 960
 Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr
 20 965 970 975
 Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr
 980 985 990
 25 Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala
 995 1000 1005
 Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly
 1010 1015 1020
 30 Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 1025 1030 1035
 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
 35 1040 1045 1050
 Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala
 1055 1060 1065
 40 Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Ala Ser Ser Ser Asp
 1070 1075 1080
 Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys
 1085 1090 1095
 45 Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro
 1100 1105 1110
 Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val
 50 1115 1120 1125
 Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu
 1130 1135 1140
 55

	Arg Asn	Arg Ala Gln Ser Gly	Ser Val Pro Gln Phe	Lys Lys Val
	1145	1150	1155	
5	Val Phe	Gln Glu Phe Thr Asp	Gly Ser Phe Thr Gln	Pro Leu Tyr
	1160	1165	1170	
	Arg Gly	Glu Leu Asn Glu His	Leu Gly Leu Leu Gly	Pro Tyr Ile
	1175	1180	1185	
10	Arg Ala	Glu Val Glu Asp Asn	Ile Met Val Thr Phe	Arg Asn Gln
	1190	1195	1200	
	Ala Ser	Arg Pro Tyr Ser Phe	Tyr Ser Ser Leu Ile	Ser Tyr Glu
15	1205	1210	1215	
	Glu Asp	Gln Arg Gln Gly Ala	Glu Pro Arg Lys Asn	Phe Val Lys
	1220	1225	1230	
	Pro Asn	Glu Thr Lys Thr Tyr	Phe Trp Lys Val Gln	His His Met
20	1235	1240	1245	
	Ala Pro	Thr Lys Asp Glu Phe	Asp Cys Lys Ala Trp	Ala Tyr Phe
	1250	1255	1260	
25	Ser Asp	Val Asp Leu Glu Lys	Asp Val His Ser Gly	Leu Ile Gly
	1265	1270	1275	
	Pro Leu	Leu Val Cys His Thr	Asn Thr Leu Asn Pro	Ala His Gly
30	1280	1285	1290	
	Arg Gln	Val Thr Val Gln Glu	Phe Ala Leu Phe Phe	Thr Ile Phe
	1295	1300	1305	
	Asp Glu	Thr Lys Ser Trp Tyr	Phe Thr Glu Asn Met	Glu Arg Asn
35	1310	1315	1320	
	Cys Arg	Gly Ala Pro Thr Ser	Glu Ser Ala Thr Pro	Glu Ser Gly
	1325	1330	1335	
40	Pro Gly	Ser Glu Pro Ala Thr	Ser Gly Ser Glu Thr	Pro Gly Thr
	1340	1345	1350	
	Ser Glu	Ser Ala Thr Pro Glu	Ser Gly Pro Gly Ser	Glu Pro Ala
45	1355	1360	1365	
	Thr Ser	Gly Ser Glu Thr Pro	Gly Thr Ser Glu Ser	Ala Thr Pro
	1370	1375	1380	
	Glu Ser	Gly Pro Gly Thr Ser	Thr Glu Pro Ser Glu	Gly Ser Ala
50	1385	1390	1395	
	Pro Gly	Thr Ser Glu Ser Ala	Thr Pro Glu Ser Gly	Pro Gly Ser
	1400	1405	1410	
55				

	Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly	
	1415 1420 1425	
5	Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr	
	1430 1435 1440	
	Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly	
	1445 1450 1455	
10	Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ala	
	1460 1465 1470	
	Ser Ser Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys	
15	1475 1480 1485	
	Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr	
	1490 1495 1500	
20	Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr	
	1505 1510 1515	
	Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe	
	1520 1525 1530	
25	Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met	
	1535 1540 1545	
	Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met	
30	1550 1555 1560	
	Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly	
	1565 1570 1575	
35	Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser	
	1580 1585 1590	
	Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg	
	1595 1600 1605	
40	Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro	
	1610 1615 1620	
	Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser	
45	1625 1630 1635	
	Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro	
	1640 1645 1650	
50	Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe	
	1655 1660 1665	
	Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp	
	1670 1675 1680	
55		

	Gly Lys	Lys Trp	Gln Thr	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr	Gly Thr	Leu
	1685		1690		1695			
5	Met Val	Phe Phe	Gly Asn	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile	Lys His	Asn
	1700		1705		1710			
	Ile Phe	Asn Pro	Pro Ile	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg	Leu His	Pro
	1715		1720		1725			
10	Thr His	Tyr Ser	Ile Arg	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu	Leu Met	Gly
	1730		1735		1740			
	Cys Asp	Leu Asn	Ser Cys	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu Ser	Lys
15	1745		1750		1755			
	Ala Ile	Ser Asp	Ala Gln	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe Thr	Asn
	1760		1765		1770			
20	Met Phe	Ala Thr	Trp Ser	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His Leu	Gln
	1775		1780		1785			
	Gly Arg	Ser Asn	Ala Trp	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro Lys	Glu
	1790		1795		1800			
25	Trp Leu	Gln Val	Asp Phe	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr Gly	Val
	1805		1810		1815			
	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met	Tyr Val	Lys
30	1820		1825		1830			
	Glu Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser Gln	Asp Gly	His Gln	Trp Thr	Leu
	1835		1840		1845			
35	Phe Phe	Gln Asn	Gly Lys	Val Lys	Val Phe	Gln Gly	Asn Gln	Asp
	1850		1855		1860			
	Ser Phe	Thr Pro	Val Val	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr
	1865		1870		1875			
40	Arg Tyr	Leu Arg	Ile His	Pro Gln	Ser Trp	Val His	Gln Ile	Ala
	1880		1885		1890			
	Leu Arg	Met Glu	Val Leu	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp	Leu Tyr	Asp
45	1895		1900		1905			
	Lys Thr	His Thr	Cys Pro	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu	Leu Leu	Gly
	1910		1915		1920			
50	Gly Pro	Ser Val	Phe Leu	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys	Asp Thr	Leu
	1925		1930		1935			
	Met Ile	Ser Arg	Thr Pro	Glu Val	Thr Cys	Val Val	Val Asp	Val
	1940		1945		1950			
55								

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
1955 1960 1965

5 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
1970 1975 1980

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
1985 1990 1995

10 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
2000 2005 2010

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
2015 2020 2025

15 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
2030 2035 2040

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
20 2045 2050 2055

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
2060 2065 2070

25 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
2075 2080 2085

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
2090 2095 2100

30 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
2105 2110 2115

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
35 2120 2125 2130

Lys

40 <210> 75
<211> 1984
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

45 <220>
<223> FVIII 199 (один ланцюг FVIII_{FC} з трьома 144 AE XTENs в амінокислоті
1656 та 1900)

<400> 75

50 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
55 20 25 30

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

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
 325 330 335
 Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
 5 340 345 350
 Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
 355 360 365
 10 Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
 370 375 380
 Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
 385 390 395 400
 15 Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 405 410 415
 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
 20 420 425 430
 Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445
 25 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 450 455 460
 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 30 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495
 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 35 500 505 510
 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525
 40 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 530 535 540
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 45 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 50 580 585 590
 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 55

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620
 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 5 625 630 635 640
 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 645 650 655
 10 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 15 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 20 705 710 715 720
 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 725 730 735
 25 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 740 745 750
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu
 755 760 765
 30 Lys Arg His Gln Ala Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Gly Ala Pro
 770 775 780
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro
 35 785 790 795 800
 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 805 810 815
 40 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 820 825 830
 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly
 835 840 845
 45 Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 850 855 860
 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 50 865 870 875 880
 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 885 890 895
 55

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
900 905 910

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
5 915 920 925

Ala Ser Ser Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser
930 935 940

10 Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn
945 950 955 960

Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala
15 965 970 975

Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val
980 985 990

20 Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val
995 1000 1005

Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr
1010 1015 1020

25 Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile
1025 1030 1035

Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
1040 1045 1050

30 Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu
1055 1060 1065

Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys
35 1070 1075 1080

Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met
1085 1090 1095

40 Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe
1100 1105 1110

Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly
1115 1120 1125

45 Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly
1130 1135 1140

Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe
50 1145 1150 1155

Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn
1160 1165 1170

55

	Cys Arg	Gly Ala	Pro Thr	Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro	Glu Ser	Gly
	1175		1180		1185				
5	Pro Gly	Ser Glu	Pro Ala	Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr	Pro Gly	Thr
	1190		1195		1200				
	Ser Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu	Ser Gly	Pro Gly	Ser	Glu Pro	Ala
	1205		1210		1215				
10	Thr Ser	Gly Ser	Glu Thr	Pro	Gly Thr	Ser Glu	Ser	Ala Thr	Pro
	1220		1225		1230				
	Glu Ser	Gly Pro	Gly Thr	Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu	Gly Ser	Ala
	1235		1240		1245				
15	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly	Pro Gly	Ser
	1250		1255		1260				
	Pro Ala	Gly Ser	Pro Thr	Ser	Thr Glu	Glu Gly	Ser	Pro Ala	Gly
20	1265		1270		1275				
	Ser Pro	Thr Ser	Thr Glu	Glu	Gly Ser	Pro Ala	Gly	Ser Pro	Thr
	1280		1285		1290				
25	Ser Thr	Glu Glu	Gly Thr	Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro	Glu Ser	Gly
	1295		1300		1305				
	Pro Gly	Thr Ser	Thr Glu	Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala	Pro Gly	Ala
	1310		1315		1320				
30	Ser Ser	Ala Pro	Cys Asn	Ile	Gln Met	Glu Asp	Pro	Thr Phe	Lys
	1325		1330		1335				
	Glu Asn	Tyr Arg	Phe His	Ala	Ile Asn	Gly Tyr	Ile	Met Asp	Thr
35	1340		1345		1350				
	Leu Pro	Gly Leu	Val Met	Ala	Gln Asp	Gln Arg	Ile	Arg Trp	Tyr
	1355		1360		1365				
40	Leu Leu	Ser Met	Gly Ser	Asn	Glu Asn	Ile His	Ser	Ile His	Phe
	1370		1375		1380				
	Ser Gly	His Val	Phe Thr	Val	Arg Lys	Lys Glu	Glu	Tyr Lys	Met
	1385		1390		1395				
45	Ala Leu	Tyr Asn	Leu Tyr	Pro	Gly Val	Phe Glu	Thr	Val Glu	Met
	1400		1405		1410				
	Leu Pro	Ser Lys	Ala Gly	Ile	Trp Arg	Val Glu	Cys	Leu Ile	Gly
50	1415		1420		1425				
	Glu His	Leu His	Ala Gly	Met	Ser Thr	Leu Phe	Leu	Val Tyr	Ser
	1430		1435		1440				
55									

	Asn Lys	Cys Gln Thr Pro Leu	Gly Met Ala Ser Gly	His Ile Arg
	1445	1450	1455	
5	Asp Phe	Gln Ile Thr Ala Ser	Gly Gln Tyr Gly Gln	Trp Ala Pro
	1460	1465	1470	
	Lys Leu	Ala Arg Leu His Tyr	Ser Gly Ser Ile Asn	Ala Trp Ser
	1475	1480	1485	
10	Thr Lys	Glu Pro Phe Ser Trp	Ile Lys Val Asp Leu	Leu Ala Pro
	1490	1495	1500	
	Met Ile	Ile His Gly Ile Lys	Thr Gln Gly Ala Arg	Gln Lys Phe
15	1505	1510	1515	
	Ser Ser	Leu Tyr Ile Ser Gln	Phe Ile Ile Met Tyr	Ser Leu Asp
	1520	1525	1530	
20	Gly Lys	Lys Trp Gln Thr Tyr	Arg Gly Asn Ser Thr	Gly Thr Leu
	1535	1540	1545	
	Met Val	Phe Phe Gly Asn Val	Asp Ser Ser Gly Ile	Lys His Asn
	1550	1555	1560	
25	Ile Phe	Asn Pro Pro Ile Ile	Ala Arg Tyr Ile Arg	Leu His Pro
	1565	1570	1575	
	Thr His	Tyr Ser Ile Arg Ser	Thr Leu Arg Met Glu	Leu Met Gly
30	1580	1585	1590	
	Cys Asp	Leu Asn Ser Cys Ser	Met Pro Leu Gly Met	Glu Ser Lys
	1595	1600	1605	
35	Ala Ile	Ser Asp Ala Gln Ile	Thr Ala Ser Ser Tyr	Phe Thr Asn
	1610	1615	1620	
	Met Phe	Ala Thr Trp Ser Pro	Ser Lys Ala Arg Leu	His Leu Gln
	1625	1630	1635	
40	Gly Arg	Ser Asn Ala Trp Arg	Pro Gln Val Asn Asn	Pro Lys Glu
	1640	1645	1650	
	Trp Leu	Gln Val Asp Phe Gln	Lys Thr Met Lys Val	Thr Gly Val
45	1655	1660	1665	
	Thr Thr	Gln Gly Val Lys Ser	Leu Leu Thr Ser Met	Tyr Val Lys
	1670	1675	1680	
50	Glu Phe	Leu Ile Ser Ser Ser	Gln Asp Gly His Gln	Trp Thr Leu
	1685	1690	1695	
	Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe Gln Gly	Asn Gln Asp
	1700	1705	1710	
55				

	Ser Phe	Thr Pro Val Val Asn	Ser Leu Asp Pro Pro	Leu Leu Thr
	1715	1720	1725	
5	Arg Tyr	Leu Arg Ile His Pro	Gln Ser Trp Val His	Gln Ile Ala
	1730	1735	1740	
	Leu Arg	Met Glu Val Leu Gly	Cys Glu Ala Gln Asp	Leu Tyr Asp
	1745	1750	1755	
10	Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro Glu	Leu Leu Gly
	1760	1765	1770	
	Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu
	1775	1780	1785	
15	Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu	Val Thr Cys Val Val	Val Asp Val
	1790	1795	1800	
	Ser His	Glu Asp Pro Glu Val	Lys Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly
20	1805	1810	1815	
	Val Glu	Val His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro Arg Glu	Glu Gln Tyr
	1820	1825	1830	
25	Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val	Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln
	1835	1840	1845	
	Asp Trp	Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys
	1850	1855	1860	
30	Ala Leu	Pro Ala Pro Ile Glu	Lys Thr Ile Ser Lys	Ala Lys Gly
	1865	1870	1875	
	Gln Pro	Arg Glu Pro Gln Val	Tyr Thr Leu Pro Pro	Ser Arg Asp
35	1880	1885	1890	
	Glu Leu	Thr Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys Leu	Val Lys Gly
	1895	1900	1905	
40	Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp Glu Ser	Asn Gly Gln
	1910	1915	1920	
	Pro Glu	Asn Asn Tyr Lys Thr	Thr Pro Pro Val Leu	Asp Ser Asp
	1925	1930	1935	
45	Gly Ser	Phe Phe Leu Tyr Ser	Lys Leu Thr Val Asp	Lys Ser Arg
	1940	1945	1950	
	Trp Gln	Gln Gly Asn Val Phe	Ser Cys Ser Val Met	His Glu Ala
50	1955	1960	1965	
	Leu His	Asn His Tyr Thr Gln	Lys Ser Leu Ser Leu	Ser Pro Gly
	1970	1975	1980	
55	Lys			

<210> 76
 <211> 2134
 5 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> FVIII 201 (один ланцюг FVIII_{FC} з трьома 144 АЕ XTENs в амінокислоті
 10 26, 1656 та 1900)

 <400> 76

 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 15 1 5 10 15

 Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 20 25 30

 Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Gly Ala Pro
 20 35 40 45

 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro
 25 50 55 60

 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 65 70 75 80

 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 30 85 90 95

 Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
 100 105 110

 35 Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 115 120 125

 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
 130 135 140
 40
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 145 150 155 160

 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 45 165 170 175

 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 180 185 190

 50 Ala Ser Ser Asp Ala Arg Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro
 195 200 205

 Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr
 210 215 220
 55

Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr
 5 245 250 255
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 260 265 270
 10 Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser
 275 280 285
 Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr
 290 295 300
 15 Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp
 20 325 330 335
 Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser
 340 345 350
 25 Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe
 355 360 365
 Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser
 370 375 380
 30 Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met
 385 390 395 400
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 35 405 410 415
 Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr
 420 425 430
 40 Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
 435 440 445
 Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr
 450 455 460
 45 Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His
 465 470 475 480
 Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp
 50 485 490 495
 Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala
 500 505 510
 55

Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg
 515 520 525
 Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala
 5 530 535 540
 Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu
 545 550 555 560
 10 Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr
 565 570 575
 Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 580 585 590
 15 Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 595 600 605
 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 20 610 615 620
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 625 630 635 640
 25 Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
 645 650 655
 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
 660 665 670
 30 Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
 675 680 685
 Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 35 690 695 700
 Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
 705 710 715 720
 40 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
 725 730 735
 Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
 740 745 750
 45 Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
 755 760 765
 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
 50 770 775 780
 Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
 785 790 795 800
 55

His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
 805 810 815
 Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
 5 820 825 830
 Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
 835 840 845
 10 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
 850 855 860
 Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
 865 870 875 880
 15 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
 885 890 895
 Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 20 900 905 910
 Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu Ile Thr Arg Thr
 915 920 925
 25 Thr Leu Gln Gly Ala Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser
 930 935 940
 Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala
 945 950 955 960
 30 Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr
 965 970 975
 Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr
 35 980 985 990
 Gly Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala
 995 1000 1005
 40 Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly
 1010 1015 1020
 Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 1025 1030 1035
 45 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser
 1040 1045 1050
 Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala
 50 1055 1060 1065
 Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Ala Ser Ser Ser Asp
 1070 1075 1080
 55

	Gln Glu	Glu Ile Asp Tyr Asp	Asp Thr Ile Ser Val	Glu Met Lys
	1085	1090	1095	
5	Lys Glu	Asp Phe Asp Ile Tyr	Asp Glu Asp Glu Asn	Gln Ser Pro
	1100	1105	1110	
	Arg Ser	Phe Gln Lys Lys Thr	Arg His Tyr Phe Ile	Ala Ala Val
	1115	1120	1125	
10	Glu Arg	Leu Trp Asp Tyr Gly	Met Ser Ser Ser Pro	His Val Leu
	1130	1135	1140	
	Arg Asn	Arg Ala Gln Ser Gly	Ser Val Pro Gln Phe	Lys Lys Val
	1145	1150	1155	
15	Val Phe	Gln Glu Phe Thr Asp	Gly Ser Phe Thr Gln	Pro Leu Tyr
	1160	1165	1170	
	Arg Gly	Glu Leu Asn Glu His	Leu Gly Leu Leu Gly	Pro Tyr Ile
20	1175	1180	1185	
	Arg Ala	Glu Val Glu Asp Asn	Ile Met Val Thr Phe	Arg Asn Gln
	1190	1195	1200	
25	Ala Ser	Arg Pro Tyr Ser Phe	Tyr Ser Ser Leu Ile	Ser Tyr Glu
	1205	1210	1215	
	Glu Asp	Gln Arg Gln Gly Ala	Glu Pro Arg Lys Asn	Phe Val Lys
	1220	1225	1230	
30	Pro Asn	Glu Thr Lys Thr Tyr	Phe Trp Lys Val Gln	His His Met
	1235	1240	1245	
	Ala Pro	Thr Lys Asp Glu Phe	Asp Cys Lys Ala Trp	Ala Tyr Phe
35	1250	1255	1260	
	Ser Asp	Val Asp Leu Glu Lys	Asp Val His Ser Gly	Leu Ile Gly
	1265	1270	1275	
40	Pro Leu	Leu Val Cys His Thr	Asn Thr Leu Asn Pro	Ala His Gly
	1280	1285	1290	
	Arg Gln	Val Thr Val Gln Glu	Phe Ala Leu Phe Phe	Thr Ile Phe
	1295	1300	1305	
45	Asp Glu	Thr Lys Ser Trp Tyr	Phe Thr Glu Asn Met	Glu Arg Asn
	1310	1315	1320	
	Cys Arg	Gly Ala Pro Thr Ser	Glu Ser Ala Thr Pro	Glu Ser Gly
50	1325	1330	1335	
	Pro Gly	Ser Glu Pro Ala Thr	Ser Gly Ser Glu Thr	Pro Gly Thr
	1340	1345	1350	
55				

	Ser Glu	Ser Ala Thr Pro Glu	Ser Gly Pro Gly Ser	Glu Pro Ala
	1355	1360	1365	
5	Thr Ser	Gly Ser Glu Thr Pro	Gly Thr Ser Glu Ser	Ala Thr Pro
	1370	1375	1380	
	Glu Ser	Gly Pro Gly Thr Ser	Thr Glu Pro Ser Glu	Gly Ser Ala
	1385	1390	1395	
10	Pro Gly	Thr Ser Glu Ser Ala	Thr Pro Glu Ser Gly	Pro Gly Ser
	1400	1405	1410	
	Pro Ala	Gly Ser Pro Thr Ser	Thr Glu Glu Gly Ser	Pro Ala Gly
15	1415	1420	1425	
	Ser Pro	Thr Ser Thr Glu Glu	Gly Ser Pro Ala Gly	Ser Pro Thr
	1430	1435	1440	
20	Ser Thr	Glu Glu Gly Thr Ser	Glu Ser Ala Thr Pro	Glu Ser Gly
	1445	1450	1455	
	Pro Gly	Thr Ser Thr Glu Pro	Ser Glu Gly Ser Ala	Pro Gly Ala
	1460	1465	1470	
25	Ser Ser	Ala Pro Cys Asn Ile	Gln Met Glu Asp Pro	Thr Phe Lys
	1475	1480	1485	
	Glu Asn	Tyr Arg Phe His Ala	Ile Asn Gly Tyr Ile	Met Asp Thr
30	1490	1495	1500	
	Leu Pro	Gly Leu Val Met Ala	Gln Asp Gln Arg Ile	Arg Trp Tyr
	1505	1510	1515	
	Leu Leu	Ser Met Gly Ser Asn	Glu Asn Ile His Ser	Ile His Phe
35	1520	1525	1530	
	Ser Gly	His Val Phe Thr Val	Arg Lys Lys Glu Glu	Tyr Lys Met
	1535	1540	1545	
40	Ala Leu	Tyr Asn Leu Tyr Pro	Gly Val Phe Glu Thr	Val Glu Met
	1550	1555	1560	
	Leu Pro	Ser Lys Ala Gly Ile	Trp Arg Val Glu Cys	Leu Ile Gly
45	1565	1570	1575	
	Glu His	Leu His Ala Gly Met	Ser Thr Leu Phe Leu	Val Tyr Ser
	1580	1585	1590	
	Asn Lys	Cys Gln Thr Pro Leu	Gly Met Ala Ser Gly	His Ile Arg
50	1595	1600	1605	
	Asp Phe	Gln Ile Thr Ala Ser	Gly Gln Tyr Gly Gln	Trp Ala Pro
	1610	1615	1620	
55				

	Lys Leu	Ala Arg	Leu His	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn	Ala Trp	Ser
	1625		1630		1635			
5	Thr Lys	Glu Pro	Phe Ser	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu	Leu Ala	Pro
	1640		1645		1650			
	Met Ile	Ile His	Gly Ile	Lys Thr	Gln Gly	Ala Arg	Gln Lys	Phe
	1655		1660		1665			
10	Ser Ser	Leu Tyr	Ile Ser	Gln Phe	Ile Ile	Met Tyr	Ser Leu	Asp
	1670		1675		1680			
	Gly Lys	Lys Trp	Gln Thr	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr	Gly Thr	Leu
15	1685		1690		1695			
	Met Val	Phe Phe	Gly Asn	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile	Lys His	Asn
	1700		1705		1710			
	Ile Phe	Asn Pro	Pro Ile	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg	Leu His	Pro
20	1715		1720		1725			
	Thr His	Tyr Ser	Ile Arg	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu	Leu Met	Gly
	1730		1735		1740			
25	Cys Asp	Leu Asn	Ser Cys	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu Ser	Lys
	1745		1750		1755			
	Ala Ile	Ser Asp	Ala Gln	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe Thr	Asn
30	1760		1765		1770			
	Met Phe	Ala Thr	Trp Ser	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His Leu	Gln
	1775		1780		1785			
	Gly Arg	Ser Asn	Ala Trp	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro Lys	Glu
35	1790		1795		1800			
	Trp Leu	Gln Val	Asp Phe	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr Gly	Val
	1805		1810		1815			
40	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met	Tyr Val	Lys
	1820		1825		1830			
	Glu Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser Gln	Asp Gly	His Gln	Trp Thr	Leu
45	1835		1840		1845			
	Phe Phe	Gln Asn	Gly Lys	Val Lys	Val Phe	Gln Gly	Asn Gln	Asp
	1850		1855		1860			
	Ser Phe	Thr Pro	Val Val	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr
50	1865		1870		1875			
	Arg Tyr	Leu Arg	Ile His	Pro Gln	Ser Trp	Val His	Gln Ile	Ala
	1880		1885		1890			
55								

Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr Asp
 1895 1900 1905
 5 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1910 1915 1920
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1925 1930 1935
 10 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 1940 1945 1950
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 1955 1960 1965
 15 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 1970 1975 1980
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 20 1985 1990 1995
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 2000 2005 2010
 25 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 2015 2020 2025
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 2030 2035 2040
 30 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 2045 2050 2055
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 35 2060 2065 2070
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 2075 2080 2085
 40 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 2090 2095 2100
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 2105 2110 2115
 45 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 2120 2125 2130
 50 Lys
 <210> 77
 <211> 2128
 <212> ПРТ
 55 <213> Штучна Послідовність

<220>

<223> FVIII 203 (один ланцюг FVIII_{FC} з двома AE XTENs, одна 288AE XTEN в домені B та одна 144 AE XTEN в амінокислоті 1900)

5

<400> 77

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

10

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
20 25 30

15

Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg
35 40 45

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val
50 55 60

20

Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
65 70 75 80

Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
85 90 95

25

Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
100 105 110

30

His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
130 135 140

35

Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu
145 150 155 160

Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser
165 170 175

40

Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile
180 185 190

45

Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr
195 200 205

Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
210 215 220

50

Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp
225 230 235 240

Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
245 250 255

55

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
260 265 270

5 Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

10 Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
325 330 335

15 Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
20 355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

25 Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
405 410 415

30 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
420 425 430

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
35 435 440 445

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
450 455 460

40 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
465 470 475 480

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
485 490 495

45 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
500 505 510

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
50 515 520 525

Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
530 535 540

55

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 5 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 580 585 590
 10 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620
 15 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640
 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 20 645 650 655
 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 660 665 670
 25 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 30 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 705 710 715 720
 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 35 725 730 735
 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 740 745 750
 40 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly
 755 760 765
 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 770 775 780
 45 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 785 790 795 800
 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 50 805 810 815
 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 820 825 830
 55

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
835 840 845

5 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
850 855 860

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
865 870 875 880

10 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
885 890 895

Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
900 905 910

15 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser
915 920 925

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
20 930 935 940

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
945 950 955 960

25 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala
965 970 975

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
980 985 990

30 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
995 1000 1005

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
35 1010 1015 1020

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
1025 1030 1035

40 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
1040 1045 1050

Ala Pro Ala Ser Ser Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu
1055 1060 1065

45 Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr
1070 1075 1080

Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile
50 1085 1090 1095

Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys
1100 1105 1110

55

	Thr Arg	His Tyr	Phe Ile	Ala Ala	Val Glu	Arg Leu	Trp Asp	Tyr
	1115		1120		1125			
5	Gly Met	Ser Ser	Ser Pro	His Val	Leu Arg	Asn Arg	Ala Gln	Ser
	1130		1135		1140			
	Gly Ser	Val Pro	Gln Phe	Lys Lys	Val Val	Phe Gln	Glu Phe	Thr
	1145		1150		1155			
10	Asp Gly	Ser Phe	Thr Gln	Pro Leu	Tyr Arg	Gly Glu	Leu Asn	Glu
	1160		1165		1170			
	His Leu	Gly Leu	Leu Gly	Pro Tyr	Ile Arg	Ala Glu	Val Glu	Asp
15	1175		1180		1185			
	Asn Ile	Met Val	Thr Phe	Arg Asn	Gln Ala	Ser Arg	Pro Tyr	Ser
	1190		1195		1200			
	Phe Tyr	Ser Ser	Leu Ile	Ser Tyr	Glu Glu	Asp Gln	Arg Gln	Gly
20	1205		1210		1215			
	Ala Glu	Pro Arg	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr
	1220		1225		1230			
25	Tyr Phe	Trp Lys	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu
	1235		1240		1245			
	Phe Asp	Cys Lys	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu
30	1250		1255		1260			
	Lys Asp	Val His	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His
	1265		1270		1275			
	Thr Asn	Thr Leu	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln
35	1280		1285		1290			
	Glu Phe	Ala Leu	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp
	1295		1300		1305			
40	Tyr Phe	Thr Glu	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg Gly	Ala Pro	Thr
	1310		1315		1320			
	Ser Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala
45	1325		1330		1335			
	Thr Ser	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro
	1340		1345		1350			
	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr
50	1355		1360		1365			
	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr
	1370		1375		1380			
55								

	Ser Thr	Glu Pro	Ser Glu Gly	Ser Ala Pro Gly Thr	Ser Glu Ser
	1385		1390	1395	
5	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly Pro	Gly Ser Pro Ala Gly	Ser Pro Thr
	1400		1405	1410	
	Ser Thr	Glu Glu	Gly Ser Pro	Ala Gly Ser Pro Thr	Ser Thr Glu
	1415		1420	1425	
10	Glu Gly	Ser Pro	Ala Gly Ser	Pro Thr Ser Thr Glu	Glu Gly Thr
	1430		1435	1440	
	Ser Glu	Ser Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly Pro Gly Thr	Ser Thr Glu
15	1445		1450	1455	
	Pro Ser	Glu Gly	Ser Ala Pro	Gly Ala Ser Ser Ala	Pro Cys Asn
	1460		1465	1470	
20	Ile Gln	Met Glu	Asp Pro Thr	Phe Lys Glu Asn Tyr	Arg Phe His
	1475		1480	1485	
	Ala Ile	Asn Gly	Tyr Ile Met	Asp Thr Leu Pro Gly	Leu Val Met
	1490		1495	1500	
25	Ala Gln	Asp Gln	Arg Ile Arg	Trp Tyr Leu Leu Ser	Met Gly Ser
	1505		1510	1515	
	Asn Glu	Asn Ile	His Ser Ile	His Phe Ser Gly His	Val Phe Thr
30	1520		1525	1530	
	Val Arg	Lys Lys	Glu Glu Tyr	Lys Met Ala Leu Tyr	Asn Leu Tyr
	1535		1540	1545	
35	Pro Gly	Val Phe	Glu Thr Val	Glu Met Leu Pro Ser	Lys Ala Gly
	1550		1555	1560	
	Ile Trp	Arg Val	Glu Cys Leu	Ile Gly Glu His Leu	His Ala Gly
	1565		1570	1575	
40	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu Val	Tyr Ser Asn Lys Cys	Gln Thr Pro
	1580		1585	1590	
	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly His	Ile Arg Asp Phe Gln	Ile Thr Ala
45	1595		1600	1605	
	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln Trp	Ala Pro Lys Leu Ala	Arg Leu His
	1610		1615	1620	
50	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn Ala	Trp Ser Thr Lys Glu	Pro Phe Ser
	1625		1630	1635	
	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu Leu	Ala Pro Met Ile Ile	His Gly Ile
55	1640		1645	1650	

Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser
 1655 1660 1665
 Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr
 5 1670 1675 1680
 Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn
 1685 1690 1695
 10 Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile
 1700 1705 1710
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1715 1720 1725
 15 Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys
 1730 1735 1740
 Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln
 20 1745 1750 1755
 Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser
 1760 1765 1770
 25 Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp
 1775 1780 1785
 Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe
 1790 1795 1800
 30 Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys
 1805 1810 1815
 Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser
 35 1820 1825 1830
 Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys
 1835 1840 1845
 40 Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val
 1850 1855 1860
 Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His
 1865 1870 1875
 45 Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu
 1880 1885 1890
 Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 50 1895 1900 1905
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 1910 1915 1920

55

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 1925 1930 1935
 5 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 1940 1945 1950
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 1955 1960 1965
 10 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 1970 1975 1980
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 1985 1990 1995
 15 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 2000 2005 2010
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 20 2015 2020 2025
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 2030 2035 2040
 25 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 2045 2050 2055
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 2060 2065 2070
 30 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 2075 2080 2085
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 35 2090 2095 2100
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 2105 2110 2115
 40 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 2120 2125
 <210> 78
 <211> 2128
 45 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> FVIII 204 (один ланцюг FVIII_{FC} з двома AE XTENS, одна 288AE XTEN
 50 в домені В та одна 144 AE XTEN в амінокислоті 403)
 <400> 78
 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 55 1 5 10 15

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

Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
 305 310 315 320
 Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
 5 325 330 335
 Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
 340 345 350
 10 Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
 355 360 365
 Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
 15 370 375 380
 Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
 385 390 395 400
 Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 20 405 410 415
 Leu Val Leu Ala Pro Asp Gly Ala Pro Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 420 425 430
 25 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 435 440 445
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 450 455 460
 30 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 465 470 475 480
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 35 485 490 495
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 500 505 510
 40 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 515 520 525
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 530 535 540
 45 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu
 545 550 555 560
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ala Ser Ser Asp Arg Ser Tyr
 50 565 570 575
 Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 580 585 590
 55

Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 595 600 605
 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 5 610 615 620
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 625 630 635 640
 10 Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
 645 650 655
 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
 15 660 665 670
 Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
 675 680 685
 Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 20 690 695 700
 Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
 705 710 715 720
 25 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
 725 730 735
 Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
 740 745 750
 30 Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
 755 760 765
 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
 35 770 775 780
 Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
 785 790 795 800
 40 His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
 805 810 815
 Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
 820 825 830
 45 Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
 835 840 845
 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
 50 850 855 860
 Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
 865 870 875 880
 55

	Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser	
	885 890 895	
5	Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser	
	900 905 910	
	Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly	
	915 920 925	
10	Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser	
	930 935 940	
	Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser	
	945 950 955 960	
15	Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly	
	965 970 975	
	Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro	
20	980 985 990	
	Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr	
	995 1000 1005	
25	Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu	
	1010 1015 1020	
	Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly	
	1025 1030 1035	
30	Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala	
	1040 1045 1050	
	Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser	
35	1055 1060 1065	
	Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser	
	1070 1075 1080	
40	Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly	
	1085 1090 1095	
	Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro	
	1100 1105 1110	
45	Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser	
	1115 1120 1125	
	Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr	
50	1130 1135 1140	
	Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly	
	1145 1150 1155	
55		

	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser Ala	Pro Gly	Ser Glu	Pro
	1160		1165		1170			
5	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly Thr	Ser Glu	Ser Ala	Thr
	1175		1180		1185			
	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser
	1190		1195		1200			
10	Ala Pro	Ala Ser	Ser Pro	Pro Val	Leu Lys	Arg His	Gln Ala	Glu
	1205		1210		1215			
	Ile Thr	Arg Thr	Thr Leu	Gln Ser	Asp Gln	Glu Glu	Ile Asp	Tyr
15	1220		1225		1230			
	Asp Asp	Thr Ile	Ser Val	Glu Met	Lys Lys	Glu Asp	Phe Asp	Ile
	1235		1240		1245			
	Tyr Asp	Glu Asp	Glu Asn	Gln Ser	Pro Arg	Ser Phe	Gln Lys	Lys
20	1250		1255		1260			
	Thr Arg	His Tyr	Phe Ile	Ala Ala	Val Glu	Arg Leu	Trp Asp	Tyr
	1265		1270		1275			
25	Gly Met	Ser Ser	Ser Pro	His Val	Leu Arg	Asn Arg	Ala Gln	Ser
	1280		1285		1290			
	Gly Ser	Val Pro	Gln Phe	Lys Lys	Val Val	Phe Gln	Glu Phe	Thr
30	1295		1300		1305			
	Asp Gly	Ser Phe	Thr Gln	Pro Leu	Tyr Arg	Gly Glu	Leu Asn	Glu
	1310		1315		1320			
	His Leu	Gly Leu	Leu Gly	Pro Tyr	Ile Arg	Ala Glu	Val Glu	Asp
35	1325		1330		1335			
	Asn Ile	Met Val	Thr Phe	Arg Asn	Gln Ala	Ser Arg	Pro Tyr	Ser
	1340		1345		1350			
40	Phe Tyr	Ser Ser	Leu Ile	Ser Tyr	Glu Glu	Asp Gln	Arg Gln	Gly
	1355		1360		1365			
	Ala Glu	Pro Arg	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr
45	1370		1375		1380			
	Tyr Phe	Trp Lys	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu
	1385		1390		1395			
	Phe Asp	Cys Lys	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu
50	1400		1405		1410			
	Lys Asp	Val His	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His
	1415		1420		1425			
55								

	Thr Asn	Thr Leu	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln
	1430		1435		1440			
5	Glu Phe	Ala Leu	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp
	1445		1450		1455			
	Tyr Phe	Thr Glu	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg Ala	Pro Cys	Asn
	1460		1465		1470			
10	Ile Gln	Met Glu	Asp Pro	Thr Phe	Lys Glu	Asn Tyr	Arg Phe	His
	1475		1480		1485			
	Ala Ile	Asn Gly	Tyr Ile	Met Asp	Thr Leu	Pro Gly	Leu Val	Met
15	1490		1495		1500			
	Ala Gln	Asp Gln	Arg Ile	Arg Trp	Tyr Leu	Leu Ser	Met Gly	Ser
	1505		1510		1515			
	Asn Glu	Asn Ile	His Ser	Ile His	Phe Ser	Gly His	Val Phe	Thr
20	1520		1525		1530			
	Val Arg	Lys Lys	Glu Glu	Tyr Lys	Met Ala	Leu Tyr	Asn Leu	Tyr
	1535		1540		1545			
25	Pro Gly	Val Phe	Glu Thr	Val Glu	Met Leu	Pro Ser	Lys Ala	Gly
	1550		1555		1560			
	Ile Trp	Arg Val	Glu Cys	Leu Ile	Gly Glu	His Leu	His Ala	Gly
30	1565		1570		1575			
	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys Cys	Gln Thr	Pro
	1580		1585		1590			
	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala
35	1595		1600		1605			
	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His
	1610		1615		1620			
40	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys Glu	Pro Phe	Ser
	1625		1630		1635			
	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile Ile	His Gly	Ile
45	1640		1645		1650			
	Lys Thr	Gln Gly	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser Leu	Tyr Ile	Ser
	1655		1660		1665			
	Gln Phe	Ile Ile	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp Gln	Thr
50	1670		1675		1680			
	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe Gly	Asn
	1685		1690		1695			

55

	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro Pro	Ile
	1700		1705		1710			
5	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser Ile	Arg
	1715		1720		1725			
	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu	Leu Met	Gly Cys	Asp Leu	Asn Ser	Cys
	1730		1735		1740			
10	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp Ala	Gln
	1745		1750		1755			
	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr Trp	Ser
15	1760		1765		1770			
	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His Leu	Gln Gly	Arg Ser	Asn Ala	Trp
	1775		1780		1785			
20	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro Lys	Glu Trp	Leu Gln	Val Asp	Phe
	1790		1795		1800			
	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr Gly	Val Thr	Thr Gln	Gly Val	Lys
	1805		1810		1815			
25	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met	Tyr Val	Lys Glu	Phe Leu	Ile Ser	Ser
	1820		1825		1830			
	Ser Gln	Asp Gly	His Gln	Trp Thr	Leu Phe	Phe Gln	Asn Gly	Lys
30	1835		1840		1845			
	Val Lys	Val Phe	Gln Gly	Asn Gln	Asp Ser	Phe Thr	Pro Val	Val
	1850		1855		1860			
35	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr Arg	Tyr Leu	Arg Ile	His
	1865		1870		1875			
	Pro Gln	Ser Trp	Val His	Gln Ile	Ala Leu	Arg Met	Glu Val	Leu
	1880		1885		1890			
40	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp	Leu Tyr	Asp Lys	Thr His	Thr Cys	Pro
	1895		1900		1905			
	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val Phe	Leu
45	1910		1915		1920			
	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys	Asp Thr	Leu Met	Ile Ser	Arg Thr	Pro
	1925		1930		1935			
50	Glu Val	Thr Cys	Val Val	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp Pro	Glu
	1940		1945		1950			
	Val Lys	Phe Asn	Trp Tyr	Val Asp	Gly Val	Glu Val	His Asn	Ala
	1955		1960		1965			
55								

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 1970 1975 1980
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 5 1985 1990 1995
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 2000 2005 2010
 10 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 2015 2020 2025
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 2030 2035 2040
 15 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 2045 2050 2055
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 20 2060 2065 2070
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 2075 2080 2085
 25 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 2090 2095 2100
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 2105 2110 2115
 30 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 2120 2125
 <210> 79
 35 <211> 2128
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 40 <223> FVIII 205 (один ланцюг FVIII_{FC} з двома AE XTEN, одна 288AE XTEN
 в домені В та одна 144 AE XTEN в амінокислоті 18)
 <400> 79
 45 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 1 5 10 15
 Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 25 30
 50 Trp Asp Tyr Met Gln Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 35 40 45
 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 55 50 55 60

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

Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe
 355 360 365
 Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser
 5 370 375 380
 Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met
 385 390 395 400
 10 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 405 410 415
 Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr
 420 425 430
 15 Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
 435 440 445
 Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr
 20 450 455 460
 Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His
 465 470 475 480
 25 Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp
 485 490 495
 Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala
 500 505 510
 30 Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg
 515 520 525
 Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala
 35 530 535 540
 Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu
 545 550 555 560
 40 Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr
 565 570 575
 Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 580 585 590
 45 Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 595 600 605
 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 50 610 615 620
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 625 630 635 640
 55

Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
645 650 655

5 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
660 665 670

Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
675 680 685

10 Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
690 695 700

Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
705 710 715 720

15 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
725 730 735

Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
20 740 745 750

Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
755 760 765

25 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
770 775 780

Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
785 790 795 800

30 His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
805 810 815

Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
35 820 825 830

Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
835 840 845

40 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
850 855 860

Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
865 870 875 880

45 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
885 890 895

Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
50 900 905 910

Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
915 920 925

55

Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
930 935 940

5 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
945 950 955 960

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
965 970 975

10 Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro
980 985 990

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
995 1000 1005

15 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
1010 1015 1020

Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
20 1025 1030 1035

Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
1040 1045 1050

25 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
1055 1060 1065

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
1070 1075 1080

30 Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
1085 1090 1095

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
35 1100 1105 1110

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
1115 1120 1125

40 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr
1130 1135 1140

Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
1145 1150 1155

45 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
1160 1165 1170

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
50 1175 1180 1185

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
1190 1195 1200

55

	Ala Pro	Ala Ser Ser Pro Pro	Val Leu Lys Arg His	Gln Ala Glu
	1205	1210	1215	
5	Ile Thr	Arg Thr Thr Leu Gln	Ser Asp Gln Glu Glu	Ile Asp Tyr
	1220	1225	1230	
	Asp Asp	Thr Ile Ser Val Glu	Met Lys Lys Glu Asp	Phe Asp Ile
	1235	1240	1245	
10	Tyr Asp	Glu Asp Glu Asn Gln	Ser Pro Arg Ser Phe	Gln Lys Lys
	1250	1255	1260	
	Thr Arg	His Tyr Phe Ile Ala	Ala Val Glu Arg Leu	Trp Asp Tyr
	1265	1270	1275	
15	Gly Met	Ser Ser Ser Pro His	Val Leu Arg Asn Arg	Ala Gln Ser
	1280	1285	1290	
	Gly Ser	Val Pro Gln Phe Lys	Lys Val Val Phe Gln	Glu Phe Thr
20	1295	1300	1305	
	Asp Gly	Ser Phe Thr Gln Pro	Leu Tyr Arg Gly Glu	Leu Asn Glu
	1310	1315	1320	
25	His Leu	Gly Leu Leu Gly Pro	Tyr Ile Arg Ala Glu	Val Glu Asp
	1325	1330	1335	
	Asn Ile	Met Val Thr Phe Arg	Asn Gln Ala Ser Arg	Pro Tyr Ser
	1340	1345	1350	
30	Phe Tyr	Ser Ser Leu Ile Ser	Tyr Glu Glu Asp Gln	Arg Gln Gly
	1355	1360	1365	
	Ala Glu	Pro Arg Lys Asn Phe	Val Lys Pro Asn Glu	Thr Lys Thr
35	1370	1375	1380	
	Tyr Phe	Trp Lys Val Gln His	His Met Ala Pro Thr	Lys Asp Glu
	1385	1390	1395	
40	Phe Asp	Cys Lys Ala Trp Ala	Tyr Phe Ser Asp Val	Asp Leu Glu
	1400	1405	1410	
	Lys Asp	Val His Ser Gly Leu	Ile Gly Pro Leu Leu	Val Cys His
	1415	1420	1425	
45	Thr Asn	Thr Leu Asn Pro Ala	His Gly Arg Gln Val	Thr Val Gln
	1430	1435	1440	
	Glu Phe	Ala Leu Phe Phe Thr	Ile Phe Asp Glu Thr	Lys Ser Trp
50	1445	1450	1455	
	Tyr Phe	Thr Glu Asn Met Glu	Arg Asn Cys Arg Ala	Pro Cys Asn
	1460	1465	1470	
55				

	Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His	
	1475	1485
5	Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met	
	1490	1500
	Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser	
	1505	1515
10	Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr	
	1520	1530
	Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr	
15	1535	1545
	Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly	
	1550	1560
20	Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly	
	1565	1575
	Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro	
	1580	1590
25	Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala	
	1595	1605
	Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His	
30	1610	1620
	Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser	
	1625	1635
35	Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile	
	1640	1650
	Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser	
	1655	1665
40	Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr	
	1670	1680
	Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn	
45	1685	1695
	Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile	
	1700	1710
50	Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg	
	1715	1725
	Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys	
	1730	1740
55		

	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp Ala	Gln
	1745		1750		1755			
5	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr Trp	Ser
	1760		1765		1770			
	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His Leu	Gln Gly	Arg Ser	Asn Ala	Trp
	1775		1780		1785			
10	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro Lys	Glu Trp	Leu Gln	Val Asp	Phe
	1790		1795		1800			
	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr Gly	Val Thr	Thr Gln	Gly Val	Lys
15	1805		1810		1815			
	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met	Tyr Val	Lys Glu	Phe Leu	Ile Ser	Ser
	1820		1825		1830			
20	Ser Gln	Asp Gly	His Gln	Trp Thr	Leu Phe	Phe Gln	Asn Gly	Lys
	1835		1840		1845			
	Val Lys	Val Phe	Gln Gly	Asn Gln	Asp Ser	Phe Thr	Pro Val	Val
	1850		1855		1860			
25	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr Arg	Tyr Leu	Arg Ile	His
	1865		1870		1875			
	Pro Gln	Ser Trp	Val His	Gln Ile	Ala Leu	Arg Met	Glu Val	Leu
30	1880		1885		1890			
	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp	Leu Tyr	Asp Lys	Thr His	Thr Cys	Pro
	1895		1900		1905			
35	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val Phe	Leu
	1910		1915		1920			
	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys	Asp Thr	Leu Met	Ile Ser	Arg Thr	Pro
	1925		1930		1935			
40	Glu Val	Thr Cys	Val Val	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp Pro	Glu
	1940		1945		1950			
	Val Lys	Phe Asn	Trp Tyr	Val Asp	Gly Val	Glu Val	His Asn	Ala
45	1955		1960		1965			
	Lys Thr	Lys Pro	Arg Glu	Glu Gln	Tyr Asn	Ser Thr	Tyr Arg	Val
	1970		1975		1980			
50	Val Ser	Val Leu	Thr Val	Leu His	Gln Asp	Trp Leu	Asn Gly	Lys
	1985		1990		1995			
	Glu Tyr	Lys Cys	Lys Val	Ser Asn	Lys Ala	Leu Pro	Ala Pro	Ile
	2000		2005		2010			
55								

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 2015 2020 2025
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 5 2030 2035 2040
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 2045 2050 2055
 10 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 2060 2065 2070
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 2075 2080 2085
 15 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 2090 2095 2100
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 20 2105 2110 2115
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 2120 2125
 25 <210> 80
 <211> 2020
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 30 <220>
 <223> pSYN FVIII 266 (FVIII Fc з 42 AE-XTEN в амінокислоті 18 та
 288 AE XTEN в домені B)
 <400> 80
 35 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 1 5 10 15
 Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 40 20 25 30
 Trp Asp Tyr Met Gln Gly Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 35 40 45
 45 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 50 55 60
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Ala Ser Ser Ser
 65 70 75 80
 50 Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro Arg Val Pro
 85 90 95
 Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys Thr Leu Phe
 55 100 105 110

Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro Arg Pro Pro
115 120 125

5 Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val Tyr Asp Thr
130 135 140

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
145 150 155 160

10 Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala Glu Tyr Asp
165 170 175

Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val Phe Pro Gly
15 180 185 190

Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly Pro Met
195 200 205

20 Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser His Val Asp
210 215 220

Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu Leu Val Cys
225 230 235 240

25 Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His Lys Phe
245 250 255

Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His Ser Glu
30 260 265 270

Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala
275 280 285

35 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
290 295 300

Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly
305 310 315 320

40 Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr
325 330 335

Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile
45 340 345 350

Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu
355 360 365

50 Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr
370 375 380

Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn
385 390 395 400

55

Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met
 405 410 415
 Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile
 5 420 425 430
 Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala
 435 440 445
 10 Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp
 450 455 460
 Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile
 465 470 475 480
 15 Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr
 485 490 495
 Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro
 20 500 505 510
 Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
 515 520 525
 25 Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val
 530 535 540
 Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys
 545 550 555 560
 30 Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val
 565 570 575
 Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
 35 580 585 590
 Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu
 595 600 605
 40 Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly
 610 615 620
 Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe
 625 630 635 640
 45 Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu
 645 650 655
 Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser
 50 660 665 670
 Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu
 675 680 685
 55

Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly
690 695 700

Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys
5 705 710 715 720

His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly
725 730 735

10 Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly
740 745 750

Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys
755 760 765

15 Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr
770 775 780

Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro
20 785 790 795 800

Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
805 810 815

25 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
820 825 830

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
835 840 845

30 Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
850 855 860

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
35 865 870 875 880

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
885 890 895

40 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
900 905 910

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
915 920 925

45 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro
930 935 940

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
50 945 950 955 960

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
965 970 975

55

	Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser	
	980 985 990	
5	Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser	
	995 1000 1005	
	Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu	
	1010 1015 1020	
10	Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly	
	1025 1030 1035	
	Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr	
	1040 1045 1050	
15	Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser	
	1055 1060 1065	
	Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser	
20	1070 1075 1080	
	Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala	
	1085 1090 1095	
25	Ser Ser Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu Ile Thr Arg	
	1100 1105 1110	
	Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr	
	1115 1120 1125	
30	Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu	
	1130 1135 1140	
	Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His	
35	1145 1150 1155	
	Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser	
	1160 1165 1170	
40	Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val	
	1175 1180 1185	
	Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser	
	1190 1195 1200	
45	Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly	
	1205 1210 1215	
	Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met	
50	1220 1225 1230	
	Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser	
	1235 1240 1245	
55		

	Ser Leu	Ile Ser Tyr Glu Glu	Asp Gln Arg Gln Gly	Ala Glu Pro
	1250	1255	1260	
5	Arg Lys	Asn Phe Val Lys Pro	Asn Glu Thr Lys Thr	Tyr Phe Trp
	1265	1270	1275	
	Lys Val	Gln His His Met Ala	Pro Thr Lys Asp Glu	Phe Asp Cys
	1280	1285	1290	
10	Lys Ala	Trp Ala Tyr Phe Ser	Asp Val Asp Leu Glu	Lys Asp Val
	1295	1300	1305	
	His Ser	Gly Leu Ile Gly Pro	Leu Leu Val Cys His	Thr Asn Thr
	1310	1315	1320	
15	Leu Asn	Pro Ala His Gly Arg	Gln Val Thr Val Gln	Glu Phe Ala
	1325	1330	1335	
	Leu Phe	Phe Thr Ile Phe Asp	Glu Thr Lys Ser Trp	Tyr Phe Thr
20	1340	1345	1350	
	Glu Asn	Met Glu Arg Asn Cys	Arg Ala Pro Cys Asn	Ile Gln Met
	1355	1360	1365	
25	Glu Asp	Pro Thr Phe Lys Glu	Asn Tyr Arg Phe His	Ala Ile Asn
	1370	1375	1380	
	Gly Tyr	Ile Met Asp Thr Leu	Pro Gly Leu Val Met	Ala Gln Asp
	1385	1390	1395	
30	Gln Arg	Ile Arg Trp Tyr Leu	Leu Ser Met Gly Ser	Asn Glu Asn
	1400	1405	1410	
	Ile His	Ser Ile His Phe Ser	Gly His Val Phe Thr	Val Arg Lys
35	1415	1420	1425	
	Lys Glu	Glu Tyr Lys Met Ala	Leu Tyr Asn Leu Tyr	Pro Gly Val
	1430	1435	1440	
40	Phe Glu	Thr Val Glu Met Leu	Pro Ser Lys Ala Gly	Ile Trp Arg
	1445	1450	1455	
	Val Glu	Cys Leu Ile Gly Glu	His Leu His Ala Gly	Met Ser Thr
	1460	1465	1470	
45	Leu Phe	Leu Val Tyr Ser Asn	Lys Cys Gln Thr Pro	Leu Gly Met
	1475	1480	1485	
	Ala Ser	Gly His Ile Arg Asp	Phe Gln Ile Thr Ala	Ser Gly Gln
50	1490	1495	1500	
	Tyr Gly	Gln Trp Ala Pro Lys	Leu Ala Arg Leu His	Tyr Ser Gly
	1505	1510	1515	
55				

	Ser Ile	Asn Ala	Trp Ser	Thr Lys	Glu Pro	Phe Ser	Trp Ile	Lys
	1520		1525		1530			
5	Val Asp	Leu Leu	Ala Pro	Met Ile	Ile His	Gly Ile	Lys Thr	Gln
	1535		1540		1545			
	Gly Ala	Arg Gln	Lys Phe	Ser Ser	Leu Tyr	Ile Ser	Gln Phe	Ile
	1550		1555		1560			
10	Ile Met	Tyr Ser	Leu Asp	Gly Lys	Lys Trp	Gln Thr	Tyr Arg	Gly
	1565		1570		1575			
	Asn Ser	Thr Gly	Thr Leu	Met Val	Phe Phe	Gly Asn	Val Asp	Ser
15	1580		1585		1590			
	Ser Gly	Ile Lys	His Asn	Ile Phe	Asn Pro	Pro Ile	Ile Ala	Arg
	1595		1600		1605			
	Tyr Ile	Arg Leu	His Pro	Thr His	Tyr Ser	Ile Arg	Ser Thr	Leu
20	1610		1615		1620			
	Arg Met	Glu Leu	Met Gly	Cys Asp	Leu Asn	Ser Cys	Ser Met	Pro
	1625		1630		1635			
25	Leu Gly	Met Glu	Ser Lys	Ala Ile	Ser Asp	Ala Gln	Ile Thr	Ala
	1640		1645		1650			
	Ser Ser	Tyr Phe	Thr Asn	Met Phe	Ala Thr	Trp Ser	Pro Ser	Lys
30	1655		1660		1665			
	Ala Arg	Leu His	Leu Gln	Gly Arg	Ser Asn	Ala Trp	Arg Pro	Gln
	1670		1675		1680			
	Val Asn	Asn Pro	Lys Glu	Trp Leu	Gln Val	Asp Phe	Gln Lys	Thr
35	1685		1690		1695			
	Met Lys	Val Thr	Gly Val	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser Leu	Leu
	1700		1705		1710			
40	Thr Ser	Met Tyr	Val Lys	Glu Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser Gln	Asp
	1715		1720		1725			
	Gly His	Gln Trp	Thr Leu	Phe Phe	Gln Asn	Gly Lys	Val Lys	Val
45	1730		1735		1740			
	Phe Gln	Gly Asn	Gln Asp	Ser Phe	Thr Pro	Val Val	Asn Ser	Leu
	1745		1750		1755			
	Asp Pro	Pro Leu	Leu Thr	Arg Tyr	Leu Arg	Ile His	Pro Gln	Ser
50	1760		1765		1770			
	Trp Val	His Gln	Ile Ala	Leu Arg	Met Glu	Val Leu	Gly Cys	Glu
	1775		1780		1785			
55								

	Ala Gln	Asp Leu	Tyr Asp	Lys Thr	His Thr	Cys Pro	Pro Cys	Pro
	1790		1795		1800			
5	Ala Pro	Glu Leu	Leu Gly	Gly Pro	Ser Val	Phe Leu	Phe Pro	Pro
	1805		1810		1815			
	Lys Pro	Lys Asp	Thr Leu	Met Ile	Ser Arg	Thr Pro	Glu Val	Thr
	1820		1825		1830			
10	Cys Val	Val Val	Asp Val	Ser His	Glu Asp	Pro Glu	Val Lys	Phe
	1835		1840		1845			
	Asn Trp	Tyr Val	Asp Gly	Val Glu	Val His	Asn Ala	Lys Thr	Lys
15	1850		1855		1860			
	Pro Arg	Glu Glu	Gln Tyr	Asn Ser	Thr Tyr	Arg Val	Val Ser	Val
	1865		1870		1875			
20	Leu Thr	Val Leu	His Gln	Asp Trp	Leu Asn	Gly Lys	Glu Tyr	Lys
	1880		1885		1890			
	Cys Lys	Val Ser	Asn Lys	Ala Leu	Pro Ala	Pro Ile	Glu Lys	Thr
	1895		1900		1905			
25	Ile Ser	Lys Ala	Lys Gly	Gln Pro	Arg Glu	Pro Gln	Val Tyr	Thr
	1910		1915		1920			
	Leu Pro	Pro Ser	Arg Asp	Glu Leu	Thr Lys	Asn Gln	Val Ser	Leu
30	1925		1930		1935			
	Thr Cys	Leu Val	Lys Gly	Phe Tyr	Pro Ser	Asp Ile	Ala Val	Glu
	1940		1945		1950			
35	Trp Glu	Ser Asn	Gly Gln	Pro Glu	Asn Asn	Tyr Lys	Thr Thr	Pro
	1955		1960		1965			
	Pro Val	Leu Asp	Ser Asp	Gly Ser	Phe Phe	Leu Tyr	Ser Lys	Leu
	1970		1975		1980			
40	Thr Val	Asp Lys	Ser Arg	Trp Gln	Gln Gly	Asn Val	Phe Ser	Cys
	1985		1990		1995			
	Ser Val	Met His	Glu Ala	Leu His	Asn His	Tyr Thr	Gln Lys	Ser
45	2000		2005		2010			
	Leu Ser	Leu Ser	Pro Gly	Lys				
	2015		2020					
50	<210>	81						
	<211>	2056						
	<212>	ПРТ						
	<213>	Штучна Послідовність						
55	<220>							
	<223>	pSYN FVIII 267 (FVIII Fc з 72 AE-XTEN в амінокислоті 18 та						

288 AE XTEN в домені B)

<400> 81

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

Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr
 275 280 285
 Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
 5 290 295 300
 Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala
 305 310 315 320
 10 Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
 325 330 335
 Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp
 340 345 350
 15 His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu
 355 360 365
 Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu
 20 370 375 380
 Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu
 385 390 395 400
 25 Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly
 405 410 415
 Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu
 420 425 430
 30 Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr
 435 440 445
 Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser
 35 450 455 460
 Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val
 465 470 475 480
 40 His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val
 485 490 495
 Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly
 500 505 510
 45 Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr
 515 520 525
 Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly
 50 530 535 540
 Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile
 545 550 555 560
 55

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly
 565 570 575
 Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val
 5 580 585 590
 Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr
 595 600 605
 10 Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg
 610 615 620
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu
 625 630 635 640
 15 Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val
 645 650 655
 Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu
 20 660 665 670
 Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile
 675 680 685
 25 Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu
 690 695 700
 Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp
 705 710 715 720
 30 Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile
 725 730 735
 Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly
 35 740 745 750
 Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe
 755 760 765
 40 Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu
 770 775 780
 Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr
 785 790 795 800
 45 Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr
 805 810 815
 Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn
 50 820 825 830
 Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser
 835 840 845
 55

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 850 855 860

 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 5 865 870 875 880

 Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
 885 890 895

 10 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 900 905 910

 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 915 920 925
 15
 Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
 930 935 940

 Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 20 945 950 955 960

 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 965 970 975

 25 Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 980 985 990

 Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 995 1000 1005
 30
 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
 1010 1015 1020

 Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 35 1025 1030 1035

 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
 1040 1045 1050

 40 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 1055 1060 1065

 Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
 1070 1075 1080
 45
 Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 1085 1090 1095

 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
 50 1100 1105 1110

 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 1115 1120 1125
 55

	Glu Gly	Ser Ala	Pro Ala	Ser	Ser Pro	Pro Val	Leu	Lys Arg	His
	1130		1135		1140				
5	Gln Ala	Glu Ile	Thr Arg	Thr	Thr Leu	Gln Ser	Asp	Gln Glu	Glu
	1145		1150		1155				
	Ile Asp	Tyr Asp	Asp Thr	Ile	Ser Val	Glu Met	Lys	Lys Glu	Asp
	1160		1165		1170				
10	Phe Asp	Ile Tyr	Asp Glu	Asp	Glu Asn	Gln Ser	Pro	Arg Ser	Phe
	1175		1180		1185				
	Gln Lys	Lys Thr	Arg His	Tyr	Phe Ile	Ala Ala	Val	Glu Arg	Leu
15	1190		1195		1200				
	Trp Asp	Tyr Gly	Met Ser	Ser	Ser Pro	His Val	Leu	Arg Asn	Arg
	1205		1210		1215				
	Ala Gln	Ser Gly	Ser Val	Pro	Gln Phe	Lys Lys	Val	Val Phe	Gln
20	1220		1225		1230				
	Glu Phe	Thr Asp	Gly Ser	Phe	Thr Gln	Pro Leu	Tyr	Arg Gly	Glu
	1235		1240		1245				
25	Leu Asn	Glu His	Leu Gly	Leu	Leu Gly	Pro Tyr	Ile	Arg Ala	Glu
	1250		1255		1260				
	Val Glu	Asp Asn	Ile Met	Val	Thr Phe	Arg Asn	Gln	Ala Ser	Arg
30	1265		1270		1275				
	Pro Tyr	Ser Phe	Tyr Ser	Ser	Leu Ile	Ser Tyr	Glu	Glu Asp	Gln
	1280		1285		1290				
	Arg Gln	Gly Ala	Glu Pro	Arg	Lys Asn	Phe Val	Lys	Pro Asn	Glu
35	1295		1300		1305				
	Thr Lys	Thr Tyr	Phe Trp	Lys	Val Gln	His His	Met	Ala Pro	Thr
	1310		1315		1320				
40	Lys Asp	Glu Phe	Asp Cys	Lys	Ala Trp	Ala Tyr	Phe	Ser Asp	Val
	1325		1330		1335				
	Asp Leu	Glu Lys	Asp Val	His	Ser Gly	Leu Ile	Gly	Pro Leu	Leu
45	1340		1345		1350				
	Val Cys	His Thr	Asn Thr	Leu	Asn Pro	Ala His	Gly	Arg Gln	Val
	1355		1360		1365				
	Thr Val	Gln Glu	Phe Ala	Leu	Phe Phe	Thr Ile	Phe	Asp Glu	Thr
50	1370		1375		1380				
	Lys Ser	Trp Tyr	Phe Thr	Glu	Asn Met	Glu Arg	Asn	Cys Arg	Ala
	1385		1390		1395				
55									

	Pro Cys	Asn Ile	Gln Met	Glu Asp	Pro Thr	Phe Lys	Glu Asn	Tyr
	1400		1405		1410			
5	Arg Phe	His Ala	Ile Asn	Gly Tyr	Ile Met	Asp Thr	Leu Pro	Gly
	1415		1420		1425			
	Leu Val	Met Ala	Gln Asp	Gln Arg	Ile Arg	Trp Tyr	Leu Leu	Ser
	1430		1435		1440			
10	Met Gly	Ser Asn	Glu Asn	Ile His	Ser Ile	His Phe	Ser Gly	His
	1445		1450		1455			
	Val Phe	Thr Val	Arg Lys	Lys Glu	Glu Tyr	Lys Met	Ala Leu	Tyr
	1460		1465		1470			
15	Asn Leu	Tyr Pro	Gly Val	Phe Glu	Thr Val	Glu Met	Leu Pro	Ser
	1475		1480		1485			
	Lys Ala	Gly Ile	Trp Arg	Val Glu	Cys Leu	Ile Gly	Glu His	Leu
20	1490		1495		1500			
	His Ala	Gly Met	Ser Thr	Leu Phe	Leu Val	Tyr Ser	Asn Lys	Cys
	1505		1510		1515			
25	Gln Thr	Pro Leu	Gly Met	Ala Ser	Gly His	Ile Arg	Asp Phe	Gln
	1520		1525		1530			
	Ile Thr	Ala Ser	Gly Gln	Tyr Gly	Gln Trp	Ala Pro	Lys Leu	Ala
	1535		1540		1545			
30	Arg Leu	His Tyr	Ser Gly	Ser Ile	Asn Ala	Trp Ser	Thr Lys	Glu
	1550		1555		1560			
	Pro Phe	Ser Trp	Ile Lys	Val Asp	Leu Leu	Ala Pro	Met Ile	Ile
35	1565		1570		1575			
	His Gly	Ile Lys	Thr Gln	Gly Ala	Arg Gln	Lys Phe	Ser Ser	Leu
	1580		1585		1590			
40	Tyr Ile	Ser Gln	Phe Ile	Ile Met	Tyr Ser	Leu Asp	Gly Lys	Lys
	1595		1600		1605			
	Trp Gln	Thr Tyr	Arg Gly	Asn Ser	Thr Gly	Thr Leu	Met Val	Phe
	1610		1615		1620			
45	Phe Gly	Asn Val	Asp Ser	Ser Gly	Ile Lys	His Asn	Ile Phe	Asn
	1625		1630		1635			
	Pro Pro	Ile Ile	Ala Arg	Tyr Ile	Arg Leu	His Pro	Thr His	Tyr
50	1640		1645		1650			
	Ser Ile	Arg Ser	Thr Leu	Arg Met	Glu Leu	Met Gly	Cys Asp	Leu
	1655		1660		1665			

55

	Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser	
	1670 1675 1680	
5	Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala	
	1685 1690 1695	
	Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser	
	1700 1705 1710	
10	Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln	
	1715 1720 1725	
	Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln	
15	1730 1735 1740	
	Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu	
	1745 1750 1755	
	Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln	
20	1760 1765 1770	
	Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr	
	1775 1780 1785	
25	Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu	
	1790 1795 1800	
	Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met	
30	1805 1810 1815	
	Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr Asp Lys Thr His	
	1820 1825 1830	
	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser	
35	1835 1840 1845	
	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser	
	1850 1855 1860	
40	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	
	1865 1870 1875	
	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val	
45	1880 1885 1890	
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	
	1895 1900 1905	
	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
50	1910 1915 1920	
	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro	
	1925 1930 1935	

55

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
1940 1945 1950

5 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
1955 1960 1965

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
1970 1975 1980

10 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
1985 1990 1995

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
2000 2005 2010

15 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
2015 2020 2025

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
20 2030 2035 2040

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
2045 2050 2055

25 <210> 82
<211> 1834
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

30 <220>
<223> pSYN FVIII 268 (FVIII Fc з 144 AE-XTEN в амінокислоті 18)

<400> 82

35 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
20 25 30

40 Trp Asp Tyr Met Gln Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
35 40 45

Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
45 50 55 60

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
65 70 75 80

50 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
85 90 95

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
100 105 110

55

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

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 405 410 415
 Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr
 5 420 425 430
 Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
 435 440 445
 10 Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr
 450 455 460
 Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His
 465 470 475 480
 15 Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp
 485 490 495
 Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala
 20 500 505 510
 Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg
 515 520 525
 25 Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala
 530 535 540
 Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu
 545 550 555 560
 30 Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr
 565 570 575
 Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 35 580 585 590
 Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 595 600 605
 40 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 610 615 620
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 625 630 635 640
 45 Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
 645 650 655
 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
 50 660 665 670
 Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
 675 680 685
 55

Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 690 695 700
 Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
 5 705 710 715 720
 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
 725 730 735
 10 Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
 740 745 750
 Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
 755 760 765
 15 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
 770 775 780
 Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
 20 785 790 795 800
 His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
 805 810 815
 25 Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
 820 825 830
 Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
 835 840 845
 30 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
 850 855 860
 Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
 35 865 870 875 880
 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
 885 890 895
 40 Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 900 905 910
 Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu Ile Thr Arg Thr
 915 920 925
 45 Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser
 930 935 940
 Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn
 50 945 950 955 960
 Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala
 965 970 975
 55

	Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val	
	980 985 990	
5	Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val	
	995 1000 1005	
	Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr	
	1010 1015 1020	
10	Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile	
	1025 1030 1035	
	Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln	
	1040 1045 1050	
15	Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu	
	1055 1060 1065	
	Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys	
20	1070 1075 1080	
	Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met	
	1085 1090 1095	
25	Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe	
	1100 1105 1110	
	Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly	
	1115 1120 1125	
30	Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly	
	1130 1135 1140	
	Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe	
35	1145 1150 1155	
	Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn	
	1160 1165 1170	
40	Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys	
	1175 1180 1185	
	Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr	
	1190 1195 1200	
45	Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr	
	1205 1210 1215	
	Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe	
50	1220 1225 1230	
	Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met	
	1235 1240 1245	
55		

	Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met	
	1250 1255 1260	
5	Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly	
	1265 1270 1275	
	Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser	
	1280 1285 1290	
10	Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg	
	1295 1300 1305	
	Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro	
15	1310 1315 1320	
	Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser	
	1325 1330 1335	
20	Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro	
	1340 1345 1350	
	Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe	
	1355 1360 1365	
25	Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp	
	1370 1375 1380	
	Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu	
30	1385 1390 1395	
	Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn	
	1400 1405 1410	
35	Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro	
	1415 1420 1425	
	Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly	
	1430 1435 1440	
40	Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys	
	1445 1450 1455	
	Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn	
45	1460 1465 1470	
	Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln	
	1475 1480 1485	
50	Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu	
	1490 1495 1500	
	Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val	
	1505 1510 1515	
55		

	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser	Leu Leu	Thr Ser	Met Tyr	Val Lys
	1520		1525		1530			
5	Glu Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser	Gln Asp	Gly His	Gln Trp	Thr Leu
	1535		1540		1545			
	Phe Phe	Gln Asn	Gly Lys	Val	Lys Val	Phe Gln	Gly Asn	Gln Asp
	1550		1555		1560			
10	Ser Phe	Thr Pro	Val Val	Asn	Ser Leu	Asp Pro	Pro Leu	Leu Thr
	1565		1570		1575			
	Arg Tyr	Leu Arg	Ile His	Pro	Gln Ser	Trp Val	His Gln	Ile Ala
15	1580		1585		1590			
	Leu Arg	Met Glu	Val Leu	Gly	Cys Glu	Ala Gln	Asp Leu	Tyr Asp
	1595		1600		1605			
	Lys Thr	His Thr	Cys Pro	Pro	Cys Pro	Ala Pro	Glu Leu	Leu Gly
20	1610		1615		1620			
	Gly Pro	Ser Val	Phe Leu	Phe	Pro Pro	Lys Pro	Lys Asp	Thr Leu
	1625		1630		1635			
25	Met Ile	Ser Arg	Thr Pro	Glu	Val Thr	Cys Val	Val Val	Val Asp
	1640		1645		1650			
	Ser His	Glu Asp	Pro Glu	Val	Lys Phe	Asn Trp	Tyr Val	Asp Gly
30	1655		1660		1665			
	Val Glu	Val His	Asn Ala	Lys	Thr Lys	Pro Arg	Glu Glu	Gln Tyr
	1670		1675		1680			
	Asn Ser	Thr Tyr	Arg Val	Val	Ser Val	Leu Thr	Val Leu	His Gln
35	1685		1690		1695			
	Asp Trp	Leu Asn	Gly Lys	Glu	Tyr Lys	Cys Lys	Val Ser	Asn Lys
	1700		1705		1710			
40	Ala Leu	Pro Ala	Pro Ile	Glu	Lys Thr	Ile Ser	Lys Ala	Lys Gly
	1715		1720		1725			
	Gln Pro	Arg Glu	Pro Gln	Val	Tyr Thr	Leu Pro	Pro Ser	Arg Asp
45	1730		1735		1740			
	Glu Leu	Thr Lys	Asn Gln	Val	Ser Leu	Thr Cys	Leu Val	Lys Gly
	1745		1750		1755			
	Phe Tyr	Pro Ser	Asp Ile	Ala	Val Glu	Trp Glu	Ser Asn	Gly Gln
50	1760		1765		1770			
	Pro Glu	Asn Asn	Tyr Lys	Thr	Thr Pro	Pro Val	Leu Asp	Ser Asp
	1775		1780		1785			
55								

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 1790 1795 1800
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 5 1805 1810 1815
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1820 1825 1830
 10 Lys
 <210> 83
 <211> 1762
 15 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> pSYN FVIII 269 (FVIII Fc з 72 AE-XTEN в амінокислоті 18)
 20 <400> 83
 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 1 5 10 15
 25 Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 25 30
 Trp Asp Tyr Met Gln Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 30 35 40 45
 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 50 55 60
 35 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 65 70 75 80
 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 85 90 95
 40 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 100 105 110
 Ala Ser Ser Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro
 45 115 120 125
 Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys
 130 135 140
 50 Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys
 145 150 155 160
 Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
 165 170 175
 55

Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
180 185 190

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly
5 195 200 205

Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys
210 215 220

10 Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
225 230 235 240

Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu
15 245 250 255

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
260 265 270

20 Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr
275 280 285

Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
290 295 300

25 Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala
305 310 315 320

Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
325 330 335

30 Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp
340 345 350

His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu
35 355 360 365

Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu
370 375 380

40 Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu
385 390 395 400

Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly
405 410 415

45 Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu
420 425 430

Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr
50 435 440 445

Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser
450 455 460

55

Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val
 465 470 475 480
 His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val
 5 485 490 495
 Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly
 500 505 510
 10 Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr
 515 520 525
 Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly
 530 535 540
 15 Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile
 545 550 555 560
 Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly
 20 565 570 575
 Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val
 580 585 590
 25 Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr
 595 600 605
 Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg
 610 615 620
 30 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu
 625 630 635 640
 Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val
 35 645 650 655
 Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu
 660 665 670
 40 Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile
 675 680 685
 Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu
 690 695 700
 45 Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp
 705 710 715 720
 Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile
 50 725 730 735
 Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly
 740 745 750
 55

Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe
 755 760 765
 Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu
 5 770 775 780
 Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr
 785 790 795 800
 10 Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr
 805 810 815
 Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn
 15 820 825 830
 Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg
 835 840 845
 His Gln Ala Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu
 20 850 855 860
 Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe
 865 870 875 880
 25 Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys
 885 890 895
 Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr
 900 905 910
 30 Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly
 915 920 925
 Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly
 35 930 935 940
 Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly
 945 950 955 960
 40 Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val
 965 970 975
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu
 980 985 990
 45 Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn
 995 1000 1005
 Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln
 50 1010 1015 1020
 His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp
 1025 1030 1035

55

	Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly	
	1040 1045 1050	
5	Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro	
	1055 1060 1065	
	Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe	
	1070 1075 1080	
10	Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met	
	1085 1090 1095	
	Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro	
15	1100 1105 1110	
	Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile	
	1115 1120 1125	
20	Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile	
	1130 1135 1140	
	Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser	
	1145 1150 1155	
25	Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu	
	1160 1165 1170	
	Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr	
30	1175 1180 1185	
	Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys	
	1190 1195 1200	
35	Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu	
	1205 1210 1215	
	Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly	
	1220 1225 1230	
40	His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln	
	1235 1240 1245	
	Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn	
45	1250 1255 1260	
	Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu	
	1265 1270 1275	
50	Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg	
	1280 1285 1290	
	Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr	
	1295 1300 1305	
55		

	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp	Gln Thr	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr
	1310		1315		1320			
5	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe	Gly Asn	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile
	1325		1330		1335			
	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro	Pro Ile	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg
	1340		1345		1350			
10	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser	Ile Arg	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu
	1355		1360		1365			
	Leu Met	Gly Cys	Asp Leu	Asn	Ser Cys	Ser Met	Pro Leu	Gly Met
15	1370		1375		1380			
	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp	Ala Gln	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr
	1385		1390		1395			
20	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr	Trp Ser	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu
	1400		1405		1410			
	His Leu	Gln Gly	Arg Ser	Asn	Ala Trp	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn
	1415		1420		1425			
25	Pro Lys	Glu Trp	Leu Gln	Val	Asp Phe	Gln Lys	Thr Met	Lys Val
	1430		1435		1440			
	Thr Gly	Val Thr	Thr Gln	Gly	Val Lys	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met
30	1445		1450		1455			
	Tyr Val	Lys Glu	Phe Leu	Ile	Ser Ser	Ser Gln	Asp Gly	His Gln
	1460		1465		1470			
35	Trp Thr	Leu Phe	Phe Gln	Asn	Gly Lys	Val Lys	Val Phe	Gln Gly
	1475		1480		1485			
	Asn Gln	Asp Ser	Phe Thr	Pro	Val Val	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro
	1490		1495		1500			
40	Leu Leu	Thr Arg	Tyr Leu	Arg	Ile His	Pro Gln	Ser Trp	Val His
	1505		1510		1515			
	Gln Ile	Ala Leu	Arg Met	Glu	Val Leu	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp
45	1520		1525		1530			
	Leu Tyr	Asp Lys	Thr His	Thr	Cys Pro	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu
	1535		1540		1545			
50	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val	Phe Leu	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys
	1550		1555		1560			
	Asp Thr	Leu Met	Ile Ser	Arg	Thr Pro	Glu Val	Thr Cys	Val Val
	1565		1570		1575			
55								

	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp Pro	Glu Val	Lys Phe	Asn Trp	Tyr
	1580		1585		1590			
5	Val Asp	Gly Val	Glu Val	His Asn	Ala Lys	Thr Lys	Pro Arg	Glu
	1595		1600		1605			
	Glu Gln	Tyr Asn	Ser Thr	Tyr Arg	Val Val	Ser Val	Leu Thr	Val
	1610		1615		1620			
10	Leu His	Gln Asp	Trp Leu	Asn Gly	Lys Glu	Tyr Lys	Cys Lys	Val
	1625		1630		1635			
	Ser Asn	Lys Ala	Leu Pro	Ala Pro	Ile Glu	Lys Thr	Ile Ser	Lys
15	1640		1645		1650			
	Ala Lys	Gly Gln	Pro Arg	Glu Pro	Gln Val	Tyr Thr	Leu Pro	Pro
	1655		1660		1665			
20	Ser Arg	Asp Glu	Leu Thr	Lys Asn	Gln Val	Ser Leu	Thr Cys	Leu
	1670		1675		1680			
	Val Lys	Gly Phe	Tyr Pro	Ser Asp	Ile Ala	Val Glu	Trp Glu	Ser
	1685		1690		1695			
25	Asn Gly	Gln Pro	Glu Asn	Asn Tyr	Lys Thr	Thr Pro	Pro Val	Leu
	1700		1705		1710			
	Asp Ser	Asp Gly	Ser Phe	Phe Leu	Tyr Ser	Lys Leu	Thr Val	Asp
30	1715		1720		1725			
	Lys Ser	Arg Trp	Gln Gln	Gly Asn	Val Phe	Ser Cys	Ser Val	Met
	1730		1735		1740			
35	His Glu	Ala Leu	His Asn	His Tyr	Thr Gln	Lys Ser	Leu Ser	Leu
	1745		1750		1755			
	Ser Pro	Gly Lys						
	1760							
40	<210>	84						
	<211>	1726						
	<212>	ПРТ						
	<213>	Штучна Послідовність						
45	<220>							
	<223>	pSYNFVIII 271 (FVIII Fc з 42 AE-XTEN в амінокислоті 18)						
	<400>	84						
50	Met Gln	Ile Glu	Leu Ser	Thr Cys	Phe Phe	Leu Cys	Leu Leu	Arg Phe
	1	5	10	15				
	Cys Phe	Ser Ala	Thr Arg	Arg Tyr	Tyr Leu	Gly Ala	Val Glu	Leu Ser
55	20	25	30					

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

Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr
325 330 335

5 Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile
340 345 350

Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu
355 360 365

10 Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr
370 375 380

Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn
385 390 395 400

15 Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met
405 410 415

20 Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile
420 425 430

Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala
435 440 445

25 Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp
450 455 460

Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile
465 470 475 480

30 Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr
485 490 495

Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro
500 505 510

35 Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
515 520 525

40 Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val
530 535 540

Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys
545 550 555 560

45 Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val
565 570 575

Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
580 585 590

50 Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu
595 600 605

55

Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly
610 615 620

Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe
5 625 630 635 640

Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu
645 650 655

10 Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser
660 665 670

Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu
15 675 680 685

Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly
690 695 700

Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys
20 705 710 715 720

His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly
725 730 735

25 Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly
740 745 750

Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys
755 760 765

30 Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr
770 775 780

Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro
35 785 790 795 800

Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu
805 810 815

40 Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp
820 825 830

Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp
835 840 845

45 Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His
850 855 860

Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser
50 865 870 875 880

Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln
885 890 895

55

Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln
 900 905 910
 Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro
 5 915 920 925
 Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
 930 935 940
 10 Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu
 945 950 955 960
 Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro
 15 965 970 975
 Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro
 980 985 990
 Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val
 20 995 1000 1005
 Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu
 1010 1015 1020
 25 Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val
 1025 1030 1035
 Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr
 1040 1045 1050
 30 Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala
 1055 1060 1065
 Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr
 35 1070 1075 1080
 Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly
 1085 1090 1095
 40 Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser
 1100 1105 1110
 Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His
 1115 1120 1125
 45 Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr
 1130 1135 1140
 Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser
 50 1145 1150 1155
 Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu
 1160 1165 1170
 55

	His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys	
	1175	1185
5	Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln	
	1190	1200
	Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala	
	1205	1215
10	Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu	
	1220	1230
	Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile	
15	1235	1245
	His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu	
	1250	1260
	Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys	
20	1265	1275
	Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe	
	1280	1290
25	Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn	
	1295	1305
	Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr	
30	1310	1320
	Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu	
	1325	1335
	Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser	
35	1340	1350
	Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala	
	1355	1365
40	Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser	
	1370	1380
	Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln	
45	1385	1395
	Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln	
	1400	1410
	Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu	
50	1415	1425
	Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln	
	1430	1440
55		

	Asn Gly	Lys Val	Lys Val	Phe	Gln Gly	Asn Gln	Asp	Ser Phe	Thr
	1445		1450		1455				
5	Pro Val	Val Asn	Ser Leu	Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr	Arg Tyr	Leu
	1460		1465		1470				
	Arg Ile	His Pro	Gln Ser	Trp	Val His	Gln Ile	Ala	Leu Arg	Met
	1475		1480		1485				
10	Glu Val	Leu Gly	Cys Glu	Ala	Gln Asp	Leu Tyr	Asp	Lys Thr	His
	1490		1495		1500				
	Thr Cys	Pro Pro	Cys Pro	Ala	Pro Glu	Leu Leu	Gly	Gly Pro	Ser
15	1505		1510		1515				
	Val Phe	Leu Phe	Pro Pro	Lys	Pro Lys	Asp Thr	Leu	Met Ile	Ser
	1520		1525		1530				
20	Arg Thr	Pro Glu	Val Thr	Cys	Val Val	Val Asp	Val	Ser His	Glu
	1535		1540		1545				
	Asp Pro	Glu Val	Lys Phe	Asn	Trp Tyr	Val Asp	Gly	Val Glu	Val
	1550		1555		1560				
25	His Asn	Ala Lys	Thr Lys	Pro	Arg Glu	Glu Gln	Tyr	Asn Ser	Thr
	1565		1570		1575				
	Tyr Arg	Val Val	Ser Val	Leu	Thr Val	Leu His	Gln	Asp Trp	Leu
30	1580		1585		1590				
	Asn Gly	Lys Glu	Tyr Lys	Cys	Lys Val	Ser Asn	Lys	Ala Leu	Pro
	1595		1600		1605				
35	Ala Pro	Ile Glu	Lys Thr	Ile	Ser Lys	Ala Lys	Gly	Gln Pro	Arg
	1610		1615		1620				
	Glu Pro	Gln Val	Tyr Thr	Leu	Pro Pro	Ser Arg	Asp	Glu Leu	Thr
	1625		1630		1635				
40	Lys Asn	Gln Val	Ser Leu	Thr	Cys Leu	Val Lys	Gly	Phe Tyr	Pro
	1640		1645		1650				
	Ser Asp	Ile Ala	Val Glu	Trp	Glu Ser	Asn Gly	Gln	Pro Glu	Asn
45	1655		1660		1665				
	Asn Tyr	Lys Thr	Thr Pro	Pro	Val Leu	Asp Ser	Asp	Gly Ser	Phe
	1670		1675		1680				
50	Phe Leu	Tyr Ser	Lys Leu	Thr	Val Asp	Lys Ser	Arg	Trp Gln	Gln
	1685		1690		1695				
	Gly Asn	Val Phe	Ser Cys	Ser	Val Met	His Glu	Ala	Leu His	Asn
	1700		1705		1710				
55									

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1715 1720 1725

<210> 85
5 <211> 1901
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
10 <223> pSYN FVIII 272 (FVIII з 144 AE XTEN в амінокислоті 18 та 244
AE XTEN в домені В - без Fc)

<400> 85

15 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
20 25 30

20 Trp Asp Tyr Met Gln Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
35 40 45

Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
25 50 55 60

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
65 70 75 80

30 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
85 90 95

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
100 105 110

35 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser
115 120 125

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
40 130 135 140

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
145 150 155 160

45 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly
165 170 175

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ser Ser Asp Leu Gly Glu
180 185 190

50 Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro
195 200 205

Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr
55 210 215 220

Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu
 225 230 235 240
 5 Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr
 245 250 255
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 260 265 270
 10 Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser
 275 280 285
 Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr
 15 290 295 300
 Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro
 305 310 315 320
 20 Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp
 325 330 335
 Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser
 340 345 350
 25 Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe
 355 360 365
 Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser
 30 370 375 380
 Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met
 385 390 395 400
 35 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 405 410 415
 Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr
 420 425 430
 40 Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
 435 440 445
 Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr
 45 450 455 460
 Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His
 465 470 475 480
 50 Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp
 485 490 495
 Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala
 500 505 510
 55

Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg
 515 520 525
 Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala
 5 530 535 540
 Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu
 545 550 555 560
 10 Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr
 565 570 575
 Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 15 580 585 590
 Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 595 600 605
 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 20 610 615 620
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 625 630 635 640
 25 Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
 645 650 655
 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
 30 660 665 670
 Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
 675 680 685
 Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 35 690 695 700
 Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
 705 710 715 720
 40 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
 725 730 735
 Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
 740 745 750
 45 Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
 755 760 765
 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
 50 770 775 780
 Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
 785 790 795 800
 55

His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
 805 810 815
 Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
 5 820 825 830
 Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
 835 840 845
 10 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
 850 855 860
 Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
 865 870 875 880
 15 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
 885 890 895
 Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 20 900 905 910
 Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 915 920 925
 25 Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
 930 935 940
 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 945 950 955 960
 30 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 965 970 975
 Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro
 35 980 985 990
 Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 995 1000 1005
 40 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
 1010 1015 1020
 Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 1025 1030 1035
 45 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 1040 1045 1050
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 50 1055 1060 1065
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
 1070 1075 1080
 55

	Gly Pro	Gly Thr Ser Glu Ser	Ala Thr Pro Glu Ser	Gly Pro Gly
	1085	1090	1095	
5	Thr Ser	Glu Ser Ala Thr Pro	Glu Ser Gly Pro Gly	Ser Glu Pro
	1100	1105	1110	
	Ala Thr	Ser Gly Ser Glu Thr	Pro Gly Ser Glu Pro	Ala Thr Ser
	1115	1120	1125	
10	Gly Ser	Glu Thr Pro Gly Ser	Pro Ala Gly Ser Pro	Thr Ser Thr
	1130	1135	1140	
	Glu Glu	Gly Thr Ser Thr Glu	Pro Ser Glu Gly Ser	Ala Pro Gly
15	1145	1150	1155	
	Thr Ser	Thr Glu Pro Ser Glu	Gly Ser Ala Pro Gly	Ser Glu Pro
	1160	1165	1170	
	Ala Thr	Ser Gly Ser Glu Thr	Pro Gly Thr Ser Glu	Ser Ala Thr
20	1175	1180	1185	
	Pro Glu	Ser Gly Pro Gly Thr	Ser Thr Glu Pro Ser	Glu Gly Ser
	1190	1195	1200	
25	Ala Pro	Ala Ser Ser Pro Pro	Val Leu Lys Arg His	Gln Ala Glu
	1205	1210	1215	
	Ile Thr	Arg Thr Thr Leu Gln	Ser Asp Gln Glu Glu	Ile Asp Tyr
30	1220	1225	1230	
	Asp Asp	Thr Ile Ser Val Glu	Met Lys Lys Glu Asp	Phe Asp Ile
	1235	1240	1245	
	Tyr Asp	Glu Asp Glu Asn Gln	Ser Pro Arg Ser Phe	Gln Lys Lys
35	1250	1255	1260	
	Thr Arg	His Tyr Phe Ile Ala	Ala Val Glu Arg Leu	Trp Asp Tyr
	1265	1270	1275	
40	Gly Met	Ser Ser Ser Pro His	Val Leu Arg Asn Arg	Ala Gln Ser
	1280	1285	1290	
	Gly Ser	Val Pro Gln Phe Lys	Lys Val Val Phe Gln	Glu Phe Thr
45	1295	1300	1305	
	Asp Gly	Ser Phe Thr Gln Pro	Leu Tyr Arg Gly Glu	Leu Asn Glu
	1310	1315	1320	
	His Leu	Gly Leu Leu Gly Pro	Tyr Ile Arg Ala Glu	Val Glu Asp
50	1325	1330	1335	
	Asn Ile	Met Val Thr Phe Arg	Asn Gln Ala Ser Arg	Pro Tyr Ser
	1340	1345	1350	
55				

	Phe Tyr	Ser Ser	Leu Ile	Ser Tyr	Glu Glu	Asp Gln	Arg Gln	Gly
	1355		1360		1365			
5	Ala Glu	Pro Arg	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr
	1370		1375		1380			
	Tyr Phe	Trp Lys	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu
	1385		1390		1395			
10	Phe Asp	Cys Lys	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu
	1400		1405		1410			
	Lys Asp	Val His	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His
15	1415		1420		1425			
	Thr Asn	Thr Leu	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln
	1430		1435		1440			
20	Glu Phe	Ala Leu	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp
	1445		1450		1455			
	Tyr Phe	Thr Glu	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg Ala	Pro Cys	Asn
	1460		1465		1470			
25	Ile Gln	Met Glu	Asp Pro	Thr Phe	Lys Glu	Asn Tyr	Arg Phe	His
	1475		1480		1485			
	Ala Ile	Asn Gly	Tyr Ile	Met Asp	Thr Leu	Pro Gly	Leu Val	Met
30	1490		1495		1500			
	Ala Gln	Asp Gln	Arg Ile	Arg Trp	Tyr Leu	Leu Ser	Met Gly	Ser
	1505		1510		1515			
35	Asn Glu	Asn Ile	His Ser	Ile His	Phe Ser	Gly His	Val Phe	Thr
	1520		1525		1530			
	Val Arg	Lys Lys	Glu Glu	Tyr Lys	Met Ala	Leu Tyr	Asn Leu	Tyr
	1535		1540		1545			
40	Pro Gly	Val Phe	Glu Thr	Val Glu	Met Leu	Pro Ser	Lys Ala	Gly
	1550		1555		1560			
	Ile Trp	Arg Val	Glu Cys	Leu Ile	Gly Glu	His Leu	His Ala	Gly
45	1565		1570		1575			
	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys Cys	Gln Thr	Pro
	1580		1585		1590			
50	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala
	1595		1600		1605			
	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His
	1610		1615		1620			
55								

	Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser	
	1625	1635
5	Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile	
	1640	1650
	Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser	
	1655	1665
10	Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr	
	1670	1680
	Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn	
15	1685	1695
	Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile	
	1700	1710
20	Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg	
	1715	1725
	Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys	
	1730	1740
25	Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln	
	1745	1755
	Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser	
30	1760	1770
	Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp	
	1775	1785
35	Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe	
	1790	1800
	Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys	
	1805	1815
40	Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser	
	1820	1830
	Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys	
45	1835	1845
	Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val	
	1850	1860
50	Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His	
	1865	1875
	Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu	
	1880	1890

55

Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1895 1900

<210> 86
5 <211> 1515
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
10 <223> ФВ031

<400> 86

Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
15 1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
20 25 30

Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
20 35 40 45

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
25 50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
65 70 75 80

Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu
30 85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro
100 105 110

Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys
35 115 120 125

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly
40 130 135 140

Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly
145 150 155 160

Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln
45 165 170 175

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala
180 185 190

Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser
50 195 200 205

Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln
55 210 215 220

Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
 225 230 235 240
 Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
 5 245 250 255
 Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270
 10 Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His
 275 280 285
 Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
 290 295 300
 15 Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
 20 325 330 335
 Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His
 340 345 350
 25 Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 355 360 365
 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 30 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 35 405 410 415
 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 40 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 450 455 460
 45 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 465 470 475 480
 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 50 485 490 495
 Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 500 505 510
 55

Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 515 520 525
 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 5 530 535 540
 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 545 550 555 560
 10 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 15 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 595 600 605
 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 20 610 615 620
 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 625 630 635 640
 25 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
 645 650 655
 Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
 660 665 670
 30 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
 675 680 685
 Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
 35 690 695 700
 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
 705 710 715 720
 40 Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
 725 730 735
 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
 740 745 750
 45 Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 755 760 765
 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 50 770 775 780
 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
 785 790 795 800
 55

Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 5 820 825 830
 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 10 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
 850 855 860
 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 15 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 20 900 905 910
 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
 915 920 925
 25 Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
 930 935 940
 Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 30 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 35 980 985 990
 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 40 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 1010 1015 1020
 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 45 Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
 1040 1045 1050
 Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
 50 1055 1060 1065
 Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
 1070 1075 1080
 55

	Cys Ile	Tyr Asp	Thr Cys	Ser Cys	Glu Ser	Ile Gly	Asp Cys	Ala
	1085		1090		1095			
5	Ala Phe	Cys Asp	Thr Ile	Ala Ala	Tyr Ala	His Val	Cys Ala	Gln
	1100		1105		1110			
	His Gly	Lys Val	Val Thr	Trp Arg	Thr Ala	Thr Leu	Cys Pro	Gln
	1115		1120		1125			
10	Ser Cys	Glu Glu	Arg Asn	Leu Arg	Glu Asn	Gly Tyr	Glu Ala	Glu
	1130		1135		1140			
	Trp Arg	Tyr Asn	Ser Cys	Ala Pro	Ala Cys	Gln Val	Thr Cys	Gln
	1145		1150		1155			
15	His Pro	Glu Pro	Leu Ala	Cys Pro	Val Gln	Cys Val	Glu Gly	Cys
	1160		1165		1170			
	His Ala	His Cys	Pro Pro	Gly Lys	Ile Leu	Asp Glu	Leu Leu	Gln
20	1175		1180		1185			
	Thr Cys	Val Asp	Pro Glu	Asp Cys	Pro Val	Cys Glu	Val Ala	Gly
	1190		1195		1200			
25	Arg Arg	Phe Ala	Ser Gly	Lys Lys	Val Thr	Leu Asn	Pro Ser	Asp
	1205		1210		1215			
	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys His	Cys Asp	Val Val	Asn Leu	Thr
	1220		1225		1230			
30	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro Ile	Ser Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly
	1235		1240		1245			
	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly
35	1250		1255		1260			
	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Leu Val	Pro Arg	Gly
	1265		1270		1275			
40	Gly Gly	Gly Gly	Ser Gly	Gly Gly	Gly Gly	Ser Asp	Lys Thr	His
	1280		1285		1290			
	Cys Pro	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val
	1295		1300		1305			
45	Phe Leu	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys	Asp Thr	Leu Met	Ile Ser	Arg
	1310		1315		1320			
	Thr Pro	Glu Val	Thr Cys	Val Val	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp
50	1325		1330		1335			
	Pro Glu	Val Lys	Phe Asn	Trp Tyr	Val Asp	Gly Val	Glu Val	His
	1340		1345		1350			
55								

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 1355 1360 1365
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 5 1370 1375 1380
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 1385 1390 1395
 10 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 1400 1405 1410
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 1415 1420 1425
 15 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 1430 1435 1440
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 20 1445 1450 1455
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 1460 1465 1470
 25 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 1475 1480 1485
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 1490 1495 1500
 30 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1505 1510 1515
 <210> 87
 35 <211> 1778
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 40 <223> ФВ034
 <400> 87
 Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
 45 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
 20 25 30
 50 Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
 35 40 45
 Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
 50 55 60
 55

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

Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 355 360 365
 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 5 370 375 380
 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 385 390 395 400
 10 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 405 410 415
 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 15 420 425 430
 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 20 450 455 460
 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 465 470 475 480
 25 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 485 490 495
 Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 30 500 505 510
 Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 515 520 525
 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 35 530 535 540
 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 545 550 555 560
 40 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 45 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 595 600 605
 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 50 610 615 620
 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 625 630 635 640
 55

Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
645 650 655

5 Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
660 665 670

Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
675 680 685

10 Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
690 695 700

Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
705 710 715 720

15 Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
725 730 735

His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
20 740 745 750

Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
755 760 765

25 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
770 775 780

Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
785 790 795 800

30 Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
805 810 815

His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
35 820 825 830

Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
835 840 845

40 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
850 855 860

Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
865 870 875 880

45 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
885 890 895

Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
50 900 905 910

Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
915 920 925

55

	Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
	930 935 940
5	Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
	945 950 955 960
	Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
	965 970 975
10	His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
	980 985 990
	Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
15	995 1000 1005
	Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
	1010 1015 1020
20	Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
	1025 1030 1035
	Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
	1040 1045 1050
25	Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
	1055 1060 1065
	Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
30	1070 1075 1080
	Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala
	1085 1090 1095
35	Ala Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln
	1100 1105 1110
	His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln
	1115 1120 1125
40	Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Ala Glu
	1130 1135 1140
	Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln
45	1145 1150 1155
	His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys
	1160 1165 1170
50	His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln
	1175 1180 1185
	Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly
	1190 1195 1200
55	

	Arg Arg	Phe Ala Ser Gly Lys	Lys Val Thr Leu Asn	Pro Ser Asp
	1205	1210	1215	
5	Pro Glu	His Cys Gln Ile Cys	His Cys Asp Val Val	Asn Leu Thr
	1220	1225	1230	
	Cys Glu	Ala Cys Gln Glu Pro	Ile Ser Gly Thr Ser	Glu Ser Ala
	1235	1240	1245	
10	Thr Pro	Glu Ser Gly Pro Gly	Ser Glu Pro Ala Thr	Ser Gly Ser
	1250	1255	1260	
	Glu Thr	Pro Gly Thr Ser Glu	Ser Ala Thr Pro Glu	Ser Gly Pro
15	1265	1270	1275	
	Gly Ser	Glu Pro Ala Thr Ser	Gly Ser Glu Thr Pro	Gly Thr Ser
	1280	1285	1290	
	Glu Ser	Ala Thr Pro Glu Ser	Gly Pro Gly Thr Ser	Thr Glu Pro
20	1295	1300	1305	
	Ser Glu	Gly Ser Ala Pro Gly	Ser Pro Ala Gly Ser	Pro Thr Ser
	1310	1315	1320	
25	Thr Glu	Glu Gly Thr Ser Glu	Ser Ala Thr Pro Glu	Ser Gly Pro
	1325	1330	1335	
	Gly Ser	Glu Pro Ala Thr Ser	Gly Ser Glu Thr Pro	Gly Thr Ser
30	1340	1345	1350	
	Glu Ser	Ala Thr Pro Glu Ser	Gly Pro Gly Ser Pro	Ala Gly Ser
	1355	1360	1365	
	Pro Thr	Ser Thr Glu Glu Gly	Ser Pro Ala Gly Ser	Pro Thr Ser
35	1370	1375	1380	
	Thr Glu	Glu Gly Thr Ser Thr	Glu Pro Ser Glu Gly	Ser Ala Pro
	1385	1390	1395	
40	Gly Thr	Ser Glu Ser Ala Thr	Pro Glu Ser Gly Pro	Gly Thr Ser
	1400	1405	1410	
	Glu Ser	Ala Thr Pro Glu Ser	Gly Pro Gly Thr Ser	Glu Ser Ala
45	1415	1420	1425	
	Thr Pro	Glu Ser Gly Pro Gly	Ser Glu Pro Ala Thr	Ser Gly Ser
	1430	1435	1440	
	Glu Thr	Pro Gly Ser Glu Pro	Ala Thr Ser Gly Ser	Glu Thr Pro
50	1445	1450	1455	
	Gly Ser	Pro Ala Gly Ser Pro	Thr Ser Thr Glu Glu	Gly Thr Ser
	1460	1465	1470	
55				

	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser	Ala Pro	Gly Thr	Ser	Thr Glu	Pro
	1475		1480		1485				
5	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly	Ser Glu	Pro Ala	Thr	Ser Gly	Ser
	1490		1495		1500				
	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu	Ser Gly	Pro
	1505		1510		1515				
10	Gly Thr	Ser Thr	Glu Pro	Ser	Glu Gly	Ser Ala	Pro	Asp Ile	Gly
	1520		1525		1530				
	Gly Gly	Gly Gly	Ser Gly	Gly	Gly Gly	Ser Leu	Val	Pro Arg	Gly
15	1535		1540		1545				
	Ser Gly	Gly Asp	Lys Thr	His	Thr Cys	Pro Pro	Cys	Pro Ala	Pro
	1550		1555		1560				
20	Glu Leu	Leu Gly	Gly Pro	Ser	Val Phe	Leu Phe	Pro	Pro Lys	Pro
	1565		1570		1575				
	Lys Asp	Thr Leu	Met Ile	Ser	Arg Thr	Pro Glu	Val	Thr Cys	Val
	1580		1585		1590				
25	Val Val	Asp Val	Ser His	Glu	Asp Pro	Glu Val	Lys	Phe Asn	Trp
	1595		1600		1605				
	Tyr Val	Asp Gly	Val Glu	Val	His Asn	Ala Lys	Thr	Lys Pro	Arg
30	1610		1615		1620				
	Glu Glu	Gln Tyr	Asn Ser	Thr	Tyr Arg	Val Val	Ser	Val Leu	Thr
	1625		1630		1635				
35	Val Leu	His Gln	Asp Trp	Leu	Asn Gly	Lys Glu	Tyr	Lys Cys	Lys
	1640		1645		1650				
	Val Ser	Asn Lys	Ala Leu	Pro	Ala Pro	Ile Glu	Lys	Thr Ile	Ser
	1655		1660		1665				
40	Lys Ala	Lys Gly	Gln Pro	Arg	Glu Pro	Gln Val	Tyr	Thr Leu	Pro
	1670		1675		1680				
	Pro Ser	Arg Asp	Glu Leu	Thr	Lys Asn	Gln Val	Ser	Leu Thr	Cys
45	1685		1690		1695				
	Leu Val	Lys Gly	Phe Tyr	Pro	Ser Asp	Ile Ala	Val	Glu Trp	Glu
	1700		1705		1710				
50	Ser Asn	Gly Gln	Pro Glu	Asn	Asn Tyr	Lys Thr	Thr	Pro Pro	Val
	1715		1720		1725				
	Leu Asp	Ser Asp	Gly Ser	Phe	Phe Leu	Tyr Ser	Lys	Leu Thr	Val
55	1730		1735		1740				

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
1745 1750 1755

5 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
1760 1765 1770

Leu Ser Pro Gly Lys
1775

10 <210> 88
<211> 32
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 88

20 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
1 5 10 15

Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20 25 30

25 <210> 89
<211> 11
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

30 <220>
<223> Частина константної області ІІ

<400> 89

35 Pro Lys Asn Ser Ser Met Ile Ser Asn Thr Pro
1 5 10

40 <210> 90
<211> 7
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
45 <223> Частина константної області ІІ

<400> 90

His Gln Ser Leu Gly Thr Gln
50 1 5

<210> 91
<211> 8
<212> ПРТ
55 <213> Штучна Послідовність

- <220>
<223> Частина константної області ІГ
- 5 <400> 91
- His Gln Asn Leu Ser Asp Gly Lys
1 5
- 10 <210> 92
<211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність
- 15 <220>
<223> Частина константної області ІГ
- <400> 92
- 20 His Gln Asn Ile Ser Asp Gly Lys
1 5
- <210> 93
<211> 8
25 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність
- <220>
<223> Частина константної області ІГ
- 30 <400> 93
- Val Ile Ser Ser His Leu Gly Gln
1 5
- 35 <210> 94
<211> 5
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність
- 40 <220>
<223> Лінкер, де послідовність може повторюватися 1-20 разів
- <400> 94
- 45 Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
- <210> 95
50 <211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність
- <220>
55 <223> Лінкер, де послідовність може повторюватися 1-100 разів або

1-20 разів

<400> 95

5 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 96

<211> 7

10 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> Лінкер

15

<400> 96

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

20

<210> 97

<211> 15

<212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

25

<220>

<223> Лінкер

<400> 97

30

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

<210> 98

35

<211> 16

<212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

40

<223> Лінкер

<400> 98

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

45

<210> 99

<211> 18

<212> ПРТ

50

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> Лінкер

55

<400> 99

	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
	1 5 10 15
5	Gly Ser
	<210> 100
	<211> 15
10	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
	<220>
	<223> Лінкер
15	<400> 100
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
	1 5 10 15
20	<210> 101
	<211> 4
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
25	<220>
	<223> Лінкер, де послідовність може повторюватися між 1-00 разів або 1-20 разів
30	<400> 101
	Gly Gly Gly Ser
	1
35	<210> 102
	<211> 4
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
40	<220>
	<223> Сайт розщеплення
	<400> 102
45	Arg Arg Arg Arg
	1
	<210> 103
	<211> 6
50	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
	<220>
	<223> Сайт розщеплення
55	

<400> 103

Arg Lys Arg Arg Lys Arg
1 5

5 <210> 104
<211> 5
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

10 <220>
<223> Сайт розщеплення

<400> 104

15 Arg Arg Arg Arg Ser
1 5

20 <210> 105
<211> 4
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>

25 <223> Сайт розщеплення тромбіном

<220>
<221> відмінні_особливості
<222> (1)..(1)

30 <223> Хаа є аліфатичною амінокислотою

<400> 105

Хаа Val Pro Arg
1

35 <210> 106
<211> 34
<212> ПРТ

40 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

45 <400> 106

Ile Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp
1 5 10 15

50 Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser
20 25 30

Phe Ser

55

<210> 107
 <211> 40
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 5
 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється

 <400> 107
 10
 Ile Ser Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu
 1 5 10 15

 Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro
 15 20 25 30

 Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val
 35 40

 20 <210> 108
 <211> 46
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 25 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється

 <400> 108

 30 Ile Ser Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp
 20 25 30
 35
 Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln
 35 40 45

 <210> 109
 40 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 45 <223> Мотив взаємодії PAR1 exosite

 <400> 109

 Ser Phe Leu Leu Arg Asn
 50 1 5

 <210> 110
 <211> 4
 <212> ПРТ
 55 <213> Штучна Послідовність

<220>
 <223> Мотив взаємодії PAR1 exosite

 5 <400> 110

 Pro Asn Asp Lys
 1

 10 <210> 111
 <211> 5
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 15 <220>
 <223> Мотив взаємодії PAR1 exosite

 <400> 111

 20 Pro Asn Asp Lys Tyr
 1 5

 <210> 112
 <211> 6
 25 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 <223> Мотив взаємодії PAR1 exosite
 30
 <400> 112

 Pro Asn Asp Lys Tyr Glu
 1 5
 35
 <210> 113
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 40
 <220>
 <223> Мотив взаємодії PAR1 exosite

 <400> 113
 45
 Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro
 1 5

 <210> 114
 50 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

 <220>
 55 <223> Мотив взаємодії PAR1 exosite

	<400>	114
5	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe	
	1	5
	<210>	115
	<211>	9
	<212>	ПРТ
10	<213>	Штучна Послідовність
	<220>	
	<223>	Мотив взаємодії PAR1 exosite
15	<400>	115
	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe Trp	
	1	5
20	<210>	116
	<211>	10
	<212>	ПРТ
	<213>	Штучна Послідовність
25	<220>	
	<223>	Мотив взаємодії PAR1 exosite
	<400>	116
30	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe Trp Glu	
	1	5 10
	<210>	117
	<211>	11
35	<212>	ПРТ
	<213>	Штучна Послідовність
	<220>	
	<223>	Мотив взаємодії PAR1 exosite
40	<400>	117
	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe Trp Glu Asp	
	1	5 10
45	<210>	118
	<211>	12
	<212>	ПРТ
	<213>	Штучна Послідовність
50	<220>	
	<223>	Мотив взаємодії PAR1 exosite
	<400>	118
55		

	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe Trp Glu Asp Glu
	1 5 10
	<210> 119
5	<211> 13
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
	<220>
10	<223> Мотив взаємодії PAR1 exosite
	<400> 119
	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe Trp Glu Asp Glu Glu
15	1 5 10
	<210> 120
	<211> 14
	<212> ПРТ
20	<213> Штучна Послідовність
	<220>
	<223> Мотив взаємодії PAR1 exosite
25	<400> 120
	Pro Asn Asp Lys Tyr Glu Pro Phe Trp Glu Asp Glu Glu Ser
	1 5 10
30	<210> 121
	<211> 7
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
35	<220>
	<223> FXIa сайт розщеплення
	<400> 121
40	Lys Leu Thr Arg Ala Glu Thr
	1 5
	<210> 122
	<211> 7
45	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
	<220>
	<223> FXIa сайт розщеплення
50	<400> 122
	Asp Phe Thr Arg Val Val Gly
	1 5
55	

	<210> 123
	<211> 8
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
5	<220>
	<223> FXIIa сайт розщеплення
	<400> 123
10	Thr Met Thr Arg Ile Val Gly Gly 1 5
	<210> 124
15	<211> 8
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
	<220>
20	<223> сайт розщеплення калікреїном
	<400> 124
	Ser Pro Phe Arg Ser Thr Gly Gly 1 5
25	
	<210> 125
	<211> 8
	<212> ПРТ
30	<213> Штучна Послідовність
	<220>
	<223> сайт розщеплення FVIIa
35	<400> 125
	Leu Gln Val Arg Ile Val Gly Gly 1 5
40	<210> 126
	<211> 8
	<212> ПРТ
	<213> Штучна Послідовність
45	<220>
	<223> сайт розщеплення FIXa
	<400> 126
50	Pro Leu Gly Arg Ile Val Gly Gly 1 5
	<210> 127
	<211> 8
55	<212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> сайт розщеплення FXa
 5 <400> 127
 Ile Glu Gly Arg Thr Val Gly Gly
 1 5
 10 <210> 128
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 15 <220>
 <223> сайт розщеплення FIIa (тромбін)
 <400> 128
 20 Leu Thr Pro Arg Ser Leu Leu Val
 1 5
 <210> 129
 25 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 30 <223> сайт розщеплення еластазою-2
 <400> 129
 Leu Gly Pro Val Ser Gly Val Pro
 35 1 5
 <210> 130
 <211> 8
 <212> ПРТ
 40 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> расщепление гранзимом-B
 45 <400> 130
 Val Ala Gly Asp Ser Leu Glu Glu
 1 5
 50 <210> 131
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 55 <220>

<223> сайт розщеплення MMP-12

<400> 131

5 Gly Pro Ala Gly Leu Gly Gly Ala
1 5

<210> 132
<211> 8
10 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
<223> сайт розщеплення MMP-13

15 <400> 132

Gly Pro Ala Gly Leu Arg Gly Ala
1 5

20 <210> 133
<211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

25 <220>
<223> сайт розщеплення MMP-17

<400> 133

30 Ala Pro Leu Gly Leu Arg Leu Arg
1 5

<210> 134
35 <211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
40 <223> сайт розщеплення MMP-20

<400> 134

Pro Ala Leu Pro Leu Val Ala Gln
45 1 5

<210> 135
<211> 7
<212> ПРТ
50 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> сайт розщеплення TEV

55 <400> 135

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5

5 <210> 136
<211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

10 <220>
<223> сайт розщеплення ентерокиназою

<400> 136

15 Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly
1 5

<210> 137
<211> 8
20 <212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
<223> сайт розщеплення протеазою 3C (PRESCISSION)
25 <400> 137

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

30 <210> 138
<211> 8
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність
35 <220>
<223> сайт розщеплення сортазою А

<400> 138

40 Leu Pro Lys Thr Gly Ser Glu Ser
1 5

<210> 139
45 <211> 31
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
50 <223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 139

Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala
55 1 5 10 15

Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20 25 30

5 <210> 140
<211> 30
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

10 <220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 140

15 Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20 25 30

20 <210> 141
<211> 29
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

25 <220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 141

30 Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu
1 5 10 15

Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
35 20 25

<210> 142
<211> 28
<212> ПРТ

40 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

45 <400> 142

Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu
1 5 10 15

50 Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20 25

<210> 143
<211> 27

55 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 5
 <400> 143
 Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser
 1 5 10 15
 10
 Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 20 25
 <210> 144
 15 <211> 26
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 20 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 144
 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 25 1 5 10 15
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 20 25
 30 <210> 145
 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 35 <220>
 <223> сайт розщеплення тромбіном
 <400> 145
 40 Ala Leu Arg Pro Arg Val Val Gly Gly Ala
 1 5 10
 <210> 146
 <211> 25
 45 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер
 50
 <400> 146
 Thr Leu Asp Pro Arg Ser Phe Leu Leu Arg Asn Pro Asn Asp Lys Tyr
 1 5 10 15
 55

Glu Pro Phe Trp Glu Asp Glu Glu Lys
20 25

<210> 147
5 <211> 4548
<212> ДНК
<213> Штучна Послідовність

<220>
10 <223> ФВ031

<400> 147
atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt gccagggacc 60
15 ctttgtgcag aaggaactcg cggcagggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt 120
gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagcttfg cgggatactg cagttacctc 180
ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240
20 agagtgagcc tctccgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt 300
accgtgacac aggggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360
25 gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc 420
gatggcagcg gcaacttca agtctctgctg tcagacagat acttcaacaa gacctgcggg 480
ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540
30 acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600
gaacgggcat ctctcccag cagctcatgc aacatctct ctggggaaat gcagaagggc 660
35 ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgtg ccacctctg 720
gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780
ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccgga cctgtgcca ggagggaatg 840
40 gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggatatggag 900
tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960
45 tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgccctgagg gacagctcct ggatgaaggc 1020
ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccggc 1080
acctcctct ctcgagactg caacacctgc atttgccgaa acagccagtg gatctgcagc 1140
50 aatgaagaat gtccagggga gtgccttgc actggtcaat cccacttcaa gagctttgac 1200
aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggccccgga ttgccaggac 1260
55 cactcctct ccaattgcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgca cgctgtgtgc 1320

acccgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtaa actgaagcat 1380
 5 ggggcaggag ttgccatgga tggccaggac atccagctcc ccctcctgaa aggtgacctc 1440
 cgcacccagc atacagtgc ggcctccgtg cgcctcagct acggggagga cctgcagatg 1500
 gactgggatg gccgcgggag gctgctggtg aagctgtccc ccgtctatgc cgggaagacc 1560
 10 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac cccctctggg 1620
 ctggcggagc cccgggtgga ggactcggg aagcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680
 gacctgcaga agcagcacag cgtccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740
 15 gaggaggcgt gcgcggctct gacgtccccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800
 ccgtgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 20 tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920
 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctcttt acccgatga ggaatgcaat 2040
 25 gaggcctgcc tggagggtg cttctgcccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100
 tgcgtgcccaggccagt cccctgttac tatgacggtg agatctcca gccagaagac 2160
 30 atcttctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gttcatgca ctgtaccatg 2220
 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtcctt gtctcatgc 2280
 agcaaaagga gcctatctg tcggcccccc atggtcaagc tgggtgtgccc cgctgacaac 2340
 35 ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400
 agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 40 tgtgtggccc tggaaagggt tccctgttc catcagggca aggagtatgc ccctggagaa 2520
 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac ggcatggccc actacctcac ctgcacggg 2640
 45 ctcaataacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 aaccctggga ctttcggat ctagtgggg aataagggt gcagccacc ctgagtaa 2760
 50 tgcaagaaac gggtcacat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgt tgacggggag 2820
 gtgaatgtga agaggccat gaaggatgac actcacttg aggtggtgga gtctggccgg 2880
 tacatcattc tctgtctggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca cctgagcatc 2940
 55

tccgtggtcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 5 tttgggaact cctggaaagt gagctcgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 tcacccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 agaatcctta ccagtgcagt cttccaggac tgcaacaagc tgggtggacc cgagccatat 3240
 10 ctggatgtct gcatttacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300
 tgcgacacca ttgtgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360
 15 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 gaggtgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagaccct 3480
 gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggctgcc atgccactg ccctccaggg 3540
 20 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 gtggtggcc ggcgttttc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 25 cactgccaga ttgccactg tgatgtgtc aacctacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 atatctggcg gtggaggttc cggtggcggg ggatccggcg gtggaggttc cggcgggtga 3780
 ggttccggtg gcgggggatc cggtggcggg ggatccctgg tccccgggg cagcggcggt 3840
 30 ggaggttccg gtggcggggg atccgacaaa actcacacat gccaccctg cccagctcca 3900
 gaactcctgg gcggacctg agtcttctc tcccccaa aaccaagga caccctcatg 3960
 35 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 4020
 gtcaagtta actggtacct ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 4080
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtct gcaccaggac 4140
 40 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctcc agccccatc 4200
 gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc 4260
 45 ccatcccgcg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 4320
 tatccagcg acatgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 4380
 accacgctc ccgtgttga ctccgacggc tcttcttcc tctacagaa gtcaccctg 4440
 50 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgt cctgatgca tgaggctctg 4500
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcgg gtaaatga 4548
 55 <210> 148

<211> 5379
 <212> ДНК
 <213> Штучна Послідовність

5 <220>
 <223> ФВ034

<400> 148

atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt gccagggacc 60

10 ctttgtgcag aaggaactcg cggcaggta tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt 120

gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagctttg cgggatactg cagttacctc 180

15 ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240

agagtgagcc tcctcgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt 300

accgtgacac agggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360

20 gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc 420

gatggcagcg gcaacttca agtcctgctg tcagacagat actcaacaa gacctgcggg 480

25 ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540

acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600

gaacgggcat ctctccag cagctcatgc aacatctcct ctggggaaat gcagaagggc 660

30 ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgtg ccacctctg 720

gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780

35 ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccgga cctgtgccca ggagggaatg 840

gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggtatggag 900

tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960

40 tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgcctgagg gacagctcct ggatgaaggc 1020

ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgta ccctcccggc 1080

45 acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttgccgaa acagccagtg gatctgcagc 1140

aatgaagaat gtccagggga gtgccttgc actggtcaat cccacttcaa gagctttgac 1200

aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac 1260

50 cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgca cgctgtgtgc 1320

acctgctccg tcacctccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380

55 ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc cctcctgaa aggtgacctc 1440

5 cgcacccagc atacagtgc ggccctcgtg cgccctcagct acggggagga cctgcagatg 1500
 gactgggatg gccgcgggag gctgctgggtg aagctgtccc ccgtctatgc cgggaagacc 1560
 5 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac ccctctggg 1620
 ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680
 10 gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740
 gagggagcgt gcgcggctct gacgtcccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800
 ccgtgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 15 tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920
 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 20 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctctctt acccgatga ggaatgcaat 2040
 gaggcctgcc tggagggtg cttctgcccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100
 tgctgcccc aggcccagtg cccctgttac tatgacggtg agatcttcca gccagaagac 2160
 25 atcttctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gcttcacgca ctgtaccatg 2220
 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtcctt gtctcatgc 2280
 30 agcaaaagga gcctatcctg tcggcccccc atggtcaagc tgggtgttcc cgctgacaac 2340
 ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcacg 2400
 agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 35 tgtgtggccc tggaaagggt tcctgtctc catcagggca aggagtatgc ccctggagaa 2520
 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgcggggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 40 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac gccatggccc actacctcac ctccgacggg 2640
 ctcaaatacc tgtccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 aacctggga ctttcggat ctagtgggg aataagggt gcagccacc ctagtgaaa 2760
 45 tgcaagaaac gggtcacat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgt tgacggggag 2820
 gtgaatgtga agaggcccat gaaggatgag actcacttg aggtgggtga gtctggccgg 2880
 50 tacatcattc tctgtctggg caaagccctc tccgtgtct gggaccgcca cctgagcatc 2940
 tccgtgttcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgt gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 55 ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctcaag tggaggaaga ccctgtggac 3060

tttgggaact cctggaaagt gagctcgag tgtgctgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 tcatccccctg ccactgccca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 5 agaatcctta ccagtgcagt cttccaggac tgcaacaage tgggtggaccc cgagccatat 3240
 ctggatgtct gcattfacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300
 tgcgacacca ttgctgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360
 10 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 gaggtgagt ggcgtataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagaccct 3480
 15 gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggctgcc atgccactg ccctccaggg 3540
 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 gtggctggcc ggcgttttc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 20 cactgccaga ttgccactg tgatgtgtc aacctcacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 atateggta cctcagatc tgctacccc gagtcagggc caggatcaga gccagccacc 3780
 25 tccgggtctg agacaccgg gacttccgag agtgccaccc ctgagtccgg acccgggtcc 3840
 gagcccgcca ctccggctc cgaaactccc ggcacaagcg agagcgctac ccagagtca 3900
 ggaccaggaa catctacaga gcccttgaa ggctccgctc cagggtcccc agccggcagt 3960
 30 cccactagca ccgaggaggg aacctctgaa agcgccacac ccgaatcagg gccagggtct 4020
 gagcctgcta ccagcggcag cgagacacca ggcacctctg agtccgccac accagagtcc 4080
 35 ggacccggat ctcccgctgg gagccccacc tccactgagg agggatctcc tgctggctct 4140
 ccaacatcta ctgaggaagg tacctcaacc gagccatccg agggatcagc tcccggcacc 4200
 tcagatcgg caaccccgga gtctggaccc ggaacttccg aaagtgccac accagagtcc 4260
 40 ggtcccgga cttcagaatc agcaacaccc gactccggcc ctgggtctga acccgccaca 4320
 agtggtagt agacaccagg atcagaacct gctacctag ggtcagagac acccggtat 4380
 45 ccggcaggct caccaacctc cactgaggag ggcaccagca cagaaccaag cgagggtcc 4440
 gcacccggaa caagcactga acccagttag ggttcagcac ccggctctga gccggccaca 4500
 agtggcagt agacaccgg cacttcagag agtgccaccc ccgagagtgg cccaggcact 4560
 50 agtaccgagc cctctgaagg cagtgcgcca gattctggcg gtggaggttc cgggtggcggg 4620
 ggatccggtg gcggggggtc cgggtggcggg ggatccggtg gcggggggtc cctggtcccc 4680
 55 cggggcagcg gaggcgacaa aactcacaca tgcccacctg gccagctcc agaactctg 4740

ggcggaccgt cagtcttct cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 4800

5 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 4860

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 4920

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 4980

10 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 5040

atctccaaag ccaaagggca gccccagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 5100

15 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 5160

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 5220

cccggttggt actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 5280

20 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 5340

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 5379

<210> 149

25 <211> 4548

<212> ДНК

<213> Штучна Послідовність

<220>

30 <223> ФВ050 (потрійний мутант ІНН)

<400> 149

atgattctg ccagatttgc cggggtgctg ctgtctctgg ccctcattt gccagggacc 60

35 ctttgtcag aaggaactcg cggcaggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt 120

gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagcttgg cgggatactg cagttacctc 180

ctggcagggg gctgccagaa acgtctctc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240

40 agagtgagcc tctccgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgt tgtcaatggt 300

accgtgacac agggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360

45 gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggcttgt ggccaggatc 420

gatggcagcg gcaacttca agtcctgctg tcagacagat acttcaaca gacctgcggg 480

ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540

50 acctcgacc ctatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600

gaacgggcat ctctcccag cagctcatgc aacatctct ctggggaaat gcagaagggc 660

55 ctgtgggagc agtgcagct tctgaagagc acctcggtgt ttgccgctg ccacctctg 720

gtggaccccg agccttttgt ggcctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780

ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccgga cctgtgccca ggagggaatg 840

5 gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggtatggag 900

tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960

10 tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgcctgagg gacagctcct ggatgaaggc 1020

ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta cctcccggc 1080

acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttccgaa acagccagtg gatctgcagc 1140

15 aatgaagaat gtccagggga gtgccttgc actggtcaat cccactcaa gagctttgac 1200

aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac 1260

20 cactccttct ccattgtcat tgaactgtc cagtgtgctg atgaccgca cgctgtgtgc 1320

acctgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380

ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc cctcctgaa aggtgacctc 1440

25 cgcattccagc atacagtgc ggcctccgtg cgctcagct acggggagga cctgcagatg 1500

gactgggatg gccgcgggag gctgtggtg aagctgtccc cgtctatgc cgggaagacc 1560

30 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac cccctctggg 1620

ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680

gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgatgac caggttctcc 1740

35 gaggaggcgt gcgcggctct gacgtccccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800

ccgtgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgt cctgctcgga cggccgcgag 1860

40 tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920

gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980

tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccg tctctcttt acccgatga ggaatgcaat 2040

45 gaggcctgcc tggagggtg cttctgccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100

tgcgtgccca agggccagtg cccctgttac tatgacgtg agatcttcca gccagaagac 2160

50 atcttctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gttcatgca ctgtaccatg 2220

agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac getgtcctca gcagtccct gtctcatgc 2280

agcaaaagga gcctatctg tgggcccc atggtcaagc tgggtgttcc cgctgacaac 2340

55

ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcattg 2400
 agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 5 tgtgtggccc tggaaagggtg tcctgtctc catcagggca aggagtatgc ccctggagaa 2520
 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgcggggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgacg ggcattggccc actacctcac ctccgacggg 2640
 10 ctcaataacc tgttccccgg ggagtggcag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 aacctggga ctttcggat cctagtgggg aataaggat gcagccacc ctcatgaaa 2760
 15 tgcaagaaac gggtcacat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgtt tgacggggag 2820
 gtgaatgtga agaggccat gaaggatgag actcacttg aggtgggtga gtctggccgg 2880
 tacatcattc tctgtctggg caaagccctc tccgtgtgtg gggaccgcca cctgagcatc 2940
 20 tccgtgttcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 25 ttgggaact cctggaaagt gagctcgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 tcacccctg ccactgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 agaatcctta ccagtgcagt ctccaggac tgcaacaagc tgggtggacc cgagccatat 3240
 30 ctggtgtctc gatttacga cacctgtcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcatc 3300
 tgcgacacca ttgtgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360
 35 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 gaggtgagt ggcgtataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagaccct 3480
 gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggctgcc atgcccactg ccctccaggg 3540
 40 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 gtggtggcc ggcgttttc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 45 cactgccaga ttgcccactg tgatgtgtc aacctacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 atatctggcg gtggaggttc cggtggcggg gcatccggcg gtggaggttc cggcgggtga 3780
 ggttccggtg gcgggggacg cggtggcggg gcatccctgg tccccgggg cagcggcggt 3840
 50 ggaggttccg gtggcggggg atccgacaaa actcacacat gccaccctg ccagctcca 3900
 gaactcctgg gcggaccgtc agtcttctc tcccccaa aaccaagga caccctcatg 3960
 55 gcctcccga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 4020

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 4080

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct ggcccaggac 4140

5 tggctgaatg gcaaggagta caagtgcgaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 4200

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 4260

10 ccatcccgcg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 4320

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 4380

accacgcctc cctgtgtgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcacctgt 4440

15 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cctgatgca tgaggctctg 4500

cacaacgcct acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 4548

20 <210> 150
<211> 1515
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

25 <220>
<223> ФВ050 (потрійний мутант ІНН)

<400> 150

30 Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
20 25 30

35 Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
35 40 45

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
40 50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
65 70 75 80

45 Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu
85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro
100 105 110

50 Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys
115 120 125

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly
55 130 135 140

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

Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
435 440 445

Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
5 450 455 460

Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
465 470 475 480

10 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
485 490 495

Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
15 500 505 510

Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
515 520 525

Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
20 530 535 540

Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
545 550 555 560

25 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
565 570 575

Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
30 580 585 590

Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
595 600 605

Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
35 610 615 620

Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
625 630 635 640

40 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
645 650 655

Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
45 660 665 670

Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
675 680 685

Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
50 690 695 700

Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
705 710 715 720

55

Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
 725 730 735
 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
 5 740 745 750
 Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 755 760 765
 10 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 770 775 780
 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
 785 790 795 800
 15 Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 20 820 825 830
 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 25 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
 850 855 860
 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 30 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 35 900 905 910
 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
 915 920 925
 40 Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
 930 935 940
 Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 45 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 50 980 985 990
 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 55

	Ser Ser	Asn Leu	Gln Val	Glu Glu	Asp Pro	Val Asp	Phe Gly	Asn
	1010		1015		1020			
5	Ser Trp	Lys Val	Ser Ser	Gln Cys	Ala Asp	Thr Arg	Lys Val	Pro
	1025		1030		1035			
	Leu Asp	Ser Ser	Pro Ala	Thr Cys	His Asn	Asn Ile	Met Lys	Gln
	1040		1045		1050			
10	Thr Met	Val Asp	Ser Ser	Cys Arg	Ile Leu	Thr Ser	Asp Val	Phe
	1055		1060		1065			
	Gln Asp	Cys Asn	Lys Leu	Val Asp	Pro Glu	Pro Tyr	Leu Asp	Val
15	1070		1075		1080			
	Cys Ile	Tyr Asp	Thr Cys	Ser Cys	Glu Ser	Ile Gly	Asp Cys	Ala
	1085		1090		1095			
20	Ala Phe	Cys Asp	Thr Ile	Ala Ala	Tyr Ala	His Val	Cys Ala	Gln
	1100		1105		1110			
	His Gly	Lys Val	Val Thr	Trp Arg	Thr Ala	Thr Leu	Cys Pro	Gln
	1115		1120		1125			
25	Ser Cys	Glu Glu	Arg Asn	Leu Arg	Glu Asn	Gly Tyr	Glu Ala	Glu
	1130		1135		1140			
	Trp Arg	Tyr Asn	Ser Cys	Ala Pro	Ala Cys	Gln Val	Thr Cys	Gln
30	1145		1150		1155			
	His Pro	Glu Pro	Leu Ala	Cys Pro	Val Gln	Cys Val	Glu Gly	Cys
	1160		1165		1170			
35	His Ala	His Cys	Pro Pro	Gly Lys	Ile Leu	Asp Glu	Leu Leu	Gln
	1175		1180		1185			
	Thr Cys	Val Asp	Pro Glu	Asp Cys	Pro Val	Cys Glu	Val Ala	Gly
	1190		1195		1200			
40	Arg Arg	Phe Ala	Ser Gly	Lys Lys	Val Thr	Leu Asn	Pro Ser	Asp
	1205		1210		1215			
	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys His	Cys Asp	Val Val	Asn Leu	Thr
45	1220		1225		1230			
	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro Ile	Ser Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly
	1235		1240		1245			
50	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly
	1250		1255		1260			
	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Leu Val	Pro Arg	Gly
	1265		1270		1275			
55								

	Gly Gly	Gly Gly Ser Gly Gly	Gly Gly Ser Asp Lys	Thr His Thr
	1280	1285	1290	
5	Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	Glu Leu Leu Gly Gly	Pro Ser Val
	1295	1300	1305	
	Phe Leu	Phe Pro Pro Lys Pro	Lys Asp Thr Leu Met	Ala Ser Arg
	1310	1315	1320	
10	Thr Pro	Glu Val Thr Cys Val	Val Val Asp Val Ser	His Glu Asp
	1325	1330	1335	
	Pro Glu	Val Lys Phe Asn Trp	Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His
	1340	1345	1350	
15	Asn Ala	Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Tyr Asn	Ser Thr Tyr
	1355	1360	1365	
	Arg Val	Val Ser Val Leu Thr	Val Leu Ala Gln Asp	Trp Leu Asn
20	1370	1375	1380	
	Gly Lys	Glu Tyr Lys Cys Lys	Val Ser Asn Lys Ala	Leu Pro Ala
	1385	1390	1395	
25	Pro Ile	Glu Lys Thr Ile Ser	Lys Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu
	1400	1405	1410	
	Pro Gln	Val Tyr Thr Leu Pro	Pro Ser Arg Asp Glu	Leu Thr Lys
	1415	1420	1425	
30	Asn Gln	Val Ser Leu Thr Cys	Leu Val Lys Gly Phe	Tyr Pro Ser
	1430	1435	1440	
	Asp Ile	Ala Val Glu Trp Glu	Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn
35	1445	1450	1455	
	Tyr Lys	Thr Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser Asp Gly	Ser Phe Phe
	1460	1465	1470	
40	Leu Tyr	Ser Lys Leu Thr Val	Asp Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly
	1475	1480	1485	
	Asn Val	Phe Ser Cys Ser Val	Met His Glu Ala Leu	His Asn Ala
	1490	1495	1500	
45	Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu Ser	Leu Ser Pro Gly Lys	
	1505	1510	1515	
	<210>	151		
50	<211>	4959		
	<212>	ДНК		
	<213>	Штучна Послідовність		
	<220>			
55	<223>	ФВ057		

<400> 151
atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt gccagggacc 60
5 ctttgtgcag aaggaactcg cggcagggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt 120
gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagcttfg cgggatactg cagttacctc 180
ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240
10 agagtgagcc tcctcggtga tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt 300
accgtgacac aggggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360
15 gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc 420
gatggcagcg gcaacttca agtctctgtg tcagacagat acttcaacaa gacctgcggg 480
ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540
20 acctggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600
gaacgggcat ctctcccag cagctcatgc aacatctcct ctggggaaat gcagaagggc 660
25 ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgtg ccacctctg 720
gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780
ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccga cctgtgccca ggagggaatg 840
30 gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggatggag 900
tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960
35 tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgccctgagg gacagctcct ggatgaaggc 1020
ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccggc 1080
acctcctct ctcgagactg caacacctgc atttgcgaa acagccagtg gatctgcagc 1140
40 aatgaagaat gtccagggga gtgccttgc actggtcaat cccactcaa gagctttgac 1200
aacagatact tcacctcag tgggatctgc cagtacctgc tggccgggga ttgccaggac 1260
45 cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgga cgctgtgtgc 1320
acctgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380
ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc cctcctgaa aggtgacctc 1440
50 cgcatccagc atacagtac ggctccgtg cgctcagct acggggagga cctgcagatg 1500
gactgggatg gccgcgggag gctgctggtg aagctgtccc ccgtctatgc cggaagacc 1560
55 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac ccctctggg 1620

ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680
 gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740
 5 gaggaggcgt gcgcggctct gacgtccccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800
 ccgctgccct acctgcggaa ctgccgctac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 10 tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgctc 1920
 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctctctt acccgatga ggaatgcaat 2040
 15 gaggcctgcc tggagggtg cttctgcccc ccagggtctt acatggatga gaggggggac 2100
 tgcgtgcca aggccagtgc cccctgttac tatgacggtg agatctcca gccagaagac 2160
 20 atcttctcag accatcacac catgtgctac tgtgaggatg gttcatgca ctgtaccatg 2220
 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtccct gtctcatcgc 2280
 agcaaaagga gcctatcctg tcggccccc atggtcaagc tgggtgtgcc cgctgacaac 2340
 25 ctgcgggctg aagggtctga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400
 agcatgggt gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 30 tgtgtggccc tggaaagggtg tcctgtctc catcagggca aggagtatgc ccctggagaa 2520
 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac gcgatggccc actacctcac ctgcacggg 2640
 35 ctcaataacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 aaccctggga ctttcggat ctagtgggg aataagggt gcagccacc ctgagtga 2760
 40 tgcaagaaac gggtcacat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgtg tgacggggag 2820
 gtgaatgtga agaggcccat gaaggatgag actcactttg aggtggtgga gtctggccgg 2880
 tacatcattc tctgtctggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca cctgagcatc 2940
 45 tccgtggtcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 50 tttgggaact cctggaaagt gagctgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 tcateccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 agaatcctta ccagtacgt cttccaggac tgcaacaagc tgggtggacc cgagccatat 3240
 55

ctggatgtct gcatttacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300

tgcgacacca ttgctgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360

5 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420

gaggctgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagcacct 3480

gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggtgcc atgccactg ccctccaggg 3540

10 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600

gtggctggcc ggcgttttgc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660

15 cactgccaga ttgccactg tgatgtgtc aacctacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720

atatcgggcg cgccaacatc agagagcgcc acccctgaaa gtggtcccg ggcgagcca 3780

gccacatctg ggtcggaaac gccaggcaca agtgagtctg caactcccga gtccggacct 3840

20 ggctccgagc ctgccactag cggctccgag actccgggaa ctccgagag cgctacacca 3900

gaaagcggac ccggaaccag taccgaacct agcgagggt ctgctccggg cagcccagcc 3960

25 ggctctcta catccacgga ggagggcact tccgaatccg ccaccccga gtcagggcca 4020

ggatctgaac ccgtacctc aggcagtga acgccaggaa cgagcgagtc cgctacaccg 4080

gagagtgggc caggagagccc tgctggatct cctacgtcca ctgaggaagg gtcaccagcg 4140

30 ggctcgccca ccagactga agaaggtgcc tcgagcggcg gtggaggttc cgttgccggg 4200

ggatccgggt gcggggggtc cgttgccggg ggatccgggt gcggggggtc cctgggtccc 4260

35 cggggcagcg gagcgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagctcc agaactctg 4320

ggcggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 4380

accttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 4440

40 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag 4500

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 4560

45 ggcaaggagt acaagtgaac ggtctccaac aaagccctcc cagecccat cgagaaaacc 4620

atctcaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc ccatcccg 4680

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccagc 4740

50 gacatgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 4800

cccgtgttg actccgacgg ctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 4860

55 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 4920

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 4959

<210> 152

5 <211> 1652

<212> ППТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

10 <223> ФВ057

<400> 152

15 Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
20 25 30

20 Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
35 40 45

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
50 55 60

25 Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
65 70 75 80

30 Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu
85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro
100 105 110

35 Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys
115 120 125

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly
130 135 140

40 Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly
145 150 155 160

45 Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln
165 170 175

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala
180 185 190

50 Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln
210 215 220

55

Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
 225 230 235 240
 Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
 5 245 250 255
 Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270
 10 Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His
 275 280 285
 Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
 290 295 300
 15 Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
 20 325 330 335
 Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His
 340 345 350
 25 Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 355 360 365
 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 30 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 35 405 410 415
 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 40 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 450 455 460
 45 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 465 470 475 480
 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 50 485 490 495
 Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 500 505 510
 55

Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 515 520 525
 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 5 530 535 540
 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 545 550 555 560
 10 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 15 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 595 600 605
 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 20 610 615 620
 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 625 630 635 640
 25 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
 645 650 655
 Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
 660 665 670
 30 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
 675 680 685
 Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
 35 690 695 700
 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
 705 710 715 720
 40 Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
 725 730 735
 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
 740 745 750
 45 Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 755 760 765
 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 50 770 775 780
 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
 785 790 795 800
 55

Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 5 820 825 830
 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 10 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
 850 855 860
 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 15 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 20 900 905 910
 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
 915 920 925
 25 Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
 930 935 940
 Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 30 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 35 980 985 990
 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 40 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 1010 1015 1020
 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 45 Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
 1040 1045 1050
 Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
 50 1055 1060 1065
 Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
 1070 1075 1080
 55

	Cys Ile	Tyr Asp	Thr Cys	Ser Cys	Glu Ser	Ile Gly	Asp Cys	Ala
	1085		1090		1095			
5	Ala Phe	Cys Asp	Thr Ile	Ala Ala	Tyr Ala	His Val	Cys Ala	Gln
	1100		1105		1110			
	His Gly	Lys Val	Val Thr	Trp Arg	Thr Ala	Thr Leu	Cys Pro	Gln
	1115		1120		1125			
10	Ser Cys	Glu Glu	Arg Asn	Leu Arg	Glu Asn	Gly Tyr	Glu Ala	Glu
	1130		1135		1140			
	Trp Arg	Tyr Asn	Ser Cys	Ala Pro	Ala Cys	Gln Val	Thr Cys	Gln
	1145		1150		1155			
15	His Pro	Glu Pro	Leu Ala	Cys Pro	Val Gln	Cys Val	Glu Gly	Cys
	1160		1165		1170			
	His Ala	His Cys	Pro Pro	Gly Lys	Ile Leu	Asp Glu	Leu Leu	Gln
20	1175		1180		1185			
	Thr Cys	Val Asp	Pro Glu	Asp Cys	Pro Val	Cys Glu	Val Ala	Gly
	1190		1195		1200			
25	Arg Arg	Phe Ala	Ser Gly	Lys Lys	Val Thr	Leu Asn	Pro Ser	Asp
	1205		1210		1215			
	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys His	Cys Asp	Val Val	Asn Leu	Thr
	1220		1225		1230			
30	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro Ile	Ser Gly	Ala Pro	Thr Ser	Glu
	1235		1240		1245			
	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser
35	1250		1255		1260			
	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
	1265		1270		1275			
40	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	1280		1285		1290			
	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr Ser	Thr
	1295		1300		1305			
45	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro
	1310		1315		1320			
	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
50	1325		1330		1335			
	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	1340		1345		1350			

55

	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly	Ser Pro	Ala
	1355		1360		1365				
5	Gly Ser	Pro Thr	Ser Thr	Glu	Glu Gly	Ser Pro	Ala	Gly Ser	Pro
	1370		1375		1380				
	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Ala	Ser Ser	Gly Gly	Gly	Gly Ser	Gly
	1385		1390		1395				
10	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly	Gly Ser	Gly
	1400		1405		1410				
	Gly Gly	Gly Ser	Leu Val	Pro	Arg Gly	Ser Gly	Gly	Asp Lys	Thr
15	1415		1420		1425				
	His Thr	Cys Pro	Pro Cys	Pro	Ala Pro	Glu Leu	Leu	Gly Gly	Pro
	1430		1435		1440				
20	Ser Val	Phe Leu	Phe Pro	Pro	Lys Pro	Lys Asp	Thr	Leu Met	Ile
	1445		1450		1455				
	Ser Arg	Thr Pro	Glu Val	Thr	Cys Val	Val Val	Asp	Val Ser	His
	1460		1465		1470				
25	Glu Asp	Pro Glu	Val Lys	Phe	Asn Trp	Tyr Val	Asp	Gly Val	Glu
	1475		1480		1485				
	Val His	Asn Ala	Lys Thr	Lys	Pro Arg	Glu Glu	Gln	Tyr Asn	Ser
30	1490		1495		1500				
	Thr Tyr	Arg Val	Val Ser	Val	Leu Thr	Val Leu	His	Gln Asp	Trp
	1505		1510		1515				
35	Leu Asn	Gly Lys	Glu Tyr	Lys	Cys Lys	Val Ser	Asn	Lys Ala	Leu
	1520		1525		1530				
	Pro Ala	Pro Ile	Glu Lys	Thr	Ile Ser	Lys Ala	Lys	Gly Gln	Pro
	1535		1540		1545				
40	Arg Glu	Pro Gln	Val Tyr	Thr	Leu Pro	Pro Ser	Arg	Asp Glu	Leu
	1550		1555		1560				
	Thr Lys	Asn Gln	Val Ser	Leu	Thr Cys	Leu Val	Lys	Gly Phe	Tyr
45	1565		1570		1575				
	Pro Ser	Asp Ile	Ala Val	Glu	Trp Glu	Ser Asn	Gly	Gln Pro	Glu
	1580		1585		1590				
50	Asn Asn	Tyr Lys	Thr Thr	Pro	Pro Val	Leu Asp	Ser	Asp Gly	Ser
	1595		1600		1605				
	Phe Phe	Leu Tyr	Ser Lys	Leu	Thr Val	Asp Lys	Ser	Arg Trp	Gln
	1610		1615		1620				
55									

	Gln Gly	Asn Val Phe Ser Cys	Ser Val Met His Glu	Ala Leu His	
	1625	1630	1635		
	Asn His	Tyr Thr Gln Lys Ser	Leu Ser Leu Ser Pro	Gly Lys	
5	1640	1645	1650		
	<210> 153				
	<211> 5379				
	<212> ДНК				
10	<213> Штучна Послідовність				
	<220>				
	<223> ФВ058 (ФВ034 з мутацією ІНН)				
15	<400> 153				
	atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcattt gccagggacc				60
	ctttgtgcag aaggaactcg cggcagggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt				120
20	gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagcttgg cgggatactg cagttacctc				180
	ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag				240
	agagtgagcc tcctcgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt				300
25	accgtgacac aggggggacca aagagtctcc atgcctatg cctccaaagg gctgtatcta				360
	gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc				420
30	gatggcagcg gcaacttca agtctgtctg tcagacagat acttcaaca gacctgcggg				480
	ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg				540
	acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg				600
35	gaacgggcat ctctccag cagctcatgc aacatctct ctggggaaat gcagaagggc				660
	ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgtg ccacctctg				720
40	gtggaccccg agcctttgt ggcctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg				780
	ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccga cctgtgccca ggagggaatg				840
	gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggtatggag				900
45	tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg				960
	tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgccctgagg gacagctcct ggatgaaggc				1020
50	ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccggc				1080
	acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttccgaa acagccagtg gatctgcagc				1140
	aatgaagaat gtccagggga gtgcctgtc actggtcaat cccactcaa gagctttgac				1200
55					

aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac 1260
 cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgga cgctgtgtgc 1320
 5 acccgetccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380
 ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc ccctcctgaa aggtgacctc 1440
 cgcatccagc atacagtgc ggcctccgtg cgcctcagct acggggagga cctgcagatg 1500
 10 gactgggatg gccgcgggag gctgtgtgtg aagctgtccc ccgtctatgc cgggaagacc 1560
 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttcttac ccctctggg 1620
 15 ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680
 gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740
 gaggagggcg gcgcggctct gacgtcccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800
 20 ccgtgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 tgctgtgctg gcgcctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920
 25 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctcttt acccgatga ggaatgcaat 2040
 gaggcctgcc tggagggtg cttctgcccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100
 30 tgcgtgccc aggccagtg ccctgttac tatgacgtg agatctcca gccagaagac 2160
 atcttctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gttcatgca ctgtaccatg 2220
 35 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtccct gtctcatcgc 2280
 agcaaaagga gcctatcctg tcggcccccc atggtaagc tgggtgtgct cgctgacaac 2340
 ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400
 40 agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 tgtgtggccc tggaaagggt tcctgtctc catcaggga aggagtatgc ccctggagaa 2520
 45 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgtcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac gccatggccc actacctcac cttcgacggg 2640
 ctcaataacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 50 aacctggga ctttcggat ctagtgggg aataaggat gcagccacc ctcagtga 2760
 tgcaagaaac gggtcacat cctgttgag ggaggagaga ttgagctgt tgacggggag 2820
 55 gtgaatgtga agaggccat gaaggatgag actcacttg aggtggtgga gtctggccgg 2880

5 tacatcattc tgctgctggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca cctgagcatc 2940
 tccgtggtcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcattccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 ttgggaact cctggaaagt gagctcgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 10 tcatccccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 agaatcctta ccagtgcagt cttccaggac tgcaacaagc tgggtggacc cgagccatat 3240
 ctggatgtct gcatttacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300
 15 tgcgacacca ttgtgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360
 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 20 gaggctgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagaccct 3480
 gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggtgcc atgcccactg ccctccaggg 3540
 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 25 gtggctggcc ggcgttttgc ctacgaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 cactgccaga ttgcccactg tgatgtgtc aacctcacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 30 atatcgggta cctcagagtc tgctaccccc gagtcagggc caggatcaga gccagccacc 3780
 tccgggtctg agacaccggg gacttccgag agtgccacc ctgagtcgg acccgggtcc 3840
 gagcccccca ctccggctc cgaaactccc ggcacaagcg agagcgctac cccagagtca 3900
 35 ggaccaggaa catctacaga gcccttgaa ggctccgctc cagggtcccc agccggcagt 3960
 cccactagca ccgaggaggg aaccttgaa agcgccacac ccgaatcagg gccagggtct 4020
 40 gagcctgcta ccagcggcag cgagacacca ggcacctctg agtccgccac accagagtcc 4080
 ggaccgggat ctccgctgg gagccccacc tccactgagg agggatctcc tgctggtct 4140
 ccaacatcta ctgaggaagg tacctcaacc gagccatccg agggatcagc tcccggcacc 4200
 45 tcagagtcgg caaccccgga gtctggaccc ggaacttccg aaagtgccac accagagtcc 4260
 ggtcccgga cttcagaatc agcaacacc gagtccggcc ctgggtctga acccgccaca 4320
 50 agtggtagtg agacaccagg atcagaacct gctacctcag ggtcagagac acccggtatct 4380
 ccggcaggct caccaacctc cactgaggag ggcaccagca cagaaccaag cgagggtcc 4440
 55 gcacccggaa caagcactga acccagttag ggttcagcac ccggtctga gccggccaca 4500

agtggcagtg agacacccgg cacttcagag agtgccaccc ccgagagtgg cccaggcact 4560
 agtaccgagc cctctgaagg cagtgcgcca gattctggcg gtggagggtc cgggtggcggg 4620
 5 ggatccgggtg gcggggggatc cgggtggcggg ggatccgggtg gcggggggatc cctggtcccc 4680
 cgggggcagcg gaggcgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagctcc agaactcctg 4740
 ggccggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat ggcctcccgg 4800
 10 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 4860
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 4920
 15 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tggcccagga ctggtgaat 4980
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 5040
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgc 5100
 20 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 5160
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 5220
 25 cccgtgttgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 5280
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaacgcc 5340
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 5379
 30
 <210> 154
 <211> 1792
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 35
 <220>
 <223> ФВ058 (ФВ034 з мутацією ІНН)
 <400> 154
 40
 Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
 45 20 25 30
 Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
 35 40 45
 50 Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
 50 55 60
 Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
 65 70 75 80
 55

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

Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 5 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 405 410 415
 10 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 15 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 450 455 460
 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 20 465 470 475 480
 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 485 490 495
 25 Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 500 505 510
 Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 515 520 525
 30 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 530 535 540
 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 35 545 550 555 560
 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 40 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 595 600 605
 45 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 610 615 620
 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 50 625 630 635 640
 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
 645 650 655
 55

Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
660 665 670

5 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
675 680 685

Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
690 695 700

10 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
705 710 715 720

Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
725 730 735

15 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
740 745 750

Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
20 755 760 765

Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
770 775 780

25 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
785 790 795 800

Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
805 810 815

30 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
820 825 830

Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
35 835 840 845

Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
850 855 860

40 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
865 870 875 880

Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
885 890 895

45 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
900 905 910

Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
50 915 920 925

Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
930 935 940

55

Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 5 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 980 985 990
 10 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 1010 1015 1020
 15 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
 20 1040 1045 1050
 Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
 1055 1060 1065
 25 Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
 1070 1075 1080
 Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala
 1085 1090 1095
 30 Ala Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln
 1100 1105 1110
 His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln
 35 1115 1120 1125
 Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Ala Glu
 1130 1135 1140
 40 Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln
 1145 1150 1155
 His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys
 1160 1165 1170
 45 His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln
 1175 1180 1185
 Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly
 50 1190 1195 1200
 Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp
 1205 1210 1215
 55

	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys	His Cys	Asp Val	Val	Asn Leu	Thr
	1220		1225		1230				
5	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro	Ile Ser	Gly Thr	Ser	Glu Ser	Ala
	1235		1240		1245				
	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly	Ser Glu	Pro Ala	Thr	Ser Gly	Ser
	1250		1255		1260				
10	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu	Ser Gly	Pro
	1265		1270		1275				
	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser	Gly Ser	Glu Thr	Pro	Gly Thr	Ser
15	1280		1285		1290				
	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser	Gly Pro	Gly Thr	Ser	Thr Glu	Pro
	1295		1300		1305				
20	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly	Ser Pro	Ala Gly	Ser	Pro Thr	Ser
	1310		1315		1320				
	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu	Ser Gly	Pro
	1325		1330		1335				
25	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser	Gly Ser	Glu Thr	Pro	Gly Thr	Ser
	1340		1345		1350				
	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser	Gly Pro	Gly Ser	Pro	Ala Gly	Ser
30	1355		1360		1365				
	Pro Thr	Ser Thr	Glu Glu	Gly	Ser Pro	Ala Gly	Ser	Pro Thr	Ser
	1370		1375		1380				
35	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Thr	Glu Pro	Ser Glu	Gly	Ser Ala	Pro
	1385		1390		1395				
	Gly Thr	Ser Glu	Ser Ala	Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro	Gly Thr	Ser
	1400		1405		1410				
40	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser	Gly Pro	Gly Thr	Ser	Glu Ser	Ala
	1415		1420		1425				
	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly	Ser Glu	Pro Ala	Thr	Ser Gly	Ser
45	1430		1435		1440				
	Glu Thr	Pro Gly	Ser Glu	Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser	Glu Thr	Pro
	1445		1450		1455				
50	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro	Thr Ser	Thr Glu	Glu	Gly Thr	Ser
	1460		1465		1470				
	Thr Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser	Ala Pro	Gly Thr	Ser	Thr Glu	Pro
	1475		1480		1485				

55

	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser
	1490		1495		1500			
5	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro
	1505		1510		1515			
	Gly Thr	Ser Thr	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Asp Ser	Gly
	1520		1525		1530			
10	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser Gly
	1535		1540		1545			
	Gly Gly	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Gly Ser	Leu Val	Pro Arg	Gly Ser
15	1550		1555		1560			
	Gly Gly	Asp Lys	Thr His	Thr Cys	Pro Pro	Cys Pro	Ala Pro	Glu
	1565		1570		1575			
20	Leu Leu	Gly Gly	Pro Ser	Val Phe	Leu Phe	Pro Pro	Lys Pro	Lys
	1580		1585		1590			
	Asp Thr	Leu Met	Ala Ser	Arg Thr	Pro Glu	Val Thr	Cys Val	Val
	1595		1600		1605			
25	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp Pro	Glu Val	Lys Phe	Asn Trp	Tyr
	1610		1615		1620			
	Val Asp	Gly Val	Glu Val	His Asn	Ala Lys	Thr Lys	Pro Arg	Glu
30	1625		1630		1635			
	Glu Gln	Tyr Asn	Ser Thr	Tyr Arg	Val Val	Ser Val	Leu Thr	Val
	1640		1645		1650			
35	Leu Ala	Gln Asp	Trp Leu	Asn Gly	Lys Glu	Tyr Lys	Cys Lys	Val
	1655		1660		1665			
	Ser Asn	Lys Ala	Leu Pro	Ala Pro	Ile Glu	Lys Thr	Ile Ser	Lys
	1670		1675		1680			
40	Ala Lys	Gly Gln	Pro Arg	Glu Pro	Gln Val	Tyr Thr	Leu Pro	Pro
	1685		1690		1695			
	Ser Arg	Asp Glu	Leu Thr	Lys Asn	Gln Val	Ser Leu	Thr Cys	Leu
45	1700		1705		1710			
	Val Lys	Gly Phe	Tyr Pro	Ser Asp	Ile Ala	Val Glu	Trp Glu	Ser
	1715		1720		1725			
50	Asn Gly	Gln Pro	Glu Asn	Asn Tyr	Lys Thr	Thr Pro	Pro Val	Leu
	1730		1735		1740			
	Asp Ser	Asp Gly	Ser Phe	Phe Leu	Tyr Ser	Lys Leu	Thr Val	Asp
	1745		1750		1755			
55								

	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met	
	1760 1765 1770	
	His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	
5	1775 1780 1785	
	Ser Pro Gly Lys	
	1790	
10	<210> 155	
	<211> 5937	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна Послідовність	
15	<220>	
	<223> FVIII 169	
	<400> 155	
20	atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc	60
	accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc	120
	ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct ctagagtgc caaaatcttt tccattcaac	180
25	acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct ttcaacatc	240
	gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggctcta ccatccaggc tgaggtttat	300
	gatacagtgg tcattacact taagaacatg gttcccatc ctgtcagtc tcatgctgtt	360
30	ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg	420
	gagaaagaag atgataaagt ctccctggg ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg	480
35	aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tcttttcat	540
	gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt attagagaa	600
	gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttactact ttttctgta	660
40	tttgatgaag ggaaaagtg gcactcagaa acaaagaact cttgatgca ggatagggat	720
	gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct	780
45	ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc	840
	accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacct	900
	cgccaggcta gcttgaaaat ctgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg	960
50	gaccttgac agtttctact gttttgcat atctctccc accaacaatga tggcatggaa	1020
	gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa	1080
55	gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggc caggtttgat	1140

gatgacaact ctcttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200
 tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260
 5 cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320
 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380
 10 attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500
 gatgtccgtc ctttgtatc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt 1560
 15 ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggccca 1620
 actaatcag atcctcggtg cctgaccgcg tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680
 20 gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgc agacaagagg aatgtcatcc tgtttctgt attgatgag 1800
 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgcttcc tcccaatcc agctggagtg 1860
 25 cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggtatgtt 1920
 tttgatagtt tgcagttgc agtttgttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980
 30 attggagcac agactgactt ctttctgctc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctatc ccatctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100
 atggaaaacc caggctctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160
 35 atgaccgctt tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220
 agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280
 40 ttctctcaaa acggcgcgcc aggtacctca gactctgcta ccccgagtc agggccagga 2340
 tcagagccag ccacctccgg gtctgagaca cccgggactt ccgagagtgc caccctgag 2400
 tccggaccgg ggtccgagcc cgccacttc ggctccgaaa ctcccggcac aagcgagagc 2460
 45 gctacccag agtcaggacc aggaacatct acagagccct ctgaaggctc cgctccaggg 2520
 tcccagccg gcagtccac tagcaccgag gagggaaact ctgaaagcgc cacaccgaa 2580
 50 tcagggccag ggtctgagcc tgctaccagc ggcagcgaga caccaggcac ctctgagtcc 2640
 gccacaccag agtccggacc cggatctccc gctgggagcc ccacctccac tgaggaggga 2700
 55 tctctgctg gctctccaac atctactgag gaaggctacct caaccgagcc atccgaggga 2760

tcagctcccg gcacctcaga gtcggcaacc ccggagtctg gacccggaac ttccgaaagt 2820

gccacaccag agtccgggtcc cgggacttca gaatcagcaa cacccgagtc cggccctggg 2880

5 tctgaacccg ccacaagtgg tagtgagaca ccaggatcag aacctgctac ctcagggtca 2940

gagacacccg gatctccggc aggctacca acctccactg aggagggcac cagcacagaa 3000

ccaagcgagg gctccgcacc cggaacaagc actgaaccca gtgagggttc agcaccggc 3060

10 tctgagccgg ccacaagtgg cagtgaagaca cccggcactt cagagagtgc ccccccgag 3120

agtggcccag gcactagtac cgagccctct gaaggcagtg cgccagcctc gagcccacca 3180

15 gtcttgaac gccatcaagc tgaataaact cgtactactc ttcagtcaga tcaagaggaa 3240

atcgattatg atgataccat atcagttgaa atgaagaagg aagatttga catttatgat 3300

gaggatgaaa atcagagccc ccgcagcttt caaaagaaaa cagcacta ttttattgct 3360

20 gcagtggaga ggctctggga ttatgggatg agtagctccc cacatgttct aagaacagg 3420

gctcagagtg gcagtgtccc tcagttcaag aaagttgtt tccaggaatt tactgatggc 3480

25 tcctttactc agccctata ccgtggagaa ctaaatgaac atttgggact cctggggcca 3540

tatataagag cagaagtga agataatc atggttaact tcagaaatca ggcctctcgt 3600

ccctattcct tctattctag ccttatttct tatgaggaag atcagaggca aggagcagaa 3660

30 cctagaaaaa actttgtcaa gcctaataa accaaaactt acttttgaa agtgcaacat 3720

catatggcac ccactaaaga tgagtttgac tgcaaagcct gggcttatt ctctgatgtt 3780

35 gacctggaaa aagatgtgca ctcaggcctg attggacccc ttctggtctg ccactaac 3840

acactgaacc ctgctcatgg gagacaagtg acagtacagg aattgctct gttttcacc 3900

atctttgatg agacaaaag ctgtacttc actgaaaata tggaaagaaa ctgcagggt 3960

40 ccctgcaata tccagatgga agatccact tttaaagaga attatcgtt ccatgcaatc 4020

aatggctaca taatggatac actacctggc ttagtaatgg ctcaggatca aaggattcga 4080

45 tggatctgc tcagcatggg cagcaatgaa aacatccatt ctattcatt cagtggacat 4140

gtgttactg tacgaaaaa agaggagtat aaaatggcac tgtacaatct ctatccagg 4200

gtttttgaga cagtggaaat gttaccatcc aaagctggaa ttggcgggt ggaatgcctt 4260

50 attggcgagc atctacatgc tgggatgagc acacttttc tgggttacag caataagtgt 4320

cagactcccc tgggaatggc ttctggacac attagagatt ttcagattac agcttcagga 4380

55 caatatggac agtgggcccc aaagctggcc agacttcatt attccggatc aatcaatgcc 4440

tggagcacca aggagccctt ttctggatc aaggtggatc tgtggcacc aatgattatt 4500
 cagggcatca agaccaggg tgcccgtag aagttctcca gcctctacat ctctcagttt 4560
 5 atcatcatgt atagtcttga tgggaagaag tggcagactt atcgaggaaa ttccactgga 4620
 acctaatgg tcttcttgg caatgtgat tcatctggga taaaacacaa tatttttaac 4680
 10 cctccaatta ttgctcgata catccgttg cacccaactc attatagcat tcgcagcact 4740
 ctgcgatgg agttgatggg ctgtgattta aatagttgca gcatgccatt gggaatggag 4800
 agtaaagcaa tatcagatgc acagattact gcttcactct actttaccaa tatgtttgcc 4860
 15 acctggtctc ctcaaaaagc tcgacttcac ctccaaggga ggagtaatgc ctggagacct 4920
 caggtgaata atccaaaaga gtggctgcaa gtggacttc agaagacaat gaaagtcaca 4980
 20 ggagtaacta ctcaggaggt aaaatctctg cttaccagca tgtatgtgaa ggagttcctc 5040
 atctccagca gtcaagatgg ccatcagtg actctctttt ttcagaatgg caaagtaaag 5100
 gtttttcagg gaaatcaaga ctcttcaca cctgtggtga actctctaga cccaccgtta 5160
 25 ctgactcgct accttgaat tcacccccag agttgggtgc accagattgc cctgaggatg 5220
 gaggttctgg gctgcgaggc acaggacctc tacgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc 5280
 30 ccagctccag aactctggg cggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 5340
 acctcatga tctcccgga cctgaggtc acatgcgtgg tggggagct gagccacgaa 5400
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 5460
 35 aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtct caccgtctg 5520
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgaagg tctccaacaa agccctcca 5580
 40 gccccatcg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 5640
 acctgcccc catccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 5700
 aaaggcttct atccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC 5760
 45 aactacaaga ccacgctcc cgtgttgga tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 5820
 ctacccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctatgctc cgtgatgcat 5880
 50 gaggtctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 5937
 <210> 156
 <211> 6387
 <212> ДНК
 55 <213> Штучна Послідовність

<220>

<223> FVIII 263 (потрійний мутант ІНН)

5 <400> 156
atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60
accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aggcgcgccca 120
10 acatcagaga gcgccacccc tgaaagtggc cccgggagcg agccagccac atctgggtcg 180
gaaacgccag gcacaagtga gtctgcaact cccgagtccg gacctggctc cgagcctgcc 240
actagcggct ccgagactcc gggaacttcc gagagcgcta caccagaaag cggaccgcga 300
15 accagtaccg aacctagcga gggctctgct cccggcagcc cagccggctc tcctacatcc 360
acggaggagg gcacttccga atccgccacc ccggagtcag ggccaggatc tgaaccgct 420
20 acctcaggca gtgagacgcc aggaacgagc gagtccgcta caccggagag tgggccaggg 480
agccctgctg gatctcctac gtccactgag gaagggtcac cagcgggctc gccaccagc 540
actgaagaag gtgcctcgag cagtgatctc ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct 600
25 cctagagtgc caaaatcttt tcattcaac acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt 660
gtagaattca cggatcacct ttcaacatc gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg 720
30 ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat gatacagtg tcattacact taagaacatg 780
gttcccatc ctgtcagctc tcattgctgt ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga 840
gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg gagaaagaag atgataaagt cttccctggt 900
35 ggaagccata catatgtctg gcaggctctg aaagagaatg gtccaatggc ctctgacca 960
ctgtgcctta cctactcata tctttctcat gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc 1020
40 ctcatggag ccctactagt atgtagagaa gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc 1080
ttgcacaaat ttatactact ttttctgta ttgatgaag ggaaaagtgc gcactcagaa 1140
acaaagaact ccttgatgca ggatagggat gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg 1200
45 cacacagtca atggttatgt aaacaggtct ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa 1260
tcagtctatt ggcatgtgat tggatgggc accactcctg aagtgcactc aatattcctc 1320
50 gaaggtcaca cattcttgt gaggaacct cgcaggcta gcttggaat ctcgccaata 1380
actttcctta ctgtcaaac actcttgatg gacctggac agtttctact gttttgtcat 1440
atctctccc accaacaatga tggcatggaa gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag 1500
55

gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa gaagcggaag actatgatga tgatcttact 1560
gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat gatgacaact ctcttcctt tatccaaatt 1620
5 cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag 1680
gactgggact atgtccctt agtctcgcc cccgatgaca gaagtataa aagtcaatat 1740
ttgaacaatg gccctcagcg gattgtagg aagtacaaaa aagtcgatt tatggcatac 1800
10 acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct attcagcatg aatcaggaat cttgggacct 1860
ttactttatg gggaagtgg agacacactg ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga 1920
15 ccatataaca tctacctca cggaatcact gatgtccgtc cttgtattc aaggagatta 1980
ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt ccaattctgc caggagaaat attcaaatat 2040
aaatggacag tgactgtaga agatgggcca actaaatcag atcctcgtg cctgaccgc 2100
20 tattactcta gttcgttaa tatggagaga gatctagctt caggactcat tggccctctc 2160
ctcatctgct acaagaate ttagatcaa agaggaaacc agataatgc agacaagagg 2220
25 aatgtcatcc tgtttctgt attgatgag aaccgaagct ggtacctcac agagaatata 2280
caacgcttc tcccaatcc agctggagtg cagcttgagg atccagagt ccaagcctcc 2340
aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt ttgatagtt tgcagttgc agtttgttg 2400
30 catgagggtg catactgga cattctaagc attggagcac agactgactt ctttctgtc 2460
ttcttctctg gatatactt caaacacaaa atggtctatg aagacacact caccctattc 2520
35 ccattctcag gagaaactgt ctcatgtcg atggaaaacc caggtctatg gattctgggg 2580
tgccacaact cagactttcg gaacagaggc atgaccgcct tactgaaggt ttctagttgt 2640
gacaagaaca ctggtgatta ttacaggagc agttatgaag atatttcagc atactgtctg 2700
40 agtaaaaaca atgccattga accaagaagc ttctctcaa acggcgcgcc aggtacctca 2760
gagtctgcta ccccgagtc agggccagga tcagagccag ccacctccg gtctgagaca 2820
45 cccgggactt ccgagagtgc caccctgag tccggaccg ggtccgagcc cgccatttc 2880
ggctccgaaa ctccggcac aagcgagagc gctacccag agtcaggacc aggaacatct 2940
acagagccct ctgaaggctc cgtccaggg tccccagcc gcagtccac tagcaccgag 3000
50 gagggaaact ctgaaagcg cacaccgaa tcagggccag ggtctgagcc tgctaccagc 3060
ggcagcgaga caccaggcac ctctgagtc gccacaccag agtccggacc cggatctccc 3120
55 gctgggagcc ccacctccac tgaggaggga tctctgctg gctctccaac atctactgag 3180

gaaggtacct caaccgagcc atccgaggga tcagctcccg gcacctcaga gtcggcaacc 3240
 5 ccggagtctg gacccggaac ttccgaaagt gccacaccag agtccggtec cgggacttca 3300
 gaatcagcaa cacccgagtc cggccctggg tctgaaccg ccacaagtgg tagtgagaca 3360
 ccaggatcag aacctgctac ctgagggtca gagacaccg gatctccggc aggctcacca 3420
 10 acctccactg aggagggcac cagcacagaa ccaagcgagg gctccgcacc cggaacaagc 3480
 actgaacca gtgagggttc agcaccggc tctgagccgg ccacaagtgg cagttagaca 3540
 cccggcactt cagagagtgc caccgccgag agtggcccag gcactagtag cgagccctct 3600
 15 gaaggcagtg cgccagcctc gagcccacca gtcttgaaac gccatcaagc tgaaataact 3660
 cgtactactc tttagtcaga tcaagaggaa atcgattatg atgataccat atcagttgaa 3720
 20 atgaagaagg aagattttga catttatgat gaggatgaaa atcagagccc ccgcagcttt 3780
 caaaagaaaa cagcacta tttattgct gcagtggaga ggctctggga ttatgggatg 3840
 agtagctccc cacatgttct aagaacagg gctcagagt gcagtgtccc tcagttcaag 3900
 25 aaagttgttt tccaggaatt tactgatggc tctttactc agcccttata ccgtggagaa 3960
 ctaaatgaac atttgggact cctggggcca tatataagag cagaagttga agataatc 4020
 30 atggttaact tcagaaatca ggcctctcgt ccctattcct tctattctag ccttattct 4080
 tatgaggaag atcagaggca aggagcagaa cctagaaaaa actttgtcaa gcctaatgaa 4140
 accaaaaact acttttgaa agtgcaacat catatggcac ccactaaaga tgagtttgac 4200
 35 tgcaaagcct gggcttattt ctctgatgtt gacctgaaa aagatgtgca ctcaggcctg 4260
 attggacccc ttctggtctg ccacactaac aactgaacc ctgctcatgg gagacaagtg 4320
 40 acagtacagg aatttctct gttttcacc atctttgatg agacaaaag ctggtacttc 4380
 actgaaaata tggaaagaaa ctgcagggt cctgcaata tccagatgga agatcccact 4440
 ttaaagaga attatcgctt ccattgcaatc aatggctaca taatggatac actacctggc 4500
 45 tttagtaatgg ctcaggatca aaggattcga tggatctgc tcagcatggg cagcaatgaa 4560
 aacatccatt ctattcattt cagtggacat gtgttactg tacgaaaaa agaggagtat 4620
 50 aaaatggcac tgtacaatct ctatccaggt gttttgaga cagtggaaat gttaccatcc 4680
 aaagctggaa tttggcgggt ggaatgcctt attggcgagc atctacatgc tgggatgagc 4740
 acacttttc tgggttacag caataagtgt cagactcccc tgggaatggc ttctggacac 4800
 55

attagagatt ttcagattac agcttcagga caatatggac agtgggcccc aaagctggcc 4860
 agacttcatt attccggatc aatcaatgcc tggagcacca aggagccctt ttcttggatc 4920
 5 aaggtggatc tgttggcacc aatgattatt cacggcatca agaccaggg tgcccgtcag 4980
 aagttctcca gcctctacat ctctcagttt atcatcatgt atagtcttga tgggaagaag 5040
 tggcagactt atcgaggaaa ttccactgga accttaatgg tcttcttgg caatgtggat 5100
 10 tcctctggga taaaacacaa tattttaac cctccaatta ttgctcgata catccgtttg 5160
 cacccaactc attatagcat tcgcagcact ctctcgatgg agttgatggg ctgtgattta 5220
 15 aatagttgca gcatgccatt gggaatggag agtaaagcaa tatcagatgc acagattact 5280
 gcttcactct actttacaa tatgtttgcc acctggtctc ctcaaaagc tcgacttcac 5340
 ctccaaggga ggagtaatgc ctggagacct caggtgaata atcaaaaaga gtggctgcaa 5400
 20 gtggacttcc agaagacaat gaaagtcaca ggagtaacta ctcaggaggt aaaatctctg 5460
 cttaccagca tgtatgtgaa ggagtctc atccagca gtcaagatgg ccatcagtg 5520
 25 actctctttt ttcagaatgg caaagtaaag gttttcagg gaaatcaaga ctcttcaca 5580
 cctgtggtga actctctaga cccaccgtta ctgactcgct accttgaat tcacccccag 5640
 agttgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggttctgg gctgcgaggc acaggacctc 5700
 30 tacgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccagctccag aactctggg cggaccgtca 5760
 gtcttctct tcccccaaa acccaaggac acctcatgg cctcccgga cctgaggtc 5820
 35 acatgcgtgg tgggtgacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 5880
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacgcacg 5940
 taccgtgtgg tcagctctc caccgtctg gccaggact ggctgaatgg caaggagtac 6000
 40 aagtgaagg ttccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 6060
 aaagggcagc ccgagaacc acaggtgtac acctgcccc catccgcga tgagctgacc 6120
 45 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atccagcga catcgccgtg 6180
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccagcctcc cgtgttgac 6240
 tccgacggct ctttctct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 6300
 50 gggaaactct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaacgcta cagcagaag 6360
 agcctctccc tgtctccggg taaatga 6387
 55 <210> 157

<211> 2128
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

5 <220>
 <223> FVIII 263 (потрійний мутант ІНН)

<400> 157

10 Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 25 30

15 Trp Asp Tyr Met Gln Gly Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 35 40 45

Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 20 50 55 60

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 65 70 75 80

25 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 85 90 95

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 100 105 110

30 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser
 115 120 125

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
 35 130 135 140

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 145 150 155 160

40 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly
 165 170 175

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ser Ser Asp Leu Gly Glu
 180 185 190

45 Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro
 195 200 205

Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr
 50 210 215 220

Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu
 225 230 235 240

55

Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr
 245 250 255
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 5 260 265 270
 Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser
 275 280 285
 10 Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr
 290 295 300
 Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro
 305 310 315 320
 15 Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp
 325 330 335
 Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser
 20 340 345 350
 Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe
 355 360 365
 25 Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser
 370 375 380
 Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met
 385 390 395 400
 30 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 405 410 415
 Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr
 35 420 425 430
 Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg
 435 440 445
 40 Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr
 450 455 460
 Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His
 465 470 475 480
 45 Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp
 485 490 495
 Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala
 50 500 505 510
 Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg
 515 520 525

55

Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala
 530 535 540
 Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu
 5 545 550 555 560
 Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr
 565 570 575
 10 Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr
 580 585 590
 Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg
 595 600 605
 15 Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly
 610 615 620
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 20 625 630 635 640
 Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr
 645 650 655
 25 Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile
 660 665 670
 Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp
 675 680 685
 30 Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 690 695 700
 Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
 35 705 710 715 720
 Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met
 725 730 735
 40 Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg
 740 745 750
 Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala
 755 760 765
 45 Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His
 770 775 780
 Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu
 50 785 790 795 800
 His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp
 805 810 815

55

Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val
 820 825 830
 Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe
 5 835 840 845
 Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser
 850 855 860
 10 Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys
 865 870 875 880
 Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser
 15 885 890 895
 Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 900 905 910
 Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 20 915 920 925
 Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
 930 935 940
 25 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 945 950 955 960
 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 30 965 970 975
 Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro
 980 985 990
 Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 35 995 1000 1005
 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
 1010 1015 1020
 40 Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 1025 1030 1035
 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 1040 1045 1050
 45 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 1055 1060 1065
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
 50 1070 1075 1080
 Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 1085 1090 1095
 55

	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly	Ser Glu	Pro
	1100		1105		1110				
5	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr	Pro Gly	Ser Glu	Pro	Ala Thr	Ser
	1115		1120		1125				
	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro	Thr Ser	Thr
	1130		1135		1140				
10	Glu Glu	Gly Thr	Ser Thr	Glu	Pro Ser	Glu Gly	Ser	Ala Pro	Gly
	1145		1150		1155				
	Thr Ser	Thr Glu	Pro Ser	Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly	Ser Glu	Pro
15	1160		1165		1170				
	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu	Ser Ala	Thr
	1175		1180		1185				
20	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr	Ser Thr	Glu Pro	Ser	Glu Gly	Ser
	1190		1195		1200				
	Ala Pro	Ala Ser	Ser Pro	Pro	Val Leu	Lys Arg	His	Gln Ala	Glu
	1205		1210		1215				
25	Ile Thr	Arg Thr	Thr Leu	Gln	Ser Asp	Gln Glu	Glu	Ile Asp	Tyr
	1220		1225		1230				
	Asp Asp	Thr Ile	Ser Val	Glu	Met Lys	Lys Glu	Asp	Phe Asp	Ile
30	1235		1240		1245				
	Tyr Asp	Glu Asp	Glu Asn	Gln	Ser Pro	Arg Ser	Phe	Gln Lys	Lys
	1250		1255		1260				
35	Thr Arg	His Tyr	Phe Ile	Ala	Ala Val	Glu Arg	Leu	Trp Asp	Tyr
	1265		1270		1275				
	Gly Met	Ser Ser	Ser Pro	His	Val Leu	Arg Asn	Arg	Ala Gln	Ser
	1280		1285		1290				
40	Gly Ser	Val Pro	Gln Phe	Lys	Lys Val	Val Phe	Gln	Glu Phe	Thr
	1295		1300		1305				
	Asp Gly	Ser Phe	Thr Gln	Pro	Leu Tyr	Arg Gly	Glu	Leu Asn	Glu
45	1310		1315		1320				
	His Leu	Gly Leu	Leu Gly	Pro	Tyr Ile	Arg Ala	Glu	Val Glu	Asp
	1325		1330		1335				
50	Asn Ile	Met Val	Thr Phe	Arg	Asn Gln	Ala Ser	Arg	Pro Tyr	Ser
	1340		1345		1350				
	Phe Tyr	Ser Ser	Leu Ile	Ser	Tyr Glu	Glu Asp	Gln	Arg Gln	Gly
	1355		1360		1365				
55									

	Ala Glu	Pro Arg	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr
	1370		1375		1380			
5	Tyr Phe	Trp Lys	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu
	1385		1390		1395			
	Phe Asp	Cys Lys	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu
	1400		1405		1410			
10	Lys Asp	Val His	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His
	1415		1420		1425			
	Thr Asn	Thr Leu	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln
15	1430		1435		1440			
	Glu Phe	Ala Leu	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp
	1445		1450		1455			
20	Tyr Phe	Thr Glu	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg Ala	Pro Cys	Asn
	1460		1465		1470			
	Ile Gln	Met Glu	Asp Pro	Thr Phe	Lys Glu	Asn Tyr	Arg Phe	His
	1475		1480		1485			
25	Ala Ile	Asn Gly	Tyr Ile	Met Asp	Thr Leu	Pro Gly	Leu Val	Met
	1490		1495		1500			
	Ala Gln	Asp Gln	Arg Ile	Arg Trp	Tyr Leu	Leu Ser	Met Gly	Ser
30	1505		1510		1515			
	Asn Glu	Asn Ile	His Ser	Ile His	Phe Ser	Gly His	Val Phe	Thr
	1520		1525		1530			
35	Val Arg	Lys Lys	Glu Glu	Tyr Lys	Met Ala	Leu Tyr	Asn Leu	Tyr
	1535		1540		1545			
	Pro Gly	Val Phe	Glu Thr	Val Glu	Met Leu	Pro Ser	Lys Ala	Gly
	1550		1555		1560			
40	Ile Trp	Arg Val	Glu Cys	Leu Ile	Gly Glu	His Leu	His Ala	Gly
	1565		1570		1575			
	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys Cys	Gln Thr	Pro
45	1580		1585		1590			
	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala
	1595		1600		1605			
50	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His
	1610		1615		1620			
	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys Glu	Pro Phe	Ser
	1625		1630		1635			
55								

	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile Ile	His Gly	Ile
	1640		1645		1650			
5	Lys Thr	Gln Gly	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser Leu	Tyr Ile	Ser
	1655		1660		1665			
	Gln Phe	Ile Ile	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp Gln	Thr
	1670		1675		1680			
10	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe Gly	Asn
	1685		1690		1695			
	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro Pro	Ile
15			1700		1705		1710	
	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser Ile	Arg
	1715		1720		1725			
	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu	Leu Met	Gly Cys	Asp Leu	Asn Ser	Cys
20			1730		1735		1740	
	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp Ala	Gln
	1745		1750		1755			
25	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr Trp	Ser
	1760		1765		1770			
	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His Leu	Gln Gly	Arg Ser	Asn Ala	Trp
30			1775		1780		1785	
	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro Lys	Glu Trp	Leu Gln	Val Asp	Phe
	1790		1795		1800			
	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr Gly	Val Thr	Thr Gln	Gly Val	Lys
35			1805		1810		1815	
	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met	Tyr Val	Lys Glu	Phe Leu	Ile Ser	Ser
	1820		1825		1830			
40	Ser Gln	Asp Gly	His Gln	Trp Thr	Leu Phe	Phe Gln	Asn Gly	Lys
	1835		1840		1845			
	Val Lys	Val Phe	Gln Gly	Asn Gln	Asp Ser	Phe Thr	Pro Val	Val
45			1850		1855		1860	
	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro	Leu Leu	Thr Arg	Tyr Leu	Arg Ile	His
	1865		1870		1875			
	Pro Gln	Ser Trp	Val His	Gln Ile	Ala Leu	Arg Met	Glu Val	Leu
50			1880		1885		1890	
	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp	Leu Tyr	Asp Lys	Thr His	Thr Cys	Pro
	1895		1900		1905			
55								

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
1910 1915 1920

5 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ala Ser Arg Thr Pro
1925 1930 1935

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
1940 1945 1950

10 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
1955 1960 1965

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
1970 1975 1980

15 Val Ser Val Leu Thr Val Leu Ala Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
1985 1990 1995

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
20 2000 2005 2010

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
2015 2020 2025

25 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
2030 2035 2040

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
2045 2050 2055

30 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
2060 2065 2070

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
35 2075 2080 2085

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
2090 2095 2100

40 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr
2105 2110 2115

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
2120 2125

45 <210> 158
<211> 5505
<212> ДНК
<213> Штучна Послідовність

50 <220>
<223> FVIII 282

<400> 158

55 atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

	accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc	120
	ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac	180
5	acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttaacatc	240
	gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat	300
10	gatacagtgg tcattacact taagaacatg gttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt	360
	ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg	420
	gagaaagaag atgataaagt ctccctgggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg	480
15	aaagagaatg gtccaatggc ctctgacca ctgtgcctta cctactcata tcttttcat	540
	gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt atgtagagaa	600
20	gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact tttgctgta	660
	tttgatgaag ggaaaagtgg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat	720
	gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct	780
25	ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc	840
	accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacat	900
30	cgccaggcta gcttggaat ctgcceaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg	960
	gaccttgac agtttctact gttttgcat atctctccc accaacaatga tggcatggaa	1020
	gcttatgca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa	1080
35	gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat	1140
	gatgacaact ctcttctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact	1200
40	tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtctcgc	1260
	cccgatgaca gaagtataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattgtagg	1320
	aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct	1380
45	attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaaagtgg agacacactg	1440
	ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact	1500
50	gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt	1560
	ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca	1620
55	actaaatcag atcctcgggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga	1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

5 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tcccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920

10 tttgatagtt tgcagttgtc agtttgttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctatcc cctttctcag gagaaactgt ctcatgtcg 2100

15 atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atactgtctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

20 ttctctcaaa acggcgcgcc aacatcagag agcgccaccc ctgaaagtgg tcccgggagc 2340

gagccagcca catctgggtc ggaaacgcca ggcacaagtg agtctgcaac tcccaggtcc 2400

25 ggacctggct ccgagcctgc cactagcggc tccgagactc cgggaaactc cgagagcgct 2460

acaccagaaa gcggaccggg aaccagtacc gaacctagcg agggctctgc tccgggcagc 2520

ccagccggct ctctacatc cacggaggag ggcacttccg aatccgccac cccggagtca 2580

30 gggccaggat ctgaaccgcg tacctcaggc agtgagacgc caggaacgag cgagtccgct 2640

acaccggaga gtgggccagg gagccctgct gcatctccta cgtccactga ggaagggtca 2700

35 ccagcgggct cgcccaccag cactgaagaa ggtgcctcga gccaccagt ctgaaacgc 2760

catcaagctg aaataactcg tactactctt cagtcagatc aagaggaaat cgattatgat 2820

gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa gattttgaca ttatgatga ggatgaaaat 2880

40 cagagccccc gcagctttca aaagaaaaca cgacactatt ttattgtctc agtggagagg 2940

ctctgggatt atgggatgag tagctcccca catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc 3000

45 agtgtccctc agttcaagaa agttgtttc caggaattta ctgatggctc ctttactcag 3060

cccttatacc gtggagaact aatgaacat ttgggactcc tggggccata tataagagca 3120

gaagttgaag ataatatcat ggtaactttc agaaatcagg cctctcgtcc ctattcctc 3180

50 tattctagcc ttatttctta tgaggaagat cagaggcaag gagcagaacc tagaaaaaac 3240

ttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac ttttgaaag tgcaacatca tatggcaccc 3300

55 actaaagatg agtttgactg caaagcctgg gcttatttct ctgatgttga cctggaaaaa 3360

gatgtgcact caggcctgat tggaccctt ctggtctgcc acactaacac actgaaccct 3420
 gctcatggga gacaagtgac agtacaggaa ttgctctgt tttcacat cttgatgag 3480
 5 accaaaagct ggtacttcac tgaatatg gaaagaaact gcagggtcc ctgcaatc 3540
 cagatggaag atcccactt taaagagaat tatcgctcc atgcaatcaa tggctacata 3600
 10 atggatacac tacctggctt agtaatggct caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc 3660
 agcatgggca gcaatgaaaa catccattct attcatttca gtggacatgt gttcactgta 3720
 cgaaaaaag aggagtataa aatggcactg tacaatctct atccaggtgt tttgagaca 3780
 15 gtggaaatgt taccatcaa agctggaatt tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat 3840
 ctacatgctg ggatgagcac acttttctg gtgtacagca ataagtgtca gactcccctg 3900
 20 ggaatggctt ctggacacat tagagatttt cagattacag cttcaggaca atatggacag 3960
 tgggccccaa agctggccag acttcattat tccggatcaa tcaatgcctg gagcaccaag 4020
 gagccctttt ctggatcaa ggtggatctg ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag 4080
 25 acccagggtg cccgtcagaa gttctccagc ctctacatct ctcatgttat catcatgtat 4140
 agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat cgaggaaatt cactggaac cttaatggtc 4200
 30 ttctttggca atgtggattc atctgggata aaacacaata ttttaaccc tccaattatt 4260
 gctcgataca tccgtttgca cccaactcat tatagcattc gcagcactct tcgcatggag 4320
 ttgatgggct gtgatttaaa tagttgcagc atgccattgg gaatggagag taaagcaata 4380
 35 tcagatgcac agattactgc ttcatcctac ttaccaata tgtttgccac ctggtctect 4440
 tcaaaagctc gacttcacct ccaaggagg agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat 4500
 40 ccaaagagt ggctgcaagt ggacttcag aagacaatga aagtcacagg agtaactact 4560
 caggagagtaa aatctctgct taccagcatg tatgtgaagg agttctctat ctccagcagt 4620
 caagatggcc atcagtggac tctcttttt cagaatggca aagtaaagg tttcaggga 4680
 45 aatcaagact cttcacacc tgttggaac tcttagacc caccgttact gactcgtac 4740
 cttegaattc acccccagag ttgggtgcac cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc 4800
 50 tgcgaggcac aggacctcta cgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agctccagaa 4860
 ctctgggcg gaccgtcagt ctctctctt ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc 4920
 tcccgagccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 4980
 55

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 5040
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggc agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg 5100
5 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 5160
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 5220
tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggc agcctgacct gcctggtaa aggtcttat 5280
10 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 5340
acgctccccg tgttggaact cgacggctcc ttctctct acagcaagct caccgtggac 5400
15 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 5460
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aatga 5505

<210> 159
20 <211> 1834
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
25 <223> FVIII 282

<400> 159

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
30 1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
20 25 30

35 Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg
35 40 45

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val
50 55 60

40 Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
65 70 75 80

45 Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
85 90 95

Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
100 105 110

50 His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
130 135 140

55

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

55

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445
 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 5 450 455 460
 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 10 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495
 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 15 500 505 510
 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525
 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 20 530 535 540
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 25 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 30 580 585 590
 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 35 610 615 620
 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640
 40 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 645 650 655
 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 45 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 50 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 705 710 715 720
 55

Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

5 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Thr
755 760 765

10 Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr
770 775 780

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
785 790 795 800

15 Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr
805 810 815

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro
20 820 825 830

Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr
835 840 845

25 Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
850 855 860

Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
865 870 875 880

30 Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr
885 890 895

Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala
35 900 905 910

Ser Ser Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu Ile Thr Arg Thr
915 920 925

40 Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser
930 935 940

Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn
945 950 955 960

45 Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala
965 970 975

Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val
50 980 985 990

Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val
995 1000 1005

55

	Val Phe	Gln Glu Phe Thr Asp	Gly Ser Phe Thr Gln	Pro Leu Tyr
	1010	1015	1020	
5	Arg Gly	Glu Leu Asn Glu His	Leu Gly Leu Leu Gly	Pro Tyr Ile
	1025	1030	1035	
	Arg Ala	Glu Val Glu Asp Asn	Ile Met Val Thr Phe	Arg Asn Gln
	1040	1045	1050	
10	Ala Ser	Arg Pro Tyr Ser Phe	Tyr Ser Ser Leu Ile	Ser Tyr Glu
	1055	1060	1065	
	Glu Asp	Gln Arg Gln Gly Ala	Glu Pro Arg Lys Asn	Phe Val Lys
	1070	1075	1080	
15	Pro Asn	Glu Thr Lys Thr Tyr	Phe Trp Lys Val Gln	His His Met
	1085	1090	1095	
	Ala Pro	Thr Lys Asp Glu Phe	Asp Cys Lys Ala Trp	Ala Tyr Phe
20	1100	1105	1110	
	Ser Asp	Val Asp Leu Glu Lys	Asp Val His Ser Gly	Leu Ile Gly
	1115	1120	1125	
25	Pro Leu	Leu Val Cys His Thr	Asn Thr Leu Asn Pro	Ala His Gly
	1130	1135	1140	
	Arg Gln	Val Thr Val Gln Glu	Phe Ala Leu Phe Phe	Thr Ile Phe
	1145	1150	1155	
30	Asp Glu	Thr Lys Ser Trp Tyr	Phe Thr Glu Asn Met	Glu Arg Asn
	1160	1165	1170	
	Cys Arg	Ala Pro Cys Asn Ile	Gln Met Glu Asp Pro	Thr Phe Lys
35	1175	1180	1185	
	Glu Asn	Tyr Arg Phe His Ala	Ile Asn Gly Tyr Ile	Met Asp Thr
	1190	1195	1200	
40	Leu Pro	Gly Leu Val Met Ala	Gln Asp Gln Arg Ile	Arg Trp Tyr
	1205	1210	1215	
	Leu Leu	Ser Met Gly Ser Asn	Glu Asn Ile His Ser	Ile His Phe
	1220	1225	1230	
45	Ser Gly	His Val Phe Thr Val	Arg Lys Lys Glu Glu	Tyr Lys Met
	1235	1240	1245	
	Ala Leu	Tyr Asn Leu Tyr Pro	Gly Val Phe Glu Thr	Val Glu Met
50	1250	1255	1260	
	Leu Pro	Ser Lys Ala Gly Ile	Trp Arg Val Glu Cys	Leu Ile Gly
	1265	1270	1275	
55				

	Glu His	Leu His	Ala Gly	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu	Val Tyr	Ser
	1280		1285		1290			
5	Asn Lys	Cys Gln	Thr Pro	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly	His Ile	Arg
	1295		1300		1305			
	Asp Phe	Gln Ile	Thr Ala	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln	Trp Ala	Pro
	1310		1315		1320			
10	Lys Leu	Ala Arg	Leu His	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn	Ala Trp	Ser
	1325		1330		1335			
	Thr Lys	Glu Pro	Phe Ser	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu	Leu Ala	Pro
	1340		1345		1350			
15	Met Ile	Ile His	Gly Ile	Lys Thr	Gln Gly	Ala Arg	Gln Lys	Phe
	1355		1360		1365			
	Ser Ser	Leu Tyr	Ile Ser	Gln Phe	Ile Ile	Met Tyr	Ser Leu	Asp
20	1370		1375		1380			
	Gly Lys	Lys Trp	Gln Thr	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr	Gly Thr	Leu
	1385		1390		1395			
25	Met Val	Phe Phe	Gly Asn	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile	Lys His	Asn
	1400		1405		1410			
	Ile Phe	Asn Pro	Pro Ile	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg	Leu His	Pro
	1415		1420		1425			
30	Thr His	Tyr Ser	Ile Arg	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu	Leu Met	Gly
	1430		1435		1440			
	Cys Asp	Leu Asn	Ser Cys	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu Ser	Lys
35	1445		1450		1455			
	Ala Ile	Ser Asp	Ala Gln	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe Thr	Asn
	1460		1465		1470			
40	Met Phe	Ala Thr	Trp Ser	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His Leu	Gln
	1475		1480		1485			
	Gly Arg	Ser Asn	Ala Trp	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro Lys	Glu
	1490		1495		1500			
45	Trp Leu	Gln Val	Asp Phe	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr Gly	Val
	1505		1510		1515			
	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met	Tyr Val	Lys
50	1520		1525		1530			
	Glu Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser Gln	Asp Gly	His Gln	Trp Thr	Leu
	1535		1540		1545			
55								

	Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe Gln Gly	Asn Gln Asp
	1550	1555	1560	
5	Ser Phe	Thr Pro Val Val Asn	Ser Leu Asp Pro Pro	Leu Leu Thr
	1565	1570	1575	
	Arg Tyr	Leu Arg Ile His Pro	Gln Ser Trp Val His	Gln Ile Ala
	1580	1585	1590	
10	Leu Arg	Met Glu Val Leu Gly	Cys Glu Ala Gln Asp	Leu Tyr Asp
	1595	1600	1605	
	Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro Glu	Leu Leu Gly
	1610	1615	1620	
15	Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu
	1625	1630	1635	
	Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu	Val Thr Cys Val Val	Val Asp Val
20	1640	1645	1650	
	Ser His	Glu Asp Pro Glu Val	Lys Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly
	1655	1660	1665	
25	Val Glu	Val His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro Arg Glu	Glu Gln Tyr
	1670	1675	1680	
	Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val	Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln
	1685	1690	1695	
30	Asp Trp	Leu Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys
	1700	1705	1710	
	Ala Leu	Pro Ala Pro Ile Glu	Lys Thr Ile Ser Lys	Ala Lys Gly
35	1715	1720	1725	
	Gln Pro	Arg Glu Pro Gln Val	Tyr Thr Leu Pro Pro	Ser Arg Asp
	1730	1735	1740	
40	Glu Leu	Thr Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys Leu	Val Lys Gly
	1745	1750	1755	
	Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp Glu Ser	Asn Gly Gln
	1760	1765	1770	
45	Pro Glu	Asn Asn Tyr Lys Thr	Thr Pro Pro Val Leu	Asp Ser Asp
	1775	1780	1785	
	Gly Ser	Phe Phe Leu Tyr Ser	Lys Leu Thr Val Asp	Lys Ser Arg
50	1790	1795	1800	
	Trp Gln	Gln Gly Asn Val Phe	Ser Cys Ser Val Met	His Glu Ala
	1805	1810	1815	
55				

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1820 1825 1830

Lys

5

<210> 160

<211> 5937

<212> ДНК

10 <213> Штучна Послідовність

<220>

<223> FVIII 283 (FVIII 169 з потрібною мутацією ІНН)

15 <400> 160

atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

20 ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttctt cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct ttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggctcta ccatccaggc tgaggtttat 300

25

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgtctgt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

30 gagaagaag atgataaagt ctcccttgtt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcatggag ccctactagt atgtagagaa 600

35

gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact tttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagtgt gcactcagaa acaaagaact cttgatgca ggatagggat 720

40 gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840

accactcctg aagtgcactc aatattcttc gaaggtcaca catttctgt gaggaacat 900

45

cgccaggcta gcttggaat ctgcceata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960

gaccttggac agtttctact gtttgtcat atctcttccc accaacaatga tggcatggaa 1020

50 gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080

gaagcgggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

gatgacaact ctcttctctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200

55

tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtctcgc 1260
 cccgatgaca gaagtataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattgtagg 1320
 5 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380
 attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg ggggaagtgg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500
 10 gatgtccgct ctttgtattc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt 1560
 ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620
 15 actaaatcag atcctcgggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680
 gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgtttctgt atttgatgag 1800
 20 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tcccaatcc agctggagtg 1860
 cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920
 25 tttgatagtt tgcagttgtc agtttgttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980
 attggagcac agactgactt ctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100
 30 atggaaaacc caggctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160
 atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacaggagc 2220
 35 agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280
 ttcttcaaaa acggcgcgcc aggtacctca gagtctgcta ccccgagtc agggccagga 2340
 tcagagccag ccacctccgg gtctgagaca cccgggactt ccgagagtgc caccctgag 2400
 40 tccggaccgg ggtccgagcc cgccacttcc ggctccgaaa ctcccggcac aagcgagagc 2460
 gctacccag agtcaggacc aggaacatct acagagccct ctgaaggctc cgtccaggg 2520
 45 tccccagccg gcagtcacc tagcaccgag gagggaaact ctgaaagcgc cacaccgaa 2580
 tcagggccag ggtctgagcc tgctaccagc ggcagcgaga caccaggcac ctctgagtcc 2640
 gccacaccag agtccggacc cgatctccc gctgggagcc ccacctcac tgaggaggga 2700
 50 tctctgctg gctctcaac atctactgag gaaggtaact caaccgacc atccaggga 2760
 tcagctcccg gcacctcaga gtcggcaacc ccggagtctg gaccgggaac ttccgaaagt 2820
 55 gccacaccag agtccgggtc cgggacttca gaatcagcaa caccgagtc cggccctggg 2880

tctgaacccg ccacaagtgg tagtgagaca ccaggatcag aacctgctac ctcagggtca 2940

gagacacccg gatctccggc aggctcacca acctccactg aggagggcac cagcacagaa 3000

5 ccaagcgagg gctccgcacc cggaacaagc actgaacca gtgagggttc agcaccggc 3060

tctgagccgg ccacaagtgg cagttagaca cccggcactt cagagagtgc caccgccgag 3120

10 agtggcccag gcactagtac cgagccctct gaaggcagtg cgccagcctc gagcccacca 3180

gtcttgaac gccatcaagc tgaataact cgtactactc ttcagtcaga tcaagaggaa 3240

atcgattatg atgataccat atcagttgaa atgaagaagg aagattttga catttatgat 3300

15 gaggatgaaa atcagagccc ccgcagcttt caaaagaaaa cacgacacta ttttattgct 3360

gcagtggaga ggctctggga ttatgggatg agtagctccc cacatgttct aagaaacagg 3420

20 gctcagagtg gcagtgtccc tcagttcaag aaagttgttt tccaggaatt tactgatggc 3480

tcctttactc agcccttata ccgtggagaa ctaaatgaac atttgggact cctggggcca 3540

tatataagag cagaagtga agataatc atggtaactt tcagaaatca ggcctctcgt 3600

25 ccctattcct tctattctag ccttatttct tatgaggaag atcagaggca aggagcagaa 3660

cctagaaaaa actttgtcaa gcctaataa accaaaactt acttttgaa agtgcaacat 3720

30 catatggcac ccactaaaga tgagttgac tgcaaagcct gggcttattt ctctgatgtt 3780

gacctggaaa aagatgtgca ctcaggcctg attggacccc ttctggtctg ccacactaac 3840

acactgaacc ctgctcatgg gagacaagtg acagtacagg aatttgcctt gttttcacc 3900

35 atctttgatg agacaaaag ctggtacttc actgaaaata tggaaagaaa ctgcagggct 3960

ccctgcaata tccagatgga agatccact tttaaagaga attatcgctt ccatgcaatc 4020

40 aatggctaca taatggatac actacctggc ttagtaatgg ctcaggatca aaggattcga 4080

tggtatctgc tcagcatggg cagcaatgaa aacatccatt ctattcattt cagtggacat 4140

gtgttactg tacgaaaaaa agaggagtat aaaatggcac tgtacaatct ctatccaggt 4200

45 gtttttgaga cagtggaaat gttaccatcc aaagctggaa tttggcgggt ggaatgcctt 4260

attggcgagc atctacatgc tgggatgagc acacttttct tggtgtacag caataagtgt 4320

50 cagactcccc tgggaatggc ttctggacac attagagatt ttcagattac agcttcagga 4380

caatatggac agtgggcccc aaagctggcc agacttcatt attccggatc aatcaatgcc 4440

tggagcacca aggagccctt ttctggatc aaggtggatc tgttggcacc aatgattatt 4500

55

cacggcatca agaccaggg tgcccgtag aagttctcca gcctctacat ctctcagttt 4560
atcatcatgt atagtcttga tgggaagaag tggcagactt atcgaggaaa ttccactgga 4620
5 accttaatgg tcttctttgg caatgtggat tcacttggga taaaacacaa tatttttaac 4680
cctccaatta ttgctcgata catccgtttg cacccaactc attatagcat tcgcagcact 4740
cttcgcatgg agttgatggg ctgtgattta aatagttgca gcatgccatt gggaatggag 4800
10 agtaaagcaa tatcagatgc acagattact gcttcacct actttacaa tatgtttgcc 4860
acctggtctc ctcaaaagc tcgacttcac ctccaaggga ggagtaatgc ctggagacct 4920
15 caggtgaata atccaaaaga gtggctgcaa gtggacttc agaagacaat gaaagtcaca 4980
ggagtaacta ctcaggaggt aaaatctctg cttaccagca tgtatgtgaa ggagttcctc 5040
atctccagca gtcaagatgg ccatcagtggt actctctttt ttcagaatgg caaagtaaag 5100
20 gtttttcagg gaaatcaaga ctcttcaca cctgtggtga actctctaga cccaccgtta 5160
ctgactcget accttgaat tcacccccag agttgggtgc accagattgc cctgaggatg 5220
25 gaggttctgg gctgcgaggc acaggacctc tacgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc 5280
ccagctccag aactcctggg cggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 5340
acctcatgg cctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtgacgt gagccacgaa 5400
30 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 5460
aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 5520
35 gcccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtcaagg tctccaacaa agccctccca 5580
gccccatcg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 5640
acctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 5700
40 aaaggttct atccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 5760
aactacaaga ccacgctcc cgtgttggtg tccgacggt ccttcttct ctacagcaag 5820
45 ctacacgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 5880
gaggctctgc acaacgccta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 5937
<210> 161
50 <211> 1978
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність
<220>
55 <223> FVIII 283 (FVIII 169 з потрійною мутацією ІНН)

<400> 161

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
 1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 25 30

Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg
 35 40 45

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val
 50 55 60

Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
 65 70 75 80

Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
 85 90 95

Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
 100 105 110

His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
 115 120 125

Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
 130 135 140

Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu
 145 150 155 160

Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser
 165 170 175

Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile
 180 185 190

Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr
 195 200 205

Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
 210 215 220

Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp
 225 230 235 240

Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
 245 250 255

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
 260 265 270

55

Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
 275 280 285
 Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
 5 290 295 300
 Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
 305 310 315 320
 10 Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
 325 330 335
 Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
 340 345 350
 15 Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
 355 360 365
 Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
 20 370 375 380
 Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
 385 390 395 400
 25 Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 405 410 415
 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
 420 425 430
 30 Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445
 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 35 450 455 460
 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 40 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495
 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 500 505 510
 45 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525
 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 50 530 535 540
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 55

Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 5 580 585 590
 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 10 Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620
 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640
 15 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 645 650 655
 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 20 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 25 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 705 710 715 720
 30 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 725 730 735
 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 35 740 745 750
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly
 755 760 765
 40 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 770 775 780
 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 785 790 795 800
 45 Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 805 810 815
 Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 50 820 825 830
 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 835 840 845

55

Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 850 855 860
 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 5 865 870 875 880
 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 885 890 895
 10 Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
 900 905 910
 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 915 920 925
 15 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 930 935 940
 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 20 945 950 955 960
 Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 965 970 975
 25 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 980 985 990
 Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 995 1000 1005
 30 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
 1010 1015 1020
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 35 1025 1030 1035
 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
 1040 1045 1050
 40 Ala Pro Ala Ser Ser Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Ala Glu
 1055 1060 1065
 Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr
 1070 1075 1080
 45 Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile
 1085 1090 1095
 Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys
 50 1100 1105 1110
 Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr
 1115 1120 1125
 55

	Gly Met	Ser Ser Ser Pro His	Val Leu Arg Asn Arg	Ala Gln Ser
	1130	1135	1140	
5	Gly Ser	Val Pro Gln Phe Lys	Lys Val Val Phe Gln	Glu Phe Thr
	1145	1150	1155	
	Asp Gly	Ser Phe Thr Gln Pro	Leu Tyr Arg Gly Glu	Leu Asn Glu
	1160	1165	1170	
10	His Leu	Gly Leu Leu Gly Pro	Tyr Ile Arg Ala Glu	Val Glu Asp
	1175	1180	1185	
	Asn Ile	Met Val Thr Phe Arg	Asn Gln Ala Ser Arg	Pro Tyr Ser
15	1190	1195	1200	
	Phe Tyr	Ser Ser Leu Ile Ser	Tyr Glu Glu Asp Gln	Arg Gln Gly
	1205	1210	1215	
	Ala Glu	Pro Arg Lys Asn Phe	Val Lys Pro Asn Glu	Thr Lys Thr
20	1220	1225	1230	
	Tyr Phe	Trp Lys Val Gln His	His Met Ala Pro Thr	Lys Asp Glu
	1235	1240	1245	
25	Phe Asp	Cys Lys Ala Trp Ala	Tyr Phe Ser Asp Val	Asp Leu Glu
	1250	1255	1260	
	Lys Asp	Val His Ser Gly Leu	Ile Gly Pro Leu Leu	Val Cys His
30	1265	1270	1275	
	Thr Asn	Thr Leu Asn Pro Ala	His Gly Arg Gln Val	Thr Val Gln
	1280	1285	1290	
	Glu Phe	Ala Leu Phe Phe Thr	Ile Phe Asp Glu Thr	Lys Ser Trp
35	1295	1300	1305	
	Tyr Phe	Thr Glu Asn Met Glu	Arg Asn Cys Arg Ala	Pro Cys Asn
	1310	1315	1320	
40	Ile Gln	Met Glu Asp Pro Thr	Phe Lys Glu Asn Tyr	Arg Phe His
	1325	1330	1335	
	Ala Ile	Asn Gly Tyr Ile Met	Asp Thr Leu Pro Gly	Leu Val Met
45	1340	1345	1350	
	Ala Gln	Asp Gln Arg Ile Arg	Trp Tyr Leu Leu Ser	Met Gly Ser
	1355	1360	1365	
	Asn Glu	Asn Ile His Ser Ile	His Phe Ser Gly His	Val Phe Thr
50	1370	1375	1380	
	Val Arg	Lys Lys Glu Glu Tyr	Lys Met Ala Leu Tyr	Asn Leu Tyr
	1385	1390	1395	
55				

	Pro Gly	Val Phe	Glu Thr	Val	Glu Met	Leu Pro	Ser Lys	Ala Gly
	1400		1405		1410			
5	Ile Trp	Arg Val	Glu Cys	Leu	Ile Gly	Glu His	Leu His	Ala Gly
	1415		1420		1425			
	Met Ser	Thr Leu	Phe Leu	Val	Tyr Ser	Asn Lys	Cys Gln	Thr Pro
	1430		1435		1440			
10	Leu Gly	Met Ala	Ser Gly	His	Ile Arg	Asp Phe	Gln Ile	Thr Ala
	1445		1450		1455			
	Ser Gly	Gln Tyr	Gly Gln	Trp	Ala Pro	Lys Leu	Ala Arg	Leu His
15	1460		1465		1470			
	Tyr Ser	Gly Ser	Ile Asn	Ala	Trp Ser	Thr Lys	Glu Pro	Phe Ser
	1475		1480		1485			
	Trp Ile	Lys Val	Asp Leu	Leu	Ala Pro	Met Ile	Ile His	Gly Ile
20	1490		1495		1500			
	Lys Thr	Gln Gly	Ala Arg	Gln	Lys Phe	Ser Ser	Leu Tyr	Ile Ser
	1505		1510		1515			
25	Gln Phe	Ile Ile	Met Tyr	Ser	Leu Asp	Gly Lys	Lys Trp	Gln Thr
	1520		1525		1530			
	Tyr Arg	Gly Asn	Ser Thr	Gly	Thr Leu	Met Val	Phe Phe	Gly Asn
30	1535		1540		1545			
	Val Asp	Ser Ser	Gly Ile	Lys	His Asn	Ile Phe	Asn Pro	Pro Ile
	1550		1555		1560			
	Ile Ala	Arg Tyr	Ile Arg	Leu	His Pro	Thr His	Tyr Ser	Ile Arg
35	1565		1570		1575			
	Ser Thr	Leu Arg	Met Glu	Leu	Met Gly	Cys Asp	Leu Asn	Ser Cys
	1580		1585		1590			
40	Ser Met	Pro Leu	Gly Met	Glu	Ser Lys	Ala Ile	Ser Asp	Ala Gln
	1595		1600		1605			
	Ile Thr	Ala Ser	Ser Tyr	Phe	Thr Asn	Met Phe	Ala Thr	Trp Ser
45	1610		1615		1620			
	Pro Ser	Lys Ala	Arg Leu	His	Leu Gln	Gly Arg	Ser Asn	Ala Trp
	1625		1630		1635			
	Arg Pro	Gln Val	Asn Asn	Pro	Lys Glu	Trp Leu	Gln Val	Asp Phe
50	1640		1645		1650			
	Gln Lys	Thr Met	Lys Val	Thr	Gly Val	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys
	1655		1660		1665			
55								

	Ser Leu	Leu Thr	Ser Met Tyr	Val Lys Glu Phe Leu	Ile Ser Ser
	1670		1675	1680	
5	Ser Gln	Asp Gly	His Gln Trp	Thr Leu Phe Phe Gln	Asn Gly Lys
	1685		1690	1695	
	Val Lys	Val Phe	Gln Gly Asn	Gln Asp Ser Phe Thr	Pro Val Val
	1700		1705	1710	
10	Asn Ser	Leu Asp	Pro Pro Leu	Leu Thr Arg Tyr Leu	Arg Ile His
	1715		1720	1725	
	Pro Gln	Ser Trp	Val His Gln	Ile Ala Leu Arg Met	Glu Val Leu
	1730		1735	1740	
15	Gly Cys	Glu Ala	Gln Asp Leu	Tyr Asp Lys Thr His	Thr Cys Pro
	1745		1750	1755	
	Pro Cys	Pro Ala	Pro Glu Leu	Leu Gly Gly Pro Ser	Val Phe Leu
20	1760		1765	1770	
	Phe Pro	Pro Lys	Pro Lys Asp	Thr Leu Met Ala Ser	Arg Thr Pro
	1775		1780	1785	
25	Glu Val	Thr Cys	Val Val Val	Asp Val Ser His Glu	Asp Pro Glu
	1790		1795	1800	
	Val Lys	Phe Asn	Trp Tyr Val	Asp Gly Val Glu Val	His Asn Ala
	1805		1810	1815	
30	Lys Thr	Lys Pro	Arg Glu Glu	Gln Tyr Asn Ser Thr	Tyr Arg Val
	1820		1825	1830	
	Val Ser	Val Leu	Thr Val Leu	Ala Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys
35	1835		1840	1845	
	Glu Tyr	Lys Cys	Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu Pro	Ala Pro Ile
	1850		1855	1860	
40	Glu Lys	Thr Ile	Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	Glu Pro Gln
	1865		1870	1875	
	Val Tyr	Thr Leu	Pro Pro Ser	Arg Asp Glu Leu Thr	Lys Asn Gln
	1880		1885	1890	
45	Val Ser	Leu Thr	Cys Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile
	1895		1900	1905	
	Ala Val	Glu Trp	Glu Ser Asn	Gly Gln Pro Glu Asn	Asn Tyr Lys
50	1910		1915	1920	
	Thr Thr	Pro Pro	Val Leu Asp	Ser Asp Gly Ser Phe	Phe Leu Tyr
	1925		1930	1935	
55					

	Ser Lys	Leu Thr	Val Asp	Lys Ser	Arg Trp	Gln Gln	Gly Asn	Val	
	1940		1945		1950				
	Phe Ser	Cys Ser	Val Met	His Glu	Ala Leu	His Asn	Ala Tyr	Thr	
5	1955		1960		1965				
	Gln Lys	Ser Leu	Ser Leu	Ser Pro	Gly Lys				
	1970		1975						
10	<210>	162							
	<211>	5055							
	<212>	ДНК							
	<213>	Штучна Послідовність							
15	<220>								
	<223>	pSYNFVIII 010 (Подвійний ланцюг FVIII _{FC})							
	<400>	162							
	atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc	60							
20	accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc	120							
	ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct ctagagtgc caaaatcttt tccattcaac	180							
25	acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttaacatc	240							
	gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggctcta ccatccaggc tgaggtttat	300							
	gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt	360							
30	ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg	420							
	gagaaagaag atgataaagt ctccctgggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg	480							
35	aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tcttttcat	540							
	gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt attagagaa	600							
	gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttactact ttttctgta	660							
40	tttcatgaag ggaaaagtgg gactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat	720							
	gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct	780							
45	ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc	840							
	accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacct	900							
	cgccaggcgt ccttggaat ctgcceata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg	960							
50	gacctggac agtttctact gtttgcctat atctctccc accaacaatga tggcatggaa	1020							
	gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa	1080							
55	gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggc caggtttgat	1140							

gatgacaact ctcttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200
 tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260
 5 cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320
 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380
 10 attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaggttg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500
 gatgtccgct ctttgtatc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt 1560
 15 ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggccca 1620
 actaatcag atcctcgggt cctgaccgcg tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680
 20 gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgtttctgt attgatgag 1800
 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgcttcc tcccaatcc agctggagtg 1860
 25 cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggtatgtt 1920
 ttgatagtt tgcagttgc agtttgttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980
 30 attggagcac agactgactt ctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctatc ccttctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100
 atggaaaacc caggctctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160
 35 atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220
 agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280
 40 ttctctcaa acccaccagt ctgaaacgc catcaacggg aaataactcg tactactctt 2340
 cagtcagatc aagaggaaat tgactatgat gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa 2400
 gattttgaca ttatgatga ggaatgaaat cagagccccc gcagcttca aaagaaaaca 2460
 45 cgacactatt ttattgctgc agtggagagg ctctgggatt atgggatgag tagctcccca 2520
 catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc agtgccttc agttcaagaa agttgtttc 2580
 50 caggaattta ctgatggctc cttactcag ccttataacc gtggagaact aaatgaacat 2640
 ttgggactcc tggggccata tataagagca gaagttgaag ataatatcat ggtaacttcc 2700
 agaaatcagg cctctcgtcc ctattccttc tattctagcc ttatttctta tgaggaagat 2760
 55

cagaggcaag gaggagaacc tagaaaaaac ttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaaag tgcaacatca tatggcacc actaaagatg agtttgactg caaagcctgg 2880

5 gcttatttct ctgatgttga cctggaaaaa gatgtgcact caggcctgat tggaccctt 2940

ctggtctgcc acactaacac actgaaccct gctcatggga gacaagtac agtacaggaa 3000

ttgtctctgt tttcaccat cttgatgag accaaaagct ggtacttcac tgaaaatatg 3060

10 gaaagaaact gcagggtcc ctgcaatc cagatggaag atcccactt taaagagaat 3120

tatgcttcc atgcaatcaa tggtacata atggatacac tacctggctt agtaatggct 3180

15 caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc agcatgggca gcaatgaaa catccattct 3240

attcattca gtggacatgt gttcactgta cgaaaaaag aggagtataa aatggcactg 3300

tacaatctct atccagggtg tttgagaca gtggaaatgt taccatcaa agctggaatt 3360

20 tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat ctacatgctg ggatgagcac acttttctg 3420

gtgtacagca ataagtgtca gactccctg ggaatggctt ctggacacat tagagattt 3480

25 cagattacag cttcaggaca atatggacag tgggccccaa agctggccag acttcattat 3540

tccggatcaa tcaatgcctg gaggaccaag gagcccttt cttggatcaa ggtggatctg 3600

ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag acccagggtg cccgtcagaa gttctccagc 3660

30 ctctacatct ctcagtttat catcatgtat agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat 3720

cgaggaaatt cactggaac cttaatggc tctttggca atgtggattc atctgggata 3780

35 aaacacaata ttttaaccc tccaattatt gctcgataca tccgtttgca cccaactcat 3840

tatagcattc gcagactct tcgcatggag ttgatgggct gtgatttaa tagttgcagc 3900

atgccattgg gaatggagag taaagcaata tcagatgcac agattactgc ttcacctac 3960

40 tttaccaata tgtttgccac ctggtctct tcaaaagctc gacttcacct ccaaggagg 4020

agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat ccaaaagagt ggtgcaagt ggacttcag 4080

45 aagacaatga aagtcacagg agtaactact caggagtaa aatctctgct taccagcatg 4140

tatgtgaagg agttcctcat ctccagcagt caagatggcc atcagtggac tctcttttt 4200

cagaatggca aagtaaaggt tttcaggga aatcaagact cttcacacc tgttgtgaac 4260

50 tctctagacc caccgttact gactcgtac cttegaattc accccagag ttgggtgcac 4320

cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc tgcgaggcac aggacctcta cgacaaaact 4380

55 cacacatgcc caccgtgccc agctccagaa ctctggggcg gaccgtcagt cttctcttc 4440

ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccgaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 4500
 gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc aagtcaact ggtacgtgga cggcgtggag 4560
 5 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 4620
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 4680
 10 tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 4740
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccggtatg agctgaccaa gaaccaggtc 4800
 agcctgacct gcctgtcaa aggtttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 4860
 15 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgttggaactc cgacggtcc 4920
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 4980
 20 tcattgctcg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 5040
 tctccgggta aatga 5055

<210> 163
 25 <211> 1684
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 30 <223> pSYNFVIII 010 (Подвійний ланцюг FVIII_{FC})
 <400> 163

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

55

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

55

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 405 410 415
 5 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
 420 425 430
 Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445
 10 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 450 455 460
 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 15 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495
 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 20 500 505 510
 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525
 25 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 530 535 540
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 30 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 35 580 585 590
 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 40 Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620
 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640
 45 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
 645 650 655
 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 50 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
 675 680 685
 55

Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 5 705 710 715 720
 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 725 730 735
 10 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
 740 745 750
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu
 755 760 765
 15 Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln
 770 775 780
 Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu
 20 785 790 795 800
 Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe
 805 810 815
 25 Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp
 820 825 830
 Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln
 835 840 845
 30 Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr
 850 855 860
 Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His
 35 865 870 875 880
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile
 885 890 895
 40 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser
 900 905 910
 Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg
 915 920 925
 45 Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val
 930 935 940
 Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp
 50 945 950 955 960
 Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu
 965 970 975

55

	Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His	
	980	985 990
5	Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe	
	995	1000 1005
	Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn	
	1010	1015 1020
10	Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys	
	1025	1030 1035
	Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr	
15	1040	1045 1050
	Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr	
	1055	1060 1065
	Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe	
20	1070	1075 1080
	Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met	
	1085	1090 1095
25	Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met	
	1100	1105 1110
	Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly	
30	1115	1120 1125
	Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser	
	1130	1135 1140
	Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg	
35	1145	1150 1155
	Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro	
	1160	1165 1170
40	Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser	
	1175	1180 1185
	Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro	
45	1190	1195 1200
	Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe	
	1205	1210 1215
	Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp	
50	1220	1225 1230
	Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu	
	1235	1240 1245
55		

	Met Val	Phe Phe Gly Asn Val	Asp Ser Ser Gly Ile	Lys His Asn
	1250	1255	1260	
5	Ile Phe	Asn Pro Pro Ile Ile	Ala Arg Tyr Ile Arg	Leu His Pro
	1265	1270	1275	
	Thr His	Tyr Ser Ile Arg Ser	Thr Leu Arg Met Glu	Leu Met Gly
	1280	1285	1290	
10	Cys Asp	Leu Asn Ser Cys Ser	Met Pro Leu Gly Met	Glu Ser Lys
	1295	1300	1305	
	Ala Ile	Ser Asp Ala Gln Ile	Thr Ala Ser Ser Tyr	Phe Thr Asn
	1310	1315	1320	
15	Met Phe	Ala Thr Trp Ser Pro	Ser Lys Ala Arg Leu	His Leu Gln
	1325	1330	1335	
	Gly Arg	Ser Asn Ala Trp Arg	Pro Gln Val Asn Asn	Pro Lys Glu
20	1340	1345	1350	
	Trp Leu	Gln Val Asp Phe Gln	Lys Thr Met Lys Val	Thr Gly Val
	1355	1360	1365	
25	Thr Thr	Gln Gly Val Lys Ser	Leu Leu Thr Ser Met	Tyr Val Lys
	1370	1375	1380	
	Glu Phe	Leu Ile Ser Ser Ser	Gln Asp Gly His Gln	Trp Thr Leu
	1385	1390	1395	
30	Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe Gln Gly	Asn Gln Asp
	1400	1405	1410	
	Ser Phe	Thr Pro Val Val Asn	Ser Leu Asp Pro Pro	Leu Leu Thr
35	1415	1420	1425	
	Arg Tyr	Leu Arg Ile His Pro	Gln Ser Trp Val His	Gln Ile Ala
	1430	1435	1440	
40	Leu Arg	Met Glu Val Leu Gly	Cys Glu Ala Gln Asp	Leu Tyr Asp
	1445	1450	1455	
	Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro Glu	Leu Leu Gly
	1460	1465	1470	
45	Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu
	1475	1480	1485	
	Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu	Val Thr Cys Val Val	Val Asp Val
50	1490	1495	1500	
	Ser His	Glu Asp Pro Glu Val	Lys Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly
	1505	1510	1515	
55				

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
1520 1525 1530

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
5 1535 1540 1545

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
1550 1555 1560

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
10 1565 1570 1575

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
15 1580 1585 1590

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
1595 1600 1605

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
20 1610 1615 1620

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
1625 1630 1635

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
25 1640 1645 1650

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
1655 1660 1665

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
30 1670 1675 1680

Lys
35

<210> 164
<211> 6
<212> ПРТ
40 <213> Штучна Послідовність

<220>
<223> Лінкер, де послідовність може повторитися між 1-10 разів

45 <400> 164

Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

50 <210> 165
<211> 20
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

55 <220>

<223> Лінкер

<400> 165

5 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

10 <210> 166
<211> 34
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> Лінкер

<400> 166

20 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser
25 20 25 30

Gly Gly

30 <210> 167
<211> 314
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

35 <220>
<223> pSYN FVIII 169

<400> 167

40 Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
1 5 10 15

Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
20 25 30

45 Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
35 40 45

Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
50 50 55 60

Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
65 70 75 80

55

Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr
85 90 95

5 Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr
100 105 110

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
115 120 125

10 Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser
130 135 140

Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro
145 150 155 160

15 Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
165 170 175

Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
20 180 185 190

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr
195 200 205

25 Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
210 215 220

Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr
225 230 235 240

30 Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro
245 250 255

Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
35 260 265 270

Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
275 280 285

40 Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Pro Pro Val
290 295 300

Leu Lys Arg His Gln Ala Glu Ile Thr Arg
305 310

45 <210> 168
<211> 302
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

50 <220>
<223> pSYN FVIII 310

<400> 168

55

Pro Arg Ser Phe Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
1 5 10 15

Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
5 20 25 30

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
35 40 45

10 Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
50 55 60

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
65 70 75 80

15 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser
85 90 95

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
20 100 105 110

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
115 120 125

25 Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly
130 135 140

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
145 150 155 160

30 Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
165 170 175

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser
35 180 185 190

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
195 200 205

40 Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
210 215 220

Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu
225 230 235 240

45 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
245 250 255

Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
50 260 265 270

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
275 280 285

55

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr Arg
290 295 300

<210> 169
5 <211> 305
<212> ППТ
<213> Штучна Послідовність

<220>
10 <223> pSYN FVIII 312

<400> 169

Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
15 1 5 10 15

Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
20 20 25 30

Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
20 35 40 45

Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
25 50 55 60

Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
65 70 75 80

Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr
30 85 90 95

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr
100 105 110

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
35 115 120 125

Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser
130 135 140

Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro
40 145 150 155 160

Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
45 165 170 175

Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
180 185 190

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr
50 195 200 205

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
210 215 220

55

Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr
225 230 235 240

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro
5 245 250 255

Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
260 265 270

10 Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
275 280 285

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr
15 290 295 300

Arg
305

<210> 170
20 <211> 5892
<212> ДНК
<213> Штучна Послідовність

<220>
25 <223> pSYN FVIII 310 (кодування FVIII з делецією повного домена В
окрім залишків 2 амінокислот та 288 AE-XTEN вбудованого після а.к.
742)

<400> 170
30 atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180
35

acctcagtcg tgtacaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct ttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300

40 gatacagtg tcaattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt ctccctggg ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480
45

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt atgtagagaa 600

50 gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact tttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagtgg gcactcagaa acaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780
55

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840
 accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacat 900
 5 cgccaggcgt ccttggaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960
 gacctggac agtttctact gtttgtcat atctctccc accaactga tggcatggaa 1020
 gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080
 10 gaagcggag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140
 gatgacaact ctccttctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200
 15 tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260
 cccgatgaca gaagtataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattgtagg 1320
 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa ctttaagac tcgtgaagct 1380
 20 attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaggttg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctacctca cggaatcact 1500
 25 gatgtccgc ctttgattc aaggagatta ccaaaagggt taaaacattt gaaggatttt 1560
 ccaattctgc caggagaaat attcaatat aatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620
 actaaatcag atcctcgggt cctgaccgc tattactcta gtttcgtta tatggagaga 1680
 30 gatctagctt caggactcat tggcctctc ctcatctgct acaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgc agacaaggg aatgtcatcc tgtttctgt atttgatgag 1800
 35 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgcttc tcccaatcc agctggagtg 1860
 cagctgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920
 tttgatagtt tgcagtgtc agttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980
 40 attggagcac agactgactt ctttctgtc ttcttctg gatatacct caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctatc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100
 45 atggaaaacc caggctatg gattctgggg tgccacaact cagacttctg gaacagaggc 2160
 atgaccgct tactgaagg ttctagtgt gacaagaaca ctggtgatta ttacaggac 2220
 agttatgaag atatttcagc atactgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280
 50 ttcggtacct cagagtctgc taccctcag tcagggccag gatcagagcc agccacctcc 2340
 gggctgaga caccgggac ttccgagagt gccaccctg agtccggacc cgggtccgag 2400
 55 cccgccactt ccggtccga aatcccgcc acaagcgaga gcgctaccc agagtcagga 2460

ccaggaacat ctacagagcc ctctgaaggc tccgtccag ggtccccagc cggcagtccc 2520

actagcacccg aggaggggaac ctctgaaagc gccacacccg aatcagggcc agggctctgag 2580

5 cctgctacca gcggcagcga gacaccaggc acctctgagt ccgccacacc agagtccgga 2640

cccggatctc ccgtgggag cccacctcc actgaggagg gatctcctgc tggctctcca 2700

10 acatctactg aggaaggtag ctcaaccgag ccatccgagg gatcagctcc cggcacctca 2760

gagtcggcaa ccccgagtc tggaccggga acttccgaaa gtgccacacc agagtccggt 2820

cccgggactt cagaatcagc aacacccgag tccggccctg ggtctgaacc cgccacaagt 2880

15 ggtagtgaga caccaggatc agaacctgct acctcagggt cagagacacc cggatctccg 2940

gcaggctcac caacctccac tgaggagggc accagcacag aaccaagcga gggctccgca 3000

20 cccggaacaa gcactgaacc cagtgagggt tcagcacccg gctctgagcc ggccacaagt 3060

ggcagtgaga caccgggac ttcagagagt gccacccccg agagtggccc aggcactagt 3120

accgagccct ctgaaggcag tgcgccagcc tcgagcgaaa taactcgtac tactcttcag 3180

25 tcagatcaag aggaaatcga ttatgatgat accatatcag ttgaaatgaa gaaggaagat 3240

tttgacattt atgatgagga tgaaaatcag agcccccgca gctttcaaaa gaaaacacga 3300

30 cactatttta ttgctgcagt ggagaggctc tgggattatg ggatgagtag ctccccacat 3360

gttctaagaa acagggtcga gagtggcagt gtccctcagt tcaagaaagt tgtttccag 3420

gaatttactg atggctcctt tactcagccc ttataccgtg gagaactaaa tgaacatttg 3480

35 ggactcctgg ggccatatat aagagcagaa gttgaagata atatcatggt aactttcaga 3540

aatcaggcct ctcgcccta ttcttctat tctagcctta tttctatga ggaagatcag 3600

40 aggcaaggag cagaacctag aaaaaacttt gtcaagccta atgaaacaa aacttacttt 3660

tggaaagtgc aacatcatat ggcacccact aaagatgagt ttgactgcaa agcctgggct 3720

tatttctctg atgttgacct ggaaaaagat gtgcactcag gcctgattgg accccttctg 3780

45 gtctgccaca ctaacacact gaacctgct catgggagac aagtgcagat acaggaattt 3840

gctctgtttt tcaccatctt tgatgagacc aaaagctggt acttcactga aaatatggaa 3900

50 agaaactgca gggctccctg caatatccag atggaagatc ccacttttaa agagaattat 3960

cgcttccatg caatcaatgg ctacataatg gatacactac ctggcttagt aatggctcag 4020

gatcaaagga ttcgatggta tctgctcagc atgggcagca atgaaaacat ccattctatt 4080

55

catttcagtg gacatgtgtt cactgtacga aaaaaagagg agtataaaat ggcactgtac 4140
 aatctctatc caggtgtttt ttagacagtg gaaatgttac catccaaagc tggaatttgg 4200
 5 cgggtggaat gccttattgg cgagcatcta catgctggga ttagcacact tttctggtg 4260
 tacagcaata agtgcagac tcccctggga atggcttctg gacacattag agattttcag 4320
 attacagctt caggacaata tggacagtgg gcccacaaagc tggccagact tcattattcc 4380
 10 ggatcaatca atgcctggag caccaaggag cccttttctt ggatcaaggt ggatctgttg 4440
 gcaccaatga ttattcacgg catcaagacc cagggtgccc gtcagaagtt ctccagcctc 4500
 15 tacatctctc agtttatcat catgtatagt ctgtatggga agaagtggca gacttatcga 4560
 ggaaattcca ctggaacctt aatggctctc ttggcaatg tggattcatc tgggataaaa 4620
 cacaatattt ttaacctcc aattattgct cgatacatcc gttgcaccc aactcattat 4680
 20 agcattcgca gactcttcg catggagtgt atgggctgtg atttaaatag ttgcagcatg 4740
 ccattgggaa tggagagtaa agcaatatca gatgcacaga ttactgcttc atcctacttt 4800
 25 accaatatgt ttgccactg gtctccttca aaagctcgac ttcacctcca agggaggagt 4860
 aatgcctgga gacctcaggt gaataatcca aaagagtggc tgcaagtgga ctccagaag 4920
 acaatgaaag tcacaggagt aactactcag ggagtaaaat ctctgcttac cagcatgtat 4980
 30 gtgaaggagt tctcatctc cagcagtaa gatggccatc agtggactct ctttttcag 5040
 aatggcaaag taaaggtttt tcagggaaat caagactcct tcacacctgt ggtgaactct 5100
 35 ctagaccac cgttactgac tcgctacctt cgaattcacc cccagagtgt ggtgcaccag 5160
 attgccctga ggatggaggt tctgggctgc gaggcacagg acctctacga caaaactcac 5220
 acatgccac cgtgcccagc tccagaactc ctgggcggac cgtcagtctt cctctcccc 5280
 40 ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccttg aggtcacatg cgtggtggtg 5340
 gacgtgagcc acgaagacc ttaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 5400
 45 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 5460
 gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc 5520
 aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 5580
 50 gaaccacagg tgtacacct gcccctatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 5640
 ctgacctgcc tggtaaagg ctctatccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat 5700
 55 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgt tggactccga cggctcctc 5760

ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 5820

tgctccgtga tgcatgaggc tetgcacaac cactacacgc agaagagcct ctcctgtct 5880

5 ccgggtaaat ga 5892

<210> 171

<211> 1944

10 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> pSYN FVIII 310 (FVIII з делецією повного домена В

15 окрім залишків 2 амінокислот та 288 AE-XTEN вбудованим після а.к. 742)

<400> 171

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr

20 1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys

25 35 40 45

Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro

30 50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val

65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

35 85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala

100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val

40 115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn

130 135 140

45 Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser

145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu

50 165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu

180 185 190

55

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
 195 200 205
 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
 5 210 215 220
 Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 225 230 235 240
 10 Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
 245 250 255
 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
 15 260 265 270
 Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
 275 280 285
 Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
 20 290 295 300
 Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
 305 310 315 320
 25 Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
 325 330 335
 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
 340 345 350
 30 Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
 355 360 365
 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
 35 370 375 380
 Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
 385 390 395 400
 40 Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
 405 410 415
 Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
 420 425 430
 45 Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
 435 440 445
 Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
 50 450 455 460
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
 465 470 475 480
 55

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

5 His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

10 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

15 Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
20 580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

25 Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

30 Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
35 660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

40 Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
705 710 715 720

45 Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
725 730 735

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
50 740 745 750

Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr
755 760 765

55

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr
 770 775 780
 Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
 5 785 790 795 800
 Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser
 805 810 815
 10 Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala
 820 825 830
 Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
 835 840 845
 15 Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
 850 855 860
 Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser
 20 865 870 875 880
 Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
 885 890 895
 25 Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
 900 905 910
 Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
 915 920 925
 30 Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu
 930 935 940
 Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser
 35 945 950 955 960
 Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro
 965 970 975
 40 Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
 980 985 990
 Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr
 995 1000 1005
 45 Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 1010 1015 1020
 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr Arg Thr
 50 1025 1030 1035
 Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile
 1040 1045 1050
 55

	Ser Val	Glu Met	Lys Lys	Glu Asp	Phe Asp	Ile Tyr	Asp Glu	Asp
	1055		1060		1065			
5	Glu Asn	Gln Ser	Pro Arg	Ser Phe	Gln Lys	Lys Thr	Arg His	Tyr
	1070		1075		1080			
	Phe Ile	Ala Ala	Val Glu	Arg Leu	Trp Asp	Tyr Gly	Met Ser	Ser
	1085		1090		1095			
10	Ser Pro	His Val	Leu Arg	Asn Arg	Ala Gln	Ser Gly	Ser Val	Pro
	1100		1105		1110			
	Gln Phe	Lys Lys	Val Val	Phe Gln	Glu Phe	Thr Asp	Gly Ser	Phe
15	1115		1120		1125			
	Thr Gln	Pro Leu	Tyr Arg	Gly Glu	Leu Asn	Glu His	Leu Gly	Leu
	1130		1135		1140			
	Leu Gly	Pro Tyr	Ile Arg	Ala Glu	Val Glu	Asp Asn	Ile Met	Val
20	1145		1150		1155			
	Thr Phe	Arg Asn	Gln Ala	Ser Arg	Pro Tyr	Ser Phe	Tyr Ser	Ser
	1160		1165		1170			
25	Leu Ile	Ser Tyr	Glu Glu	Asp Gln	Arg Gln	Gly Ala	Glu Pro	Arg
	1175		1180		1185			
	Lys Asn	Phe Val	Lys Pro	Asn Glu	Thr Lys	Thr Tyr	Phe Trp	Lys
30	1190		1195		1200			
	Val Gln	His His	Met Ala	Pro Thr	Lys Asp	Glu Phe	Asp Cys	Lys
	1205		1210		1215			
	Ala Trp	Ala Tyr	Phe Ser	Asp Val	Asp Leu	Glu Lys	Asp Val	His
35	1220		1225		1230			
	Ser Gly	Leu Ile	Gly Pro	Leu Leu	Val Cys	His Thr	Asn Thr	Leu
	1235		1240		1245			
40	Asn Pro	Ala His	Gly Arg	Gln Val	Thr Val	Gln Glu	Phe Ala	Leu
	1250		1255		1260			
	Phe Phe	Thr Ile	Phe Asp	Glu Thr	Lys Ser	Trp Tyr	Phe Thr	Glu
45	1265		1270		1275			
	Asn Met	Glu Arg	Asn Cys	Arg Ala	Pro Cys	Asn Ile	Gln Met	Glu
	1280		1285		1290			
	Asp Pro	Thr Phe	Lys Glu	Asn Tyr	Arg Phe	His Ala	Ile Asn	Gly
50	1295		1300		1305			
	Tyr Ile	Met Asp	Thr Leu	Pro Gly	Leu Val	Met Ala	Gln Asp	Gln
	1310		1315		1320			
55								

	Arg Ile	Arg Trp	Tyr Leu	Leu Ser	Met Gly	Ser Asn	Glu Asn	Ile
	1325		1330		1335			
5	His Ser	Ile His	Phe Ser	Gly His	Val Phe	Thr Val	Arg Lys	Lys
	1340		1345		1350			
	Glu Glu	Tyr Lys	Met Ala	Leu Tyr	Asn Leu	Tyr Pro	Gly Val	Phe
	1355		1360		1365			
10	Glu Thr	Val Glu	Met Leu	Pro Ser	Lys Ala	Gly Ile	Trp Arg	Val
	1370		1375		1380			
	Glu Cys	Leu Ile	Gly Glu	His Leu	His Ala	Gly Met	Ser Thr	Leu
15	1385		1390		1395			
	Phe Leu	Val Tyr	Ser Asn	Lys Cys	Gln Thr	Pro Leu	Gly Met	Ala
	1400		1405		1410			
20	Ser Gly	His Ile	Arg Asp	Phe Gln	Ile Thr	Ala Ser	Gly Gln	Tyr
	1415		1420		1425			
	Gly Gln	Trp Ala	Pro Lys	Leu Ala	Arg Leu	His Tyr	Ser Gly	Ser
	1430		1435		1440			
25	Ile Asn	Ala Trp	Ser Thr	Lys Glu	Pro Phe	Ser Trp	Ile Lys	Val
	1445		1450		1455			
	Asp Leu	Leu Ala	Pro Met	Ile Ile	His Gly	Ile Lys	Thr Gln	Gly
30	1460		1465		1470			
	Ala Arg	Gln Lys	Phe Ser	Ser Leu	Tyr Ile	Ser Gln	Phe Ile	Ile
	1475		1480		1485			
35	Met Tyr	Ser Leu	Asp Gly	Lys Lys	Trp Gln	Thr Tyr	Arg Gly	Asn
	1490		1495		1500			
	Ser Thr	Gly Thr	Leu Met	Val Phe	Phe Gly	Asn Val	Asp Ser	Ser
	1505		1510		1515			
40	Gly Ile	Lys His	Asn Ile	Phe Asn	Pro Pro	Ile Ile	Ala Arg	Tyr
	1520		1525		1530			
	Ile Arg	Leu His	Pro Thr	His Tyr	Ser Ile	Arg Ser	Thr Leu	Arg
45	1535		1540		1545			
	Met Glu	Leu Met	Gly Cys	Asp Leu	Asn Ser	Cys Ser	Met Pro	Leu
	1550		1555		1560			
50	Gly Met	Glu Ser	Lys Ala	Ile Ser	Asp Ala	Gln Ile	Thr Ala	Ser
	1565		1570		1575			
	Ser Tyr	Phe Thr	Asn Met	Phe Ala	Thr Trp	Ser Pro	Ser Lys	Ala
	1580		1585		1590			
55								

	Arg Leu	His Leu	Gln Gly	Arg	Ser Asn	Ala Trp	Arg	Pro Gln	Val
	1595		1600		1605				
5	Asn Asn	Pro Lys	Glu Trp	Leu	Gln Val	Asp Phe	Gln	Lys Thr	Met
	1610		1615		1620				
	Lys Val	Thr Gly	Val Thr	Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser	Leu Leu	Thr
	1625		1630		1635				
10	Ser Met	Tyr Val	Lys Glu	Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser	Gln Asp	Gly
	1640		1645		1650				
	His Gln	Trp Thr	Leu Phe	Phe	Gln Asn	Gly Lys	Val	Lys Val	Phe
15	1655		1660		1665				
	Gln Gly	Asn Gln	Asp Ser	Phe	Thr Pro	Val Val	Asn	Ser Leu	Asp
	1670		1675		1680				
	Pro Pro	Leu Leu	Thr Arg	Tyr	Leu Arg	Ile His	Pro	Gln Ser	Trp
20	1685		1690		1695				
	Val His	Gln Ile	Ala Leu	Arg	Met Glu	Val Leu	Gly	Cys Glu	Ala
	1700		1705		1710				
25	Gln Asp	Leu Tyr	Asp Lys	Thr	His Thr	Cys Pro	Pro	Cys Pro	Ala
	1715		1720		1725				
	Pro Glu	Leu Leu	Gly Gly	Pro	Ser Val	Phe Leu	Phe	Pro Pro	Lys
30	1730		1735		1740				
	Pro Lys	Asp Thr	Leu Met	Ile	Ser Arg	Thr Pro	Glu	Val Thr	Cys
	1745		1750		1755				
	Val Val	Val Asp	Val Ser	His	Glu Asp	Pro Glu	Val	Lys Phe	Asn
35	1760		1765		1770				
	Trp Tyr	Val Asp	Gly Val	Glu	Val His	Asn Ala	Lys	Thr Lys	Pro
	1775		1780		1785				
40	Arg Glu	Glu Gln	Tyr Asn	Ser	Thr Tyr	Arg Val	Val	Ser Val	Leu
	1790		1795		1800				
	Thr Val	Leu His	Gln Asp	Trp	Leu Asn	Gly Lys	Glu	Tyr Lys	Cys
45	1805		1810		1815				
	Lys Val	Ser Asn	Lys Ala	Leu	Pro Ala	Pro Ile	Glu	Lys Thr	Ile
	1820		1825		1830				
	Ser Lys	Ala Lys	Gly Gln	Pro	Arg Glu	Pro Gln	Val	Tyr Thr	Leu
50	1835		1840		1845				
	Pro Pro	Ser Arg	Asp Glu	Leu	Thr Lys	Asn Gln	Val	Ser Leu	Thr
	1850		1855		1860				
55									

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
1865 1870 1875

5 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
1880 1885 1890

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
1895 1900 1905

10 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
1910 1915 1920

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
1925 1930 1935

15 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1940

<210> 172
20 <211> 5900
<212> ДНК
<213> Штучна Послідовність

<220>
25 <223> pSYN FVIII 312 (FVIII з повною делецією домена В окрім залишків 5
амінокислот та 288 AE-XTEN вбудованим після а.к. 745- FVIII
версія B5)

<400> 172
30 atgcaaatag agctctccac ctgctcttt ctgtgccttt tgcgattctg cttagtgcc 60
accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120
ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180
35 acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct ttcaacatc 240
gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300
40 gatacagtg tcaattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360
ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420
gagaaagaag atgataaagt ctccctggg ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480
45 aaagagaatg gtccaatggc ctctgacca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540
gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctattggag ccctactagt atgtagagaa 600
50 gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact tttgctgta 660
tttgatgaag ggaaaagtgg gcactcagaa acaagaact cettgatgca ggatagggat 720
gctgcatctg ctggggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780
55

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggatgggc 840
 accactctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttctgt gaggaacat 900
 5 cgccaggcgt ccttggaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960
 gacctggac agtttctact gtttgtcat atctctccc accaactga tggcatggaa 1020
 gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080
 10 gaagcggag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtgg caggttgat 1140
 gatgacaact ctccttctt tatccaaatt cgctcagtg ccaagaagca tcctaaaact 1200
 15 tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260
 cccgatgaca gaagtataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattgtagg 1320
 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa ctttaagac tcgtgaagct 1380
 20 attcagcatg aatcaggaat ctggggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctacctca cggaatcact 1500
 25 gatgtccgc ctttgtatc aaggagatta ccaaaagggt taaaacattt gaaggatttt 1560
 ccaattctgc caggagaaat attcaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620
 actaaatcag atcctcgggt cctgaccgc tattactcta gtttcgtta tatggagaga 1680
 30 gatctagctt caggactcat tggccctc ctcactgct acaaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgc agacaagg aatgtcatcc tgtttctgt atttgatgag 1800
 35 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgcttc tcccaatcc agctggagtg 1860
 cagctgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920
 tttgatagtt tgcagttgc agttgtttg catgaggtgg catactgga cattctaagc 1980
 40 attggagcac agactgact ctttctgtc ttctctctg gatatacct caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctatc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtc 2100
 45 atggaaaacc caggctatg gattctgggg tgccacaact cagacttctg gaacagaggc 2160
 atgaccgct tactgaagg ttctagtgt gacaagaaca ctggtgatta ttacaggac 2220
 agttatgaag atatttcagc atactgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280
 50 ttctctcaa acgttacctc agagtctgct acccccgagt cagggccagg atcagagcca 2340
 gccacctcg ggtctgagac acccgggact tccgagagt ccacctga gtccggacc 2400
 55 gggtccgag ccgcccttc cggtccgaa actcccgga caagcgagag cgctaccca 2460

gagtcaggac caggaacatc tacagagccc tctgaaggct ccgctccagg gtccccagcc 2520

ggcagtccca ctagcaccga ggagggaacc tctgaaagcg ccacacccga atcagggcca 2580

5 ggggtctgagc ctgctaccag cggcagcgag acaccaggca cctctgagtc cgccacacca 2640

gagtcaggac ccgcatctcc cgctgggagc cccacctcca ctgaggagg atctcctgct 2700

10 ggctctcaa catctactga ggaaggtacc tcaaccgagc catccgagg atcagctccc 2760

ggcacctcag agtcggcaac cccggagtct ggacccggaa ctccgaaag tgccacacca 2820

gagtcaggtc cgggacttc agaatacaga acaccgagt ccggccctgg gtctgaaccc 2880

15 gccacaagtg gtagtgagac accaggatca gaacctgcta cctcagggtc agagacacc 2940

ggatctccgg caggctcacc aacctccact gagggaggca ccagcacaga accaagcgag 3000

20 ggctccgac ccggaacaag cactgaaccc agtgagggtt cagcaccgg ctctgagccg 3060

gccacaagtg gcagtgagac acccggcact tcagagagt ccacccccga gaggggcca 3120

ggcactagta ccgagccctc tgaaggcagt gcgccagcct cgagcgaaat aactcgtact 3180

25 actcttcagt cagatcaaga ggaaatcgat tatgatgata ccatatcagt tgaatgaag 3240

aaggaagatt ttgacattta tgataggat gaaaatcaga gccccgcag ctttcaaaag 3300

30 aaaacacgac actattttat tgctgcagt gagaggctct gggattatgg gatgagtagc 3360

tccccacatg ttctaagaaa cagggtcag agtggcagt tccctcagtt caagaaagt 3420

gtttccagg aatttactga tggctcctt actcagccct tataccgtgg agaactaaat 3480

35 gaacatttgg gactcctggg gccatatata agagcagaag ttgaagataa tatcatggta 3540

acttcagaa atcaggcctc tcgtccctat tcctctatt ctgccttat ttctatgag 3600

40 gaagatcaga ggcaaggagc agaacctaga aaaaacttg tcaagcctaa tgaaacaaa 3660

acttactttt ggaaagtgc acatcatatg gcaccacta aagatgagtt tgactgaaa 3720

gcctgggctt atttctctga tgttgacct gaaaaagatg tgcactcagg cctgattgga 3780

45 cccctctgg tctgccacac taacacactg aacctgctc atgggagaca agtgacagta 3840

caggaatttg ctctgtttt caccatctt gatgagacca aaagctggta cttactgaa 3900

50 aatatggaaa gaaactgcag ggctccctgc aatatccaga tggaagatcc cactttaaa 3960

gagaattate gcttccatgc aatcaatgg tacataatgg atacactacc tggttagta 4020

atggctcagg atcaaaggat tcgatggtat ctgctcagca tgggcagca tgaaaacatc 4080

55

cattctattc atttcagtg acatgtgtc actgtacgaa aaaaagagga gtataaaatg 4140
 gcactgtaca atctctatcc aggtgtttt gagacagtg aaatgttacc atccaaagct 4200
 5 ggaatttggc ggggtggaatg ccttattggc gagcatctac atgctgggat gagcacactt 4260
 ttctgggtg acagcaataa gtgtcagact cccctgggaa tggttcttg acacattaga 4320
 gattttcaga ttacagcttc aggacaatat ggacagtggtg ccccaaagct ggccagactt 4380
 10 cattattccg gatcaatcaa tgcctggagc accaaggagc cctttcttg gatcaagggtg 4440
 gatctgttgg caccaatgat tattcacggc atcaagaccc aggggtgcccgc tcagaagttc 4500
 15 tccagcctct acatctctca gtttatcatc atgtatagtc ttgatgggaa gaagtggcag 4560
 acttatcgag gaaattccac tggaacctta atggtcttct ttggcaatgt ggattcatct 4620
 gggataaaac acaatatttt taacctcca attattgctc gatacatccg ttgcaccca 4680
 20 actcattata gcattcgag cactcttcgc atggagtga tgggctgtga tttaaagtg 4740
 tgcagcatgc cattgggaat ggagagtaaa gcaatatcag atgcacagat tactgttca 4800
 25 tcctacttta ccaatatgtt tgccacctgg tctcttcaa aagctcgact tcacctcaa 4860
 gggaggagta atgcctggag acctcaggtg aataatcaa aagagtggct gcaagtggac 4920
 ttccagaaga caatgaaagt cacaggagta actactcagg gagtaaaatc tctgcttacc 4980
 30 agcatgtatg tgaaggagtt cctcatctcc agcagtcaag atggccatca gtggactctc 5040
 tttttcaga atggcaaagt aaaggtttt cagggaatc aagactcctt cacacctgtg 5100
 35 gtgaactctc tagaccacc gttactgact cgctacctc gaattaccc ccagagtgg 5160
 gtgcaccaga ttgccctgag gatggaggtt ctgggctgcg aggcacagga cctctacgac 5220
 aaaactcaca catgcccacc gtgcccagct ccagaactcc tgggcggacc gtcagtctc 5280
 40 ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacctga ggtcacatgc 5340
 gtgtgtgtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc 5400
 45 gtggaggtgc ataataccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 5460
 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 5520
 aaggtctcca acaaagccct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaagg 5580
 50 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 5640
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg 5700
 55 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgtt ggactccgac 5760

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 5820

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 5880

5 tccctgtctc cgggtaaatg 5900

<210> 173

<211> 1947

10 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

15 <223> pSYN FVIII 312 (FVIII з повною делецією домена В окрім залишків 5 амінокислот та 288 AE-XTEN вбудованим після а.к. 745- FVIII версія B5)

<400> 173

20 Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr

1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

20 25 30

25 Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys

35 40 45

Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro

30 50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val

65 70 75 80

35 Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala

100 105 110

40 Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val

115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn

45 130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser

145 150 155 160

50 His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu

165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu

180 185 190

55

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
 195 200 205
 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
 5 210 215 220
 Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 225 230 235 240
 10 Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
 245 250 255
 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
 15 260 265 270
 Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
 275 280 285
 Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
 20 290 295 300
 Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
 305 310 315 320
 25 Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
 325 330 335
 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
 340 345 350
 30 Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
 355 360 365
 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
 35 370 375 380
 Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
 385 390 395 400
 40 Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
 405 410 415
 Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
 420 425 430
 45 Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
 435 440 445
 Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
 50 450 455 460
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
 465 470 475 480
 55

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

5 His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

10 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

15 Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
20 580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

25 Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

30 Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
35 660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

40 Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
705 710 715 720

45 Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
725 730 735

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
50 740 745 750

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
755 760 765

55

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
770 775 780

5 Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
785 790 795 800

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
805 810 815

10 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
820 825 830

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
835 840 845

15 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
850 855 860

20 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro
865 870 875 880

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
885 890 895

25 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
900 905 910

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
915 920 925

30 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
930 935 940

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
35 945 950 955 960

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
965 970 975

40 Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
980 985 990

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
995 1000 1005

45 Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
1010 1015 1020

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile
50 1025 1030 1035

Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp
1040 1045 1050

55

	Asp Thr	Ile Ser Val Glu Met	Lys Lys Glu Asp Phe	Asp Ile Tyr
	1055	1060	1065	
5	Asp Glu	Asp Glu Asn Gln Ser	Pro Arg Ser Phe Gln	Lys Lys Thr
	1070	1075	1080	
	Arg His	Tyr Phe Ile Ala Ala	Val Glu Arg Leu Trp	Asp Tyr Gly
	1085	1090	1095	
10	Met Ser	Ser Ser Pro His Val	Leu Arg Asn Arg Ala	Gln Ser Gly
	1100	1105	1110	
	Ser Val	Pro Gln Phe Lys Lys	Val Val Phe Gln Glu	Phe Thr Asp
15	1115	1120	1125	
	Gly Ser	Phe Thr Gln Pro Leu	Tyr Arg Gly Glu Leu	Asn Glu His
	1130	1135	1140	
	Leu Gly	Leu Leu Gly Pro Tyr	Ile Arg Ala Glu Val	Glu Asp Asn
20	1145	1150	1155	
	Ile Met	Val Thr Phe Arg Asn	Gln Ala Ser Arg Pro	Tyr Ser Phe
	1160	1165	1170	
25	Tyr Ser	Ser Leu Ile Ser Tyr	Glu Glu Asp Gln Arg	Gln Gly Ala
	1175	1180	1185	
	Glu Pro	Arg Lys Asn Phe Val	Lys Pro Asn Glu Thr	Lys Thr Tyr
30	1190	1195	1200	
	Phe Trp	Lys Val Gln His His	Met Ala Pro Thr Lys	Asp Glu Phe
	1205	1210	1215	
	Asp Cys	Lys Ala Trp Ala Tyr	Phe Ser Asp Val Asp	Leu Glu Lys
35	1220	1225	1230	
	Asp Val	His Ser Gly Leu Ile	Gly Pro Leu Leu Val	Cys His Thr
	1235	1240	1245	
40	Asn Thr	Leu Asn Pro Ala His	Gly Arg Gln Val Thr	Val Gln Glu
	1250	1255	1260	
	Phe Ala	Leu Phe Phe Thr Ile	Phe Asp Glu Thr Lys	Ser Trp Tyr
45	1265	1270	1275	
	Phe Thr	Glu Asn Met Glu Arg	Asn Cys Arg Ala Pro	Cys Asn Ile
	1280	1285	1290	
	Gln Met	Glu Asp Pro Thr Phe	Lys Glu Asn Tyr Arg	Phe His Ala
50	1295	1300	1305	
	Ile Asn	Gly Tyr Ile Met Asp	Thr Leu Pro Gly Leu	Val Met Ala
	1310	1315	1320	

55

	Gln Asp	Gln Arg Ile Arg Trp	Tyr Leu Leu Ser Met	Gly Ser Asn
	1325	1330	1335	
5	Glu Asn	Ile His Ser Ile His	Phe Ser Gly His Val	Phe Thr Val
	1340	1345	1350	
	Arg Lys	Lys Glu Glu Tyr Lys	Met Ala Leu Tyr Asn	Leu Tyr Pro
	1355	1360	1365	
10	Gly Val	Phe Glu Thr Val Glu	Met Leu Pro Ser Lys	Ala Gly Ile
	1370	1375	1380	
	Trp Arg	Val Glu Cys Leu Ile	Gly Glu His Leu His	Ala Gly Met
	1385	1390	1395	
15	Ser Thr	Leu Phe Leu Val Tyr	Ser Asn Lys Cys Gln	Thr Pro Leu
	1400	1405	1410	
	Gly Met	Ala Ser Gly His Ile	Arg Asp Phe Gln Ile	Thr Ala Ser
20	1415	1420	1425	
	Gly Gln	Tyr Gly Gln Trp Ala	Pro Lys Leu Ala Arg	Leu His Tyr
	1430	1435	1440	
25	Ser Gly	Ser Ile Asn Ala Trp	Ser Thr Lys Glu Pro	Phe Ser Trp
	1445	1450	1455	
	Ile Lys	Val Asp Leu Leu Ala	Pro Met Ile Ile His	Gly Ile Lys
	1460	1465	1470	
30	Thr Gln	Gly Ala Arg Gln Lys	Phe Ser Ser Leu Tyr	Ile Ser Gln
	1475	1480	1485	
	Phe Ile	Ile Met Tyr Ser Leu	Asp Gly Lys Lys Trp	Gln Thr Tyr
35	1490	1495	1500	
	Arg Gly	Asn Ser Thr Gly Thr	Leu Met Val Phe Phe	Gly Asn Val
	1505	1510	1515	
40	Asp Ser	Ser Gly Ile Lys His	Asn Ile Phe Asn Pro	Pro Ile Ile
	1520	1525	1530	
	Ala Arg	Tyr Ile Arg Leu His	Pro Thr His Tyr Ser	Ile Arg Ser
	1535	1540	1545	
45	Thr Leu	Arg Met Glu Leu Met	Gly Cys Asp Leu Asn	Ser Cys Ser
	1550	1555	1560	
	Met Pro	Leu Gly Met Glu Ser	Lys Ala Ile Ser Asp	Ala Gln Ile
50	1565	1570	1575	
	Thr Ala	Ser Ser Tyr Phe Thr	Asn Met Phe Ala Thr	Trp Ser Pro
	1580	1585	1590	

55

	Ser Lys	Ala Arg	Leu His	Leu Gln	Gly Arg	Ser Asn	Ala Trp	Arg
	1595		1600		1605			
5	Pro Gln	Val Asn	Asn Pro	Lys Glu	Trp Leu	Gln Val	Asp Phe	Gln
	1610		1615		1620			
	Lys Thr	Met Lys	Val Thr	Gly Val	Thr Thr	Gln Gly	Val Lys	Ser
	1625		1630		1635			
10	Leu Leu	Thr Ser	Met Tyr	Val Lys	Glu Phe	Leu Ile	Ser Ser	Ser
	1640		1645		1650			
	Gln Asp	Gly His	Gln Trp	Thr Leu	Phe Phe	Gln Asn	Gly Lys	Val
15	1655		1660		1665			
	Lys Val	Phe Gln	Gly Asn	Gln Asp	Ser Phe	Thr Pro	Val Val	Asn
	1670		1675		1680			
20	Ser Leu	Asp Pro	Pro Leu	Leu Thr	Arg Tyr	Leu Arg	Ile His	Pro
	1685		1690		1695			
	Gln Ser	Trp Val	His Gln	Ile Ala	Leu Arg	Met Glu	Val Leu	Gly
	1700		1705		1710			
25	Cys Glu	Ala Gln	Asp Leu	Tyr Asp	Lys Thr	His Thr	Cys Pro	Pro
	1715		1720		1725			
	Cys Pro	Ala Pro	Glu Leu	Leu Gly	Gly Pro	Ser Val	Phe Leu	Phe
30	1730		1735		1740			
	Pro Pro	Lys Pro	Lys Asp	Thr Leu	Met Ile	Ser Arg	Thr Pro	Glu
	1745		1750		1755			
35	Val Thr	Cys Val	Val Val	Asp Val	Ser His	Glu Asp	Pro Glu	Val
	1760		1765		1770			
	Lys Phe	Asn Trp	Tyr Val	Asp Gly	Val Glu	Val His	Asn Ala	Lys
	1775		1780		1785			
40	Thr Lys	Pro Arg	Glu Glu	Gln Tyr	Asn Ser	Thr Tyr	Arg Val	Val
	1790		1795		1800			
	Ser Val	Leu Thr	Val Leu	His Gln	Asp Trp	Leu Asn	Gly Lys	Glu
45	1805		1810		1815			
	Tyr Lys	Cys Lys	Val Ser	Asn Lys	Ala Leu	Pro Ala	Pro Ile	Glu
	1820		1825		1830			
50	Lys Thr	Ile Ser	Lys Ala	Lys Gly	Gln Pro	Arg Glu	Pro Gln	Val
	1835		1840		1845			
	Tyr Thr	Leu Pro	Pro Ser	Arg Asp	Glu Leu	Thr Lys	Asn Gln	Val
	1850		1855		1860			
55								

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
1865 1870 1875

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
5 1880 1885 1890

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
1895 1900 1905

10 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
1910 1915 1920

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
1925 1930 1935

15 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1940 1945

<210> 174
20 <211> 4977
<212> ДНК
<213> Штучна Послідовність

<220>
25 <223> pSYN ФВ073 (ФBD1D2D'D3- 144 AE XTEN- FVIII вкорочений α2
тромбіновий сайт-Fc)

<400> 174
30 atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt gccagggacc 60
ctttgtgcag aaggaactcg cggcaggta tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt 120
gacttcgtca acacctttga tgggagcatg tacagctttg cgggatactg cagttacctc 180
35 ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240
agagtgagcc tctccgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt 300
accgtgacac agggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360
40 gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc 420
gatggcagcg gcaacttca agtcctgctg tcagacagat actcaacaa gacctgcggg 480
45 ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540
acctcggacc ctatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600
gaacgggcat ctctcccag cagctcatgc aacatctcct ctggggaaat gcagaagggc 660
50 ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgtg ccacctctg 720
gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780
55 ctggagtgcg cctgcctgc cctcctggag tacgccgga cctgtgccca ggagggaatg 840

gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggatatggag 900

tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960

5 tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgcctgagg gacagctcct ggatgaaggc 1020

ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccggc 1080

10 acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttgccgaa acagccagtg gatctgcagc 1140

aatgaagaat gtccagggga gtgccttgc actggtcaat cccacttcaa gagctttgac 1200

aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggccccggga ttgccaggac 1260

15 cactccttct ccattgtcat ttagactgtc cagtgtgctg atgaccgga cgctgtgtgc 1320

acccgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380

20 ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc ccctcctgaa aggtgacctc 1440

cgcattccagc atacagtgc ggcctccgtg cgcctcagct acggggagga cctgcagatg 1500

gactgggatg gccgcgggag gctgctggtg aagctgtccc ccgtctatgc cgggaagacc 1560

25 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac ccctctggg 1620

ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680

30 gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740

gaggaggcgt gcgcggtcct gacgtcccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800

ccgtgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860

35 tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctcgc cggggagagg cgtgcgcgtc 1920

gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980

40 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctctctt acccgatga ggaatgcaat 2040

gaggcctgcc tggagggtg ctctgcccc ccagggtctt acatggatga gaggggggac 2100

tgcgtgcccaggccagtg cccctgttac tatgacggtg agatcttcca gccagaagac 2160

45 atcttctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gcttcatgca ctgtaccatg 2220

agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtcccct gtctcatcgc 2280

50 agcaaaagga gcctatcctg tcggccccc atggtcaagc tgggtgttcc cgctgacaac 2340

ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400

agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460

55

tgtgtggccc tggaaagggtg tccctgcttc catcagggca aggagtatgc ccctggagaa 2520
 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgtcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 5 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgacg ggcatggccc actacctcac ctgcacggg 2640
 ctcaaatacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 aacctggga cctttcggat cctagtgggg aataagggat gcagccacc ctgagtaaa 2760
 10 tgcaagaaac gggtcacat cctgggtggag ggaggagaga ttgagctgtt tgacggggag 2820
 gtgaatgtga agaggcccat gaaggatgag actcactttg agtggtgga gtctggccgg 2880
 15 tacatcattc tctgtctggg caaagccctc tccgtgtgtt gggaccgcca cctgagcatc 2940
 tccgtgttcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 20 ttgggaact cctggaaagt gagctcgag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 tcateccctg ccactgccca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 25 agaatcctta ccagtgcagt ctccaggac tgcaacaagc tgggtggacc cgagccatat 3240
 ctggtgtctt gcattfacga cacctgtctc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300
 tgcgacacca ttgtgccta tggccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360
 30 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 gaggtgagt ggcgtataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagaccct 3480
 35 gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggctgcc atgccactg ccctccaggg 3540
 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 gtggctggcc ggcgttttc ctcaggaaag aaatcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 40 cactgccaga ttgccaactg tgatgtgtc aacctcacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 ggcgcgccaa catcagagag cgccaccct gaaagtgtc ccgggagcga gccagccaca 3780
 45 tctgggtcgg aaacgccagg cacaagtgtg tctgcaactc ccgagtccgg acctggctcc 3840
 gagcctgcca ctacgggtc cgagactccg ggaactccg agagcgctac accagaaagc 3900
 ggaccgggaa ccagtaccga acctagcgag ggctctgtc cgggcagccc agccggctct 3960
 50 cctacatcca cggaggaggg cacttccgaa tccgccccc cgagtcagg gccaggatct 4020
 gaaccgcta cctcaggcag tgagacgcca ggaacgagcg agtccgctac accggagagt 4080
 55 gggccaggga gccctgtgtg atctcctacg tccactgagg aagggtcacc agcgggctcg 4140

cccaccagca ctgaagaagg tgcctcgagc ggcggtggag gatccggtgg cgggggatcc 4200

ggtggcgggg gatccggtgg cgggggatcc ggtggcgggg gatccggtgg cgggggatcc 4260

5 attgaaccaa gaagcttctc tggcagcggg ggcgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 4320

ccagctccag aactcctggg cggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 4380

10 accctcatga tctcccgga cctgaggtc acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa 4440

gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 4500

aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtct caccgtctg 4560

15 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca agcctccca 4620

gccccatcg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 4680

20 accctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 4740

aaaggttct atcccagca catgccgtg gaggggaga gcaatgggca gccggagaac 4800

aactacaaga ccacgctcc cgtgttgac tccgacggct cettcttct ctacagcaag 4860

25 ctccaccgtg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 4920

gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 4977

30 <210> 175
<211> 1658
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

35 <220>
<223> pSYN ФВ073 (ФBD1D2D'D3- 144 AE XTEN- вкорочений α2
тромбіновий сайт-Fc)

<400> 175

40 Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
45 20 25 30

Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
35 40 45

50 Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
65 70 75 80

55

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

Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 5 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 405 410 415
 10 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 15 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 450 455 460
 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 20 465 470 475 480
 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 485 490 495
 25 Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 500 505 510
 Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 515 520 525
 30 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 530 535 540
 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 35 545 550 555 560
 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 40 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 595 600 605
 45 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 610 615 620
 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 50 625 630 635 640
 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
 645 650 655
 55

Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
660 665 670

5 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
675 680 685

Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
690 695 700

10 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
705 710 715 720

Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
725 730 735

15 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
740 745 750

Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
20 755 760 765

Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
770 775 780

25 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
785 790 795 800

Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
805 810 815

30 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
820 825 830

Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
35 835 840 845

Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
850 855 860

40 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
865 870 875 880

Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
885 890 895

45 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
900 905 910

Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
50 915 920 925

Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
930 935 940

55

Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 5 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 980 985 990
 10 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 1010 1015 1020
 15 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
 20 1040 1045 1050
 Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
 1055 1060 1065
 25 Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
 1070 1075 1080
 Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala
 1085 1090 1095
 30 Ala Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln
 1100 1105 1110
 His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln
 35 1115 1120 1125
 Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Ala Glu
 1130 1135 1140
 40 Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln
 1145 1150 1155
 His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys
 1160 1165 1170
 45 His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln
 1175 1180 1185
 Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly
 50 1190 1195 1200
 Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp
 1205 1210 1215
 55

	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys	His Cys	Asp Val	Val	Asn Leu	Thr
	1220		1225		1230				
5	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro	Gly Ala	Pro Thr	Ser	Glu Ser	Ala
	1235		1240		1245				
	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly	Ser Glu	Pro Ala	Thr	Ser Gly	Ser
	1250		1255		1260				
10	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu	Ser Gly	Pro
	1265		1270		1275				
	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser	Gly Ser	Glu Thr	Pro	Gly Thr	Ser
15	1280		1285		1290				
	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser	Gly Pro	Gly Thr	Ser	Thr Glu	Pro
	1295		1300		1305				
20	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly	Ser Pro	Ala Gly	Ser	Pro Thr	Ser
	1310		1315		1320				
	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Glu	Ser Ala	Thr Pro	Glu	Ser Gly	Pro
	1325		1330		1335				
25	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser	Gly Ser	Glu Thr	Pro	Gly Thr	Ser
	1340		1345		1350				
	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser	Gly Pro	Gly Ser	Pro	Ala Gly	Ser
30	1355		1360		1365				
	Pro Thr	Ser Thr	Glu Glu	Gly	Ser Pro	Ala Gly	Ser	Pro Thr	Ser
	1370		1375		1380				
35	Thr Glu	Glu Gly	Ala Ser	Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser	Gly Gly	Gly
	1385		1390		1395				
	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser	Gly Gly	Gly
	1400		1405		1410				
40	Gly Ser	Gly Gly	Gly Gly	Ser	Ile Glu	Pro Arg	Ser	Phe Ser	Gly
	1415		1420		1425				
	Ser Gly	Gly Asp	Lys Thr	His	Thr Cys	Pro Pro	Cys	Pro Ala	Pro
45	1430		1435		1440				
	Glu Leu	Leu Gly	Gly Pro	Ser	Val Phe	Leu Phe	Pro	Pro Lys	Pro
	1445		1450		1455				
50	Lys Asp	Thr Leu	Met Ile	Ser	Arg Thr	Pro Glu	Val	Thr Cys	Val
	1460		1465		1470				
	Val Val	Asp Val	Ser His	Glu	Asp Pro	Glu Val	Lys	Phe Asn	Trp
	1475		1480		1485				

55

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 1490 1495 1500
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 5 1505 1510 1515
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 1520 1525 1530
 10 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 1535 1540 1545
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 1550 1555 1560
 15 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 1565 1570 1575
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 20 1580 1585 1590
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 1595 1600 1605
 25 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 1610 1615 1620
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 1625 1630 1635
 30 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 1640 1645 1650
 Leu Ser Pro Gly Lys
 35 1655
 <210> 176
 <211> 25
 <212> ППТ
 40 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 45 <400> 176
 Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn
 1 5 10 15
 50 Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 20 25
 <210> 177
 <211> 24
 55 <212> ППТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> Лінкер, що Розщеплюється

5 <400> 177

Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn
1 5 10 15

10 Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20

<210> 178

15 <211> 23
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

<220>

20 <223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 178

Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
25 1 5 10 15

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20

30 <210> 179
<211> 22
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

35 <220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 179

40 Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile
1 5 10 15

Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20

45 <210> 180
<211> 21
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

50 <220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 180

55

Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu
 1 5 10 15

5 Pro Arg Ser Phe Ser
 20

<210> 181
 <211> 20
 <212> ПРТ
 10 <213> Штучна Послідовність

<220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється

15 <400> 181

Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro
 1 5 10 15

20 Arg Ser Phe Ser
 20

<210> 182
 <211> 19
 25 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

<220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється

30 <400> 182

Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg
 1 5 10 15

35 Ser Phe Ser

<210> 183
 40 <211> 18
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність

<220>
 45 <223> Лінкер, що Розщеплюється

<400> 183

Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser
 50 1 5 10 15

Phe Ser

55 <210> 184

<211> 17
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 5 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 184
 10 Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe
 1 5 10 15
 Ser
 15 <210> 185
 <211> 16
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 20 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 185
 25 Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5 10 15
 <210> 186
 30 <211> 15
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 35 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 186
 Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 40 1 5 10 15
 <210> 187
 <211> 14
 <212> ПРТ
 45 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 50 <400> 187
 Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5 10
 55 <210> 188

<211> 13
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 5 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 188
 10 Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5 10
 <210> 189
 <211> 12
 15 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 20 <400> 189
 Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5 10
 25 <210> 190
 <211> 11
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 30 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 190
 35 Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5 10
 <210> 191
 40 <211> 10
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 45 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 191
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 50 1 5 10
 <210> 192
 <211> 9
 <212> ПРТ
 55 <213> Штучна Послідовність

<220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 5 <400> 192
 Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5
 10 <210> 193
 <211> 8
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 15 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 193
 20 Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5
 <210> 194
 <211> 7
 25 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 30 <400> 194
 Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5
 35 <210> 195
 <211> 6
 <212> ПРТ
 <213> Штучна Послідовність
 40 <220>
 <223> Лінкер, що Розщеплюється
 <400> 195
 45 Glu Pro Arg Ser Phe Ser
 1 5
 <210> 196
 50 <211> 4959
 <212> ДНК
 <213> Штучна Послідовність
 <220>
 55 <223> pSYN ФВ059 (ФВ D'D3-Fc з кислою областю 2 (α2) тромбінового сайта

в лінкеpi)

<400> 196

5 atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt gccagggacc 60
 ctttgtgcag aaggaactcg cggcagggtca tccacggccc gatgcagcct ttctggaagt 120
 gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagctttg cgggatactg cagttacctc 180
 10 ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag 240
 agagtgagcc tctccgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt 300
 accgtgacac agggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta 360
 15 gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc 420
 gatggcagcg gcaacttca agtcctgctg tcagacagat acttcaacaa gacctgcggg 480
 20 ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg 540
 acctcgacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg 600
 gaacgggcat ctctccag cagctcatgc aacatctct ctggggaaat gcagaagggc 660
 25 ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcggtgt ttgcccgctg ccacctctg 720
 gtggacccc agccttttgt ggcctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg 780
 30 ctggagtgcg cctgccctgc cctctggag tacggccgga cctgtgcca ggagggaatg 840
 gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggatggag 900
 tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg 960
 35 tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgccctgagg gacagctct ggatgaaggc 1020
 ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta cctcccggc 1080
 40 acctcctct ctcgagactg caacacctgc atttgccgaa acagccagtg gatctgcagc 1140
 aatgaagaat gtccagggga gtgccttgc actggtcaat ccaactcaa gagctttgac 1200
 aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac 1260
 45 cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgga cgctgtgtgc 1320
 acccgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380
 50 ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc cctcctgaa aggtgacctc 1440
 cgcatccagc atacagtac ggctccgtg cgctcagct acggggagga cctgcagatg 1500
 gactgggatg gccgcgggag gctgctggtg aagctgtccc ccgtctatgc cggaagacc 1560
 55

tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac cccctctggg 1620
 ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680
 5 gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740
 gaggaggcgt gcgcggctct gacgtccccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800
 ccgctgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 10 tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920
 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 15 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctcttt acccgatga ggaatgcaat 2040
 gaggcctgcc tggagggtg cttctgcccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100
 tgcgtgccc agggccagt cccctgttac tatgacggtg agatctcca gccagaagac 2160
 20 atcttctcag accatcacac catgtgctac tgtgaggatg gttcatgca ctgtaccatg 2220
 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtccct gtctcatcgc 2280
 25 agcaaaagga gcctatcctg tcggccccc atggtcaagc tgggtgtgct cgctgacaac 2340
 ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400
 agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 30 tgtgtggccc tggaaagtg tccctgctc catcaggga aggagtatgc ccctggagaa 2520
 acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 35 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac gccatggccc actacctcac cttcgacggg 2640
 ctcaataacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 aaccctggga ctttcggat ctagtgggg aataaggat gcagccacc ctactgaaa 2760
 40 tgcaagaaac gggtcacat cctgtggag ggaggagaga ttgagctgt tgacggggag 2820
 gtgaatgtga agaggcccat gaaggatgag actcactttg agtggtgga gtctggccgg 2880
 45 tacatcattc tgctgtggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca cctgagcatc 2940
 tccgtgttcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcacccaga acaatgacct caccagcagc aacctcaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 50 tttgggaact cctggaaagt gagctgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 tcatccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 55 agaatcctta ccagtgcgt cttccaggac tgcaacaagc tggtgaccc cgagccatat 3240

ctggatgtct gcatttacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300
 tgcgacacca ttgctgccta tgcccacgtg tgtgcccage atggcaagggt ggtgacctgg 3360
 5 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 gaggctgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagcacct 3480
 10 gagccactgg cctgcctgtg gcagtgtgtg gagggctgcc atgcccactg ccctccaggg 3540
 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 gtggctggcc ggcgttttgc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 15 cactgccaga ttgccactg tgatgttgc aacctcacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 atatcgggcg cgccaacatc agagagcgcc acccctgaaa gtggtcccgg gagcgagcca 3780
 20 gccacatctg ggtcggaaac gccaggcaca agtgagtctg caactcccga gtccggacct 3840
 ggctccgagc ctgccactag cggtccgag actccgggaa ctccgagag cgctacacca 3900
 gaaagcggac ccggaaccag taccgaacct agcgagggt ctgctccggg cagcccagcc 3960
 25 ggctctcta catccacgga ggagggcact tccgaatccg ccaccccgga gtcagggcca 4020
 ggatctgaac ccgtacctc aggcagtgtg acgccaggaa cgagcgagtc cgctacaccg 4080
 30 gagagtgggc caggagagccc tgctggatct cctacgtcca ctgaggaagg gtcaccagcg 4140
 ggctcggcca ccagactga agaagtgcc tcgatatctg acaagaacac tggtgattat 4200
 tacgaggaca gttatgaaga tatttcagca tacttgctga gtaaaaacaa tgccattgaa 4260
 35 ccaagaagct tctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagctcc agaactctg 4320
 ggcgaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 4380
 40 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 4440
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 4500
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 4560
 45 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagecccat cgagaaaacc 4620
 atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc ccatcccg 4680
 50 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 4740
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 4800
 cccgtgttg actccgacgg ctctcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 4860
 55

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 4920

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 4959

5 <210> 197
 <211> 1652
 <212> ППТ
 <213> Штучна Послідовність

10 <220>
 <223> pSYN ФВ059 (ФВ D'D3-Fc з тромбіновим сайтом LVPR в лінкері)
 <400> 197

15 Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
 20 25 30

20 Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly
 35 40 45

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
 25 50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
 65 70 75 80

30 Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu
 85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro
 100 105 110

35 Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys
 115 120 125

40 Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly
 130 135 140

Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly
 145 150 155 160

45 Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln
 165 170 175

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala
 180 185 190

50 Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser
 195 200 205

55 Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln
 210 215 220

Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
 225 230 235 240
 5 Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
 245 250 255
 Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270
 10 Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His
 275 280 285
 Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
 15 290 295 300
 Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
 305 310 315 320
 20 Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
 325 330 335
 Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His
 340 345 350
 25 Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 355 360 365
 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 30 370 375 380
 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 385 390 395 400
 35 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 405 410 415
 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 40 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 435 440 445
 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 45 450 455 460
 Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
 465 470 475 480
 50 Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
 485 490 495
 Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
 500 505 510
 55

Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
 515 520 525
 Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
 5 530 535 540
 Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
 545 550 555 560
 10 Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
 565 570 575
 Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
 15 580 585 590
 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
 595 600 605
 Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
 20 610 615 620
 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
 625 630 635 640
 25 Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
 645 650 655
 Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
 660 665 670
 30 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
 675 680 685
 Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
 35 690 695 700
 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
 705 710 715 720
 40 Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
 725 730 735
 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
 740 745 750
 45 Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 755 760 765
 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 50 770 775 780
 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
 785 790 795 800
 55

Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 5 820 825 830
 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 10 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
 850 855 860
 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 15 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 20 900 905 910
 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
 915 920 925
 25 Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
 930 935 940
 Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 30 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 35 980 985 990
 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 40 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 1010 1015 1020
 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 45 Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
 1040 1045 1050
 Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
 50 1055 1060 1065
 Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
 1070 1075 1080
 55

	Cys Ile	Tyr Asp	Thr Cys	Ser Cys	Glu Ser	Ile Gly	Asp Cys	Ala
	1085		1090		1095			
5	Ala Phe	Cys Asp	Thr Ile	Ala Ala	Tyr Ala	His Val	Cys Ala	Gln
	1100		1105		1110			
	His Gly	Lys Val	Val Thr	Trp Arg	Thr Ala	Thr Leu	Cys Pro	Gln
	1115		1120		1125			
10	Ser Cys	Glu Glu	Arg Asn	Leu Arg	Glu Asn	Gly Tyr	Glu Ala	Glu
	1130		1135		1140			
	Trp Arg	Tyr Asn	Ser Cys	Ala Pro	Ala Cys	Gln Val	Thr Cys	Gln
	1145		1150		1155			
15	His Pro	Glu Pro	Leu Ala	Cys Pro	Val Gln	Cys Val	Glu Gly	Cys
	1160		1165		1170			
	His Ala	His Cys	Pro Pro	Gly Lys	Ile Leu	Asp Glu	Leu Leu	Gln
20	1175		1180		1185			
	Thr Cys	Val Asp	Pro Glu	Asp Cys	Pro Val	Cys Glu	Val Ala	Gly
	1190		1195		1200			
25	Arg Arg	Phe Ala	Ser Gly	Lys Lys	Val Thr	Leu Asn	Pro Ser	Asp
	1205		1210		1215			
	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys His	Cys Asp	Val Val	Asn Leu	Thr
	1220		1225		1230			
30	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro Ile	Ser Gly	Ala Pro	Thr Ser	Glu
	1235		1240		1245			
	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser
35	1250		1255		1260			
	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
	1265		1270		1275			
40	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	1280		1285		1290			
	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr Ser	Thr
	1295		1300		1305			
45	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro
	1310		1315		1320			
	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
50	1325		1330		1335			
	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	1340		1345		1350			

55

	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Pro Ala
	1355		1360		1365			
5	Gly Ser	Pro Thr	Ser Thr	Glu	Glu Gly	Ser Pro	Ala Gly	Ser Pro
	1370		1375		1380			
	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Ala	Ser Ile	Ser Asp	Lys Asn	Thr Gly
	1385		1390		1395			
10	Asp Tyr	Tyr Glu	Asp Ser	Tyr	Glu Asp	Ile Ser	Ala Tyr	Leu Leu
	1400		1405		1410			
	Ser Lys	Asn Asn	Ala Ile	Glu	Pro Arg	Ser Phe	Ser Asp	Lys Thr
15	1415		1420		1425			
	His Thr	Cys Pro	Pro Cys	Pro	Ala Pro	Glu Leu	Leu Gly	Gly Pro
	1430		1435		1440			
	Ser Val	Phe Leu	Phe Pro	Pro	Lys Pro	Lys Asp	Thr Leu	Met Ile
20	1445		1450		1455			
	Ser Arg	Thr Pro	Glu Val	Thr	Cys Val	Val Val	Asp Val	Ser His
	1460		1465		1470			
25	Glu Asp	Pro Glu	Val Lys	Phe	Asn Trp	Tyr Val	Asp Gly	Val Glu
	1475		1480		1485			
	Val His	Asn Ala	Lys Thr	Lys	Pro Arg	Glu Glu	Gln Tyr	Asn Ser
30	1490		1495		1500			
	Thr Tyr	Arg Val	Val Ser	Val	Leu Thr	Val Leu	His Gln	Asp Trp
	1505		1510		1515			
	Leu Asn	Gly Lys	Glu Tyr	Lys	Cys Lys	Val Ser	Asn Lys	Ala Leu
35	1520		1525		1530			
	Pro Ala	Pro Ile	Glu Lys	Thr	Ile Ser	Lys Ala	Lys Gly	Gln Pro
	1535		1540		1545			
40	Arg Glu	Pro Gln	Val Tyr	Thr	Leu Pro	Pro Ser	Arg Asp	Glu Leu
	1550		1555		1560			
	Thr Lys	Asn Gln	Val Ser	Leu	Thr Cys	Leu Val	Lys Gly	Phe Tyr
45	1565		1570		1575			
	Pro Ser	Asp Ile	Ala Val	Glu	Trp Glu	Ser Asn	Gly Gln	Pro Glu
	1580		1585		1590			
	Asn Asn	Tyr Lys	Thr Thr	Pro	Pro Val	Leu Asp	Ser Asp	Gly Ser
50	1595		1600		1605			
	Phe Phe	Leu Tyr	Ser Lys	Leu	Thr Val	Asp Lys	Ser Arg	Trp Gln
	1610		1615		1620			
55								

	Gln Gly	Asn Val Phe Ser Cys	Ser Val Met His Glu	Ala Leu His	
	1625	1630	1635		
	Asn His	Tyr Thr Gln Lys Ser	Leu Ser Leu Ser Pro	Gly Lys	
5	1640	1645	1650		
	<210> 198				
	<211> 4860				
	<212> ДНК				
10	<213> Штучна Послідовність				
	<220>				
	<223> pSYN ФВ062 (ФВ D'D3-Fc без тромбінового сайта в лінкері)				
15	<400> 198				
	atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcattt gccagggacc				60
	ctttgtgcag aaggaactcg cggcagggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt				120
20	gacttcgtca acaccttga tgggagcatg tacagcttgg cgggatactg cagttacctc				180
	ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag				240
	agagtgagcc tcctcgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt				300
25	accgtgacac aggggggacca aagagtctcc atgcctatg cctccaaagg gctgtatcta				360
	gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc				420
30	gatggcagcg gcaacttca agtctgtctg tcagacagat acttcaaca gacctgcggg				480
	ctgtgtggca actttaacat ctttctgaa gatgacttta tgaccaaga agggacctg				540
	acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg				600
35	gaacgggcat ctctccag cagctcatgc aacatctct ctggggaaat gcagaagggc				660
	ctgtgggagc agtccagct tctgaagagc acctcgggtg ttcccgcgtg ccacctctg				720
40	gtggaccccg agcctttgt ggcctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg				780
	ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccga cctgtgccca ggagggaatg				840
	gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggtatggag				900
45	tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg				960
	tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgccctgagg gacagctcct ggatgaaggc				1020
50	ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccggc				1080
	acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttccgaa acagccagtg gatctgcagc				1140
	aatgaagaat gtccagggga gtgcctgtc actggtcaat cccactcaa gagctttgac				1200
55					

aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac 1260
 cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgga cgctgtgtgc 1320
 5 acccgetccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat 1380
 ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc ccctctgaa aggtgacctc 1440
 cgcatccagc atacagtgc ggcctccgtg cgcctcagct acggggagga cctgcagatg 1500
 10 gactgggatg gccgcgggag gctgtgtgtg aagctgtccc ccgtctatgc cgggaagacc 1560
 tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttcttac ccctctggg 1620
 15 ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag 1680
 gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc 1740
 gaggaggcgt gcgcggctct gacgtcccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc 1800
 20 ccgtgccct acctgcggaa ctgccgtac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag 1860
 tgctgtgctg gcgcctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc 1920
 25 gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag 1980
 tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctctt acccgatga ggaatgcaat 2040
 gaggcctgcc tggagggtg cttctgccc ccagggtct acatggatga gaggggggac 2100
 30 tgcgtgccc aggccagtg ccctgttac tatgacgtg agatctcca gccagaagac 2160
 atcttctcag accatcacac catgtgtac tgtgaggatg gttcatgca ctgtaccatg 2220
 35 agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtccct gtctcatgc 2280
 agcaaaagga gcctatcctg tcggccccc atggtcaagc tgggtgtgct cgctgacaac 2340
 ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcag 2400
 40 agcatgggct gtgtcttgg ctgccttgc ccccgggca tggccggca tgagaacaga 2460
 tgtgtggccc tggaaagggt tcctgtctc catcaggga aggagtatgc ccctggagaa 2520
 45 acagtgaaga ttggctgaa cacttgtgtc tgtcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac 2580
 catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac gccatggccc actacctcac cttcgacggg 2640
 ctcaataacc tgttccccg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcggcagt 2700
 50 aacctggga ctttcggat ctagtgggg aataaggat gcagccacc ctcagtga 2760
 tgcaagaaac gggtcacat cctgttgag ggaggagaga ttgagctgt tgacggggag 2820
 55 gtgaatgtga agaggccat gaaggatgag actcacttg aggtggtgga gtctggccgg 2880

5 tacatcattc tgctgctggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca cctgagcatc 2940
 tccgtggtcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat 3000
 ggcattccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac 3060
 ttgggaact cctggaaagt gagctcgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac 3120
 10 tcatccccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttctctctgt 3180
 agaatcctta ccagtgcagt ctccaggac tgcaacaagc tgggtgacct cgagccatat 3240
 ctggatgtct gcatttacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc 3300
 15 tgcgacacca ttgtgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg 3360
 aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat 3420
 20 gaggtgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg tcagaccct 3480
 gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggtgcc atgccactg ccctccaggg 3540
 aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag 3600
 25 gtggctggcc ggcgttttgc ctccaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag 3660
 cactgccaga ttgcccactg tgatgtgtc aacctcacct gtgaagcctg ccaggagccg 3720
 30 atatcgggcg cgccaacatc agagagcgcc acccctgaaa gtgtcccgg gagcgagcca 3780
 gccacatctg ggtcggaaac gccaggcaca agtgagtctg caactcccga gtccggacct 3840
 ggctccgagc ctgccactag cggctccgag actccgggaa ctccgagag cgctacacca 3900
 35 gaaagcggac ccggaaccag taccgaacct agcgagggct ctgctccggg cagcccagcc 3960
 ggctctccta catccacgga ggagggcact tccgaatccg ccaccccga gtcagggcca 4020
 40 ggatctgaac ccgtacctc aggcagtgtg acgccaggaa cgagcgagtc cgctacaccg 4080
 gagagtgggc caggagagccc tgctggatct cctacgtcca ctgaggaagg gtcaccagcg 4140
 ggctcgccca ccagcactga agaaggtgcc tcgagcgaca aaactcacac atgccaccg 4200
 45 tgcccagctc cagaactctt gggcggaccg tcagtcttcc tcttccccc aaaaccaag 4260
 gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac 4320
 50 gaagaccctg aggtcaagtt caactgttac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 4380
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 4440
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 4500
 55

ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agcccccgaga accacaggtg 4560

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 4620

5 gtcaaaggct tctatccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 4680

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgttg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 4740

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 4800

10 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 4860

<210> 199

<211> 1619

15 <212> ПРТ

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> pSYN ФВ062 (ФВ D'D3-Fc без тромбінового сайта в лінкері)

20 <400> 199

Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile

1 5 10 15

25 Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr

20 25 30

Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly

30 35 40 45

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly

50 55 60

35 Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys

65 70 75 80

Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu

85 90 95

40 Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro

100 105 110

Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys

45 115 120 125

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly

130 135 140

50 Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly

145 150 155 160

Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln

165 170 175

55

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala
 180 185 190
 5 Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser
 195 200 205
 Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln
 210 215 220
 10 Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
 225 230 235 240
 Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
 245 250 255
 15 Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270
 Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His
 20 275 280 285
 Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
 290 295 300
 25 Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
 325 330 335
 30 Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His
 340 345 350
 Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 35 355 360 365
 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 40 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg
 405 410 415
 45 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430
 Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
 50 435 440 445
 Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
 450 455 460
 55

Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
465 470 475 480

Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
5 485 490 495

Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
500 505 510

10 Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
515 520 525

Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
15 530 535 540

Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
545 550 555 560

Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
20 565 570 575

Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
580 585 590

25 Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
595 600 605

Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
610 615 620

30 Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
625 630 635 640

Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
35 645 650 655

Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
660 665 670

40 Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
675 680 685

Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
690 695 700

45 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
705 710 715 720

Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
50 725 730 735

His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
740 745 750

55

Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 755 760 765
 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 5 770 775 780
 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
 785 790 795 800
 10 Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 820 825 830
 15 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
 20 850 855 860
 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 25 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 900 905 910
 30 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
 915 920 925
 Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
 35 930 935 940
 Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
 945 950 955 960
 40 Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
 965 970 975
 His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
 980 985 990
 45 Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
 995 1000 1005
 Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
 50 1010 1015 1020
 Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
 1025 1030 1035
 55

	Leu Asp	Ser Ser	Pro Ala	Thr Cys	His Asn	Asn Ile	Met Lys	Gln
	1040		1045		1050			
5	Thr Met	Val Asp	Ser Ser	Cys Arg	Ile Leu	Thr Ser	Asp Val	Phe
	1055		1060		1065			
	Gln Asp	Cys Asn	Lys Leu	Val Asp	Pro Glu	Pro Tyr	Leu Asp	Val
	1070		1075		1080			
10	Cys Ile	Tyr Asp	Thr Cys	Ser Cys	Glu Ser	Ile Gly	Asp Cys	Ala
	1085		1090		1095			
	Ala Phe	Cys Asp	Thr Ile	Ala Ala	Tyr Ala	His Val	Cys Ala	Gln
15	1100		1105		1110			
	His Gly	Lys Val	Val Thr	Trp Arg	Thr Ala	Thr Leu	Cys Pro	Gln
	1115		1120		1125			
20	Ser Cys	Glu Glu	Arg Asn	Leu Arg	Glu Asn	Gly Tyr	Glu Ala	Glu
	1130		1135		1140			
	Trp Arg	Tyr Asn	Ser Cys	Ala Pro	Ala Cys	Gln Val	Thr Cys	Gln
	1145		1150		1155			
25	His Pro	Glu Pro	Leu Ala	Cys Pro	Val Gln	Cys Val	Glu Gly	Cys
	1160		1165		1170			
	His Ala	His Cys	Pro Pro	Gly Lys	Ile Leu	Asp Glu	Leu Leu	Gln
30	1175		1180		1185			
	Thr Cys	Val Asp	Pro Glu	Asp Cys	Pro Val	Cys Glu	Val Ala	Gly
	1190		1195		1200			
35	Arg Arg	Phe Ala	Ser Gly	Lys Lys	Val Thr	Leu Asn	Pro Ser	Asp
	1205		1210		1215			
	Pro Glu	His Cys	Gln Ile	Cys His	Cys Asp	Val Val	Asn Leu	Thr
	1220		1225		1230			
40	Cys Glu	Ala Cys	Gln Glu	Pro Ile	Ser Gly	Ala Pro	Thr Ser	Glu
	1235		1240		1245			
	Ser Ala	Thr Pro	Glu Ser	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser
45	1250		1255		1260			
	Gly Ser	Glu Thr	Pro Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
	1265		1270		1275			
50	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	1280		1285		1290			
	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Thr Ser	Thr
	1295		1300		1305			
55								

	Glu Pro	Ser Glu	Gly Ser	Ala Pro	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro
	1310		1315		1320			
5	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser
	1325		1330		1335			
	Gly Pro	Gly Ser	Glu Pro	Ala Thr	Ser Gly	Ser Glu	Thr Pro	Gly
	1340		1345		1350			
10	Thr Ser	Glu Ser	Ala Thr	Pro Glu	Ser Gly	Pro Gly	Ser Pro	Ala
	1355		1360		1365			
	Gly Ser	Pro Thr	Ser Thr	Glu Glu	Gly Ser	Pro Ala	Gly Ser	Pro
15	1370		1375		1380			
	Thr Ser	Thr Glu	Glu Gly	Ala Ser	Ser Asp	Lys Thr	His Thr	Cys
	1385		1390		1395			
20	Pro Pro	Cys Pro	Ala Pro	Glu Leu	Leu Gly	Gly Pro	Ser Val	Phe
	1400		1405		1410			
	Leu Phe	Pro Pro	Lys Pro	Lys Asp	Thr Leu	Met Ile	Ser Arg	Thr
	1415		1420		1425			
25	Pro Glu	Val Thr	Cys Val	Val Val	Val Asp	Val Ser	His Glu	Asp Pro
	1430		1435		1440			
	Glu Val	Lys Phe	Asn Trp	Tyr Val	Asp Gly	Val Glu	Val His	Asn
30	1445		1450		1455			
	Ala Lys	Thr Lys	Pro Arg	Glu Glu	Gln Tyr	Asn Ser	Thr Tyr	Arg
	1460		1465		1470			
35	Val Val	Ser Val	Leu Thr	Val Leu	His Gln	Asp Trp	Leu Asn	Gly
	1475		1480		1485			
	Lys Glu	Tyr Lys	Cys Lys	Val Ser	Asn Lys	Ala Leu	Pro Ala	Pro
	1490		1495		1500			
40	Ile Glu	Lys Thr	Ile Ser	Lys Ala	Lys Gly	Gln Pro	Arg Glu	Pro
	1505		1510		1515			
	Gln Val	Tyr Thr	Leu Pro	Pro Ser	Arg Asp	Glu Leu	Thr Lys	Asn
45	1520		1525		1530			
	Gln Val	Ser Leu	Thr Cys	Leu Val	Lys Gly	Phe Tyr	Pro Ser	Asp
	1535		1540		1545			
50	Ile Ala	Val Glu	Trp Glu	Ser Asn	Gly Gln	Pro Glu	Asn Asn	Tyr
	1550		1555		1560			
	Lys Thr	Thr Pro	Pro Val	Leu Asp	Ser Asp	Gly Ser	Phe Phe	Leu
	1565		1570		1575			
55								

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
1580 1585 1590

5 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
1595 1600 1605

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1610 1615

10 <210> 200
<211> 4
<212> ПРТ
<213> Штучна Послідовність

15 <220>
<223> Лінкер, що Розщеплюється

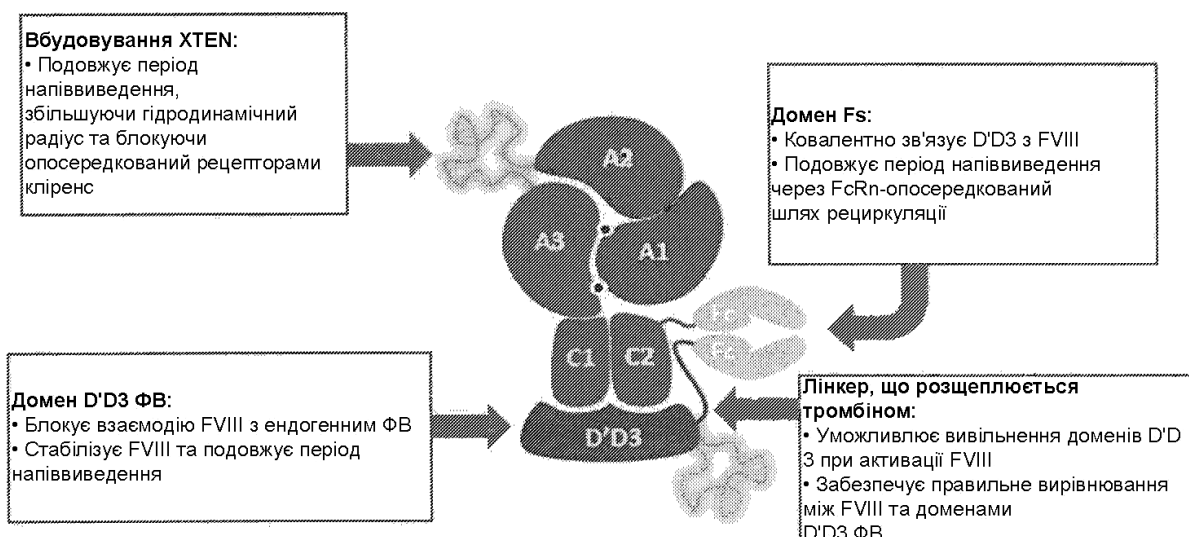
<400> 200

20 Ile Glu Pro Arg
1

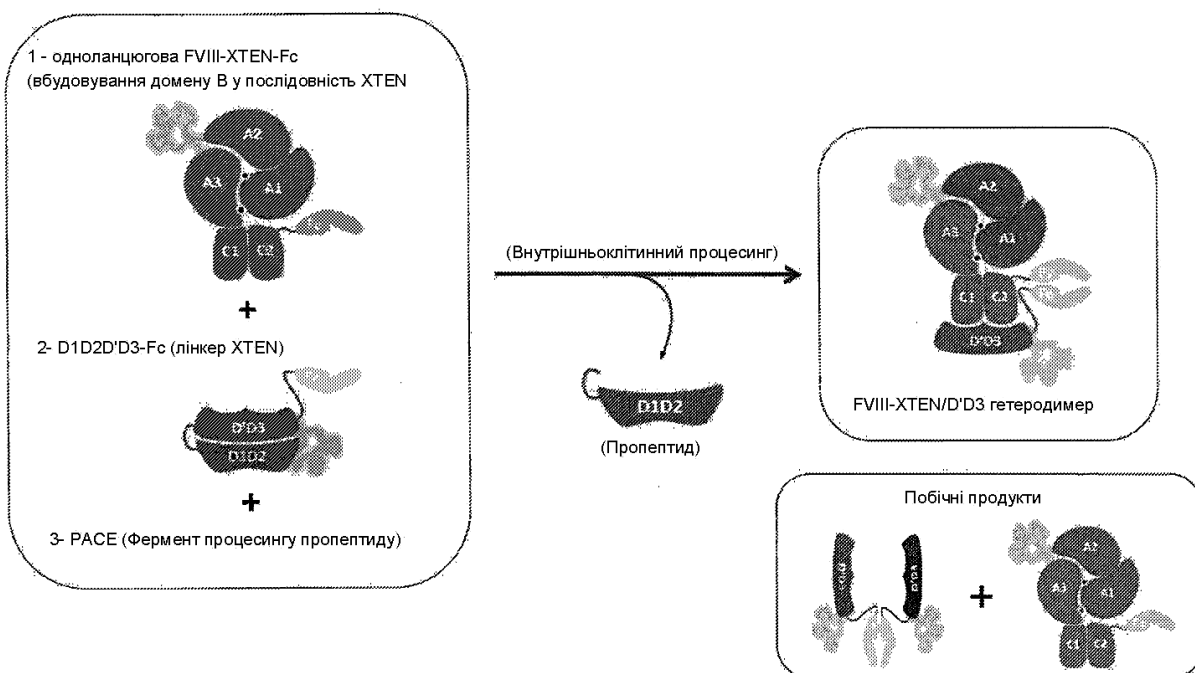
25 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Химерний білок, що містить перший поліпептидний ланцюг і другий поліпептидний ланцюг, причому перший поліпептидний ланцюг містить:
 - (i) білок фактора VIII-FVIII,
 - 30 (ii) першу константну область імуноглобуліну - Ig, або її частину, та
 - (iii) першу послідовність XTEN, вбудовану в білок FVIII, причому перша послідовність XTEN розташована безпосередньо нижче амінокислоти, що відповідає амінокислоті 745 у зрілому білку FVIII - SEQ ID NO: 65, і причому перша послідовність XTEN містить амінокислотну послідовність, зазначену як SEQ ID
 - 35 NO: 8, і причому другий поліпептидний ланцюг містить:
 - (iv) білок-фактор фон Віллебранда - ФВ, який містить домен D' та домен D3 ФВ,
 - (v) другу константну область Ig або її частину,
 - (vi) другу послідовність XTEN, що зв'язує білок ФВ, та другу константну область Ig, та
 - 40 (vii) лінкер, що розщеплюється тромбіном, причому лінкер, що розщеплюється тромбіном, зв'язує другу послідовність XTEN із другою константною областю Ig і містить амінокислоту, що зазначена як SEQ ID NO: 88, причому перший поліпептидний ланцюг зв'язаний з другим поліпептидним ланцюгом за допомогою ковалентного зв'язку між першою константною областю Ig та другою константною
 - 45 областю Ig, і причому білок ФВ містить амінокислоту, відмінну від цистеїну, яка заміщає залишок, відповідний залишку 1099, залишку 1142 або обома залишками 1099 та 1142 послідовності SEQ ID NO: 21.
2. Химерний білок за п. 1, який **відрізняється** тим, що перша константна область Ig або її частина містить перший фрагмент Fc, та друга константна область Ig або її частина містить
- 50 другий фрагмент Fc.
3. Химерний білок за п. 2, який **відрізняється** тим, що ковалентний зв'язок між першим фрагментом Fc і другим фрагментом Fc являє собою дисульфідний зв'язок.
4. Химерний білок за п. 2, що включає формулу:
FVIII(X1)-F1:F2-L2-X2-L1-V,
55 де V являє собою білок ФВ,
X1 являє собою першу послідовність XTEN,
X2 являє собою другу послідовність XTEN,
FVIII(X1) являє собою білок FVIII з першою послідовністю XTEN, вбудованою в білок FVIII,

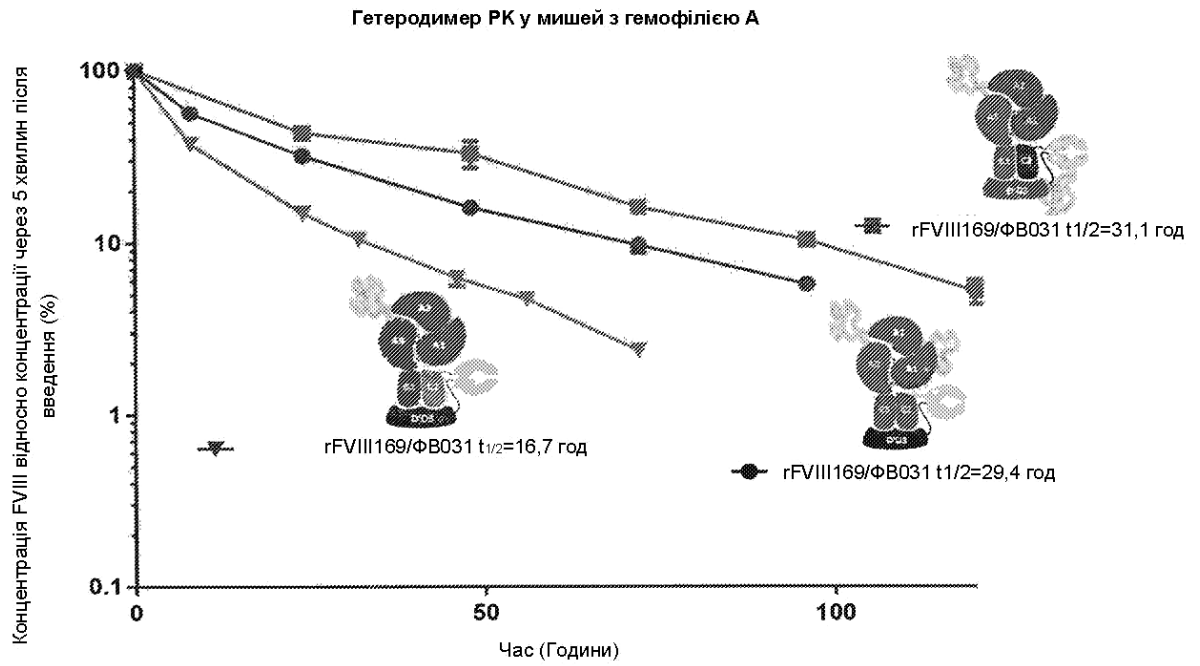
- F1 являє собою перший фрагмент Fc,
 F2 являє собою другий фрагмент Fc,
 L1 являє собою необов'язковий лінкер,
 L2 являє собою лінкер, що розщеплюється тромбіном,
 5 (-) являє собою пептидний зв'язок, і
 (:) являє собою дисульфідний зв'язок між першим фрагментом Fc і другим фрагментом Fc.
 5. Химерний білок за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що білок FVIII містить домен В або його частину.
 6. Химерний білок за п. 5, який **відрізняється** тим, що білок FVIII містить делецію амінокислот,
 10 що відповідають амінокислотам 746-1648 зрілого білка FVIII - SEQ ID NO: 65.
 7. Химерний білок за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що білок ФВ містить амінокислотну послідовність щонайменше на 90 % ідентичну амінокислотам 764-1240 послідовності SEQ ID NO: 21.
 8. Химерний білок за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що домен D' містить амінокислоти 746-866 SEQ ID NO: 21.
 15 9. Химерний білок за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що домен D3 містить амінокислоти 867-1240 SEQ ID NO: 21.
 10. Химерний білок за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що білок ФВ додатково містить домен D1, домен D2 або як домен D1, так і домен D2 ФВ.
 20 11. Химерний білок за п. 10, який **відрізняється** тим, що домени D1 і D2 білка ФВ містять амінокислоту, яка щонайменше на 95 % ідентична амінокислотним залишкам 23-763 SEQ ID NO: 21.
 12. Полінуклеотид або набір полінуклеотидів, що кодує химерний білок за будь-яким із пп. 1-11.
 13. Вектор або набір векторів, що містить полінуклеотид або набір полінуклеотидів за п. 12 і
 25 один або більше промоторів, що функціонально зв'язані з полінуклеотидом або набором полінуклеотидів.
 14. Клітина-хазяїн, що містить полінуклеотид або набір полінуклеотидів за п. 12 або вектор або набір векторів за п. 13.
 15. Фармацевтична композиція, що містить химерний білок за будь-яким із пп. 1-11 і
 30 фармацевтично прийнятний носій.
 16. Спосіб лікування геморагічного захворювання або стану у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту химерного білка за будь-яким із пп. 1-11 або фармацевтичної композиції за п. 15.
 17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що геморагічне захворювання або стан вибрано з
 35 групи, що складається з кровотечі, спричиненої порушенням згортання крові, гемартрозу, м'язової кровотечі, кровотечі порожнини рота, крововиливу, м'язового крововиливу, крововиливу порожнини рота, травми, травми голови, шлунково-кишкової кровотечі, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньочеревного крововиливу, внутрішньогрудного крововиливу, перелому кісток, кровотечі центральної нервової системи, кровотечі в
 40 заглотковому просторі, кровотечі в заочеревинному просторі та кровотечі в піхву клубово-поперекового м'яза.
 18. Спосіб за п. 16 або 17, який **відрізняється** тим, що геморагічне захворювання або стан являє собою гемофілію А.
 19. Спосіб за будь-яким із пп. 16-18, який **відрізняється** тим, що лікування є профілактичним
 45 або "на вимогу".
 20. Спосіб за будь-яким із пп. 16-19, який **відрізняється** тим, що химерний білок за будь-яким із пп. 1-11 вводять шляхом, вибраним із групи, що складається з місцевого застосування, внутрішньоочного введення, парентерального введення, інтратекального введення, субдурального введення та перорального прийому.
 50 21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що парентеральне введення вибрано з групи, що складається з внутрішньовенного введення, підшкірного введення, внутрішньом'язового введення та внутрішньошкірного введення.
 22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що парентеральне введення являє собою внутрішньовенне введення.
 55 23. Спосіб виробництва химерного білка, що включає трансфекцію однієї або більше клітин-господарів полінуклеотидом за п. 12 або вектором за п. 14 та експресію химерного білка в клітині-хазяїні.
 24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що додатково включає виділення химерного білка.



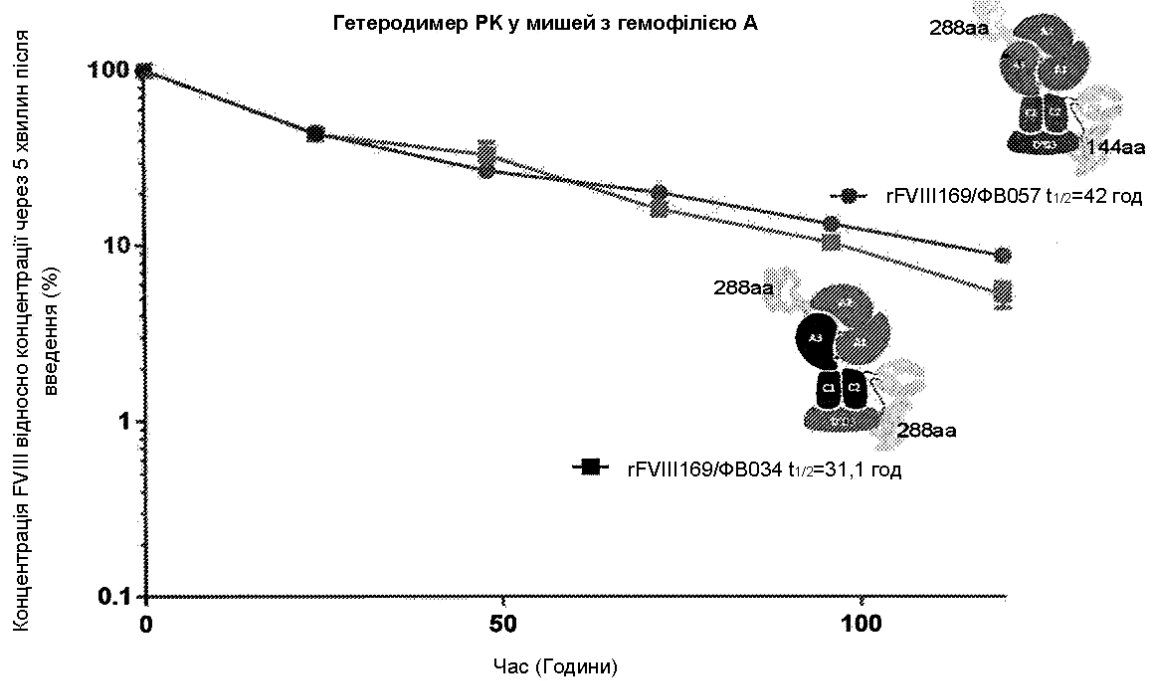
Фіг. 1



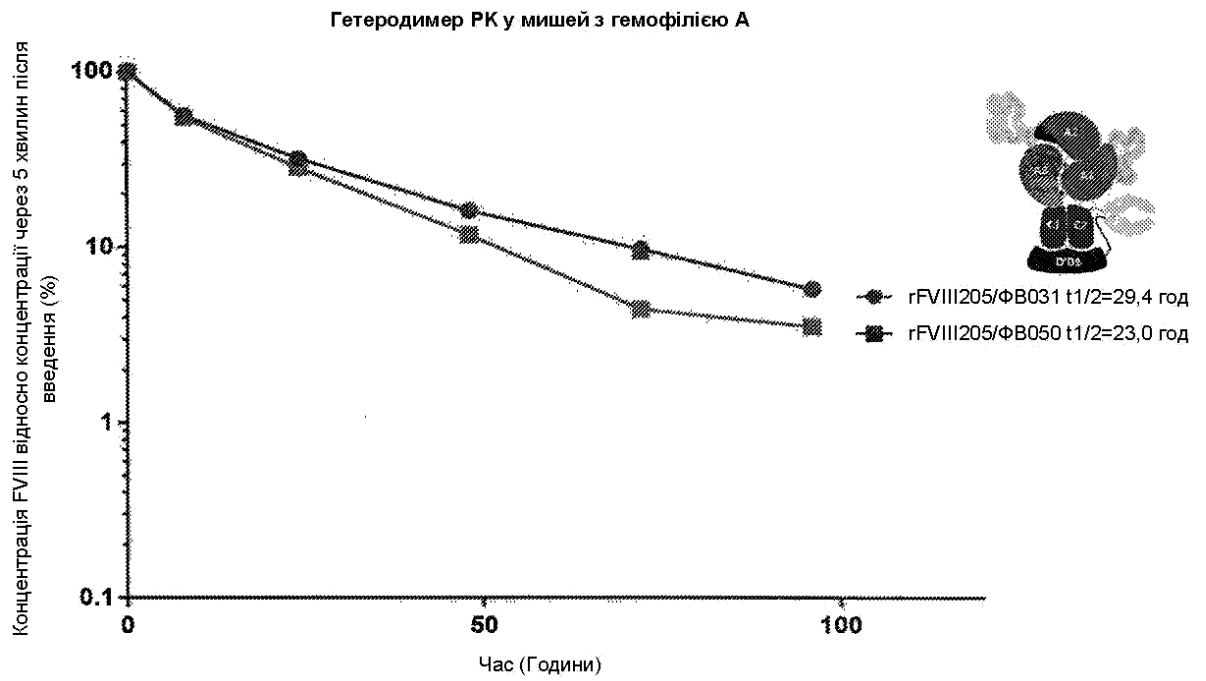
Фіг. 2



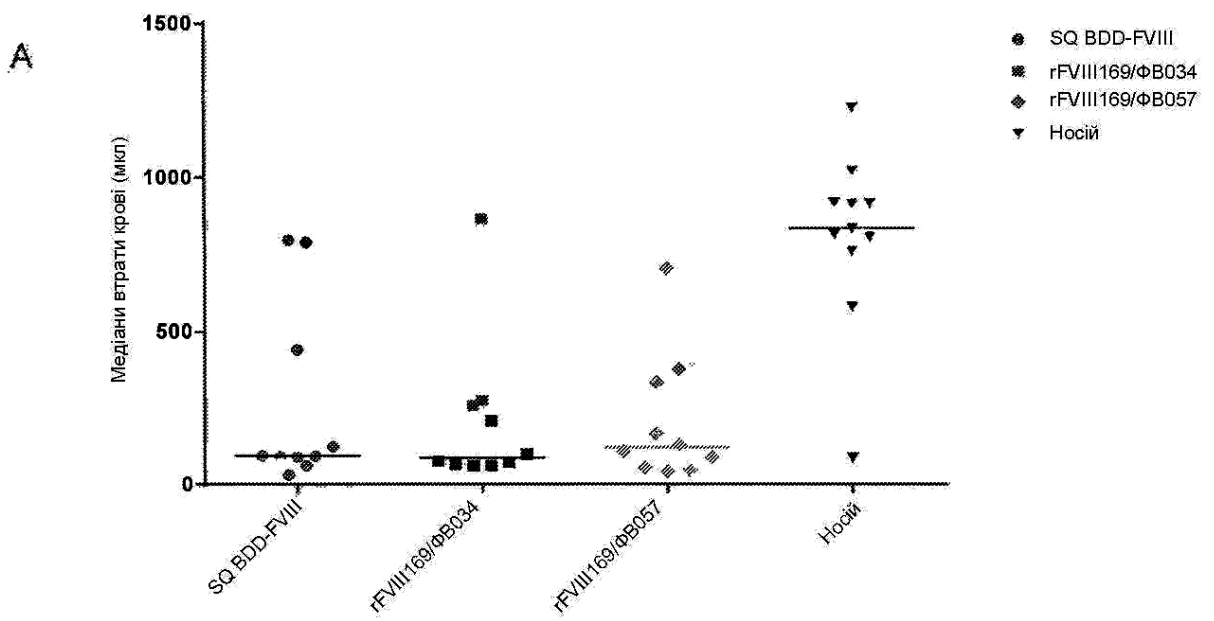
Фіг. 3



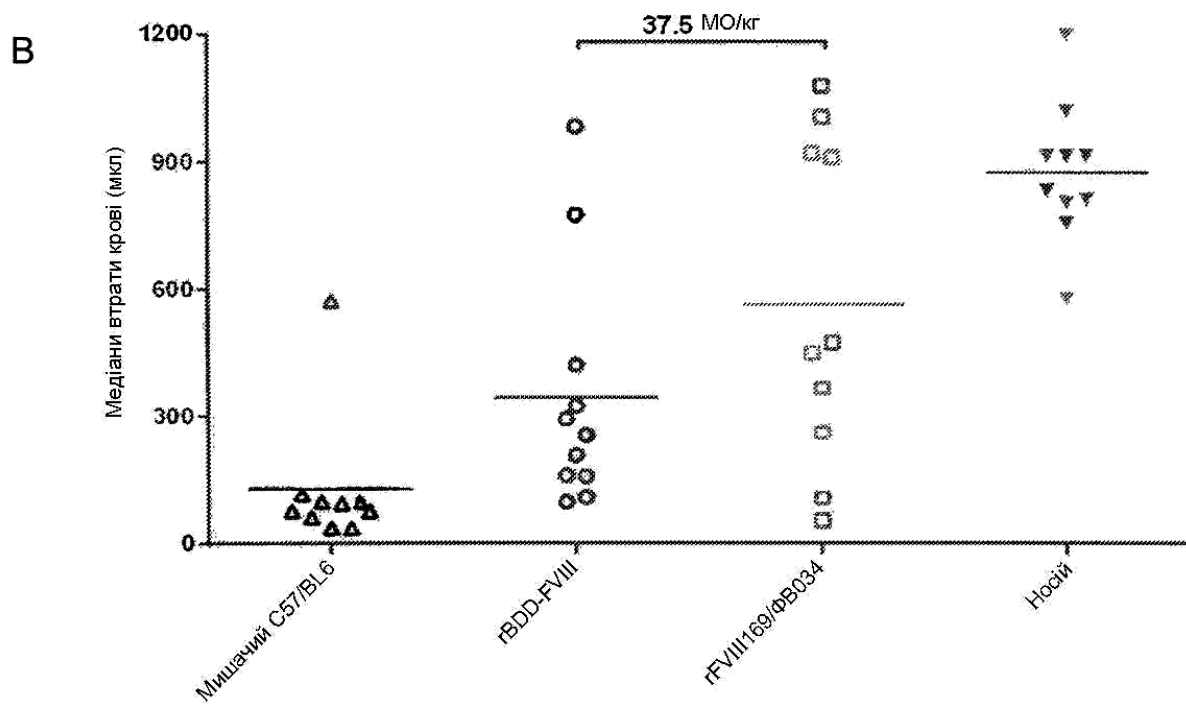
Фіг. 4



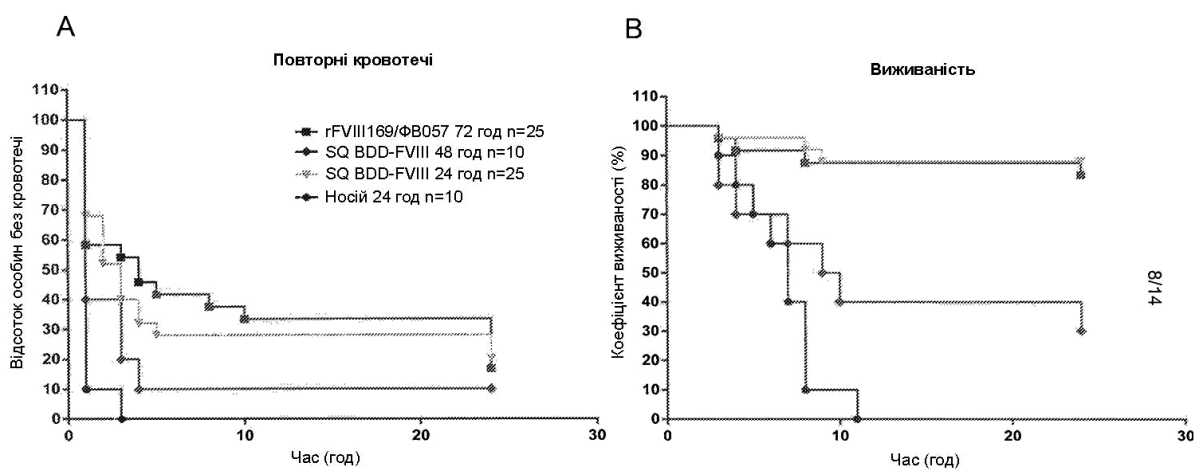
Фіг. 5



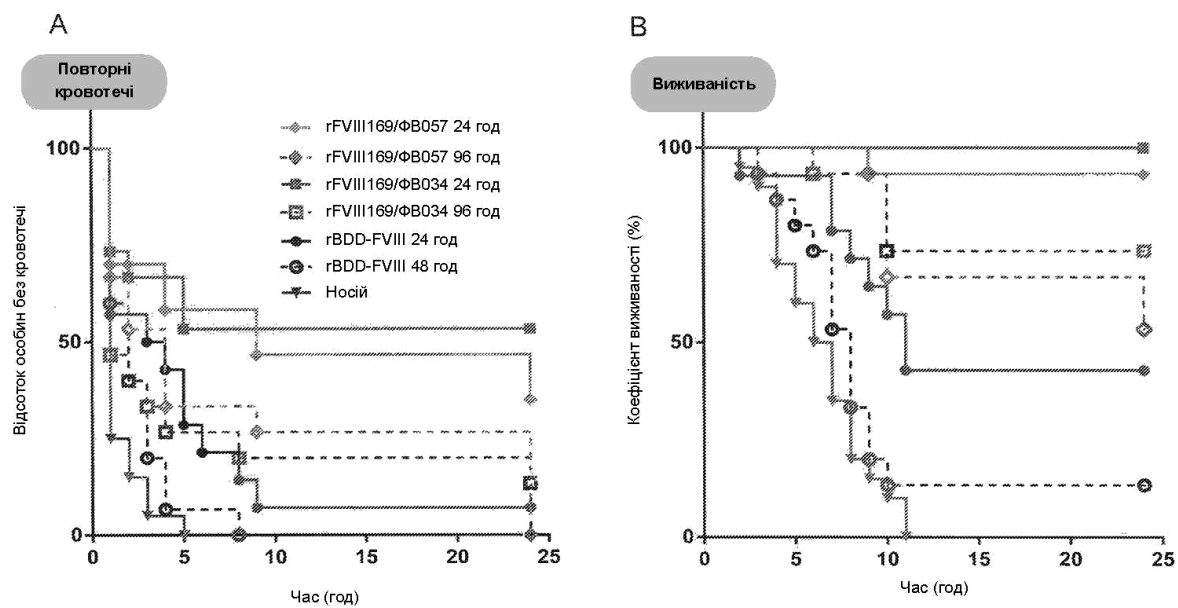
Фіг. 6



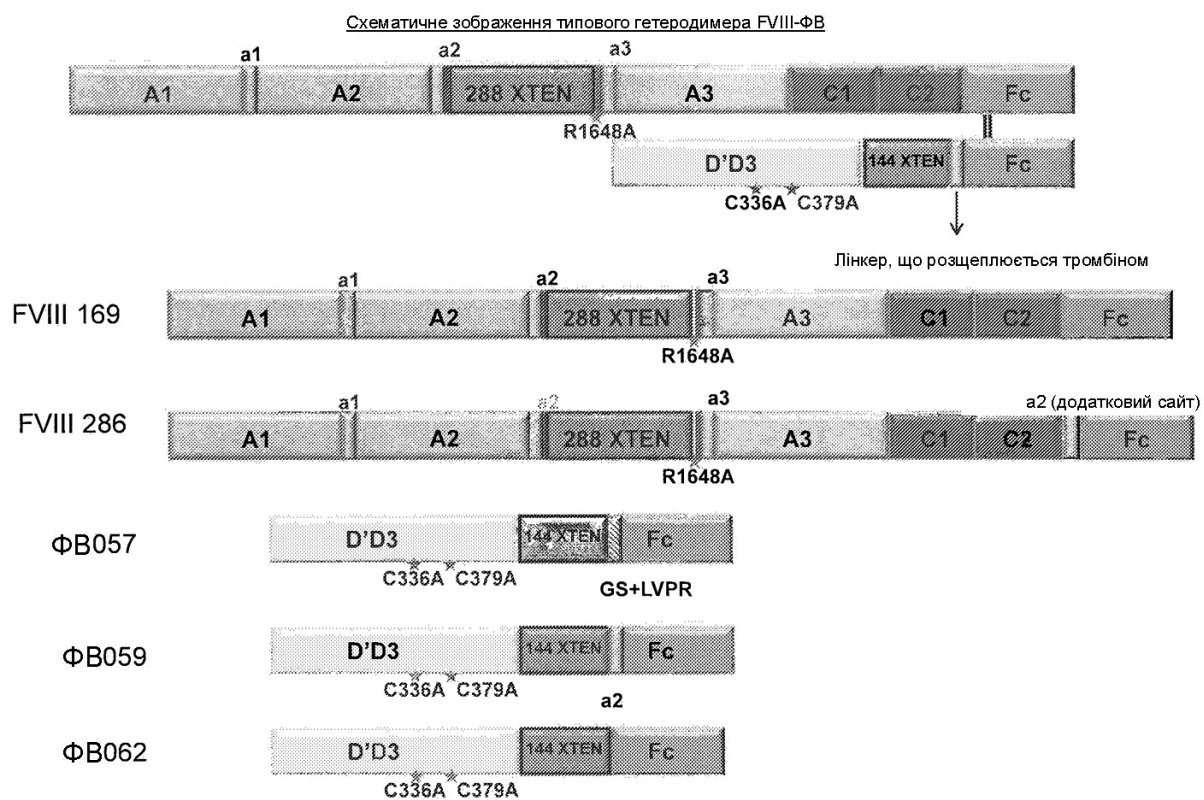
Фіг. 6



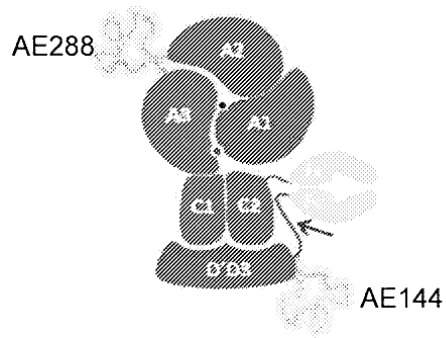
Фіг. 7



Фіг. 8



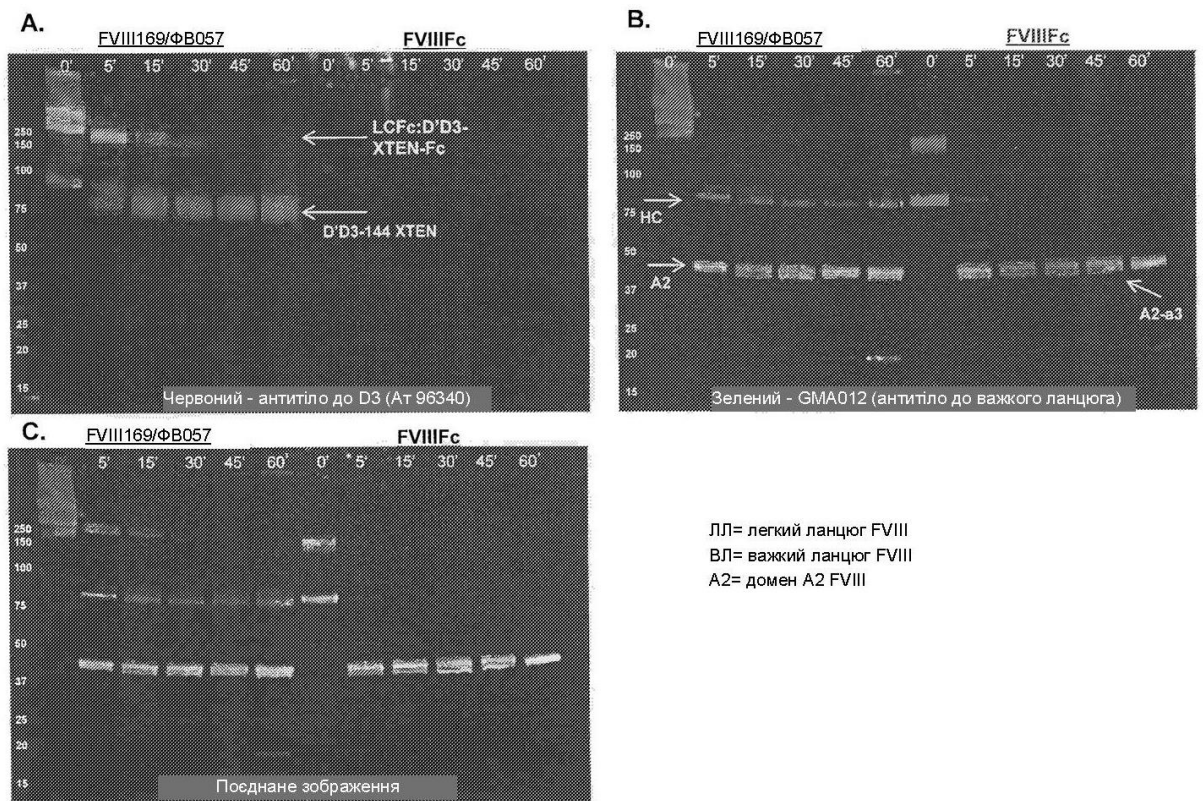
Фіг. 9



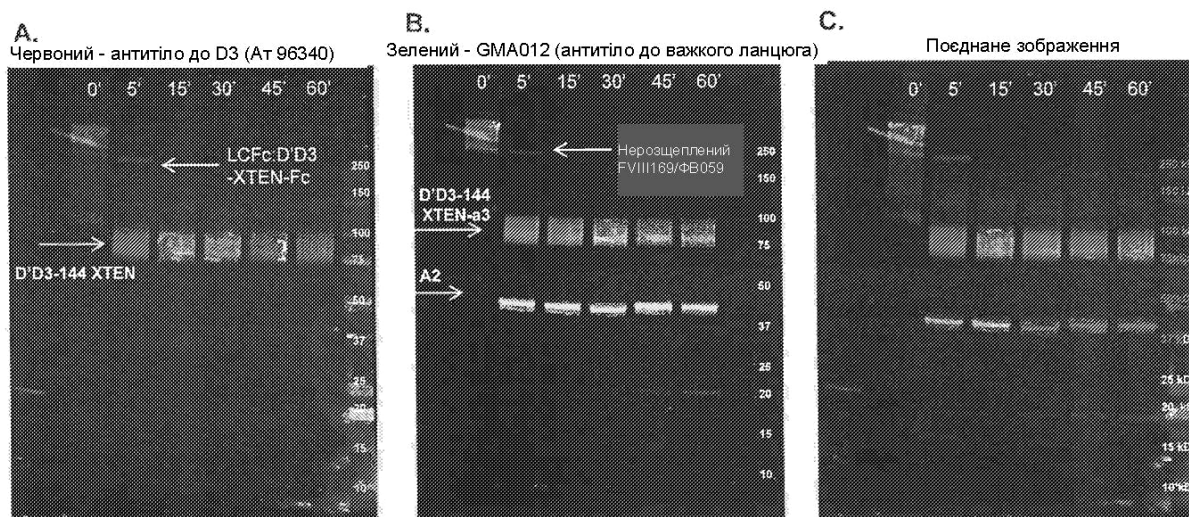
FVIII169/ФВ057 - сайт LVPR у лінкері
 FVIII169/ФВ059 - а2 сайт у лінкері
 FVIII169/ФВ059а - вкорочений сайт а2 у лінкері
 FVIII169/ФВ073 - фрагмент а2 у лінкері

кДа комплекс

Фіг. 10

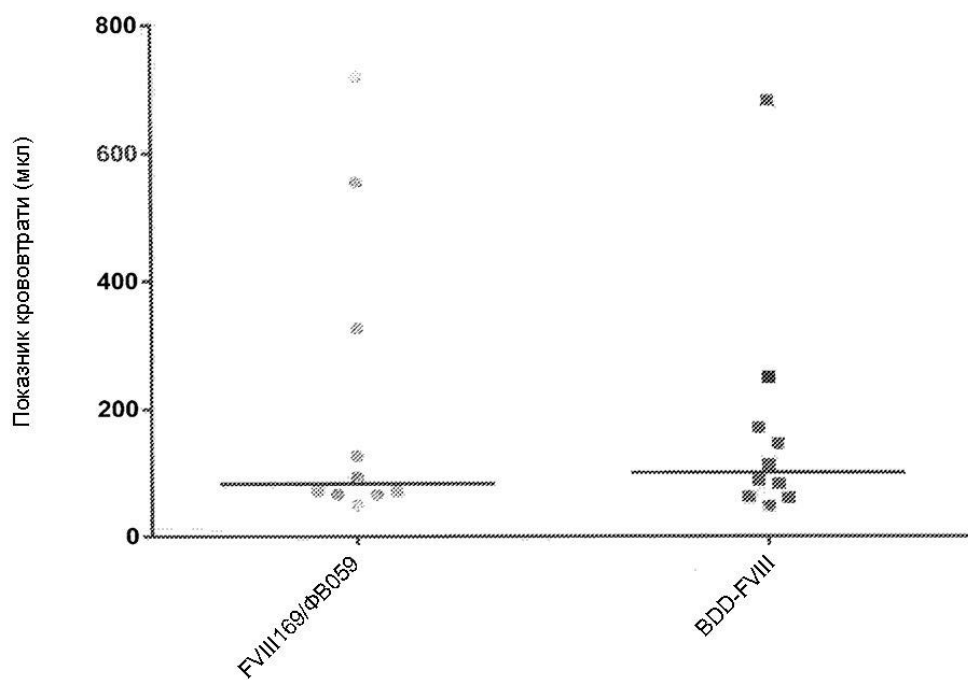


Фіг. 11



Фіг. 12

Миттєва ефективність FVIII169/ФВ059 у мишей з гемофілією А при 75 МО/кг



Фіг. 13

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601