

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 038288

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.08.05

(21) Номер заявки  
201891137

(22) Дата подачи заявки  
2016.11.11

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

---

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

---

(31) 62/255,317

(32) 2015.11.13

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2016/061684

(87) WO 2017/083762 2017.05.18

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

(56) US-A1-2015071883

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

WO-A2-2013151666

US-A1-2013017997

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

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

---

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

---

B1

038288

038288

B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

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

### Список последовательностей

В данном приложении содержится список последовательностей, который представлен в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в данное описание посредством ссылки. Указанная копия в формате ASCII, созданная 9 ноября 2016 г. имеет имя 008073\_5107\_WO\_Sequence\_Listing.txt и имеет размер 353,479 байт.

### Уровень техники

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Краткое описание сущности изобретения**

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте реализации описанных выше полинуклеотидов первая нуклеотидная последова-









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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В другом аспекте данное описание предлагает полипептид фактора VIII, содержащий легкую цепь, тяжелую цепь и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-HCAAm123. Легкая цепь полипептида фактора VIII имеет последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности CS01-LCAAm123. Полипептидный линкер полипептида фактора VIII содержит фуриновый сайт расщепления. Полипептид фактора VIII содержит i) аминокислотные замены I105V, A127S, G151K, M166T и L171P, ii) аминокислотные делеции AIEPR755-759 в сравнении с FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19), iii) аминокислотную вставку TTYVNRSL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Краткое описание графических материалов**

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

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

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

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

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

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

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

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

На фиг. 8А и 8В изображена нуклеотидная последовательность CS01ml с измененными кодонами (SEQ ID NO: 49), кодирующая вариант фактора VIII с аминокислотной заменой F328S в соответствии с некоторыми вариантами реализации ("CS01ml-FL-NA").

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Подробное описание сущности изобретения

##### I. Введение.

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



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

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

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

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

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

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

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

## II. Определения.

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

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

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

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

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

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

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

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

Белки фактора VIII также содержат полипептиды, содержащие посттрансляционные модификации.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах реализации изобретения увеличение производства вируса относится к по

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют конструкции мутантного фактора VIII в данном документе, могут быть идентичны кодирующей последовательности, представленной в данном документе, или могут быть другой кодирующей последовательностью, причем эта последовательность в результате избыточности или вырожденности генетического кода кодирует те же самые полипептиды, что и кодирующие последовательности, представленные в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что каждый кодон в нуклеиновой кислоте (за исключением AUG, который обычно является единственным кодоном для метионина и TGG, который обычно является единственным кодоном для триптофана) может быть модифицирован, чтобы получить функционально идентичную молекулу.

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### III. Варианты фактора VIII с измененными кодонами.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### А. Аминокислотные замены фактора VIII.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответственно, в данное описание включены полипептиды, которые содержат мутацию m1, включая CS01-FL-AA<sub>m1</sub>, CS01-HC-AA<sub>m1</sub>, CS04-FL-AA<sub>m1</sub>, CS04-HC-AA<sub>m1</sub>, CS23-FL-AA<sub>m1</sub>, CS23-HC-AA<sub>m1</sub>, CS40-FL-AA<sub>m1</sub> и CS40-HC-AA<sub>m1</sub> (все они кодируют одни и те же соответствующие последовательности белка).

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m1, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m1, такие как CS01-FL-NA<sub>m1</sub>, CS01-HC-NA<sub>m1</sub>, CS04-FL-NA<sub>m1</sub>, CS04-HC-NA<sub>m1</sub>, CS23-FL-NA<sub>m1</sub>, CS23-HC-NA<sub>m1</sub>, CS40-FL-NA<sub>m1</sub> и CS40-HC-NA<sub>m1</sub>.

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

Кроме того, в данное описание включены не только полипептидные последовательности, которые содержат мутацию m2, но также и полинуклеотидные последовательности с измененными кодонами, которые кодируют белки с мутацией m2, такие как CS01-FL-NA<sub>m2</sub>, CS01-HC-NA<sub>m2</sub>, CS04-FL-NA<sub>m2</sub>, CS04-HC-NA<sub>m2</sub>, CS23-FL-NA<sub>m2</sub>, CS23-HC-NA<sub>m2</sub>, CS40-FL-NA<sub>m2</sub> и CS40-HC-NA<sub>m2</sub>.

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

Варианты m3 находятся в соединении между тяжелой цепью и доменом В и, следовательно, данное описание включает полипептиды, которые содержат мутацию m3, включая CS01-FL-AA<sub>m3</sub>,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В. Линкер, замещающий В-домен фактора VIII.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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





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

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

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

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

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



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

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

CS01 полинуклеотиды с измененными кодонами.

В одном варианте реализации изобретения полинуклеотиды с измененными кодонами, представленные в данном документе, содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант полипептида фактора VIII, с линкером, который расщепляется *in vivo*. Полипептид фактора VIII содержит легкую цепь фактора VIII, тяжелую цепь фактора VIII и полипептидный линкер, соединяющий С-конец тяжелой цепи с N-концом легкой цепи. Тяжелая цепь полипептида фактора VIII кодируется первой нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24), которая представляет собой часть CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13), кодирующей тяжелую цепь фактора VIII. Легкая цепь полипептида фактора VIII кодируется второй нуклеотидной последовательностью с высокой идентичностью последовательности с CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25), которая представляет собой часть CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13) кодирующей легкую цепь фактора VIII. Полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления, который позволяет созреть *in vivo* (например, после экспрессии *in vivo* или введения полипептида-предшественника).

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

В некоторых вариантах реализации изобретения полипептидный линкер конструкции фактора VIII кодируется третьей нуклеотидной последовательностью, имеющей высокую идентичность последовательности с BDLO04 (SEQ ID NO: 6), которая кодирует 14-аминокислотный линкер, соответствующий аминокислотам 760-773 CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность с BDLO04 (SEQ ID NO: 6). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 96% идентичность с BDLO04 (SEQ ID NO: 6). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 97% идентичность с BDLO04 (SEQ ID NO: 6). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 98% идентичность с BDLO04 (SEQ ID NO: 6). В некоторых вариантах реализации изобретения третья нуклеотидная последовательность идентична BDLO04 (SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотид с измененными кодонами имеет нуклеотидную последовательность с высокой идентичностью последовательности с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 96% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 97% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 98% идентичность с CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная

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

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

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

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

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

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

CS23 полинуклеотиды с измененными кодонами.

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

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

В некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотид с измененными кодонами имеет нуклеотидную последовательность с высокой идентичностью последовательности с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 95% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 96% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 97% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 98% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,5% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 99,9% идентичность с CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность идентична CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20).

В некоторых вариантах реализации изобретения вариант фактора VIII, кодируемый полинуклеотидом CS23, имеющий высокую гомологию последовательности с CS23-FL-AA (например, по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичность) содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из m1, m2, m3, m4 и m5.

- 41 -

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

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

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

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

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

CS04 одноцепочечные полинуклеотиды с измененными кодонами.

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

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

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







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

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

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

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

CS01 одноцепочечные полинуклеотиды с измененными кодонами.

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

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

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



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

CS23 одноцепочечные полинуклеотиды с измененными кодонами.

В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 95% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 96% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 97% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 98% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99,5% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере 99,9% идентичность последовательности с CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения первая и вторая нуклеотидные последовательности идентичны CS23-HC-NA и CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 22 и 23) соответственно.

- 46 -



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

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

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

#### Е. Экспрессирующие векторы фактора VIII.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### IV. Примеры.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Наконец, помимо оптимизации использования кодонов в кодирующей последовательности, структурные требования для ААV-вириона были рассмотрены при дальнейшей модификации промежуточной кодирующей последовательности CS04a. ААV-векторы (например, часть нуклеиновой кислоты ААВ-вириона) упаковываются в виде одноцепочечных молекул ДНК в их капсиды (для обзора см. Daya and Berns, Clin. Microbiol. Rev., 21(4):583-93 (2008)). Следовательно, содержание GC в векторе, вероятно, будет влиять на упаковку генома и, следовательно, на выход вектора во время продукции. Как и многие алгоритмы, модифицированный алгоритм, используемый в данном документе, создает оптимизированную последовательность генов с содержанием GC не менее 60% (см. Fath et al., PLoS One, 6(3), e17596 (2011), (erratum in: PLoS One, (6)3, (2011)). Однако капсидный белок ААВ8 кодируется нуклеотидной последовательностью, имеющей более низкое содержание GC около 56%. Таким образом, чтобы лучше имитировать природную кодирующую последовательность белка капсидного ААВ8, содержание GC в промежуточной кодирующей последовательности CS04a было снижено до 56%.

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

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



Таблица 2

Процентная матрица идентичности для конструкций фактора VIII с измененными кодонами

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

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

Векторы AAV8 были получены с помощью трех способов трансфекции плазмидами, как описано в Grieger J.C., et al. (Virus Vectors Using Suspension HEK293 Cells and Continuous Harvest of Vector From the Culture Media for GMP FIX and FLT1 Clinical Vector, Mol. Ther., Oct 6. (2015), doi: 10.1038/mt.2015.187. [Еpub перед печатью]), чье содержание полностью включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Суспензированные клетки HEK293 использовали для трансфекции плазмидами с использованием соответствующей векторной плазмиды FVIII, хелперной плазмиды pXX6-80 (несущей аденовирусные хелперные гены) и упаковочной плазмиды pGSK2/8 (вносящей гены гер2 и сар8). Чтобы изолировать конструкции AAV8, клеточный осадок из одного литра культуры обрабатывали с использованием градиентов йодиксанола, как описано в Grieger et al. (2015, Supra). Процедура привела к получению векторных препаратов, называемых vCS01, vCS04, vCS08, vCS10, vCS11 и vCH25. Векторы были количественно оценены с помощью qPCR, используя универсальную процедуру qPCR, с использованием инвертированных концевых повторов AAV2 (Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods: Part B, 23:18-28 (2012)). Контрольная векторная плазида, несущая инвертированные концевые повторы AAV2, использовалась для получения стандартной кривой. Результирующая конструкция VCS04 представлена как SEQ ID NO: 8 на фиг. 7A-7C.

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

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



всех других вирусных препаратов (не показаны). Процедура SDS-PAGE препаратов AAV проводилась в соответствии со стандартными протоколами. Каждая дорожка содержала  $1 \times 10^6$  vg соответствующей вирусной конструкции и разделялась на 4-12 геле Bis-Tris (NuPAGE® Novex, Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Окрашивание серебром выполнялось с помощью набора SilverQuest™ (Novex, Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя.

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

Таблица 3

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

В1. Конструкция	В2. Векторная концентрация		В5. Выход	В8. Кратность
	В3. [vg/мл]	В4. $\times 10^6$	В6. [vg/л]	увеличения
			В7. $\times 10^6$	В9. относительно wt
В10. vCS40	В11. 2.0		В12. 11.0	В13. -
В14. vCS01	В15. 9.2		В16. 51.4	В17. 4.7
В18. vCS04 - Образец 1	В19. 17.6		В20. 79.2	В21. 7.2
В22. vCS04 - Образец 2	В23. 15.9		В24. 58.8	В25. 5.4

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

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

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

Таблица 4

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

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

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

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

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

Таблица 5

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

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

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

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

Таблица 6

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

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

#### Пример 4. Получение конструкций мутантного BDD-FVIII.

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

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

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

#### Синтез генов и клонирование векторных плазмид.

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

Маломасштабные векторные препараты и количественная оценка с помощью количественной ПЦР (qPCR). Векторы AAV8 были получены с помощью трех способов трансфекции плазмидами, полностью как описано в Grieger et al. (2015, Supra). Суспензированные клетки HEK293 использовали для трансфекции плазмидами с использованием соответствующей векторной плазмиды FVIII, хелперной плазмиды pXX6X80 (несущей аденовирусные хелперные гены) и упаковочной плазмиды pGSK2/8 (вносящей гены *rep2* и *cap8*). В последующем процессе клеточный осадок 1 л культуры обрабатывали с использованием градиентов йодиксанола, как описано выше.

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

#### Характеристики AAV вектора.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 7

Данные активности конструкций vCS in vivo

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

Таблица 8

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

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

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

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

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

полипептидный линкер содержит фуриновый сайт расщепления; а также

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

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

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

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

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

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

первая нуклеотидная последовательность представляет собой SEQ ID NO: 3;

вторая нуклеотидная последовательность представляет собой SEQ ID NO: 4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

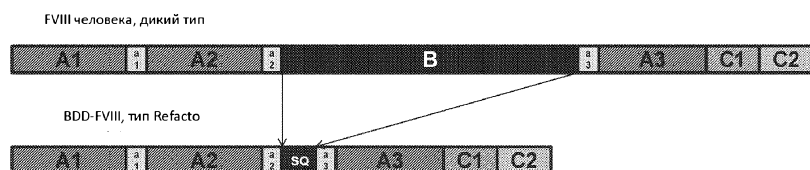
38. Частица аденоассоциированного вируса (AAV), содержащая полинуклеотид по любому из пп.1-36, для лечения гемофилии А.

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

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

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

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



Фиг. 1

CS04-FL-NA

```

atgcagattgagctgagcaccctgcttcttctgtgctgctgaggttctgcttctctgccaccagga
gatactacctgggggctgtggagcttcttgggaactacatgcagctgacctgggggagctgctgt
ggatgccagggttcccccagagtgcccaaatcttcccatccaacacctgtgtgtctacaagaag
acctcttctgtggagtctactgaccacctgttcaacattgccaaacccagggccacctggatgggac
tctgggaccaccattcaggctgaggtgatgacactgtggtcatcaccctcaagaacatggcctc
ccacctgtgagcctgcatgctgtgggggtcagctactggaaggcctctgaggggctgagtatgat
gaccagacctccagagggagaaggaggtgacaaagtgttccctgggggagccacacctatgtgt
ggcagggtctcagggagaatggcccatggcctctgacccactctgactgacctactctactcttct
tcatgtggacctggtcaggacctcaactctggactgattggggcctgctggtgtgagggagggc
tccctggccaaagagaagaccagacctgcacaagtcttctctgttctgtgttctgtgatgagg
gcaagagctggcactctgaacccaagaactccctgatgcaggacagggatgctgctctgcccaggc
ctggcccaagatgcacactgtgaatggctatgtgaacaggagcctgctggactcattggctgccac
aggaaatctgtctactggcctgtgattggcatggggacacccctgaggtgacctccatttctctgg
agggccacaccttctgtgaggaaccacagacagggccagcctggagatcagcccatcaccttctct
cactgcccagacctgtgatggacctcggacagttctgtgctgttctgcccacatcagctcccacag
catgatggcatggaggcctatgtcaaggtggacagctgacctgaggagccacagctcaggatgaaga
acaatgaggagctgaggaactatgatgatgacctgactgactctgagatggatgtgtgtcctgtga
tgatgacaacagcccatctcttctcagatcaggtctgtgtggccaagaacaccccaagacctgggtg
cactacattgtgtgagggagggactgggactatgcccactggtctgtggccctgatgacagga
gtacaaagagccagtaacctcaacatggccacagaggattggacgcaagtaacaaagtcaggtt
catggcctacactgatgaaccttcaagaccagggagggcattcagcatgagctgtggatcctgggc
ccactcctgtatggggaggtgggggacacctgctcatcatcttcaagaaccaggcctccaggccct
acaacatctaccacatggcatcactgatgtcagggccctgtacagccgcaggctgccaaaggggt
gaaacacctcaaggacttcccatcttctgctggggagatcttcaagtacaagtggaactgtcactgtg
gaggtatggccaaccaaatctgacccaggtgctcaccagatactactccagcttctgtgaacatgg
agagggacctggcctctggcctgatggccactgctcatctgtacaaggagtctgtggaccagag
gggaacacagatcatgtctgacaagaggaatgtgattctgttctgtcttctgtatgagaacaggagc
tggtacctgactgagaacattcagcgttctgtgccaacctgctgggggtgagctggaggacctgtg
agtctcaggccagcaacatcatgacctccatcaatggctatgtgtttgacagcctccagcttctgtg
ctgctgcatgaggtggcctactggtacattcttcttattggggccagactgaattcttctgtct
ttcttctctggctacaccttcaaacacaagatggtgtatgaggacacctgaccttcttccattct
ctggggagactgtgttcatgagcatggagaacctggcctgtggattctgggatgccacaactgtga
cttccgcaacaggggcatgactgacctgctcaaatgctctctgtgacaagaacactgggactac
tatgaggacagctatgaggacatctctgacctgctcagcaagaacatgccattgagccaggga
gcttcagccagaatccacctgtcctgaaacgcccagagggagatcaccaggaccacctccagtc
tgaccaggaggagatttgactatgatgacacatttctgtggagatgaagaagaggactttgacatc
tatgacgaggagagagaaccagagcccaaggagcttcacagaagaagaccaggcactacttattgtg
ctgtggagcgtgtgggactatggcatgagctccagccccatgtcctcaggaacagggccagctc
tggctctgtgcccacagttcaagaagtggtcttccaaagattcactgatggcagcttcccccagccc
ctgtacagaggggagctgaatgagcactgggactcctgggcccatacatcagggctgaggtggagg
acaacatcatggtgaccttccgcaaccaggcctccagggcctcagacttctacagctcctcatcag
ctatgagGaggaccagagggcaggggctgagccacgcaagaactttgtgaaacccaatgaaaccaag
acctacttctggaagtccagcaccacatggcccccccaaggatgagtttgactgcaaggcctggg

```

Фиг. 2А

cctactctctctgatgtggacctggagaaggatgtgcactctggcctgattggccactcctggtctg  
ccacaccaacacccctgaacccctgcccattggaaggcaagtgaactgtgcaggagtttgcctctctctc  
accatctttgatgaaaccaagagctggtacttccactgagaacatggagcgcaactgcaggggcccat  
gcaacattcagatggaggacccaccccttcaaagagaactaccgcttccatgccatcaatggctacat  
catggacacccctgctgggcttgtcatggcccaggaccagaggatcaggtggtaactgctttctatg  
ggctccaatgagaacattccactccatccacttctctgggcalgtcttccactgtgcgcaagaaggagg  
agtaacaagatggccctgtacaacctctaccctggggtctttgagactgtggagatgctgccctccaa  
agctggcatctggagggtggagtgctcatttggggagcacctgcatgctggcatgagcaacccgttgc  
ctggtctacagcaacaagtccagacccccctgggaatggcctctggccacatcagggaacttcaga  
tcactgctctggccagatgagccagtgggcccccagctggccaggctccactactctggatccat  
caatgctggagcaccacaggagccattcagctggatcaaagtggacctgctggcccccattgacatc  
catggcatcaagacccaggggccaggcagaagttctccagcctgtacatcagccagtttcatcatca  
tgtacagcctggatggcaagaatggcagacctacagaggcaactccactggaacactcatggtctt  
ctttggcaatgtggacagctctggcatcaagcacaacatcttcaaccccccaatcatcgccagatac  
atcaggctgcacccccccactacagcaccctgcagcacccctcaggatggagctgatgggctgtgacc  
tgaactcctgcagcatgcccctgggcatggagagcaaggccatttctgatgccagatcactgcctc  
cagctacttccacaacatgtttgcccacctggagcccagcaaggccaggtgcacctccagggaagg  
agcaatgctggaggccccaggtcaacaaccccaaggagtggtgctgaggtggacttccagaagacca  
tgaagggtcactgggtgaccacccagggggtcaaagacctgctcaccagcatgtatgtgaaggagtt  
cctgatcagctccagccaggatggccaccagtgaccctcttcttccagaatggcaagggtcaagggtg  
ttccagggaacccaggacagcttccCctgtggtgaacagcctggacccccccctcctgaccagat  
acctgaggattcacccccagagctgggtccaccagattgccctgaggatggaggtcctgggatgtga  
ggcccaggacctgtactga (SEQ ID NO:1)

Фиг. 2В

## CS04-FL-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDAR' FPPRVPKSFFFNSTVUYK  
KTLFVEFTDHLFENIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY  
DDQTSQREKEDDKVFPFGSHTYVWQVLKENGFMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE  
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNLSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC  
HRKS VYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMLDGLQFLLFCHISSH  
QHDGMEAYVKVDSCEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTSEMDVVRFDNDNSPSTQIRSVAKKHPTKW  
VHYIAAEEDWDYAPLVLPAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL  
GPLLYGEVGBDTLIIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFIILPGEIFKYKWTVT  
VEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLI CYKESVDQRGNQIMSDKRNVI LFSVF DENR  
SWYLTENIQRFLFNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDPLS  
VFFSGYTFKKHMYEDTLTFPFGSETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGD  
YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFSQNPFPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFD  
IYDEDENQSPRSFQKKTRHYFLAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSVPFKKVVFQEFDTGSGFTQ  
PLYRGELNEHLGLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQCAEPRKNFVKPNET  
KTYFWKVQHHPMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLICPLLVCHTNTLNPAGHRQVTVQEFALF  
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRIRWYLLS  
MGSNENIHSIHPSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPFSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL  
FLVYSNKCQTPLGMASGHIRDPQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEFPFSWIKVDLLAPMI  
IHGIKTQGARQKFFSSLYISQPIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIAR  
YIRLHPHTHYSIRSTLMEMLMGCDLNSC SMLGMESKAI SDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQG  
RSNAWRFPQVNNPKENLQVDFQRTMKVTGVTTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVK  
VFQGNQDSFTPVVNSLDPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:2)

Фиг. 3

CS04-HC-NA

```

gcc
accaggagat actacctggg ggctgtggag ctttcttggg actacatgca gtctgacctg
ggggagctgc ctgtggatgc caggttccca cccagagtgc ccaaatcctt cccattcaac
acctctgtgg tctacaagaa gacctctttt gtggagtcca ctgaaccact gttcaacatt
gccaaccca ggccacctg gatgggactc ctgggaccca ccattcaggc tgagggtgat
gacctgtgg tcatcaccct caagaacatg gctcccacc ctgtgagcct gcatgtgtgtg
ggggtcagct actggaaggg ctctgagggg gctgagtatg atgaccagac ctcccagagg
gagaaggagg atgacaaaat gttccctggg ggcaagccaca cctatgtgtg gcagggtctc
aaggagaatg gccccatggc ctctgaccca ctctgacctga cctactccta ccttctcat
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cctgtgtggt gtgcaggagg
ggctccctgg ccaaaagaaa gacccagacc ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtc
tttgatgagg gcaagagctg gactctgaa accaagaact cctgatgca ggacagggat
gctgacctg ccagggctg gcccaagatg cactctgtga atggctatgt gaacaggagg
ctgctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcattgtat tggcatgggg
acaacccctg aggtgacctc catttctctg gagggccaca ccttccctgt caggaaacc
agacaggcca gctggagatg cagcccatc accttctca ctgcccagac cctgctgatg
gacctcgac agttcctgct gttctgccc atcagctccc accagcatga tggcatggag
gcctatgca aggtggacag ctgacctgag gaggccagc tcaggatgaa gaacatgag
gaggctgagg actatgtatg tgacctgact gactctgaga tggatgtggt ccgctttgat
gatgacaaca gccatcctt cattoagatc aggtctgtgg ccaagaaaca cccaagacc
tgggtgacct acattgctgc tgaggaggag gactgggact atgcccact ggtcctggcc
cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac ctcaacaatg gccacagag gattggaccg
aagtacaaga aagtcaggtt catggcctac actgatgaaa cctcaagac caggaggggc
attcagcatg agtctggcat cctgggcca ctctgtatg gggagtgagg ggacacctg
ctcatctct tcaagaacca ggctccagg cctacaaca tctaccaca tggcatctt
gatgtcagcc cctgtacag ccgagggctg ccaaggggg tgaaacact caaggacttc
cccattctgc ctggggagat cttcaagtac aagtggactg tcactgtgga ggatggacca
accaaatctg accccagggt cctcaccaga tactactcca gcttgtgaa catggagagg
gacctggcct ctggcctgat tggcccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag
aggggaaacc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgattc tgttctctgt cttgatgag
aacaggagct ggtacctgac tgagaacatt cagcgcttcc tgcccaacc tgcctgggtg
cagctggagg acctgagtt ccaggccagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg
tttgacagcc tccagcttct tgtctgctg catgaggtgg cctactggtt cattcttct
attggggccc agactgactt ccttctctg tcttctctg gctacacctt caaacacaag
atggtgtatg aggacacct gacctcttcc ccttctctg gggagactgt gttcatgagc
atggagaacc ctggcctgtg gattctggga tgccacaact ctgacttccg caacaggggc
atgactgccc tgcacaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac
agctatgagg acatctctgc ctacctgctc agcaagaaca atgccattga gcccagg
(SEQ ID NO:3)

```

Фиг. 4

CS04-LC-NA

```

g agatcaccag gaccacctc
cagcttgacc aggaggagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaagag
gactttgaca tctatgacga ggacgagaac cagagcccaa ggagcttcca gaagaagacc
aggcactact tcattgtctg tgtggagcgc ctgtgggact atggcatgag ctccagccc
catgtcctca ggaacagggc ccagctctggc tctgtgccac agttcaagaa agtgggtctc
caagagtcca ctgatggcag cttcaccacg cccctgtaca gggggagct gaatgagcac
ctgggactcc tgggcccata catcagggtg gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc
cgcaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tacagctccc tcatcagcta tgaggaggac
cagaggcagg gggtgagcc acgcaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac
ttctggaaag tccagccaca catggccccc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg
gctactctct ctgatgtgga cctggagaag gatgtgcact ctggcctgat tggcccactc
ctggctgccc acaccaacac cctgaacctt gcccatggaa ggcaagtgc tgtgcaggag
tttgcctct tcttccacct ctttgatgaa accaagagct ggtacttcac tgagaacatg
gagcgcaact gcaggggccc atgcaacatt cagatggagg accccacctt caaagagaa
taccgcttcc atgccatcaa tggctacatc atggacaccc tgcctgggct tgtcatggct
caggaccaga ggatcagggt gtacctgctt tctatgggct ccaatgagaa cattcactcc
atccacttct ctgggcatgt cttcactgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggcctg
tacaacctct acctgggggt ctttgagact gtggagatgc tgcctccaa agctggcatc
tggagggttg agtgctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgagcac cctgttctg
gtctacagca acaagtgcga gacccccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggccccca agctggccag gctccactac
tctggatcca tcaatgcctg gagcaccaa gaggcattca gctggatcaa agtggacctg
ctggcccca tgatcatcca tggcatcaag acccaggggg ccaggccagaa gttctccagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggatg gcaagaatg gcagacctac
agaggcaact cacttgaac actcatggtc tcttttggca atgtggacag ctctggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc cccaatcctc gccagatata tcagggtgca ccccaaccac
tacagcatcc gcaagcaccct caggatggag ctgatggctg gtgacctgaa ctcttccagc
atgcccctgg gcatggagag caaggccatt tctgatgccc agatcactgc ctccagctac
ttcacaaca tgtttgccac ctggagccca agcaaggcca ggtgcacct ccagggaagg
agcaatgct ggaggcccca ggtcaacaac ccaaggaggt ggtgcagggt ggaactccag
aagaccatga aggtcactgg ggtgaccacc cagggggtca agagcctgct caccagcatg
tatgtgaagg agttcctgat cagctccagc caggatggcc accagtggac cctctcttc
cagaatggca aggtcaagggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc tgtggtgaa
agcctggacc ccccctcct gaccagatc ctgaggatcc acccccagag ctgggtccac
cagattgccc tgaggatgga ggtcctggga tgtgaggccc aggacctgta c
(SEQ ID NO:4)

```

Фиг. 5

BDL001 ~ agc ttctctcaga atccacctgt cctgaagaga caccagaga (SEQ ID NO:5)  
 BDL004 ~ agc ttcagccaga atccacctgt cctgaacgc caccagagg (SEQ ID NO:6)  
 BDL023 ~ agc ttcagccaga accccccctg cctgaagagg caccagagg (SEQ ID NO:7)  
 BDLNG1 ~ agcttcagccagaatGTGAGCAACAATGTCAGCAACAATGCCACCAATAATGCTACCAACccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:36)  
 BDLNG4 ~ agcttcagccagaatGTGAGCAACAATGCCACCAACAATGTGAGCAACccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:37)  
 BDLNG5 ~ agcttcagccagaatGTGAGCAATAATGCCACCAACccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:38)  
 BDLNG6 ~ agcttcagccagaatGTGAGCAATAATccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:39)  
 BDLNG9 ~ agcttcagccagaatAGGAGCCTGccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:40)  
 BDLNG10 ~ agcttcagccagaatGCCACTAATGTGTCTAACCACTCTGCTACCTCTGCTGACTCTGCTGTGAGCccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:41)  
 BDLNG16 ~ agcttcagccagaatGCCCAACTATGTGAACAGGAGCCTGccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:42)  
 BDLNG17 ~ agcttcagccagaatGCCCAACTATGTGAACAGGAGCCTGTCTGCCAUCTCTGCTGACTCTGCTGTGAGCCAGAAccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:43)  
 BDLNG18 ~ agcttcagccagaatGTGAGCAACAATGTGAGCAATGCTGTGTCTGCTGCTGCTGCTccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:44)  
 BDLNG19 ~ agcttcagccagaatATCACTGTGGCCTCTGCCACCTCTAACATCACTGTGGCCTCTGCTGACccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:45)  
 BDLNG20 ~ agcttcagccagaatATCACTGTGACCAACATCACTGTGACTGCCccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:46)  
 BDLNG21 ~ agcttcagccagaatCAGACTGTGACCAACATCACTGTGACTGCCccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:47)  
 BDLNGV ~ agcttcagccagaatGCCACTAATCTGTCTAACCAACAGCAACACAGCAATGACAGCAATCTGTCTccacctgtcctgaaacgccaccagagg (SEQ ID NO:48)

Фиг. 6

## CS04-AV-NA

1 tgcgcggttt cgggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacgggtca  
 61 cagcttctct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg tcagcgggtg  
 121 ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtcg  
 181 accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaaggag aaaataccgc atcagggccc  
 241 attcgccatt caggctgcgc aactgtttggg aagggcgato ggtgcggggcc tcttcgctat  
 301 tacgcagctt gcgaaagg ggatgtgctg caaggcgatt aagttgggta acgccagggt  
 361 tttccagtc acgacgttgt aaaaacgacgg ccagtgaatt cctcgagatt taactgacgt  
 421 tggcactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgcgc  
 481 gacgcgccgg ctttgcccgg ggggcctcag tgagcgagcg agcgccaga gagggagtg  
 541 ccaactccat cactagggtt tctgagttt aaacttcgtg gacgattcga gcttgggctg  
 601 caggctcagc gcactgggag gatgttgagt aagatggaaa actactgatg accttgtag  
 661 agacagagta ttaggacatg ttgaacagg ggcggggcga tcagcaggtg gctctagagg  
 721 atccccctct gtcgtccat ttctgtaggc gagggttcgc atactctaatt ctccctaggg  
 781 aagggttcata ttgtgtagg ttacttattc tctttttgtt gactaagtcg ataatcagaa  
 841 tcagcaggtt tggagtcagc ttggcaggga tcagcagcct gggttgggag gagggggtat  
 901 aaaagccctc tcaccaggag aagccgtcac acagactagg cggccaccgc ccacctgca  
 961 gattgagctg agcaccctgt tcttcctgtg cctgctgagg ttctgcttct ctgcccacag  
 1021 gagatactac ctggggcctg ttgagctttc ttgggactac atgcagctcg acctggggga  
 1081 gctgctctg gatgccaggt tcccaccag agtgcccaaa tctctcccat tcaacacctc  
 1141 tgtgtcttac aagaagacc tctttgtgga gttcactgac cactgtttca acattgccaa  
 1201 acccaggcca cctgggatgg gactcctggg acccaccatt cagggtgagg tgtatgacac  
 1261 tgtggtcacc accctcaaga acatggcctc ccacctgtg agcctgcctg ctgtgggggt  
 1321 cagctactgg aaggcctctg aaggggctga gtatgatgac cagacctccc agagggagaa  
 1381 ggaggatgac aaagtgttcc ctgggggcag ccacacctat gttgtggcag tctcaaggga  
 1441 gaatggcccc atggcctctg acccactctg cctgacctac tctaccttt ctcatgtgga  
 1501 cctggtcagg gacctcaact ctggactgat tggggccctg ctggtgtgca gggagggtc  
 1561 cctggccaaa gagaagacc agacctgca caagttcatt ctctgtttg ctgtctttga  
 1621 tgagggcaag agctggcact ctgaaaccaa gaactccctg atgcaggaca gggatgctgc  
 1681 ctctgccagg gctggccca agatgcacac tgtgaatggc tatgtgaaca ggaacctgcc  
 1741 tggactcatt ggcgtccaca ggaactctgt ctactggcat gtgattggca tggggacac  
 1801 cctgaggtg cactccatt tctggaggg ccacaccttc ctggtcagga accacagaca  
 1861 ggcagcctg gagatcagcc ccatcacctt cctcactgcc cagacctgc tgaaggact  
 1921 cggacagttc ctgctgtct gccacatcag ctccaccag catgatggca tggaggcta  
 1981 tgtcaaggtc gacagctgcc ctgaggagcc acagctcagg atgaagaaca atgaggagc  
 2041 tgaggactat gatgatgacc tgactgactc tgagatggat gtggtccgct ttgatgatga  
 2101 caacagccca tcttccattc agatcaggtc tctggcnaag aaacacccca agacctgggt  
 2161 gcactacatt gctgctgagg aggaggactg ggaactatgc ccactggtcc tggccctga  
 2221 tgacaggagc tacaagagcc agtacctcaa caatggccca cagaggattg gacgcaagta  
 2281 caagaagtc aggttcaagg cctacactga tgaacacctc aagaccaggg aggcattca  
 2341 gcatgactc ggcatccgg gccacctctc giatggggag gtgggggaca cctgctcat  
 2401 catcttcaag aaccaggcct ccaggcccta caacatctac ccacatggca tcactgatg  
 2461 caggccctg tacagccgca ggcgtccaaa gggggtgaaa cactcaagg acttcccat

Фиг. 7A

```

2521 tctgcctggg gagatcttca agtacaagt gactgtcaact gtggaggatg gaccaacca
2581 atctgacccc aggtgcctca ccagatacta ctccagcttt gtgaacatgg agagggacct
2641 ggctctggc ctgattggcc cactgctcat ctgctacaag gactctgtgg accagagggg
2701 aaaccagatc atgtctgaca agagggaatgt gattctgttc tctgtcttgg atgagaacag
2761 gagctggtag ctgactgaga acattccagc ctctctgccc aacctgtctg ggggtgcagct
2821 ggaggacct gagttccagg ccagcaacat catgcactcc atcaatggct atgtgtttga
2881 cagcctccag cttttctgtc gctgtcatga ggtggcctac tggtagcttc tttctattgg
2941 ggcccgacct gaettctctt ctgtctctct ctctggctac acctccaac acaagatggg
3001 gtatgaggac acctgaccc tcttccatt ctctggggag actgtgttca tggcatgga
3061 gaacctggc ctgtggatc tgggatgcca caactctgac ttccgcaaca ggggatgac
3121 tgccctgctc aaagtctctc cctgtgacaa gaacactggg gactactatg aggacagcta
3181 tgaggacatc tetgctacc tgcctagcaa gaacaatgcc attgagccca ggagcttcag
3241 ccagaatcca cctgtcctga aacgccacca gagggagatc accaggacca cctccagtc
3301 tgaccaggag gagattgact atgatgacac catttctgtg gagatgaaga aagaggactt
3361 tgacatctat gacgaggacg agaaccagag ccaaggagc ttccagaaga agaccaggca
3421 ctacttctat gctgctgtgg agcgcctgtg ggactatggc atgagctcca gccccatgt
3481 cctcaggaac agggccagct ctggctctgt gccacagttc aagaaagtgg tctccaaga
3541 gttcactgat ggagcttca cccagccctc gtacagagg ggactgaatg agcaactggg
3601 actcctgggc ccatacatca gggctgaggt ggaggacaac atcatgttg ccttccgca
3661 ccaggcctcc aggcctaca gctctacag ctccctcctc agctatgagg aggaccagag
3721 gcagggggct gaggccgca agaactttgt gaaacccaat gaaaccaaga cctacttctg
3781 gaaagtccag caccacatgg cccccaccaa ggatgagttt gactgcaagg cctgggctta
3841 cttctctgat gtggacctgg agaaggatgt gcactctggc ctgattggcc cactcctgtt
3901 ctgccacacc aacacctgga acctgcacca tgggaaggcaa gtgactgtgc aggagtttgc
3961 cctcttcttc accatcttgg atgaaccaaa gagctgtgac ttcaactgaga acatggagcg
4021 caactgcagg gcccaatgca acattcagat ggaggacccc acctccaag agaactaccg
4081 ctctccatgc atcaatggct acatcatgga caccctgcct gggcttctca tggccaggga
4141 ccagaggatc aggtgtgacc tgccttctat gggctccaat gagaacattc actccatcca
4201 ctctctggc catgtcttca ctgtgcgcaa gaaggaggag tacaagatgg cctgttaca
4261 cctctacccc ggggtcttgg agactgtgga gatgctgccc tccaagctg gcactgtgag
4321 ggtggagtgc ctcatgggg agcacctgca tgctggcatg agcacctgt tctgtgtcta
4381 cagcaacaag tgccagaccc cctggggaat ggcctctggc cacatcaggg acttcagat
4441 cactgcctct ggccagtatg gccagtgggc ccccaagctg gccaggtccc actactctgg
4501 atccatcaat gctgggagca ccaaggagcc attcagctgg atcaaaagtgg acctgctggc
4561 ccccatgata atccatggca tcaagaccca gggggccagg cagaagttct ccaagctgta
4621 catcagccag ttcacatca tgtacagcct ggttggcaag aaatggcaga cctacagagg
4681 caactccact ggaacactca tggctctctt tggcaatgtg gacagctctg gcataagca
4741 caacatcttc aacccccaa tcatcgccag atacatcagg ctgcacccca ccaactacag
4801 catccggcag acctcagga tggagctgat gggctgtgac ctgaactcct ggaagctgcc
4861 cctgggcatg gagagcaagg ccatctctga tgcccagatc actgcctcca gctactcac
4921 caacatgttt gccacctgga gcccagaaca ggccaggtct cactccagg gaaggagcaa
4981 tgcctggagg cccaggttca acaacccaaa ggagtggctg caggtggact tccagaagac

```

Фиг. 7В

```

5041 catgaaggtc actggggtga ccccccagg ggccaagagc ctgctacca gcatgtatgt
5101 gaaggagttc ctgatcagct ccagccagga tggccaccag tggacccctc tcttcagaa
5161 tggcaaggtc aaggtgttcc agggcaacca ggacagcttc acctctgtgg tgaacagcct
5221 ggaaccccc ctctgacca gatacctgag gattcacccc cagagctggg tccaccagat
5281 tgccctgagg atggaggtcc tgggatgtga ggccagagac ctgtactgat gaggagcgcc
5341 cgtctttagt agcagtatcg ataataaag atctttatct tcattagatc tgtgtgttgg
5401 ttttttgttt gttaattaa ctgcgaagg aacctctagt gatggagtgt gccactcct
5461 ctctgcgggc tgcctcgtc actgaggccg ggcgaccaa ggtgcgccga cgcctgggct
5521 ttgcctgggc ggcctcagtg agcagcgag cgcgcagaga gggagtggcc aagacgattt
5581 aaatgacaag cttggcgtaa tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaat tgtttccg
5641 tcacaatttc acacaacata ccagccggaa gcataaagt taagacctgg ggtgctaat
5701 gagttagcta actcacatta attgcgttgc gctcactgcc cgtcttccag tgggaaacc
5761 tctctgcca gctgcattaa tgaatcgcc aacgcgggg gagagcggt ttgcgtattg
5821 ggcctcttcc cgtctctctg ctactgact cgtgcgctc ggtcttccg ctgcggcgag
5881 cgttatcagc tcaactcaag gcgtaatac ggttatccac agaactcagg gataacgag
5941 gaaagaacat gtgagcaaaa ggcagcaaa aggcagagaa ccgtaaaaag ggcgcttgc
6001 tggcggtttt ccataggctc cccccctct acgagcatca caaaaatcga cgtcaggtc
6061 agaggtggcg aaccccgaca ggactataaa gataccaggg ctttccctcc ggaagctccc
6121 tgcgtgcctc tctgttccg acctgcgcg ttaccggata cctgtccgcc tttctcctt
6181 cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gttgagtg
6241 ttgcctccaa gctgggctgt gtgcagaa ccccgcttca gccgcagcc tgcgcttat
6301 ccggttaacta tctgtttgag tccaaacccg taagacacga cttatcgcca ctggcagag
6361 ccaactgtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttctgaagt
6421 ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgt ctgctgaagc
6481 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct ctgtatccgg caaaaaacc accgctggta
6541 cgggtgtgtt ttttgttgc aagcagcaga ttacgcgag aaaaaagga tctcaagaag
6601 atcctttgat cttttctacg ggtctgacg ctcatgtgaa cggaaaacta cgttaaggga
6661 ttttgtctat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaat taanaatgaa
6721 gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggct tgacagttac caatgcttaa
6781 tcagttaggc acctatctca gcgactgttc tatttctgtc atccatagtt cctgactcc
6841 cgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggcccgagt gctgcaatga
6901 taccgcgaga cccacgctca cggctccag atttatcagc aataaacag ccagccggaa
6961 ggcgcgagcg cagaagtggt cctgcaactt tatccgcctc catccagttc attaatgtt
7021 gccgggaagc tagagtaagt agttccagc ttaatagttt gcgcaacgtt gttgcatgg
7081 ctacaggcat cgtgtgttca cgtcgtctgt ttggtatggc ttcatcagc tccggttccc
7141 aacgatacaag gcgagttaca tgatcccca tgttgtcaa aagagcggtt agctccttcg
7201 gtccctcgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgagtggt atcaactcat gttatggcag
7261 cactgcataa ttctcttact gtcagctcat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt
7321 actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta tgcggcgacc gagtgtctct tgcggcggt
7381 caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa agtgcctcctc attggaacaa
7441 gttctctggg cgaaaaactc tcaaggatct taccgtgttt gagatccagt tctgtgtaac
7501 ccaactctgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag
7561 caaaaacagc aaggcaaat gcgcacaaa agggaaataa ggcgacacgg aaatgttga
7621 tactcatact ctctcttttt caatatattt gaagcattta tcaaggttat tgtctcatga
7681 gcgatacatc atttgaatgt atttagaaaa ataacaaat aggggttccc cgcacatttc
7741 cccgaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa
7801 atagcgctat cagagggcc tttcgtc (SEQ ID NO:8)

```

Фиг. 7С

CS01m1-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTGTGCCACAGGA  
 GATACCTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTCTTGGGACTACATGCAGCTGTGACCTGGGAGAGCTGGCTGT  
 GGTGGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCAAGTCCCTTCCCATCAACACCTCTGTGGTCTACAGAAG  
 ACACTCTTTGTGGAATTCAGTACCACCTGTCAACATTGCAAAACCCAGACACCTGGATGGGAC  
 TCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGTATCACCCTCAAGAACATGGCATC  
 CCACCTGTGTCTGTGCATGCTGTGGAGTCTCATACGGAAAGCTCTGAAGGGCTGAGTATGAT  
 GACCAGACATCCACAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTCCCTGGGGGATCTCACACCTATGTGT  
 GGCAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATCTCTACCTTTCT  
 TCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGCAGGGAAGGA  
 TCCTGGCCAAAGGAGAAACCCAGACACTGCACAAGTTCAITCTCTGTTGTGTCTTTGATGAGG  
 GCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCCCTCTGCCAGGGC  
 ATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCCTGGACTCATTGGCTGCCAC  
 AGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCACCTCCATTTCCCTGG  
 AGGACACACCTTCTGGTCAGGAACCCAGACACAAGGCTCTCTGAGATCTCTCCCATCACCTTCTCT  
 CACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTCTGTCTCTGCTGCCACATCTCTTCCCAACAG  
 CATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAGTGGACTCATGCCCTGAGGAACACAGCTCAGGATCAAGA  
 ACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCAAGTTTGA  
 TGATGACAACTCTCCATCTCTTCAATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAACACCCCAAGACATGGGTG  
 CACTACATTGTCTGTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCTCTGGCCCTGATGACAGGA  
 GCTACAACTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAAAGATTGGAAGAAAGTACAAGAAAGTCAAGTT  
 CATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTGAGCATGAGTCTGGCATTCTGGGA  
 CCATCTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTTCTCATCATCTTCAAGAACCCAGGCTCCAGGCTCT  
 ACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTACAGCAGGAGAGACTGCCAAAGGGGT  
 GAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCCTGGAGAGATCTCAAGTACAAAGTGGACTGTCACTGTG  
 GAGGATGGACCAACAAGCTGTGACCCAGGTGCCCTCACCAGATACTACTCTCTTTTGTGAACATGG  
 AGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTGTACAAGGAGTCTGTGGACCAAG  
 AGGCCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTCTCTGTCTTGTATGAGAACAGATCA  
 TGTACTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTGCCCAACCTGCTGGGGTGCAACTGGGAAGACCTTG  
 AGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACCTCCATCAATGGCTATGTGTTTGTACTCTCTCCAGCTTCTGT  
 CTGCTGTCATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTCTTATTTGGGGCAAACTGACTTCTTCTGTCTG  
 TTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAGATGGTGTATGAGGACACCTTGACACTCTTCCCATCT  
 CTGGGAAACTGTCTTCAATGAGCATGGAGAACCTGGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGA  
 CTTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCCACTGCTCAAAGTCTCTCTCTGTGACAGAACACTGGGGACATC  
 TATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCTACTGCTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTGAGCCCAAG  
 GCTTCTCTCAGAACTCACCTGTCTTGAAGAGACACCCAGAGAGAGATCACAGGACAAACCTCCAGTC  
 TGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCAATTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATC  
 TATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTCAGAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTG  
 CTGTGGAAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTTCTCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTC  
 TGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTTCAGTGTGGCTCATTCACCCAGCCC  
 CTGTACAGAGGGGAATGAATGAGCACTGGGACTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAG  
 ACAACATCATGGTGACATTCAAGAACCCAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCTCTCATCAG  
 CTTATGGAAGACCAAGAGACAAGGGCTGAGCCAGAGAAGAACTTTGTGAACCCAAATGAACCAAG  
 ACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCATGTCACCCCAAGGATGAGTTTGTACTGCAAGGCTGGG

Фиг. 8А

CATACTTCTGTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACCTCTGGCTGATTGGCCCACTCTGGTCTG  
 CCACACCAACACCTTGAACCTTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGGCTCTTCTTTC  
 ACCATCTTTGATGAAACCAAGTCATGCTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCAT  
 GCAACATTCAAGATGGAAGACCCACCTTCAAGGAGAAGTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACAT  
 CATGGACACCTTGCCTGGGCTTGTATGGCAGAGACAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTTCTATG  
 GGATCCAAATGAGAACATTCACCTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAG  
 AATACAAGATGGCCCTGTACAACCTTACCTTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAA  
 AGCTGGCATCTGGAGGGTGGATGCTCATTTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTCT  
 CTGGTCTACAGCAACAGTSCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGA  
 TCACTGCCCTCTGGCCAGTATGGCAGTGGGACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCAT  
 CAATGCATGGTCAACCAAGGAGCCATTCTTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGCCACCATGATCAT  
 CATGGCATCAAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCAATCATCA  
 TGTACTCTCTGGATGGCAAGAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGGTCTT  
 CTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCTTCCCATCAATGGCAGATAC  
 ATCAGGCTGCACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAATGATGGGATGTGACC  
 TGAACCTCTCTCAATGCCCTTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATC  
 CTCCTTACTTCAACCAACATGTTTGGCACCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGA  
 AGCAATGCTGGAGACCCAGGTCAACCAACCAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAGACAA  
 TGAAGTCACTGGGTGACAACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTT  
 CCTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACCTTGGTGAATCACTGGACCCCTCTCTGACAGAT  
 ACCTGAGAATTACCCCACTTGGGTCCACAGATGCCCTGAGAATGGAAGTCTTGGGATGTGA  
 GGCACAAGACCTGTACTGA {SEQ ID NO:49}

Фиг. 8В

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGTACCTGCTTCTCCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC  
TACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGCACTACATGCACTGCTGACCTGGGGGAGCTGCCCTGGGATGCCACGG  
TTCCCAACCAGAGTGCCCAATCCTTCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAGAGAGCCCTCTTTGTGGAG  
TTTACTTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGGCCACCTTGGATGCGACTCCCTGGGACCCACCATTCAG  
GCTGAGGTTGTATGACACTGTGGTCAATCACCTCAAGAACATGGCCCTCCCAACCTGTGAGCCCTGCATTGCTGTG  
GGGCTCAGCTACTTGGAGGCCCTCTGAGGGGCTGAGTATGATGACCAGACCTCCACAGGGAGAGAGGAGGAT  
GACAAAGTGTTCCTGGGGGACGGCACACCTATGTGTGGCAGTCCCTCAAGGAGAAATGGCCCCATGGCCCT  
GAGCCACCTGTGGCTGACCTACTCCTACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT  
GGGGCCCTGCTGCTGTGACGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAGAGACCCAGACCTGACCAAGTTCATTCTC  
CTGTTTCTGTCTTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAAGCTCCCTGATGACAGGACAGGGAT  
GCTGCTCTGTGCCAGGCCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCCTGCCCTGGACTC  
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACACCCCTGAGGTGCATCCATT  
TTCTGTGAGGGGCCACACCTTCCCTGGTCAGGACCCAGACAGACAGGCCAGCCCTGGAGATCAGCCCAATCACCTTC  
CTCACTGCCACAGACCTGTGTATGGACCTCGGACAGTTCTGTCTGTCTGCCACATCAGCTCCCAACAGCAT  
GATGGCATGGAGCCATGTCTAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCACAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAG  
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCCGCTTTGATGATGACCAACAGC  
CCATCCTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAACACCCCAAGACCTGGGTGCATACATTGCTGCTGAG  
TAGGAGGACTGGGACTATGCCCACTGTCTGCTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAAC  
AATGCCCCACAGAGGATTGGACCCAAATACAGAAAGTCAAGTTCATGGCTACACTGATGAAGCTTCAAG  
ACCAGGGAGGCCATTTCAGCATGAGTCTGGCATCTGGGGCCCACTCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCTG  
CTCATCTCTTCAAGAACAGGCCCTCCAGGCCCTACACACTCTACCCACATGGCATCAGTATGTCAGGCCCT  
CTGTACAGGCCCGAGGCTGCCAAAGGGGCTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCCTGGGGAGATCTTC  
AAGTACAAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCCTCAGCAGATACAT  
TCCACCTTTGTGAACATGGAGAGGACCTGGCCCTTGGCTGATTGGCCCACTGCTCATCTGCTTACAAGGAG  
TCTGTGGACCAAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAAGAGGAATGTGATTCTGTCTCTGTCTTTGATGAG  
AACAGGAGCTGGTACCTGATGAGAACATTACAGGCTTCTGCCCAACCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGAC  
CCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTTGAACAGCCCTCAGCTTTCTGTCT  
TGCTTGATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCTATTTGGGGCCAGACTGACTTCCCTTTCTGCTCTTCTTC  
TCTGGCTACACCTTCAAGACAAAGATGGTGTATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTTGGGGAGACT  
GTGTTTATGAGCATGGAGAACCTTGGCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACCTTCCGCAACAGGGGC  
ATGACTGCCCTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGACAAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGAC  
ATCTCTGCCCTACTGCTCAGCAAGAACANTGCCATTGAGCCCAAGGAGATCAGCAGGACCAACCTTCCAGTCT  
GAGGAGGAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCATGAC  
GAGGACGAGANCCAGAGCCCAAGGAGCTTCCAGAGAGAGACCAAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGACGCC  
CTGTGGGACTATGGCATGAGCTCCAGCCCCCATGTCTCTCAGGAACAGGGCCAGCTGTGGCTCTGTGCCACAG  
TTCAAGAAAGTGGTCTTCCAAAGATTCACTGATGGCAGCTTACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAAT  
GAGCACTTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAAACATCATGTTGACCTTCCGCAAC  
CAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACACAGGCGAGGGGCTGAG  
CCACCCAAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAGTCCAGCACCACATGGCCCCC

Фиг. 9А

ACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACTCT  
GGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAAACCTTGGCCATGGAGGCCAAGTGAAGTGTG  
CAGGAGGTTTGGCCCTCTTCTTCCACCATCTTGTATGAACCAAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATCGAGGCC  
AACTGCAGGGGCCCATGCAACATTACAGATGGAGGACCCCACTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATC  
AATGGCTACATCATGGACACCTGCCCTGGGCTTGTCACTGGCCAGGACCAAGGATCAGGTGGTACCTGCTT  
TCTATGGGCTCAATGAGAACATTCACTTCCATCCACTTCTCTGGGCATGCTTCACTGTGCGCAAGAGGAG  
GAGTACAAGATGGCCCTGTACACCTCTACCCCTGGGGCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCT  
GCCATCTCGAGGCTGGAGTCCCTCATTCGGGACCACTGCATGCTGGCATGAGGACCTGTTCTCTGCTCTAC  
AGCAACAAGTGGCAGACCCCTCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTCTGGC  
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCTGGAGCACCAAG  
GAGCCATTTCAGCTGGATCAAGATGGACTGCTGGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAGGGGGCC  
AGGCAAGATTCTTCAGGCTGTACATCAGCCAGTTCACTCATCATGTACAGGCTGGATGCAAGAAATGGGAG  
ACCTCAGAGGCACTCCACTGGAACACTCATGGCTCTCTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC  
AACATCTTCAACCCCAATCATGCCAGATACATCAGGCTGGACCCCAAGCCACTACAGCATCCGAGCACCC  
CTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACCTCTGACGATGCCCTGGGGATGAGAGCAAGGCCATT  
TCTGATGCCCCAGATCACTTGCCTCCAGCTACTTCAACCAATGTTTGGCACTGGAGCCCAAGCAAGGCCATT  
CTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCCCTGGAGGCCCAAGGTCAACAAACCAAGGAGTGGCTGCAGGTGAG  
TTCCAGAAAGCAATGAAGCTCACTGGGGTCAACACCCAGGGGCTCAAGAGCCTGCTCAACAGCATGATGTG  
AAGGAGTTCTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTCAG  
GTGTTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTCTGACAGATAC  
CTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGCTCTGGGATGTGAGGCCAG  
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:9)

Фиг. 9В

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRPVPSFPFNTSVVYKK  
TLFVEFTDHLFNIAKRPFPWMGLLGPITQAEVYDVVITLKNMASHFVSLHAVGVSYWKASEGAEYD  
DQTSQREKEDDKVFFGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREG  
SLAKEKTQTLHKFILLFAVDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCH  
RKSVMYVHVMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIFLTAQTLLMDLGQFLFCHISSHQ  
HDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTSEMDVVRFDDNSPSFIQIRSVAKKHPRKTW  
HYIAAEEEDWDYAPLVLPADDRSYKSYQLNNGPQIRGRYKVRPMAYTDETFKTREAIQHESGILG  
PLLYGEVGDTLIIIFKNQASRPYNIYPHIGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPIIPGEIPKYKWTVT  
EDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQGRGNQIMSDKRNILFSVFDENRS  
WYLTENIQRFPLPNPAGVQLEDPEFQASNIHMSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSV  
FFSGYTFKHMMVYEDTLTFPFSGETVFMSENPLWLILGCHNSDFNRNMTALLKVSSCDKNTGDY  
YEDSYEDISAYLLSKNNALPRELITRTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDEFDIYDEDENQSPRSFQK  
KTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLFNRAQSGSVYPQFKKVFEFTDGSFTQPLYRGEINEHLGILG  
PYLRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLI SYEEDQRQGAEPKRNKVPNETKYFYFKVQHHMAETK  
DEFFDCKAWAYFSDVLDKDVHSLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQSFALFTTIFDETksWYFTEN  
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYREHAINGYIMDTLPGI/VMAQDQRIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGH  
VFTVRKKKEYKMALYNLYPGVFETVEMLEFSKAGIWRVECLICEHLFAGMSTFLVYSNKCQTPLGMA  
SGHIRDFQITASQGYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHGIKTQGARQKFS  
LYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSGLKHNIFNPPLIARYIRLHPHTHYSIRSTL  
RMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNARWPQVNNKPEW  
LQVDFQKIMKVTGVTQGVKSLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFCGNQDSFTPVVNS  
LDPPLLTRYLRHQPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:10)

Фиг. 10





CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-AA

MQIELSTCFCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFFPRVPKSPFENTSVVYKKTLEFVEF  
 TDHLENIAPRPPWMLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAGVSYWKASEGARYDDQTSQREKEDDK  
 VFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKQTOTLHKFILLFA  
 VFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTEPVHSIFLBG  
 HTFLVRNHRQASLEISFITFLTAQTLMLDLGGQLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSOPEEPQLRMKNNEEAEDY  
 DDDLTDSMEDVVRFDENSPSFIQIRSVAKKHFKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVAPDDRYSKQYLNNGPQRI  
 GRKYKKVRFMAYTDETFKTRBAIQHESGILGPLLGEVGDITLLIIKKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLF  
 KGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRLTRYYSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQ  
 IMSDKRNVILFSVPDENRSWYLTENIQRFPLNPAGVQLEDEPFQASNMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWY  
 ILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVEYEDTLTLFFFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFNRGMTALLKRVSSC  
 DKNTGDDYEDSYEDI SAYLLSKNNAIEPRSEFQNSRHESTRREITRTTLQSDQEEIDYDDTI SVEMKKEDFDIY  
 DEDENQSPRSPQKKTRHYFIAAVERLNDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVPOPKKVVFOEFTDGSFTQPLYRGELN  
 EHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASREYSFYSSLLSYBEDQRQGAEPKKNFVKPNETKTYFWKVVQHMAPT  
 KDEPDKCANAYPSVDLEKDVHSGLIGELLVCHTNTLNPAGRQVTVQEPALFETTFDETKSWYFTENMERNC  
 RAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMGNSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYK  
 MALYNLYPGVPETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTFLGMASGHIRDFQITASGGYQG  
 WAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIHGIKTQGARQKFSLSYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGN  
 STGGLLMVFGNVDSGIIKHNIENPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLAMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQIT  
 ASSYFTNMFEATWSPSKARLHLQGRSNARFQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLTSMYVKEFLISS  
 QDGHQWTLFFQNGKVKVQGNQDSFTFVNSLDPFLTRYLRHHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY  
 (SEQ ID NO:12)

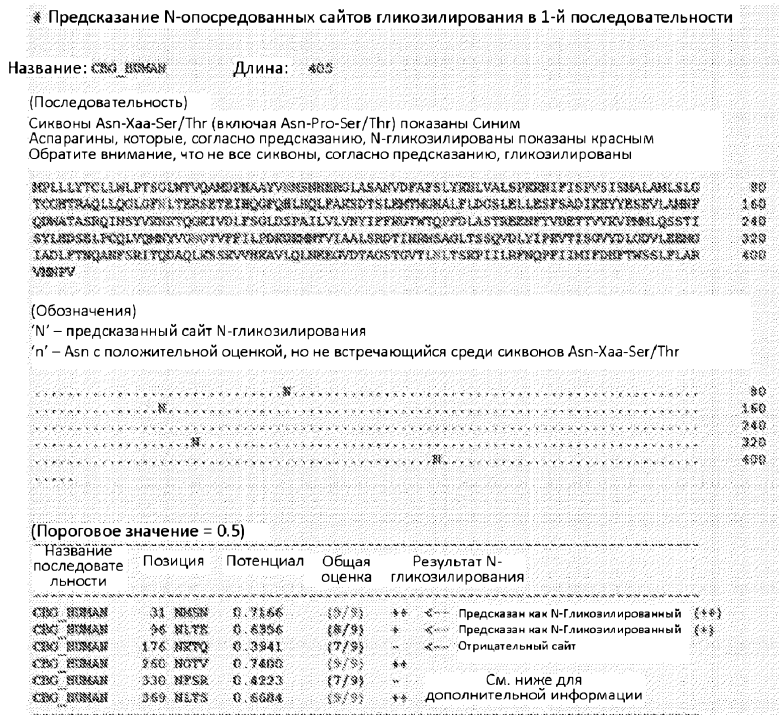
Фиг. 12

NG1: V S N N V S N N A T N N A T N (SEQ ID NO:51)  
 GTG AGC AAC AAT GTG AGC AAC AAT GCC ACC AAT AAT GCT ACC AAC (SEQ ID NO:50)  
  
 NG4: V S N N A T N N V S N (SEQ ID NO:53)  
 GTG AGC AAC AAT GCC ACC AAT GTG AGC AAC (SEQ ID NO:52)  
  
 NG5: V S N N A T N (SEQ ID NO:55)  
 GTG AGC AAT AAT GCC ACC AAC (SEQ ID NO:54)  
  
 NG6: V S N N (SEQ ID NO:57)  
 GTG AGC AAT AAT (SEQ ID NO:56)  
  
 NG9: R S L (SEQ ID NO:59)  
 AGG AGC CTG (SEQ ID NO:58)  
  
 NG10: A T N V S N N S A T S A D S A V S (SEQ ID NO:61)  
 GCC ACT AAT GTG TCT AAC AAC TCT GCT ACC TCT GCT GAC TCT GCT GTG AGC (SEQ ID NO:60)  
  
 NG16: A T N Y V N R S L (SEQ ID NO:63)  
 GCC ACC AAC TAT GTG AAC AGG AGC CTG (SEQ ID NO:62)

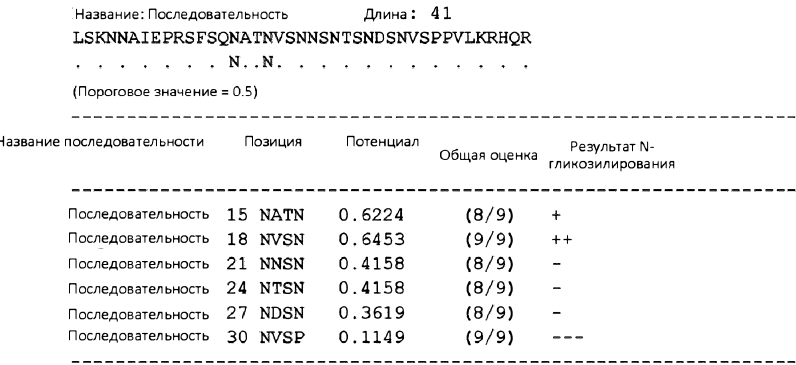
Фиг. 13А

NG17: A T N Y V N R S L S A T S A D S A V S Q N (SEQ ID NO:65)  
 GCC ACC AAC TAT GTG AAC AGG AGC CTG TCT GCC ACC TCT GCT GAC TCT GCT GTG AGC CAG AAT (SEQ ID NO:64)  
  
 NG18: V S N N V S N A V S A V S A (SEQ ID NO:67)  
 GTG AGC AAC AAT GTG AGC AAT GCT GTG TCT GCT GTG TCT GCT (SEQ ID NO:66)  
  
 NG19: I T V A S A T S N I T V A S A D (SEQ ID NO:69)  
 ATC ACT GTG GCC TCT GCC ACC TCT AAC ATC ACT GTG GCC TCT GCT GAC (SEQ ID NO:68)  
  
 NG20: I T V T N I T V T A (SEQ ID NO:71)  
 ATC ACT GTG ACC AAC ATC ACT GTG ACT GCC (SEQ ID NO:70)  
  
 NG21: Q T V T N I T V T A (SEQ ID NO:73)  
 CAG ACT GTG ACC AAC ATC ACT GTG ACT GCC (SEQ ID NO:72)  
  
 NGV: A T N V S N N S N T S N D S N V S (SEQ ID NO:75)  
 GCC ACT AAT GTG TCT AAC AAC AGC AAC ACC AGC AAT GAC AGC AAT GTG TCT (SEQ ID NO:74)

Фиг. 13В



Фиг. 14



Фиг. 15

CS01-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCGCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCOCAGTCCCTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACACTCTTTGTGGAACTCACTGACCCACTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCTGGATG  
 GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCCTCAAGRACATG  
 GCATCCCACCTGTGTCTCTGCACTGCTGTGGAGTCTCATACTGGAAAGCCCTCTGAAGGGGCTGAG  
 TATGATGACAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC  
 TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCTGACATACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC  
 AGGGAAGGATCCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCAACAAGTTCAITCTCTGTTTGTCTGTC  
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC  
 TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGCAACCCCTGAAGTGCAC  
 TCCATTTTCTTGGAGGACACACCTTCTTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTGCTGTCTTCTGCCAC  
 ATCTCTTCCCACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACTATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAGATTGTGATGACAACTCTCCATCCTTCATTAGATCAGGTCTGTGGCAAGAGAAA  
 CACCCCAAGACATGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC  
 CTGGCCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAAATTTGGAGAGA  
 AAGTACAAGAAAGTCAGATTGATGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAAGAGGCCATTGAG  
 CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTCTGTAC  
 AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGAGAGATCTTAA  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGA  
 TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGT  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTGAGAGATTCTTGGCCAAAC  
 CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCTTACTGGTACATTTCTTTCT  
 ATTGGGGCACAACTGACTTCTCTTCTGTCTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTTGACACTCTTCCCATCTCTCTGGGGAACCTGTGTTCAATGAGCATGGAGAACCCT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAAAGGGGAATGACTGCACCTGCTCAAA  
 GTCTCCTCCTGTGACAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCCTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAAGAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCTTGAAGACA  
 CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACAC  
 ATTCTCTGAGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACAGTCTCCAAGA  
 TCTTCCAAGAAAGACAAGACACTACTTCAATTGCTGCTGTGGAAGACTGTGGGACTATGGCATG  
 TCTTCTCTCTCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG  
 GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACGATGAGCAC

Фиг. 16А

CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTGAGAAAC  
 CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG  
 GCTTGAAGCAAGAAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC  
 CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGAAGTGCAGGGCTGGGCATCTTCTCTGATGTGGACCTG  
 GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAACCCCT  
 GCACATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGCAAGGAGTTTGGCCCTCTCTTCAACCATCTTGTATGAAACCAAG  
 TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTGAGATGGAAGAC  
 CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTTGGG  
 CTTGTCTATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT  
 CACTTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGG  
 GTGGAAATGGCTCATTTGGGGAGCACCTGCACTGCTGGCATGTCAACCCCTGTTCTGCTTACAGCAAC  
 AAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTCTGGC  
 CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA  
 ACCAAGGAGCCATTCTTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTTATGGCATCAAG  
 ACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCTCTCTGTATATCTCACAGTTCAATCATCATGTACTCTCTG  
 GATGGCAAGAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT  
 GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACACATCTTCAACCCCTCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTG  
 CACCCACCCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACCTGATGGGATGTGACCTGAACCTCC  
 TGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCAATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTAC  
 TTCAACCAACATGTTTCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAGAGAAAT  
 GCCTGGAGACCCAGGTCAACCAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAAGACAATGAAA  
 GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCAACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCTCTG  
 ATCTCTTCCCTCACAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTTC  
 CAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCTCCCTCTGACAAAGATAC  
 CTGAGAATTCAACCCCACTTCTGGGTCCACAGATGGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGTGAG  
 GCACAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:13)

Фиг. 16В

CS08-FL-NA

ATGCAGATCGAACTGAGCACTTGTCTCTCTGTGTCTCTGCGCTTTTGTCTTCTCGGCCACAAGG  
 AGATACTATCTCGTGTCCGCTGGAGCTCAGCTGGGACTACATGCAAGAGCGACTTGGGTGAAGTCCCT  
 GTGGACGCCAGGTTCACACCCCGCGTGGCCAAAGAGTTCCCGTTCAACACCCAGTGTCTGTACAAAG  
 AAAACCCCTCTTCGTGGAAATTCACCGACCACTGTTCACATCGCCAAACCGCGCCCTCCCTGGATG  
 GGGCTGCTCGGCCGACGATCCAGGCTGAGGCTATGACACGGTGGTGATTACCCCTCAAGAACATG  
 GCTAGCCACCCGGTGAGCCTGCACGCGGTGGGCGTGTCTATTGGAAGCGTCCGAGGGTGCAGGAG  
 TACGATGACCAAGCTTCACAGCGGGAGAAGGAAGACGACAAAGTGTTCCTCGGGGGTTCCACACCC  
 TATGTCTGGCAGGTCTGAAGGAGAAATGTCCTATGGCTCCGACCCATTGTGCTTCACTACTCT  
 TACCTAAGCCATGTGGATCTCGTCAAGGACCTGAAGTCCGGGCTGATCGCGGCCCTGCTCGTGTGC  
 CGGGAGGGTCACTGGCCAAGGAGAAGACCCAACTCTGCACAAAGTTCATCTGCTGTTCGCGGTA  
 TTCGACGAGGGGAAGTCTCTGCACTCCGAGACCAAGAACGCTGATGACGACCCGACGACGAGCC  
 TCGGCCCTGCGGTGGCCAAAGATGCACACCGTGAACGCTACGTTAACAGGAGCCTACCCGGCCCTG  
 ATCGGCTGCCACCGCAATCGGTCTACTGTCATGTGATCGGAATGGGCACAACGCCGAGGTCCAC  
 AGTATCTTCTCGAGGCGCCACACTTTCCTGGTCCGGAATCACCGCCAGGCCAGCTTGGAGATCAGC  
 CCCATAACCTTTCTGACGGCGCAGACCTTACTCATGGATCTCGGCGAGTTCTCTCTGTTCTGCCAC  
 ATTTCTGTCCTCCACGACGATGGGATGGAAGCATATGTGAAGTGGACTCTCGCCCGAGGAACCC  
 CAGCTTAGGATGAAGAACAAATGAGGAGCCGAGGACTACGACGATGACCTTACCGATTCAGAAATG  
 GACGTAGTACGCTTTGACGACGACAACTCTCCATCTTCAATACAGATTCTGCTCGCGCAAGAG  
 CACCCCTAAGACTTGGGTGCACTACATCGCGCGCGAGGAGGACTGGGATTATGCTCCCTGTTG  
 CTGGCCCGCGACCGACGCTACAAGACCGAGTACCTGAATTAAGCGGCCACGCGCATCGGCCGG  
 AAGTACAAGAAAGTGGGTTTATGCTTACACGGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCTATCCAG  
 CATGAGAGCGGCTATCTGGGCGCCCTCTGACGGCGAAGTTGGAGACACACTGCTGATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCGAGCAGGCTTACAACATCTACCCCGCGGCTTACCGATGTCCGGCCGTTCATC  
 AGCCGACGGCTGCCAAGGCGGTGAAGCACCTGAAGGACTTTCGATCTCGCGGCGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTGACCGTGGAGGATGGGCGGACCAAGAGCGATCCGCGCTGCTGACCCGT  
 TACTACTCCAGCTTTGTCAATATGGAGCGCGACTCGCTAGCGGCTTGATTGGCCCTCTGCTGATC  
 TGCTACAAGGAGTCCGTGGACGAGAGGGGAATCAGATCATGAGTGACAAAGAGGAACGTGATCTGT  
 TTCTCCGTGTTCCGACGAAACCGCAGCTGGTATCTCACCGAGAATATCCAGCGCTTCTGCCCAAC  
 CGGGCCGGTGTGACGCTGGAGGACCCGAGTTTCAGGCCAGCAACATCATGCATTCATCAACGGA  
 TATGTGTTGATTCCCTGCGCTCTCAGTGTGTCTGCACGAGGTCGCCCTACTGGTATATCTCCAGC  
 ATTTGGGCGCAGACCGACTTCTGAGCGTGTCTCTCCGGGTATACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TACGAGGATACCTGACCTGTTCCTCTTAGCGCGCAACCGTGTATTATGTCTATGGAGAACCC  
 GGGCTCTGGATCTTGGCTGCCATAACTCCGACTTCCGCAACCGCGGAATGACCGCGCTCTTGAA  
 GTGTCGAGTTGTGACAAGAACACCGCGGACTTATACGAGGACAGTACGAGGACATCTCTGCGCT  
 CTCTTAGCAAGAAATACCGCATCGAGCCAAGATCTTCAGCCAGAACCCCGCAGTCTGAAGAGG  
 CATCAGCGGGAGATCACCCGACGACCTGCGAGTCCGATCAGGAGGAGATTGATTACGACGACAG  
 ATCATGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAAGATGAAACCAAGTCCCTCGG  
 TCTCTCCAAAGAAGACCCGCACTACTTCATCGCGCTCTGGAACGCTGTGGGACTATGGAATG

Фиг. 17А

TCTTCTAGCCCTCAGCTTTTGAAGAACCGCGCCAGTCCGGCAGCGTGCCCGAGTTCAAGAAAGTG  
 GTGTTCCAGGAGTTACCCGACCGCTCTTCAACCCAGCCACTTACCGGGCGAGCTCAATGAACAT  
 CTGGCCCTGCTGGGACCTTACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACATTCCGGAAT  
 CAGGCCAGCAGACCATACAGTTTCTACAGTTCACTCATCTCTACGAGGAGGACAGCGCCAGGGG  
 GCTGAACCCCGTAAGAACTTCGTGAAGCCAAACGAAACAAAGACCTACTTCTGGAAGGTCCAGCAC  
 CACATGGCACCTTACCAAGGACGAGTTGATTCGAAGGCTTGGGCTACTTCTCCGACGTGGACCTG  
 GAGAAAGATGTGCACAGCGGCTGATTGGCCCTCTGCTGCTGTGTACACGGAACACACTCAACCT  
 GCACACGGCGCGGAGGTCACTGTGCAGGAATTCGCCCTGTCTTTTACCATCTTTGATGAGACGAAG  
 TCTTGGTATTTACCCGAAACATGGAGAGGAACTCGCGCGCACCTGCAACATCCAGATGGAAGAT  
 CCGACATTCAGGAGAACTACCGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTTGGC  
 CTCGTGATGGCCCAAGACCGGTATCCGCTGGTATCTGCTGTGATGGGTCACACGGAACATC  
 CATAGTATCCACTTCAGCGGGCATGTCTTACGCTGAGGAAAAAGGAGGATACAAGATGGCACTG  
 TACAACCTCTATCCCGCGGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCTCCAGGCCGCGCATCTGGAGA  
 GTGGAATGCTGATCGCGGAGCACCTCCACGCTGGGATGTCCACGCTGTTCCTCGTTACAGCAAT  
 AAGTGGCAGACCCCTCTGGGCTATGGGAGCGGCGCACATCCGCGACTTCCAGATTACAGCCAGCGG  
 CAGTACGGTCACTGGGCTCCAAAGCTGGCCGCTCTGCACTACTCCGGATCCATCAACGCTTGTCTC  
 ACCAAGGAACCGTTCTCTGGATCAAGTAGACCTGTGAGCCCATGATCATTCACGGCATCAAG  
 ACACAAGCGCGCCGACAGAGTTCTCGAGCCTCTATATCTCCAGTTCAATCATCATGTATAGCTG  
 GACGGAAGAAAGTGGCAGACTTACCGCGAAACTCGACAGGACCTGATGGTATTCTTCGGTAAC  
 GTGGACAGCTCCGGAAATCAAGCACAACATCTTCAACCCACCCATTACGCCCGCTACATCGCCCTG  
 CACCCCACTCAATATAGCATTAGTCCACCTGCGAATGGAGCTCATGGGCTGTGACCTGAACAGC  
 TGTAGCATGCCCTCGGCATGGAGTCTAAGGCGATCTCCGACGACAGATAACGGCATCATCTAC  
 TTTTACCAACATGTTCGCTACCTGCTCCCTCCAAAGGCCGACTCCACCTGCAAGGGAGATCCAAC  
 GCTTGGCGGCCACAGGTCAACAAATCCCAAGGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCAGAAAACATGAAA  
 GTCACCGGAGTGACACACAGGGAGTGAAGTCTCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCTCT  
 ATCTCCAGTTCCGAGGATGGCCACAGTGGAGCTTGTCTTCCAAAACGGTAAGTCAAAGTCTTC  
 CAAGGGAACCAAGGACAGCTTTACACCCGCTGTGAACCTCCCTGGACCCCGGCTTCTCACTAGATAC  
 CTCCGATCCACCTCAGAGCTGGGTGCCACAGATTGCCCTGGCATGGAGGTTCTGGGCTGTGAA  
 GCCAGGACCTGTACTAA (SEQ ID NO:14)

Фиг. 17В



CS11-FL-NA

ATGCAGATCGAATCTCTACTTGTCTTCTTCCTGTGCCTTCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACTCGC  
CGATATTACCTCGGGGCGCTGGAGTTGAGTTGGGACTACATGCAATCAGATCTGGGCGAAGTCCCT  
GTGGATGCCCGATTCCACCAGCGCTGCCCAAGTCTTCCCATTTAATACCTTCTGTGGTGTACAAG  
AAGACATTGTTTGTGGAGTTTACCAGTCACTGTTCAACATCGCCAAACCGCGGCCCCATGGATG  
GGTCTGCTTGGGCCCCACCATTTCAAGCGGAGGTTCTATGATACAGTGGTGATAACGCTTAAGAACATG  
GCGAGGCCACCCAGTGTCTCTGCAATGCCGTTGGTGTATCATATTGGAAGGCCAGCGAAGGAGCGGAG  
TACGATGACCAGACCTCTCAGAGAGAGAGAGGAGACGATAAGGTTTTCCTGGCGGAAGTCATACA  
TATGTATGCGAGGTCCTGAAAGAGAAATGGGCGGATGGCTTCTGACCCCTTGTCTTACCTATAGT  
TATCTGAGCCACGCTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACAGTGGTCTGATTGGGGCTCTGCTGTGTTGT  
AGAGAGGGTAGCTTGGCTAAGGAGAAAACCCAAACACTCCATAAGTTTCATTTTGTCTGTCGGGTG  
TTCGACGAGGGAAGAGTTGGCAAGCGAAACAAAGAAATTCAGTATGCAAGACAGGGACCGCGCT  
TCCGCAAGGGCTTGGCTAAGATGCATACGGTGAATGGGTATGTGAACCGGAGGCTCCCGGGGCTG  
ATCGGGTGCCATCGCAAGTCTGTTTACTGGCAGTTCATTGGAATGGGACAACCGCAGAGGTACAT  
AGTATATTTCTGAAGGCCACAGTTCCTCGTACGGAACCCAGCAGGCTTCCTGGAGATAAGC  
CCCATTACCTTTCTGACCGCTCAGACTCTGTGATGGACCTTGGCCAGTTTCTCTCTGTTCTGCCAT  
ATTAGCAGCCACCAGCAGCGGATGGAAGCATACGTGAAAGTCGATAGCTGTCTGAGGAGCCT  
CAGCTCAGAAATGAAGAACACGAGGAGGCGCGAAGATATGACGATGACCTTACAGATTCGAGATG  
GACGTGGTGGCTTTGACGACGATAACAGTCTAGTTTCATTCAAATCAGATCCGTAGCCAAAAG  
CATCCAAAGACATGGGTGCATTACATTGACCGCAAGAGGAGGATTGGGATTATGCGCCCTTGT  
CTGGCTCCAGATGACAGGAGCTATAACTCCAGTACTTGAACACCGGCCACAGCGAATCGGTAGA  
AAATATAAGAGGTAAGATTTCATGGCTTACACTGACGAAACATTTAAACCCAGGGAAGCTATCCAA  
CAGCAATCTGGAATTTCTGGCCCTCTGCTCTAGCGTGAGGTGGGGACACCTTGTCTGATCATTTTC  
AAAAATCAGGCATCCAGGCTTACAAACATATACCCCATGCGCATCACCGATGTCCGCGCCCTGTAT  
TCCAGAAAGTCCCAAGGGAGTGAACATCTGAAGATTTTCCATCCTGCGCGGCGAGATCTTT  
AAATACAAATGGACTGTGACTGTAGAGGACGGGCTTACAAATCAGACCCACGGTGTCTGACAAAG  
TATTACAGTAGCTTCTGTCACATGGAACCGGACCTCGCCAGCGGACTCATTGGCCCACTGTTGATC  
TGTTCACAAAGAGTCAGTGGATCAGAGGGGAAATCAGATCAGAGCGATTAAGAGAAACGTTATCTCTG  
TTTAGTGCTCTCGACGAGAACCGGCTTGGTACCTTACTGAGAACATCCAGAGGTTCTCTGCCGAAT  
CCGGCTGGCGTTGAGCTCGAGGACCCAGAGTTCAGGCGCAGTAAATATAATGCAGTCAATCAACGGT  
TATGTGTTCGATAGCTTGCAGCTGAGCGCTCTGCCCTCCAGAGGTAGCCTATTGCTACATATTGTCC  
ATCGGGGCTCAGACCGATTTCTGTCTGGTCTCTTACGGGTATACCTTTAAACATAAAATGGT  
TATGAAGACACCTGACCTGTTCCTATCTCCGGTGAGACTGTGTTTCATGTCCATGGAGAACCA  
GGGCTGTGGATCTTGGGTGTCAATAGTGACTTTAGGAATCGGGGAATGACGGCACTGCTGAAG  
GTGAGTCTTTGCGATAAAATACAGGAGATTACTATGAGGATAGTTACGAGGATATCAGTGTCTAT  
CTGCTTTCAAAAACAACGCAATTGAGCCCGGCTTTCTCACAACCCCGGCTGCTGAAGCGC  
CACCAGCGCAAAATACCCGGAACAACCTTGCAGTCCGACGAGGAGAAATCGATTATGACGATACT  
ATCAGTGTAGAAATGAAGAGGAGGATTTTGATATTACGACGAAGACGAGAACCAGTCTCCGCGA

Фиг. 19А

AGTTTTCAGAGAAACCGGACACTACTTTATAGCTGCCGTGGAACGACTCTGGGATTATGGCATG  
TCCTCCAGCCCTCATGTCTCTAGGAATCGAGCGCAGAGTGGCTCTGTGCCTCAGTTTCAAAAGGTT  
GTGTTCCAGGAATTCACCGACGGCTCATTTACCCAGCCGCTGTACAGAGGCGAAGTCAACGAACAC  
CTTGGGCTGCTTGGGCCATATATTCGACGAGAGGTGGAAGATAATATCATGGTAACCTTTAGAAAC  
CAGGCGTCAAGACCTATTCTCTACAGTCTCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAGACAGGGA  
GCTGAACCCAGGAAGAACTTTGTGAACCTAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGTCCAGCAC  
CATATGGCCCCAATTAAGATGAATTCGATTGCAAGGCTGGGCTTATTTACGCGAGCTGGATCTC  
GAAAAGGATGTGCACAGCGGGTTGATCGGACCGCTTTGGTGTGCCACACAAATACCTTCAATCTC  
GCCACGGGCGGCGAGGTACAGTTCAGAGTTCAGAGTTCGACTCTCTTTACAATATTTGACGAGACAAAG  
TCATGGTATTTTACAGAGAATATGGAGAGAAATGTCGCGCACCTTGCAACATTTCAGATGGAGGAC  
CCCAATTTAAGGAGAATTACAGATTTTCATGCTATCAATGGGTACATTATGGATACTCTGCTGGT  
CTGGTCATGGCCAGGATCAGCGCATAGGTGGTACTTGTGAGCATGGGATCTAATGAGAATATA  
CACAGCATTCATTCAGTGGCCAGCTTTTACTGTTAGAAAGAGGAGGAGTACAAAATGGCGTCT  
TACAACCTTTACCCGGGTGTGTTTGAGACAGTGGAGATGCTGCCAAGCAAGGCAGGCATCTGGAGG  
GTGAGTGTCTTATGGGAGCACTGCTATGCTGGAATGTCACCCCTCTTTCTGTGTACAGCAAT  
AAGTGCAGACACCGCTTGGCATGGCCAGCGGCCCATTTAGGGAATTTTCAGATAACTGCCAGTGGGA  
CAGTACGGCCAGTGGGCTCCCAAGCTTGCAAGACTCCACTACTCCGGAAGCATAAACGCATGGAGC  
ACCAAGGAACCTTCTCTTGGATTAGGTGGACCTGCTGGCGCAATGATCATTCACGGCATAAAA  
ACCCAAGGGGCACGACAGAAATTTTCATCTTTGTATATTAGTCAGTTTATCATCATGTACAGCTTG  
GATGGAAAGAGTGGCAGACGTACAGGGGCAATTCACAGGAACACTTATGCTGTTTTTTGGGAAT  
GTGATTCAGCGGGATCAAACATAACATCTTCAATCTCTTATATCGCCCGATATATCCGCTG  
CACCCTACGCTTACTCCATCAGGTCCACATTTGAGAATGGAACCTGATGGGTGCGACCTGAATAGT  
TGTAGTATGCCACTGGGCATGGAGTCTAAAGCCATCAGCGATGCAAGATCACTGCCAGCTCTTAC  
TTCACCAACATGTTTGAACCTTGGTCCCCCTCTAAAGCTCGGCTGCATCTGAGGGACGCTCAAAT  
GCATGGCGACCAAGGTGAACAAATCCAAAAGAGTGGCTCCAGGTGCACTTTCAAGAGCAATGAAG  
GTAACAGGAGTGACAACCCAGGGGTGTAAGAGCTCTTACGAGTATGTACGTTAAGGAGTTTCTG  
ATTTCTAGCTCCAGGACGGACACAGTGGACTCTGTCTTCCAGAACCGCAAGTGAAGGTATTT  
CAGGGAACCCAGGATTTTACCCTGGTAGTGAATAGCCTGGATCCACCGTTGCTGACCCGCTAT  
CTGAGAAATTCATCCAAATCCTGGGTGCATCAGATTGCCCTCCGGATGGAAGTGTCTGGCTGTGA  
GCTCAGGATCTGTATTAG (SEQ ID NO:16)

Фиг. 19В

CS40-FL-NA

ATGCAAAATAGAGCTCTCCACCTGCTTCTTCTGTGCCTTTTGGGATCTGCTTTAGTGCCACCAGA  
 AGATACTACCTGGGTGCAGTGGAACTGTCAATGGGACTATATGCAAAGTGATCTCGGTGAGCTGCCT  
 GTGGACGCAAGATTTCTCTCTAGAGTGCCAAAATCTTTTCCATTCAACACCTCAGTCGTGTACAAA  
 AAGACTCTGTTTGTAGAAATTCAGGATCACCTTTTCAACATCGCTAAGCCAGGCCACCCCTGGATG  
 GGTCCTGCTAGGTCTACCATCCAGGCTGAGGTTTATGATACAGTGGTCATTACACTTAAGAACATG  
 GCTTCCCATCTCTCAGTCTTTCATGCTGTGGTGTATCCTACTGGAAAGCTTCTGAGGGAGCTGAA  
 TATGATGATCAGACCCAGTCAAAAGGGAGAAAGATGATAAAGTCTTCCCTGGTGGAAAGCCATACA  
 TATGCTCTGGCAGGTCTTGAAGAGAAATGGTCCAATGGGCTCTGACCCACTGTGCCTTACCTACTCA  
 TATCTTTTCTCATGTGGACCTGGTAAAGACTTGAATTCAGGCTCATTTGGAGCCCTACTAGTATGT  
 AGAGAAGGGAGTCTGGCCAAAGAAAAGACACAGACCTTGCACAAATTTATACTACTTTTGTCTGTA  
 TTTGATGAAGGGAAAAGTTGGCACTCAGAAACAAAGAACTCCTTGATGCAGGATAGGGATGCTGCA  
 TCTGCTCGGGCTTGGCTAAAAATGCACACAGTCAATGGTTATGTAACAGGCTCTCTGCCAGGCTCTG  
 ATTGGATGCCACAGGAAATCAGTCTATTGGCATGTGATTGGAATGGGCACCACTCTTGAAGTGCAC  
 TCAATATTCTCGAAGGTACACATTTCTTGTGAGGAACCATCGCCAGGCGTCTCTGGAAATCTCG  
 CCAATAACTTTCTTACTGCTCAAACTCTTGTATGGACCTTGGACAGTTTCTACTGTTTGTGCTAT  
 ATCTCTTCCCAACATGATGGCATGGAAAGCTTATGTCAAAGTAGACAGCTGTCCAGAGGAACCC  
 CAACTACGAATGAAAAATATGAAGAAGCGGAAGACTATGATGATGATCTTACTGATTCTGAAATG  
 GATGTGGTCAAGTTTGTATGATGACAACTCTCTCTCTTATCCAAATTCGCTCAGTTGCCAAGAAAG  
 CATCTAAAACCTTGGGTACATTACATTGCTGCTGAAGAGGAGGACTGGGACTATGCTCCCTTATGTC  
 CTCGCCCCGATGACAGAAGTTATAAAGTCAATATTGAACAATGGCCCTCAGCGGATTTGGTAGG  
 AAGTACAAAAAGTCCGATTTATGGCATACACAGATGAAACCTTAAAGACTCGTGAAGCTATTTCAG  
 CATGAATCAGGAATCTTGGGACCTTACTTTATGGGGAAGTTGGAGACACACTGTGATTATATT  
 AAGAATCAAGCAAGCAGACCATATAACATCTACCCCTCACGGAATCACTGATGTCCTCTTGTAT  
 TCAAGGAGATTACCAAAAGGTGTAAACATTTGAAGGATTTTCCAAATTCGTCAGGAGAAATATTC  
 AAATATAAATGGACAGTGAAGTGTAGAAGATGGGCCAACTAAATCAGATCCTCGGTGCTTACCCGCT  
 TATTACTCTAGTTTCGTTAATATGGAGAGAGATCTAGCTTCAAGACTCATTTGGCCCTCTCTCATC  
 TGCTACAAAGAACTCTGATGATCAAGAGGAAACAGATAATGTGACACAGAGGAATGTGATCTCTG  
 TTTTCTGTTTGTATGAGAACCAGGCTGGTACCTCAGAGAGAAATACAAACGCTTTCTCCCAAT  
 CCAGCTGGAGTGCAGCTTGGGATCCAGAGTTCCAAAGCTCCAACTCATGCACAGCATCAATGGC  
 TATGTTTGTATAGTTTGCAGTTGTGAGTTTGTGTCATGAGGTGGCATACTGGTACATTTCTAAGC  
 ATTGGAGCAGAGACTGACTTCTCTCTCTCTCTCTGATATACCTTCAACACAAAAATGGGTC  
 TATGAAGACACACTCACCTTATCCCATCTCAGGAGAACTGTCTCATGTCGATGGAAACCCCA  
 GGTCTATGGATTCTGGGGTGGCACAACCTCAGACTTTCGGAACAGAGGATGACCCGCTTACTGAAG  
 GTTCTAGTTGTGACAAGAACACTGGTGATTATTACGAGGACAGTTATGAAGATATTTCAGCATAC  
 TTGCTGAGTAAAAACAATGCCATTGAACCAAGAAGCTTCTCCAGAAATCCACCAGTCTTGAACGC  
 CATCAACGGGAAATACTCTGACTACTCTCTCAGTCAGATCAAGAGGAAATGACTATGATGATACC  
 ATATCAGTTGAAATGAAGAAGGAAGATTTGACATTTATGATGAGGATGAAATCAGAGCCCCGCG  
 AGCTTTCAAAAGAAAACAGACACTATTTATTGCTGCACTGGAGAGGCTCTGGGATTATGGGATG

Фиг. 20А

AGTAGCTCCCCACATGTTCTAAGAAACAGGGCTCAGAGTGGCAGTGTCCCTCAGTTCAAGAAAAGTT  
 GTTTTCCAGGAATTTACTGATGGCTCCTTTACTCAGCCCTTATACCGTGGAGAACTAAATGAACAT  
 TTGGGACTCTTGGGGCCATATATAAGAGCAGAAAGTTGAAGATAATATCATGTTAACTTTTCAAGAAAT  
 CAGCCCTCTCTGCTCCCTATTCCTTCTATTTCTAGCCTTATTTCTTATGAGGAAGATCAGAGGCAAGGA  
 GCAGAACTTAGAAAAAATTTGTCAAGCCTAATGAAACCAAACTTACTTTTGGAAAGTGCAACAT  
 CATATGGACCCCACTAAAGATGAGTTTACTGCAAGCCTGGGCTTATTTCTCTGATGTTGACCTG  
 GAAAAAGATGTGCACTCAGGCTGATTTGGACCCCTTCTGCTCTGCCACACTAACACACTGAACCTT  
 GCTCATGGGAGACAAAGTGACAGTACAGGAATTTGCTCTGTTTTCACCATCTTTGATGAGACCAAA  
 AGCTGGTACTTCACTGAAAAATATGGAAGAAACTGCAGGGCTCCCTGCAATATCCAGATGGAAGAT  
 CCCACTTTTAAAGAGAATATCGCTTCCATGCAATCAATGGCTACATAATGGATACACTACCTGGC  
 TTAGTAATGGCTCAGGATCAAAAGGATTCGATGGTATCTGCTCAGCATGGGCAGCAATGAAACATC  
 CATTTCTATTGATTTCACTGGACATGTGTTCACTGTACGAAAAAAGAGGAGTATAAAATGGCACTG  
 TACAATCTCTATCCAGTGTTTGTGACACAGTGGAAATGTTACCATCCAAAGCTGGAATTTGGCGG  
 GTGGAATGCTTATTTGGCGAGCATCTACATGCTGGGATGAGCACACTTTTCTGGTGTACAGCAAT  
 AAGTGTCAAGCTCCCTGGGAATGGCTTCTGGACACATTAGAGATTTTCAGATTACAGCTTCAGGA  
 CAATATGGACAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGACTTCATTATTCGGGATCAATCAATGCTGGAGC  
 ACCAAGGAGCCCTTTTCTGGATCAAGGTGGATCTGTTGGCACCAATGATTATTACGGGCATCAAG  
 ACCCAGGGTGGCCCTCAGAAGTTCTCCAGCCTCTACATCTCTCAGTTTATCATCATGTATAGTCTT  
 GATGGGAAGAAGTGGCAGACTTATCGAGGAAATTCACCTGGAACCTTAATGGTCTTCTTTGGCAAT  
 GTGGATTCTATCGGATAAAACACAATATTTTAAACCTCCAATGTTGCTCGATACATCCGTTTG  
 CACCCAACTCATTTAGCATTCGCAGCACTCTTCGCATGGAGTTGATGGGCTGTGATTTAAATAGT  
 TGCAGCATGCCATTGGGAATGGAGAGTAAAGCAATATCAGATGCACAGATTACTGCTTCATCTTAC  
 TTTTACCAATATGTTTGGCACTGGTCTCTCTTCAAAAGCTCGACTTCACCTCCAAGGGAGGAGTAAT  
 GCCTGGAGACCTCAGGTGAATAATCCAAAAGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCAGAGAGCAATGAAA  
 GTCACAGGAGTAACCTCAGGAGTAAATCTCTGCTTACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCTCT  
 ATCTCCAGCAGTCAAGATGGCCATCAGTGGACTCTCTTTTTCAGAAATGGCAAAGTAAAGGTTTCT  
 CAGGGAAATCAAGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCTAGACCCACCGTTACTGACTCGCTAC  
 CTTCGAATTCACCCCAAGAGTTGGGTGCACCAAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTTCTTGGGCTGCCAG  
 GCACAGGACCTCTACTGA (SEQ ID NO:17)

Фиг. 20В



CH25-FL-NA

ATGCAGATCGAGCTGTCCACATGCTTTTTTCTGTGCTGTGCGGTCTGTCTTCAGCGCCACCCGG  
 CGGTACTACCTGGGCGCGCTGGAGCTGTCTGGGACTACATGCAGAGCGACCTGGGCGAGCTGCC  
 GTGGACGCCCGGTTCCTCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCTTCAACACCAGCGTGGTGTACAA  
 AAAACCTGTTCGTGGAGTTCAACGACCACTGTTCACATCGCCAAAGCCAGGCCCGCTGGATG  
 GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCTGAAGAACATG  
 GCCAGCCACCCCGTGAGCTGCACGCCGTGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCCTCCGAGGCCCGGAG  
 TACGACGACAGACGACGAGCGGGAGAAAGAGGACGACAAAGTCTTTCTGGCGGACGACACCC  
 TACGTGTGGCAGGTCTTAAAGAAAACGGCCCCATGGCCTCCGACCCCTGTGCTGACCTACAGC  
 TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACAGCGGGCTGATTGGGGCCCTGCTGGTCTGC  
 CGGGAGGGGACCTGGGCCAAGAGAAAACCCAGACCTGCACAAAGTTCATCTGCTGTCTGCCGTG  
 TTCGACGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCTGATGCAGGACCGGGACGCCGCC  
 TCTGCCAGAGCCTGGCCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGAAGCCTGCCCGCCTG  
 ATTGGCTGCCACCGGAAGAGCGTGTACTGGCAGCTGATCGGCATGGGACCCACACCCGAGGTGCAC  
 AGCATCTTTCTGGGAAGGCAACCTTTCTGGTGGGAACCCCGGACAGGCCAGCTGGAAATCAGC  
 CCTATCACCTTCTGACCGCCAGACACTGCTGATGGAACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTTTGCCAC  
 ATCAGCTCTCACCAGCAGCAGCGCATGGAAGCTACGTGAAGGTGGACTCTGCCCCGAGGAACCC  
 CAGTTCGGATGAAGAACAACGAGGAAGCCGAGGACTACGACGACGACCTGACCGACAGCGATG  
 GACGTGGTGGGTTCGACGACGACAAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGAAAGCTGGCCAAAG  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCGCCGAGGAAGGAGTGGGACTACGCCCCCTGGTG  
 CTGGCCCCGACGACAGAAGTACAAAGAGCCAGTACCTGAACAATGGCCCCAGCGGATCGGCCGG  
 AAGTACAAGAAAGTGGGTTCATGSCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCCATCCAG  
 CACGAGAGCGGCATCTGGGCCCTCTGTGTACGGCGAAGTGGGCGACACACTGCTGATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCCAGCCCGCTTACAACATCTACCCCAACGGCATCACCGAGCTGGGCCCTGTAC  
 AGCAGGGCGGTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCATCTGCCCGGCGAGATCTTC  
 AAGTACAAAGTGGACCTGTACCTGGAGGACGGCCCCACCAAGAGCGACCCAGATGCCCTGACCCGG  
 TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAACGGGACCTGGCCTCCGGCTGATCGGACCTCTGCTGATC  
 TGCATCAAAAGAAAGCTGGACCAAGCGGGCAACAGATCATGAGCGACAAGCGGAACGTGATCTG  
 TTCAGCGTGTTCGATGAAGAACCGGTCTGTATCTGACCGAGAACATCCAGCGGTTCCTGCCAAC  
 CCTGCCGGGTGACCTGGGAAGATCCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCATCCATCAATGGC  
 TACGTGTTGCACAGCTTCGAGCTGTCCGTGTCTGACGAGGTGGCCTACTGGTACATCTGAGC  
 ATCGCGGCCAGACCGACTTCCTGAGCGTGTCTTCAGCGGCTACACCTTCAAGCACAAAGATGGTG  
 TACGAGGACACCTGACCTGTTCCTTTCAGCGCGGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAAAACCC  
 GGCTGTGGATCTGGGTGCCACAACAGCGACTTCGGGAACCGGGGATGACCGCCCTGCTGAAG  
 GTGTCCAGCTGCGACAGAACACCGCGGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGATATCAGCGCCTAC  
 CTGCTGTCCAAGAACACCGCCATCGAGCCGAGAAGCTTCAGCCAGAACCCCTGTGCTGAAGCGG  
 CACCAGAGAGAGATCACCCGACCACTTGCAGTCCGACCAAGAGATCGATTACGACGACACC

Фиг. 21А

ATCAGCTGGAGATGAAAAAGAAATTTCCACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCGG  
 TCCTTCAGAAAGAAAACCGGCACTACTTTATCGCCGCGTGGAGCGGCTGTGGGACTACGGCATG  
 AGCAGCAGCCCCACCTGCTGCGGAACCGGGCCAGAGCGGCAGCGTCCCCAGTTCAAGAAAGTG  
 GTGTTCCAGGAATTCACCGACCGGACGCTTACCCAGCCCTGTACCGGGCGAGCTGAACGAGCAC  
 CTGGGGCTGCTGGGGCCCTACATCAGGGCCGAAGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCGGGAAT  
 CAGGCCAGCAGACCTTACTCTTCTACAGCAGCTGATCAGCTACGAAGAGGACAGCGGCGAGGGC  
 GCTGAACCCCGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTGCAGCAC  
 CAGATGGCCCCACCAAGGACGAGTTGAGCTGCAAGGCTGGGCTACTTCAGCGACGTGGATCTG  
 GAAAGAGACGTGCATCTGGACTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTGAACCCC  
 GCCCAGCGCGCGCAGGTGACCGTGCAGGAATTCGCCCTGTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAG  
 TCTTGGTACTTCACCGAGAATATGGAACGGAACTGCAGAGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAAGAT  
 CCTACCTTCAAGAGAGAACTACCGGTTCACCGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTTGCTGGC  
 CTGGTGATGGCCAGGACAGAGGATCCGGTGGTATCTGCTGTCCATGGGCAGCAACGAGAATATC  
 CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAAGAGATCAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTGTACCCCGCGCTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCCGCATCTGGCGG  
 GTGGAGTGTCTGATCGCGGAGCACCTGCATGCCGGATGAGCACCTGTCTTCTGGTGTACAGCAAC  
 AAGTGGCAGACCCCTGGGCTGGCCAGCGGCCACATCCGGGACTTCAGATCACCGCTCCGGC  
 CAGTACGGCGAGTGGGCCCTCAAGCTGGCCCGGTGCTACTACAGCGGCAGCATCAACGCTTGTCC  
 ACCAAGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCTATGATCATCCAGCGCATTAAG  
 ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG  
 GACCGCAAGAAATGGCAGACCTACCGGGCAACAGCACCGGCACCTGATGGTGTCTTCTGGCAAC  
 GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCCGGTACATCCGGCTC  
 CACCCACCCACTACAGCATCAGATCCACCTGCGGATGGAACATGATGGGCTGGGACCTGAACCTC  
 TGCAGCATGCTCTGGCATGGAAAGCAAGGCCATCAGCGACGCCAGATCACAGCCAGCAGCTAC  
 TTCACCAACATGTTCCGCCACCTGGTCCCCCTCCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCCGGTCCAAC  
 GCCTGGCGGGCTCAGGTGAACACCCCAAGAAATGGCTGCAGGTGGACTTCAGAAAACCATGAAG  
 GTGACCGGGCTGACACCCAGGGCTGAAGAGCCTGCTGACCGAGCATGTACGTGAAGAGTTTCTG  
 ATCAGCAGCAGCGAGGACGCCACCAAGTGGACCTGTCTTTCAGAACCGCAAGGTGAAGTGTTC  
 CAGGGCAACCGAGACTCTTCAACCCCTGGGTGAACCTCCCTGGACCCCCCTGCTGACCGGCTAC  
 CTGGCATCCACCCAGTCTTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGGATGGAAGTGTCTGGATGTGAG  
 GCCCAGGATCTGTACTGA (SEQ ID NO:18)

Фиг. 21В

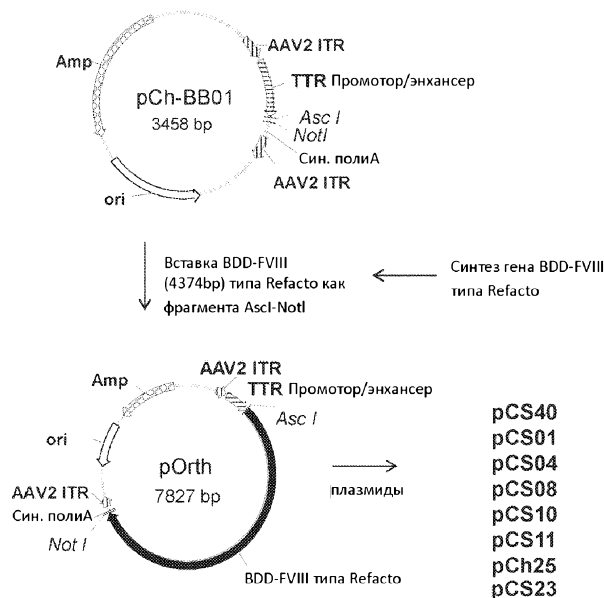
## FVIII-FL-AA

```

mqielstcfff lcllrfcfsa trryylgave lswdymqsd lgeipvdarfp prvpksfpfn
tsvvykktlf vefthlfnf akprppwngl lgptigaevy dtvvitlknm ashpvsihav
gvsywkaseg aeyddqtsqr ekeddqvfp gshtyvwqvl kengpmasdp lcltysylsh
vdlvkdnsg ligallvcre gslakektqt lkhfillfav fdegkswhse tknslmqdrd
aasarawpkm htvngyvnrs lpgligchrk svywhvigmg ttpvhsifl egthflvrnh
rqasleispi tfltagtilm dlqgflfch isshqhdgme ayvkvdscpe epqlrmkne
eaedyddlt dsemdvvrfd ddnspsfqi rsvakhhpkt wvhyaeeee dwdyaplvia
pddrsyksqy lnnqpgrigr kykkvrfmay tdetfktrea iqhesgilgp llygevgdttl
liifknqasr pyniypghit dvrplysrll pkgvkhkldf pilpgelfky kwtvtvedgp
tksdprcltr yyssfvnmmer dlasgligpl licykesvdq rgnqimsdkr nvilfsvde
nrsawylteni qrfllpnagv qledpefqas nimhsingyv fdsllqlsvcl hevaywyils
igaqtdflsv ffsqytfkhh mvyedtltlf pfsgetvfms menpglwilg chnsdfrnrg
mtallkvssc dkntgdyyed syedisayll sknnaieprs fsqnsrhpst rqqkqnatti
pendiektop wfahrtmpmk iqnvsssdll mlrqsptph glslsdqea kyetfsddps
pgaidsnnl semthfrpql hhsqdmvftp esqlqlrine klgttaatel kklfdkvsst
snalistips dnlaagtont sslgppmpv hydsqldttl fgkksplte sgqplsisee
nndskilesq lmsqesswg knvastesgr lfkgrahgp alitkdnaif kvislkltn
ktsnnsatnr kthidgpsll ienspsvwqn ilesdtefkk vtplihdrml mdknataarl
nhmsnktts knmemvqgk egpippdaqn pdmsffkmlf lpesarwiqr thgknslnsg
qgspkqlvs lgpeksvegg aflseknkv vqkgeftkdv glkemvfps rnlfltnldn
lhennthnge kkiqeeiekk etliqenvvl pgihtvtgk nfmknlflls trqnvegsyd
gayapvlqdf rslndstnrt kkhtahfskk geeenleglg nqtqgiveky acttrispnt
sqgnfvtqrs kralqgflp leetelekri ivddtstqws knmkhltpst ltqidyneke
kgaitqpls dcltrshsip qanrsplpia kvssfpsirp iyltrvlfqd nsshpaasy
rkksdgvqes shflqgakkn nslailtle mtgdqrevgs lgtstnsvt ykkventvip
kpdlpktsqg vellpkvhiy qkdlftets ngspghldlv egslilqgteg aikwneanrp
gkvpflrvat essaktpskl ldplawdnhy gtqipkeewk sqekspekta fkkkdtlsl
nacesnaha ainegqnkpe ievtwakqgr terlcsqnp vlkrhgreit rttlqsdgee
idyddtisve mkkedfdiyd edengsprsf qkktrhyfia averlwdygm sssphvlrnr
aqsqsvpqfk kvvfqeftdg sftqplyrge lnehlglgp yiraavedni mvtfrnqasr
pysfysslis yeedqrqgae prknfvkpne tktyfwkvqh hmaptkdefd ckawayfsdv
dlekdvhsgl igpllchtn tlnpahgrqv tvgefalfit ifdetkswyf tenmerncra
pcniqmedpt fkenyrfhai ngymdltlp lvmaqqdrir wylmsgsne nihsihfsg
vftvrkkeeey kmalynlypg vftvemlps kagiwrvecl igehlhagms tlflyysnkc
qtplgmasgh irdfqtasg qyggwapkla rlyhsgsina wstkepfswi kvdlapmii
hgiktqgarq kfsslyisqf limysldgkk wqtyrgnstg tlmvffgnvd ssgikhnifn
ppliaryirl hpthysirst lrmelmqcdl nscsmplgme skaisdaqit assyftnmfa
twspskarlh lqgrsnawrp qvnpkewlq vdfqktmkvt gvttgqvksl ltsmyvkefl
issqgdqghw tlfqngkvk vfgqngdsft pvvnslppl ltrylrhpg swvqhialrm
evigceaql y (SEQ ID NO:19)

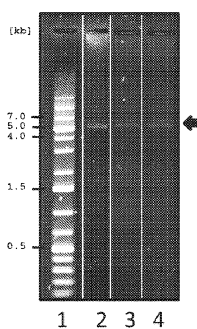
```

Фиг. 22

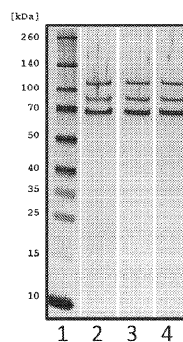


Фиг. 23

038288



Фиг. 24



Фиг. 25

CS23-FL-NA

atgcagattgagctgagcacctgcttcttccctgtgcctgctgaggtcttgccttcttgcacacagg  
 agatactacotgggcccgtggagctgagctgggactacatgcagcttgacctgggagagctgcct  
 gtggacgcccagggttcccccccagagtgcccagagcttcccttcaacacctcagtggtgtacaag  
 aagacccctgttctgtggagttcacgacccacctgttcaacatcgccaagcccaggccccctggatg  
 ggccctgtctgggccccaccatccaggccaggtgtacgacacccgtggtgatccctgaagaacatg  
 gccagccacccctgagccctgcacgcccgtggcgtgagctactggaaggccctctgagggcccgag  
 tatgacgaccagaccagccaggggagagggagacgacacagggtgttccccggcggcagccacacc  
 tacgtgtggcaggtgctgaaggagacggccccatggccagccagccctgtgctgacctacagc  
 taacctgagccacgtggacctggtgaaggacctgaactctggcctgatcggcgcctgctggtgtgc  
 agggagggcagccctggccaaaggagaaagaccacagaccctgcacaagttcatctctgttctgcctg  
 ttccatgagggcaagagctggccacggagacccaagaacagccctgatgcaggacagggtgcccgc  
 tctgccaggccctggcccaagatgcacacccgtgaacggctacgtgaacaggagccctgcccggcctg  
 atcggctgccacaggaagtctgtgtactggcacgtgatcgccatgggcaccaccccagggtgcac  
 agcatcttctggaggggccacaccttctgtgtgagggaaccacaggccaggccagccctggagatcagc  
 cccatcaccttctgaccccccagaccctgtgtgatgacctgggcccagttcctgctgttctgccac  
 atcagcagccacccagccagccagccatggagccctacgtgaagggtggacagctgcccagaggagccc  
 cagctgagggtgaagaacaacaggaggccagggactatgatgatgacctgaccgaactctgagatg  
 gacgtggtgaggtttgatgatgaacaacagcccagcttcatccagatcagggtctgtggccaaag  
 cccccaaagacctgggtgcactacatcgccgcccagggaggaggtgggactacgccccctgtgtg  
 ctggcccccgacgacaggagctacaagagccagtaacctgaacaacggccccagaggatcggcagg  
 aagtacaagaaggtcagattcatggcctacacgacgagaccttcaagaccaggggagccatccag  
 cagagttctggcatcctgggccccctgctgtacggcgaggtggcgacacctgctgatcatctt  
 aagaaccaggccagcaggccctacaacatctaccccacggcatcaccgatgtgagggccctgtac  
 agcaggaggtgcccaggggcgtgaaggacctgaaggacttccccatcctgcccggcgagatcttc  
 aagtacaagtggacctgacctggaggtatggccccaccaagttctgacccaggtgctgacctagg  
 tactacagcagcttctgtgaacatggagaggacctggcctctggcctgatcggccccctgctgatc  
 tgctacaaggagagctggaccagaggggcaaccagatcatgtctgacaaggaggaacctgatcctg  
 ttctctgtgttcgatgagaacaggagctggtatctgaccgagaacatccagaggttcttgcccaac  
 ccgcccggcgtgcagctggaggaccccaggttccaggccagcaacatcatgcacagcatcaacggc  
 tacgtgttcgacagcctgcagctgtctgtgtgctgcacgaggtggcctactggtacatcctgagc  
 atcggcggccagacgaacttctgtctgtgttcttctctgtgctacaccttcaagcaacaagatggtg  
 tacgagggacacctgacctgttcccttccagcggcgagacctgttctatgagcatgggagacccc  
 ggccctgtggtcctggcctgcccacaacagcagcttcaggaaacaggggcatgaccgcccctgctgaa  
 gtcagcagctgcgacaagaacacggcgactactacgaggacagctacgaggacatcagcgccctac  
 ctgctgagcaagaacaacggccatcgagcccagagcttcagccagaacccccccctgctgaaggag  
 caccagaggagatcaccaggacacccctgcagagcgaccaggaggagatcgactatgatgacacc

Фиг. 26А

atcagcgtggagatgaagaaggaggacttcgacatctacgacgaggaacagagagccagagccccagga  
 agcttcacagaagaagaccagggactacttcacgcccgcgtggagagcgtgtgggactatggcatg  
 agcagcagcccccccgctgtgtgaggaaacagggccacagagcggcagcgtgccccaggttcaagaagggtg  
 gtgttcaggaggttcaccgacggcagcttcacccagccccgtacagagggcagctgaacgagcac  
 ctgggctctgtgggccccctacatcagggccgaggtggaggaacacatcatggtgaccttcaggaaac  
 cagjccagcagggccctacagcttctacagcaacctgacagctacgagggaggaacagagcaggggc  
 gccgagccccggaagaacttcgtgaagcccaacgagaccaagacctacttctggaagjtgacgac  
 cacatggcccccccaaggacaggttcgactgcaaggccctgggacctacttctctgagtgtagacctg  
 gagaaggacgtgcacagcggccctgacggccccctgtgtgtgtgcccacccaacacctgaacccc  
 gccacgjcaggcaggtgacctgtgaggagttcgccctgttcttcacacatcttcgacgagaccaag  
 agctgttacttcacagagaacatggagaggaactgcajggccccctgcaacatccagatggaggac  
 cccaccttcaaggagaactacaggttcacggccatcaacggctacatcatggacacctgccccggc  
 ctggtgatggccccaggaccagaggatcagggtggtatctgtgtgacatgggcagcaacagagaacatc  
 cacagcatccacttcagcggccacgtgttcacgtgaggaagaaggagagatcaagatggccctg  
 tacaacctgttaccocggcgtgttcgagacccgtgagagatgctgccagcaaggcccgcatctggagg  
 gtggagtgccctgacggcgagcacctgacggccggcatgagcacctgttctgtgtgtacagcaac  
 aagtgccagacccccctgggcatggccagcggccacatcagggaacttcagatccacggcctctgggc  
 cagtaacggccagtgjggcccccaagctggccaggctgcaactacagcggcagcatcaacggcctggagc  
 accaaggagcccttcagctggatcaaggtggacctgtggcccccatgatcatccacggcatcaag  
 acccagggcgccagggcagaagttcagcagcctgtacatcagccagttcatcatcatgtacagcctg  
 gacggcaagaagtgccagacctacaggggcaacagcacccggcacctgatggtgttcttcggcaac  
 gtggacagcagggccatcaagcacacatcttcaacccccccatcatcgccaggtagatcaggctg  
 caccaccccaactacagatcagggagcacctgaggatggaaatgatgggctggacacatgaacagc  
 tcagcatgccccctgggcatggagagcaaggccatctctgacggccagatcacccggcagcagctac  
 ttcacacacatgttcggccacctggagccccagcaaggccaggctgacacctgcajggcaggagcaac  
 gctggagggccccaggtgaacaacccccaggaagtgctgacaggtggacttcacagaagaccatgaag  
 gtgacccggcgtgaccccccagggcgtgaagagcctgctgaccagcagctacgtgaaggagttctctg  
 atcagcagcagcaggacggccacacagtggaacctgttcttcagaaaggcaagtggaaggtgttc  
 cagggcaacacaggacagcttcacCccctgtgtgaacagcctggacccccccctgctgaccaggtat  
 ctgaggatccacccccagagctgggtgacccagatcgccctgagaatggaaagtgctgggagcgag  
 gccacaggacctgtactga (SEQ ID NO:20)

Фиг. 26B

## CS23-FL-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDDLGEFLVDAR' FPPRVPKSFPFNTSVVYK  
 KTLFVEFTDHLFNIAKPRFPWMGLLGPTIQAEVYDVTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY  
 DDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE  
 GSLAKEKTQTLHKFILLFAV FDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC  
 HRKS VYWHVIGMGTTPVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSH  
 QHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDEMDVVRFDNDNSPSFIQIRSVAKKHPTW  
 VHYIAEEEDWDYAPLVLAPEPDRSYKSYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL  
 GPLLYGEVGDTLIIIFKNQASRPYNTYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVT  
 VEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENR  
 SWYLTENIQRFPLNPAGVQLEDPEFQASNTMHSINGYVFDLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLS  
 VFFSGYTFKKHMYVEDTLTFPFSGETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGD  
 YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSESQNPVVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFD  
 IYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSFHVLKNRAQSGSVFQFKKVVFEFTDGSFTQ  
 PLYRGELNEHLGLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLSYEEEDQKQGAEPKRNFKVKNET  
 KTYFWKVQHMAPTKDEFCKAWAYFSDVDLEKDVHSGSLIGPLLVCHTNTLNPAGHRQVTVQEFALF  
 FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYKFHAINGYIMPTLPGLVMAQDQIRWYLLS  
 MGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL  
 FLVYSNKCQTPGLMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI  
 IHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSGKHNIFNPPIIAR  
 YIRLHPHTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMEKASISDAQITASSYFTNMFTWSPSKARLHLQ  
 RSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTCGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVK  
 VFQGNQDSFTPVVNSLDPLLLTRYLKIHPQSWVHQAIRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:21)

Фиг. 27

## CS23-HC-NA

accaggagat actacctggg cgcgctggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg gcc  
 ggccagctgc ctgtggagcg caggttcccc ccagagtgcc ccaagagctt ccccttcaac  
 acctcagtggt tgtacaagaa gacctgttcc gtggagtcca ccgaccacct gttcaacatc  
 gccaaagcca ggccccctg gatgggctgt ctgggcccc ccatccaggc cgaggtgtac  
 gacaccgtgg tgcaccctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgcctgt  
 ggcgtagact actggaaggg cctctgagggc gccaggtatg acgaccagac cagccagagg  
 gagaaggagg acgacaaggt gttccccggc ggccagccaca cctacgtgtg gcaggtgtgt  
 aaggagaaag gccccatggc cagcgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac  
 gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgatcggcg cctgtctggt gtgcaggag  
 ggccagcctgg ccaagggaag gacccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcgcctgt  
 ttctgatagg gcaagagctg gccacagcag accaagaaca gcttgatgca ggacagggat  
 gccgcctctg ccaggggctg gcccaagatg cacaccgtga acggctacgt gaacaggagg  
 ctgccccggc tgatcggctg ccacagggaag totgtgtact ggccagtgat cggcatggg  
 accacccccg aggtgcacag catcttctgt gaggggccaca ccttctctgt gaggaaaccac  
 aggcaggcca gcctggagat cagccccatc accttctga ccgcccagac cctgctgatg  
 gacctggggc agttctctgt gttctgccac atcagcagcc accagcacga cggcatggag  
 gctacgtga aggtggacag ctgccccgag gaggccccagc tgaggatgaa gaacaacgag  
 gaggccgagg actatgatga tgacctgacc gactctgaga tggacgtggt gaggtttgat  
 gatgacaaca gccccagctt catccagatc aggtctgtgt ccaagaagca cccaagacc  
 tgggtgcaat acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgccccctt ggtgctggcc  
 ccgacgaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gcccccagag gatcggcagg  
 aagtacaaga aggtcagatt catggcctac accgacgaga ccttcaagac caggggaggc  
 atccagcacg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaggtggg cgacacctgt  
 ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg cctacaaca tctaccccc cggcatcacc  
 gatgtgagtc cctgtacag caggaggctg ccaagggcg tgaaagcact gaaggacttc  
 ccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggtggcccc  
 accaagtctg accccagggt cctgaccagg tactacagca gcttctgtga catggagagg  
 gacctggctt ctggcctgat cggccccctg ctgatctgct acaaggagag cgtggaccag  
 aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aacgtgatcc tgttctctgt gttcagatgag  
 aacaggagct ggtatctgac cgagaacatc cagaggttcc tgccccacc cgcggcggtg  
 cagctggagg accccagatt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggctacgtg  
 ttccagacc tgacagctgtc tgtgtgcctg cagcaggtgg cctactggta catcctgagc  
 atcggcgccc agaccgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacctt caagcacaaag  
 atggtgtacg aggcaccctt gacctgttcc ccttccagcg gcgagacgtt gttcatgagc  
 atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttccg gaacaggggc  
 atgaccgccc tgcgaaagt cagcagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac  
 agctacgagg acctacagcg ctacctgtgt agcaagaaca acccatcga gcccagg  
 (SEQ ID NO:22)

Фиг. 28

## CS23-LC-NA

cagagcgacc agggaggagat cgactatgat gacaccatca g agatcaccag gaccacctgt  
 gactctgaca tctacgacga ggaagagaac cagagcccca ggagcttcca gaagaagacc  
 aggcactact tcatcgccgc cgtggagagg ctgtgggact atggcatgag cagcagcccc  
 cactgtctga ggaacagggc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa ggtggtgttc  
 caggagtcca ccgacggcag cttcaccagg cccctgtaca gaggcgagct gaacgagcac  
 ctgggctgtc tgggccccca catcaggggc gagggtggag acaacatcat ggtgaccttc  
 aggaaccagg ccagcaggcc ctacagcttc tacagcagcc tgatcagcta cgaggaggac  
 cagaggcagg gcgcccagcc caggaagaac ttctgtgaag ccaacgagac caagacctac  
 ttctggaagg tgcagcacca catggccccc accaaggacg agttcgactg caaggcctgt  
 gctacttct ctgatgtgga cctggagaag gacgtgcaca gcggcctgat cggccccctg  
 ctggtgtgccc acaccaacac cctgaacccc gcccaaggca ggcagggtgac cgtgcaggag  
 ttgcacctgt tottaccat ctgcagcag accaagagct ggtacttcaac cgagaacatg  
 gaggaggaact gcagggccccc ctgcaacatc cagatggagg accccacctt caaggagaac  
 tacaggttcc acgcatcaa cggctacatc atggacaccc tgcccgccct ggtgatggcc  
 caggaccaga ggatcagggt gtatctgctg agcatgggca gcaacgagaa catccacagc  
 atccacttca gcggccacgt gttcaccgtg aggaagaagg aggagtacaa gatggccctg  
 tacaaacctgt accccggcgt gttcagagac gtggagatgc tgcccagcaa ggccggcatc  
 tggagggtgg agtgctctgat cggcgagcac ctgcacgccc gcctgagcac cctgttctgt  
 gtgtacagca acaagtgcga gacccccctg ggcattggcca gcggccacat cagggaactt  
 cagatcaccc cctctggcca gtacggccag tgggccccca agctggccag gctgcactac  
 agcggcagca tcaacgcctg gacaccaag gagcccttca cctggatcaa ggtggacctg  
 ctggccccca tgatcatcca cggcatcaag acccagggcg ccaggcagaa gttcagcagc  
 ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac  
 aggggcaaca gcaccggcac cctgatgtgt ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc  
 aagcacaaca tottcaaccc ccccatcatc gccaggtaca tcaaggctgca cccacccac  
 tacagcatca ggaacacctt gcggatggaa ctgatgggct gcgacctgaa cagctgcagc  
 atgccccctg gcatggagag caaggccatc tctgacgccc agatcacccc cagcagctac  
 ttcaccaaca tgttcgccac ctggagcccc agcaaggcca ggttgcaact gcagggcagg  
 agcaacgcct ggaggcccca ggtgaacaac cccaaggagt ggttgcaagt ggaacttccag  
 aagaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc cagggcgtga agagcctgct gaccagcatg  
 tacgtgaagg agttctctgat cagcagcagc caggacggcc accagtggac cctgttcttc  
 cagaacggca aagtgaagggt gttccagggc aaccaggaca gcttaccccc cgtggtgaac  
 agcctggacc ccccctgct gaccaggtat ctgaggatcc acccccagag ctgggtgcac  
 cagatcgccc tgagaatgga agtctggga tgcaggcccc aggacctgta c  
 (SEQ ID NO:23)

Фиг. 29

CS01m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTCTTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGGCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCACCCAGAGTGCCCAAGTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAA  
 AAGACACTCTTTGTGGAATTCACCTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCCTGGATG  
 GGACTCCTGGGACCCACCATTTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCCTCAAGAACATG  
 GCATCCACCCCTGTGTCTCTGTCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC  
 TATGTGTGGCAAGTCCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACCTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC  
 AGGGAAGGATCCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGTCTGTC  
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC  
 TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCTTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACAACCCCTGAAGTGCAC  
 TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCCCTGGTCAGGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCTTGGCAC  
 ATCTCTTCCACACGATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAGATTGTATGATGACAACCTCTCCATCTTCATTTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA  
 CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCT  
 CTGGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAAATGGAAGA  
 AAGTACAAGAAAGTACAGATTTCATGGCTTCACTGATGAACCTTCAAGACAGAGAGGCCATTGAG  
 CATGAGTCTGGCATCTCTGGGACCACTCCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACACGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC  
 AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCTGGAGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAAGGTGCTCACAGAG  
 TACTTCCCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC  
 TGCTACAAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTACAGAGATTCTGTCCCAAC  
 CCTGCTGGGTGCAACTGGAAAGCCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACCTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCTTACTGGTACATTCTTTCT  
 ATTGGGCGACAACTGACTTCCCTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TATGAGGACCCCTGACACTCTTCCCATCTCTGGGAAACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCTCT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACIGCACTGCTCAAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC  
 CTGGTCAGCAAGAACAAATACCACTTACGTGAACCCGCTCCCTGTCTCAGAAATCCCACTGTCTCAG  
 AGACACCAGAGAGAGATCACCAAGGACAAACCTCCACTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC  
 ACCATTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCA  
 AGATTCATTCAGAAAGACAAGACACTACTTTCATTGCTGTCTGTGAAAGACTGTGGGACTATGGC  
 ATGTCTTCTCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

Фиг. 30А

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACCTGAATGAG  
 CACCTGGGACTCTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTGAGA  
 AACCAAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAA  
 GGGCTGAGCCAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG  
 CACCACATGGCACCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATCTTCTCTGATGTGGAC  
 CTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCTGTATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAC  
 CCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGGCCCTTCTTCAACCATCTTTGATGAAACC  
 AAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATTGCAACATTGAGATGGAA  
 GACCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTTGCCT  
 GGGCTGTGATGGCACAGGACCAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAAATGAGAAC  
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAAGGAGGAATACAGATGGCC  
 CTGTACAACTCTACCTTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCCTCAAAGCTGGCATCTGG  
 AGGGTGGAAATGCCCTATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTCTCTGGTCTACAGC  
 AACAAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTCT  
 GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG  
 TCAACCAAGGAGCCATTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCATGATCATTCATGGCATC  
 AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTTCTCTCTGTACATCTCACAGTTTCATCATCATGTACTCT  
 CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGC  
 AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCTTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGG  
 CTGCAACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAACCTGATGGGATGTGACCTGAAC  
 TCCCTGCAATGCCCTTGGGAATGGAGAGCAAGGCCAATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCT  
 TACTTCAACACATGTTTGGCACTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGC  
 AATGCCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG  
 AAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCT  
 CTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCAAGGACTCTTTACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTCTGACAAGA  
 TACTGTGAATTCACCCCACTCTTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGAAATGGAAGTCTTGGGATGT  
 GAGGCACAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:90)

Фиг. 30В

CS01m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTGTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGUGGGCTGTGGAACCTTCTTGGGACTACATGCACTGTGACCTGGGAGAGCTGCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGTCCCAAGTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACACTCTTTGTGAATTCTACTGACCACTGTTCACCATTTGCAAAACCCAGACCACCTGGATG  
 GGACTCTTGGGACCCACCATTCAAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGACCCCTCAAGAACATG  
 GCATCCCAACCCTGTGTCTCTGATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAATCCTCTGAAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACATCCCAAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCTGGGAAGTCTCACACC  
 TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCACTGTCATCTGACCCACCTGCCTGACATACTCC  
 TACCTTTCTCAITGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC  
 AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAACCCAGACACTGCACAAGTTCTTCTCCTGTTTGTGTGTC  
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAACCAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGAGTGTGCCC  
 TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC  
 TCCATTTTCTTGAGGGGACACACCTTCTTGGTCAGGAACCCAGACAGACCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTCTCTGCTGTCTTCTGCCAC  
 ATCTCTTCCCAACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAAACA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACCTCTCCATCCTTCATTGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA  
 CACCCCAAGACATGGGTGCATACATTGCTGTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCT  
 CTGGCCCTCTGATGACAGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAAATGGCCCAAGAAATTTGAAGA  
 AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGAGAGCCATTCAG  
 CATGAGTCTGGCATTTCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTGAC  
 AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATCTGCGCTGGAGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCTTCAACAGA  
 TACTACTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATCTGATTTCTG  
 TTCCTCTGCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC  
 CCTGCTGGGGTCAACTGGAAGACCTTGAGTTCAGGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTCTGTCTGCTGCTGATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTTCT  
 ATTTGGGCAACAACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTTGACACTCTTCCCATTTCTCTGGGGAACCTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAGAACTGAGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCTTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACATACCACTACGTGAACCCCTCTCTCTCAGAAATCCACCTGTCTGAAAG  
 AGACACCAGAGAGAGATCACAGGACAACCTCCAGTCTGACCAAGAGAGATTGACTATGATGAC  
 ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGAGGAGAACCACTCTCCA  
 AGATCATTTCCAGAAGAAGACAGACACTACTTCAATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGCC  
 ATGTCTTCTCTCTCCCATGTCTCTCAGGAACAGGGGCAGTCTGTGCTGTGCCACAGTTCAGAGAA

Фиг. 31А

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACCTGAATGAG  
 CACCTGGGACTCTTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTTCAGA  
 AACCAAGGCTCTCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAA  
 GGGGCTGAGCCAAAGAAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG  
 CAGGCATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCTGGGCATACCTTCTCTGATGTGGAC  
 CTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTTGGTCTGCCACACCACACCTGAAAC  
 CCTGCACATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGAGGAGTTTGGCCCTCTCTTCAACCATCTTTGATGAAACC  
 AAGTCTATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCAACATGCAACATTTCAGATGGAA  
 GACCCCACTTCAAGGAGAATACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCCT  
 GGGCTTGTCTATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCATGAGAAC  
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTCTACCTTGGGCTCTTGAAGTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG  
 AGGGTGGAAATGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCCTGTTTCTTGGTCTACAGC  
 AACAAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT  
 GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCAATGG  
 TCAACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATC  
 AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTTCTCTCTGTACATCTCACAGTTCAATCATCATGTACTCT  
 CTGGATGGCAAGAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGGTCTTCTTTGGC  
 AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCCCTCCATCATTTGCCAGATACATCAGG  
 CTGCACCCCAACCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC  
 TCTGTCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTCT  
 TACTTCAACCAATGTTTGGCACTGGTCAACCTCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGAAGAGC  
 AATGCCCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAAATG  
 AAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTTC  
 CTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACAGTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCAAGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCTCCCTCTGACAAGA  
 TACCTGAGAATTCACCCCACTGTGGGTCCACCAAGATTGGCTGAGAATGGAAGTCTTGGGATGT  
 GAGGCAACAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:91)

Фиг. 31В

CS01m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTGCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACCTTTCTTGGGACTAGATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGGCCAAAGTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACACTCTTTGTGGAATTCAC TGACCACCTGTTCAACATTGCAAAAAGCCAGACACCCCTGGATG  
 GGACTCCTGGGACCCACCATTGAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCAACCCCAAGAACATG  
 GCATCCCAACCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAACATCCAGAGAGAGAAAGAGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC  
 TATGTGTGGCAAGTCCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC  
 ACGGAAGCATCCCTGGCCAAAGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCACTCTCTGTTTCTCTGTC  
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC  
 TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC  
 TCCATTTTCTGGAGGACACACCTTCTGGTGCAGGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTCTGCTGTTCTGCCAC  
 ATCTCTTCCCAACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAGATTGATGATGACAACCTCTCCATCTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAA  
 CAGCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC  
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAAAGAAATGGAAGA  
 AAGTCAAGAAAGTCAGATTCACTGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCTCTCACCA  
 TACTACTCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGACTCTGTGGACCAAGAGAGGCAACAGATCATGCTGTGACAAGAGAAATGTGATTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGTAACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTGCCCCAAC  
 CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTACTCTCTCCAGCTTCTGTCTGCTGCCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTTCT  
 ATTTGGGGCACAACCTGACTTCTCTTCTGTCTTCTCTCTGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCCCTGACACTCTTCCATCTCTGCGGAACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCCT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCAACCTCTGACTTCAAGAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA  
 GCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTGCTGCTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCCCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCTGAA  
 AGACACCAGAGAGATCACCAAGGACAACCCCTCCAGTCTGACCAAGAGAGATTGACTATGATGAC  
 ACCATTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAAACCACTCTCCA  
 AGATCATTCAGAGAAGACAAGACACTACTTCACTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGACATATGGC  
 ATGTCTTCTCTCCCATGCTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

Фиг. 32А

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAAC TGAATGAG  
 CACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA  
 AACAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACA  
 GGGGCTGAGCCAAAGAAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAGTCCAG  
 CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATATCTCTGATGTGGAC  
 CTGGGAGAAAGATGTGCACCTTGGCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACCCCTGAAC  
 CCTGCACATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGCAGGAGTTTGCCTCTTCTTCAACCATCTTTGATGAAC  
 AAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA  
 GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGGCT  
 GGGCTTGTGATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCCAATGAGAAC  
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTCTACCTGGGGCTTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG  
 AAGGTGGAATGCCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTCTCTGGTCTACAGC  
 AACAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT  
 GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG  
 TCAACCAAGGAGCCATTCTCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGAGCAT  
 AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCTCTCTGTACATCTCACAGTTCAATCATCATGTACTCT  
 CTGGATGGCAAGAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTCTTTGG  
 AATGTGGACAGCTCTGSCATCAAGCACAACTCTCAACCCCTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGG  
 CTGCACCCCAACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACCTGATGGGATGTGACCTGAAC  
 TCCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCT  
 TACTTCAACCAACATGTTTGGCACCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAGC  
 AATGCTGGAGACCCAGGCTCAACCAACCAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG  
 AAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTC  
 CTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCAAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTCTGACAAGA  
 TACCTGAGAATTACCCCCAGTCTTGGTCCACAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGT  
 GAGGCACAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 92)

Фиг. 32В



CS01m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTGTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTTCTTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCACCCAGAGTGGCCCAAGTCTTCCCATTCACACACCTCTGTGGTCTACAAAG  
 AAGACACTCTTTGTGGAAATTCATGTACACCTGTTCACCATTCGCAAAACCCAGACCCCTGGATG  
 GGACTCTTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGTGCAACCTCAAGAACATG  
 GCATCCACCCCTGTGTCTGTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAATCTCTGAAAGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTCCCTGGGAAATCTCACACC  
 TATGTGTGSCAAGTCTCTAAGGAATGAGCCCACTGCATCTGACCCACCTGCCTGACATACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGGCTGGTGTGC  
 AGGGAAGGATCCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCAATCTCCTGTTTGTCTGTC  
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGTGTGCC  
 TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCITGGACTC  
 ATTTGGCTGGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGAC  
 TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCTCTACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTGCTGTCTCTGCCAC  
 ATCTCTTCCACACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAAGTTTGTATGATGACAACTCTCCATCTTCATTAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA  
 CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATGTCTGTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC  
 CTGGCCCTGTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAAATTTGGAAGA  
 AAGTACAAAGAAATCAGATTTCATGGCTTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGAGAACCCATTGAG  
 CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACCAAGGCTTCCAGGCCCTTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC  
 AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATCTCTGCTGGAGAGATCTTC  
 AAGTACAAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCTCTACCCAGA  
 TACTACTCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC  
 TGCTACAAAGAGTCTGTGGACACAGAGGCAACCAAGATCATGTCTGACAAGAGAATGTGATTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTGAGAGATCTCTGCCCAAC  
 CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCATATGGC  
 TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCTGATGAGGTGGCTTACTGGTACATCTCTTCT  
 ATTTGGGCAACAACTGACTTCTCTTTCTGTCTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATTTCTGGGAACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCTT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACCAATGCCATTGAGCCAGAGGCTTCTCTCAGAAATCCACCTGTCTGAGAGAGA  
 CACCAGAGAGAGATCAACAGGACAACCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC  
 ATTTCTGTGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCAGAAGA  
 TCATTCCAGAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG  
 TCTTCTCTCTCCCATGTCTCTCAGGAACAGGGCAACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

Фиг. 33А

GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGGCCCTGTACAGAGGGGAAGTGAATGAGCAC  
 CTGGGACTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTTCAGAAAC  
 CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCCAGAGACAAGGG  
 GCTGAGCCCAAGAAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC  
 CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTACTGCAAGGCTCTGGGCATCTTCTCTGATGTGGACCTG  
 GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACCCCTGAACCCCT  
 GCACATGGAAGGCAAGTGAAGTGTGAGGAGTTGGCCCTCTCTTCAACATCTTTGATGAACCAAG  
 TCATGGTACTTCACTGGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCAACATGCAACATTCAGATGGAGAGAC  
 CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCCTGGG  
 CTTGTCTATGGCACAGGACCAAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTCTATGGGATCCAAATGAGAACATT  
 CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGAGATGTCTGCCCTCCAAGGCTGGCATCTGGAGG  
 GTGGAATGCCCTCATTGGGGAGCACCTGCTATGCTGGCATGTCAACCCCTGTCTCTGGTCTACAGCAAC  
 AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCTCTGGC  
 CAGTATGGCCAGTGGGCAACCAACTGCCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCAATCAATGCATGGTCA  
 ACCAAGGAGCCATTCTTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCAATCATGGCATCAAG  
 ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCAATCATGATGACTCTCTG  
 GATGGCAAGAAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGGTCTCTTTTGGCAAT  
 GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTCAACCCCTCCATCATTCAGAGATACATCAGGCTG  
 CACCCCAACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAAGTATGGGATGTGACCTGAACTCC  
 TGCTCAATGCCCTTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCACTCTCTTAC  
 TTCACCAACATGTTTGGCACTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGAAGAGCAAT  
 GCCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCCAAGGAATGCTGCAAGTGGACTTCCAGAGACAATGAAA  
 GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTCTCTG  
 ATCTCTTCTCACAGGATGGCCACAGTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTTC  
 CAGGGCAACCCAGGACTCTTTCACACCTGTGTGAAGTCACTGGACCCCCCTCTCTGACAAGATAC  
 CTGAGAATTACCCCCAGTCTTGGGTCCACAGATTCCTTGAGAAATGGAAAGTCTGGGATGTGAG  
 GCACAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 93)

Фиг. 33В

Фиг. 34А

Фиг. 34В

CS04m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCTGCCACGAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTGTGACCTGGGGGAGCTGCCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCTCAATCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAAG  
 AAGACCCCTCTTTGTGGAGTTCACCTGACCACTGTTCACATTCGCAAAACCCAGGCCACCTTGGATG  
 GGACTCCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCACTCCCTCAAGAACATG  
 GCCTCCCACTCTGTGAGCTGCATGCTGTGGGGTCAGCTACTGGAAGGCTCTGTAGGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAAGACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTGGGGGACGCCACACC  
 TATGTGTGGCAGGTOCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGGTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGACAGACCCAGACCTGACACAGTTTCATTCCTCTGTTTGTCTCT  
 TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGGACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGTCTGCC  
 TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCTGCCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACACCCCTGAGGTGCAC  
 TCCATTTTCTCTGGAGGGCCACACTTCTTGGTCAGGAACACAGACAGGCCAGCCCTGGAGATCAGC  
 CCCATCACCTTCTCTACTGCCAGACCTGTGTGATGGACCTGGGACAGTTCTGTCTGTCTGCCAC  
 ATCAGCTCCCAACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCTTCATTACAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAA  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATTCCTGTCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCACTGTGT  
 CTGGCCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACCAATGGCCCCACAGAGGATTGGACGC  
 AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACCAAGGAGGCCATTCCAG  
 CATGAGTCTGGCATCTTGGGCCACTCTCTGTATGGGAGGTGGGGACACCTGTCTCATCTCTTC  
 AAGAACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAACTATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC  
 AGCCCCAGGCTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTCCTGCTGGGGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCTCTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCCTCACAGAG  
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTGTGGCTGATTGGCCCACTGTCTCATC  
 TGCTTCAAGAGTCTGTGGAGCCAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAAGAGGAATGTGATTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTACAGGCTTCTGCCCAAC  
 CTTGTGTGGGTGACGCTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGACAGCTCCAGCTTTCTGTCTGCCCTGCATGAGGTGGCTACTGTTACATTTCTTCT  
 ATTGGGCCCAAGACTGACTTCTTCTGTCTCTTCTCTGTGGCTACACCTTCAAAACACAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTGACCTCTTCCATCTCTGTGGGAGACTGTGTTTCATGAGCATGGAGAACCT  
 GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGTCTAAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAAGAACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCCTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACATACCACTTACCTGAACCTCTCCCTGAGCCAGAAATCCACTGTCTGAAA  
 CGCCACCAAGAGGAGATCACAGGACCCCTCCAGTCTGACCAAGGAGGAGATTGACTATGATGAC  
 ACCATTTCCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAAGAGG  
 AGGAGCTTCCAGAAAGAGACCAAGCACTACTTCAATGCTGTGTGGAGGCTGTGGGACTATGGC  
 ATGAGCTCCAGGCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAGAAA

Фиг. 35А

GTGGTCTTCCAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCAACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG  
 CACCTGGGACTCTTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC  
 AACCCAGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAAGAGCAG  
 GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAGTCCAG  
 CACCACATGGCCCCACCAAGGATGAGTTTACTGCAAGGCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGAC  
 CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACCCCTGAAC  
 CTTGCCCATGGAAGGCAAGTACTGTGAGGAGTTTGGCTCTTCTTCAACATCTTTCATGAAACC  
 AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAG  
 GACCCCACTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTTGCCT  
 GGGCTTGTCTATGGCCCAAGGACAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCATGAGAAC  
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCTGTCTTCACTGTGGCAAGAGGAGGATACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTTACCTTGGGCTCTTGTAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG  
 AGGGTGGAGTGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGTCTGGCATGAGCACCTGTCTCTGTCTACAGC  
 AACAGTGCAGACCCCTTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGGCTCT  
 GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGGCTGG  
 AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATC  
 AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGC  
 CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACTTACAGAGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC  
 AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG  
 CTGCACCCACCCACTACAGCATCCGACGACCTCTCAGGATGGAGCTGATGGCTGTGACCTGAAC  
 TCTTGCAGCATGCCCTGGGCTATGGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCAGC  
 TACTTCAACCAATGTTTGCACCTGGAGGCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGC  
 AATGCTGGAGGCCAGGTCACCAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGACTTCCAGAAAGACCATG  
 AAGGTCACTGGGTGACCAACCCAGGGGGTCAAGAGCTGCTCAACAGCATGTATGTGAAGGAGTTT  
 CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACAGTGGACCTCTTCTTCCAGATGGCAAGGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCAAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCTGGAGCCCCCTCTGACCCAGA  
 TACCTGAGGATTACCCCCAGAGCTGGGTCCACAGATTTGCCCTGAGGATGGAGGCTCTGGGATGT  
 GAGGCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 95)

Фиг. 35В

CS04m23-FL-NA

ATGACAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCTCAAAATCCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACCCCTCTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCTTGGATG  
 GGACTCCTGGGACCCACCATTGAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGTGTCACCCCTCAAGAACATG  
 GCCTCCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGTCAAGTACTGGAACTCCTCTGAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCCAGACCTCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGAAGAGCCACACC  
 TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCACTGCCTCTGACCCACCCCTGCCTGACCTACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCTCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCAATTCTCTGTTTCTGCTGC  
 TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC  
 TCTGCCAGGGCTTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACACCCCTGAGGTGCAC  
 TCCATTTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC  
 CCCATCACTTCTCTACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGACAGTTCTGCTGTTCTGCCAC  
 CATGAGCTCCACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCTGAGGAGCCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCCGCTTGTATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAA  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC  
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGACGC  
 AASTACAAGAAAGTCAGGTTTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAGGGAGGCCATTGAG  
 CATGAGCTGTGCATCCTGGGCCACTCCTGTATGGGAGGTGGGGACACCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC  
 AGCCGACAGGCTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGAGATCTTC  
 AASTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGAACAACCAATCTGACCCAGGTGCCTCACAGA  
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTGACGCTTCTCTGCCAAC  
 CCTGCTGGGTGTCAGCTGGAGGACCCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCTGAGGTGGCCTACTGGTACATTTCTTCT  
 ATTGGGGCCAGACTGACTTCTCTTCTGTCTTCTTCTGTGGCTACACCTTCAAAACACAGATGGTG  
 TATGAGGACACCCCTGACCCCTTCTCCCATTTCTGTGGGAGACTGTGTTGATGAGCATGGAGAACCCT  
 GGCCCTTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCATC  
 CTGCTCAGCAAGAACAATACCACTACGCTGAACCCGCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGTCTGAAA  
 CGCCACCAAGAGGAGATCACCAGGACCAACCTCCAGTCTGACCAAGGAGGATTGACTATGATGAC  
 ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCA  
 AGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGACACTACTTCAATTGCTGCTGTGGAGCCCTGTGGGACTATGGC  
 ATGAGCTCCAGCCCCATGTCTCTCAGGAACAGGCCCAAGTCTGCTGCTGTGTGCCACAGTTCAAGAAA

Фиг. 36А

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG  
 CACCTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC  
 AACCAAGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAAGAGGAG  
 GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAACCCAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAGTCCAG  
 CACCACATGGCCCCCACCAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGAC  
 CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACCAACACCCCTGAAC  
 CCTGCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGAGGAGTTTGCCTCTTCTTCAACCATCTTTGATGAACCC  
 AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGGCCAAGTGCAGGGGCCATGCAACATTGAGATGGAG  
 GACCCCACTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCT  
 GGGCTTGTCTATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC  
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGCTTCACTGTGCGCAAGAAAGGAGTACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTCTACCTTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG  
 AGGGTGGAGTGCTCATTTGGGAGCACCTGCTGCTGGCATGAGGACCCCTGCTCTGCTGTACAGC  
 AACAAAGTGCCAGACCCCTTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGSACTTCCAGATCACTGCCTCT  
 GGCCAGTATGGCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCCTGG  
 AGCACCAGGAGCCATTCACTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCATGATCATCATGGGCATC  
 AAGACCCAGGGGGCCAGGCAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCACTCATCATGTACAGC  
 CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC  
 AATGTGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATGCCAGATACATCAGG  
 CTGCACCCCACTTACAGCATCCGACAGACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC  
 TCCTGACGATGCCCTTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCAGC  
 TACTTCAACCAATGTTTGGCACTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGC  
 AATGCCCTGGAGGGCCCAAGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG  
 AAGGTCACTGGGGTGACCAACCCAGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGATGTGAAGGAGTTC  
 CTGATCACTTCCAGCCAGGATGGCCACAGTGGACCTCTTCTTCCAGAAATGCAAGGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTGACCCAGA  
 TACCTGAGGATTCAACCCAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGTCTGGGATGT  
 GAGGCCAGGACCTGACTGA (SEQ ID NO:96)

Фиг. 36В

CS04m1 -FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCACCACAGAGTGCCCAAACTCTTCCCATCAACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG  
 GGACTCCTGGGACCCACATTCAAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCAACCTCAAGAACATG  
 GCCTCCACCTGTGAGCTGTCATGCTGTGGGGTCACTACTGGAAGGCTCTGAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGGGAGGCCACACC  
 TATGTGTGGCAGGTCTCAAGGGAATGGCCCCATGGCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCTCTGCTGCTGTG  
 AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTGCTG  
 TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC  
 TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACAAACCCCTGAGGTGCAC  
 TCCATTTTCTGGAGGGCCACACTTCTTGGTCAAGAACACAGACAGGGCCAGCCTGGAGATCAGC  
 CCCATCACCTTCTCACTGCCACAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTCTGCCAC  
 ATCAGCTCCACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGCTCCGCTTTGATGATGACAACAGGCCATCCTTCATTGAGATCAGGTCTGTGGCCAGAAAA  
 ACCCCCAAGACCTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCTGCTGCTG  
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAGGATTGGACGC  
 AAGTACAAGAAAGTCAGTTTACTGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGGAGGCCATTTCAG  
 CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCACTCCTGTATGGGAGGTGGGGACACCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACAGGGCTCCAGGCCCTCAACATCTTACCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC  
 AGCCGCAAGGTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCCTCACAGCA  
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACTGGCTCTGGCTGATGGGCCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGCTGTGACAAGAGGAATGTGATTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAAGCTCTCTGCCCAAC  
 CCTGCTGGGTGCACTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGAAGCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCTGATGAGGTGGCTACTGGTACATTCTTTCT  
 ATTTGGGGCCAGACTGACTTCTTTCTGTCTTCTCTCTGGCTACACCTTCAACACAAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATCTCTGGGAGACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCTT  
 GGCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA  
 GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCATC  
 CTGCTCAGCAAGAACATGCCATTGAGCCAGGAGCTTCAGCCAGAATCCACCTGTCTTGAACGC  
 CACCAGAGGGAGATCACAGGACCCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC  
 ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAG  
 AGCTTCCAGAAGAACACAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGGCTCTGGGACTATGGCATG  
 AGCTCCAGCCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAAAGTG

Фиг. 37А

GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCCGTGACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC  
 CTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC  
 CAGGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACAGAGGCAGGGG  
 GCTGAGCCACGCAAGAATTTGTGAACCCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC  
 CACATGGCCCCCACCAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCTGGGCCACTTCTCTGATGTGGACCTG  
 GAGAAGGATGTGCACTCTGGCTGATTGGCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAACCT  
 GCCCATGGAAGGCAAGTACTGTGAGGAGTTTGGCTCTTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAG  
 AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCACTGCAGGGCCCCATGCAACATTGAGTGGAGGAC  
 CCCACCTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTAGATCATGGACACCTGCTGGG  
 CTTGTCTAGGCCAGGACCAAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCCAATGAGAACATT  
 CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTCTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG  
 GTGGAGTGCCTATTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTCTTCTGCTGCTACAGCAAC  
 AAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTGGC  
 CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCTGGAGC  
 ACCAAGGAGCCATTCACTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG  
 ACCCAGGGGGCCAGGCAGAAATTTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCCTG  
 GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT  
 GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG  
 CACCCACCCACTACAGCATCCGACGACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC  
 TGCAGCATGCCCTGGCATGGAGGCAAGGCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCAGCAAT  
 TTCACCAACATGTTTGCACCTGGAGGCCAAGCCAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT  
 GCCTGGAGGCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG  
 GTCACTGGGGTGACCAACAGGGGTCAAGAGCTGCTCAACAGCATGTATGTGAAGAGTTCTCTG  
 ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTCAAGGTGTTT  
 CAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCTGACCCCCCTCTGACCAAGATAC  
 CTGAGGATTCACCCCAAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGTGAG  
 GCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:97)

Фиг. 37В

CS04m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGCTGCTGAGGTTCGTGCTTCTCTGCCACAGG  
 AGATACCTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGGCT  
 GTGGATGCCAGTTCCCAACCCAGAGTGCCCAAACTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG  
 GGACTCCTGSGACCCACCATTCAGGCTGAGGTETATGACACTGTGGTCATCACCTCAAGAACATG  
 GCCTCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCACTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAGGAGGATGACAAAGTGTCCCTGGGGGAGCCACACC  
 TATGTGTGGCAGGTCTCAAGGAGAAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAGACCCAGACCTGCACAAAGTTCATCTCTCTGTTTGTGCTC  
 TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC  
 CTGCGCAGGGCCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC  
 TCCATTTTCTGAGGGCCACACCTTCTTGGTCAGGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC  
 CCACTCACCTTCTCACTGCCAGACCTTGTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGCTCTGCCAC  
 ATCAGCTCCCAACAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACTATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCCGCTTGTGATGATGACACAGCCATCCTTCATTGAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC  
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGACGC  
 AAGTACAAGAAAGTCAAGTTTCATGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGGAGGCCATTCAG  
 CATGAGTCTGGCATCTCTGGGCCCACTCTCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACCCAGGCTCCAGGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC  
 AGCCGAGGCTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCTTCAACAGA  
 TACTACTTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGACACAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAAGAGGAATGTGATTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTGAGCCCTTCTGCCCAAC  
 CTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT  
 ATTGGGGCCAGACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAACACCAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCCCTGACCTCTTCCCATCTCTGGGGAGACTGTGTTTATGAGCATGGAGAACCT  
 GGCTCTGTGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCTCTGTCTCAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAAGAACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCTAC  
 CTCTCAGCAAGAACAACTACCACTTACGTGAACCCCTCCCTGAGCCAGAATGCCACCTGTCTGAAA  
 CGCCACCAGAGGGAGATCAACAGGACCACTCCAGTCTGACCAAGGAGGATGACTATGATGAC  
 ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACAGAGCCCA  
 AGGAGCTTCCAGAAGAGAACAGGCACTACTTCATTGCTGTGGAGCCGCTGTGGGACTATGGC  
 ATGAGCTCCAGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAGAA

Фиг. 38А

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG  
 CACCTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC  
 AACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAAGAGGCAG  
 GGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG  
 CACCACATGGCCCCCACCAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCTGGGGCTACTTCTCTGATGTGGAC  
 CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGCTTGCACACCAACACCTGAAAC  
 CCTGCCCATGGAAGGCAAGTGAATGTGAGGAGTTTGGCCCTCTCTTCAACATCTTTGATGAAACC  
 AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCACTGCAGGGCCCATGCAACATTGAGATGGAG  
 GACCCCACTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTCT  
 GGGCTTGTATGCCCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC  
 ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAGGAGGATACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTCTACCTTGGGGCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG  
 AGGGTGGAGTGCCTCATTTGGGAGCACCTGTCATGCTGGCATGAGCACCTGTCTCTGGTCTACAGC  
 AACAGTGCCAGACCCCTTGGGAATGGCCTCTGCCCCATCAGGAGCTTCCAGATCACTGCCCTCT  
 GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCAATCAATGGCTGT  
 AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCATGACATC  
 AAGACCCAGGGGCCAGGCAAGTTCTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGC  
 CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC  
 AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCCCCCAATCATGCGCAGATACATCAGG  
 CTGCACCCCACTTACAGCATCCGACAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC  
 TCCTGACGATGCCCTTGGCATGGAGAGCAAGGCCATTCTGATGCCCAGATCACTGCCCTCCAGC  
 TACTTCAACCAATGTCTTCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGC  
 AATGCTTGGAGGCCAGGTCAACCAACCAAGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG  
 AAGCTCACTGGGGTACCAACCCAGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGATGTGAAGGAGTTC  
 CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCCAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTCTGACCCAGA  
 TACCTGAGGATTCAACCCAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGT  
 GAGGCCAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 98)

Фиг. 38В

CS23m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCCAGG  
 AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCTT  
 GTGGAGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCTCAGAGCTTCCCTTCAACACCTCAGTGGTGACAAAG  
 AAGACCTGTCTGTGGAGTTACCCGACACCTGTTCACATCGCCAGGCCAGGCCCCCCCTGGATG  
 GGCTGTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCTGGTGATCACCTGAAGAACATG  
 GCCAGCCACCCCTGAGCCTGCACGCCGTGGGCTGTGAGCTACTGGAAGGCCCTCTGAGGGCGCCGAG  
 TATGACGACACAGACAGCCAGAGGAGAGGAGGACGACAAAGGTGTTCCTCCGGCGGACGCCACACC  
 TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCTGTGCTTACCTACAGC  
 TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTGTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAAGGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCCGCCGTG  
 TTCCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC  
 TCTGCCAGGGCCTGGGCCAAGATGCACACCTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCCTG  
 ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACACCCCCAGGTGCAC  
 AGCATCTTCTGGAGGGCCAGACCTTCTGTGTGAGGAACACAGGCGAGCCAGCCTGGAGATCAGC  
 CCCATCACTTCTGTACCGCCCGAGACCTGCTGTGTGAGACCTGGGCCAGTTCTGCTGTCTGCCAC  
 ATCAGCAGCCACAGCAGCAGCGCATGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGAGGAGGCC  
 CAGCTGAGGATGAAGAACAGGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG  
 GACGTGGTGAAGTTGATGATGACAACAGCCCGAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG  
 GACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGCTG  
 CTGGCCCCCGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG  
 AAGTACAAGAAGGTGAGATTATGGCTTACACCGACGAGACCTTCAAGACAGGGAGGGCATCCAG  
 CAGGAGTCTGGCATCTGGGCCCTGCTGTGTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCCAGCGGCCCTACAACATCTACCCCAAGGCGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC  
 AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCATCTTCCCGGCCGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGAACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAG  
 TACTACAGCAGCTTCTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCTGCTGATC  
 TGCTACAAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAAGGAACCTGATCTGT  
 TTCTCTGTGTTGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCCAGC  
 CCGCCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGACAGCATCAACGCG  
 TACGTGTTGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCAAGAGGTGGCCTACTGGTACATCTGAGC  
 ATCGGCGCCAGACCGACTTCTGTCTGTGTCTCTCTGTGGTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TACGAGGACACCTGACCCCTGTTCCTCTTACGGCGGAGACCGTGTTCATGAGCATGGGAACCCC  
 GGCTCTGGATCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCGATGACCGCCTGCTGAAA  
 GTACAGCAGCTGGGACAAGAACACCGGCCACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC  
 CTGCTGAGCAAGAACACACCACTACGTGAACCGCTTCCCTGAGCGAGAACCCCCCGTGTGTAAG  
 AGGCACGAGGGAGATCAACAGGACACCTCTGAGAGCGACACGAGGAGAGTGCATGATGAC  
 ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCC  
 AGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCATCGCCCGCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC  
 ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGGCCAGAGCGGCGAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAG

Фиг. 39А

GTGGTGTTCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTACCCAGCCCCGTACAGAGGGCAGCTGAACGAG  
 CACCTGGGCCCTGCTGGGCCCTTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGG  
 AACCGAGCCAGCAGGCCCTTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAGGCGAG  
 GGGCGCGAGGCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG  
 CACCACATGGCCCCCACCAGGACGAGTTCCGACTGCAAGGCCCTGGGCCCTACTTCTGATGTGAC  
 CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCCCTGCTGCTGTGTCACACCAACACCTGAAC  
 CCGGCCACGGCAGGCGAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCCTACCATCTTCGACGAGACC  
 AAGAGCTGGTACTTACCGAGAACATGGAGAGGAACTCAGGGGCCCTTGCACATCCAGATGGAG  
 GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCACCGCATCAACGGCTACATCATGGACACCTGCCC  
 GGCTGTGTGATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTATCTGTGAGCATGGGCGACCAACGAGAAC  
 ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCAACGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTGTACCCCGGGCTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGGCATCTGG  
 AGGCTGGAGTGCTGATCGGCGAGCACTGCACGCCGGCATGAGCACCTGTTCCTGGTGTACAGC  
 AACAAAGTGGCAGACCCCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCT  
 GGCCAGTACGGCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCCTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGG  
 AGCACCAGGAGCCCTTACGTGGATCAAGGTGGACCTGTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATC  
 AAGACCCAGGGCGCCAGGCAGAACTTACAGCCTGTACATCAGCCAGTTTATCATCATGTACAGC  
 CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCCACCTGATGGTGTCTTCGGC  
 AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG  
 CTGCACCCCAACCACTACAGCATCAGGAGCACCTTGGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAAC  
 AGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGGCAAGGCCATCTGTACGCCAGATCACCGCCAGCAGC  
 TACTTCAACCAACATGTTCCGCCACTTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC  
 AAGCCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACATG  
 AAGGTGACCGGCGTGACCAACCCAGGCGTGAAGAGCCTGTGACCAAGCATGACGTGAAGGAGTTC  
 CTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACAGTGGACCTGTTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACCAAGCAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACAGG  
 TATCTGAGGATCCACCCCGAGAGCTGGGTGACCAAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGC  
 GAGGCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO: 99)

Фиг. 39В





CS23m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGTCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGCGCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT  
 GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG  
 AAGACCTGTTCGTGGAGTTTACCCGACACCTGTTCACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATG  
 GGCTTGTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGGTCAACCTGAAGAATATG  
 GCCAGCCACCCGTGAGCTGCACGCCCTGGGCGTGTAGCTACTGGAAGTCCCTGTGAGGGCGCCGAG  
 TATGACGACGAGCAGCCAGCCAGAGGGAGAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCGGCAAGAGCCACACC  
 TACGTGTGSCAGGTGTGAAGGAGAACGGCCCCACTGCCAGCGACCCCCCTGCCTGACCTACAGC  
 TACCTGAGCCACGTGGACCTGTTGAAGGACCTGAACCTGTGGCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCAGCCTGECCAAGGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTTATCTGCTGTTTGGCGTG  
 TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC  
 TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACCTGAAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCCTG  
 ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCCCCCGAGGTGCAC  
 AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTGAGGAACACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC  
 CCCATACCTTCTTGACCGCCAGACCTTCTGTGATGGACCTGGGCCAGTTTCTGCTGTTTGGCCAC  
 ATCAGCAGCCACAGCAGCAGCGCATGGAGGCTTACGTGAAGGTGACAGCTGCCCGAGGAGCCCC  
 CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG  
 GACGTGGTGAGGTTGATGATGACAACAGCCCAAGTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAG  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATCGCCCGGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTG  
 CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG  
 AAGTACAAAGAAGGTGAGTTTATGGCTTACACCGACGAGACCTTCAAGACAGGGAGGCCATCCAG  
 CACGAGTCTGGCATCTGGGCCCTTGTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCCTGCTGATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC  
 AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCTGCCCGCGAGATCTTC  
 AAGTACAAAGTGGACCGTGAACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACAGG  
 TACTACAGCAGCTTCTGTAACATGGAGAGGACCTGGCCTCTGGCTGATCGGCCCTGCTGATC  
 TGCTACAGGAGAGCGTGGACCCAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCTTG  
 TTCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTTCCCAAC  
 CCGCGCGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC  
 TACGTGTTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCTGAGC  
 ATCGGCGCCAGACCGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTCTGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TACGAGGACACCTGACCTGTCTCCCTTTCAGCGCGGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC  
 GGCCTGTGGATCTGGGTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA  
 GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC  
 CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCAGGAGCTTCAGCCAGAACCCCCCTGCTGAAGAGG  
 CACCAGAGGGAGATCACAGGACACCCCTGCAGAGCGACAGGAGGAGATCGACTATGATGACACC  
 ATCAGCTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCGAGG  
 AGCTTCCAGAAGAAGACCAAGGCACTACTTTCATCGCCGCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGGATG  
 AGCAGCAGCCCCACGTCTGAGGAACAGGGCCAGAGCGGACAGCTGCCCGAGTTCAAGAAGGTG

Фиг. 41А

GTGTTCCAGGAGTTACCGACGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC  
 CTGGGCTGCTGGGCCCTTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGTTGACCTTCAGGAAC  
 CAGGCCAGCAGGCCCTTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACACAGGGCAGGGC  
 GCCGAGCCAGGAAGAATCTTGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAC  
 CACATGGGCCCCACCAAGGACGAGTTTCGACTGCAAGGCCCTGGGCTTACTTCTGATGTGGACCTG  
 GAGAAGGACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACCCCTGAACCCC  
 GCCCACGGCAGGACAGTGCAGGAGTTCCGCCCTGTTCTTCAACATCTTCAGCGAACCACAG  
 AGCTGGTACTTCAACGAGAACATGGAGAGGAACCTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC  
 CCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTTGCCCGGC  
 CTGGTGTGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATC  
 CACAGCATCCACTTACGGGCCACGTGTTCAACGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTGTACCCCGGCTGTTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGG  
 GTGGAGTGCTGATCGGCAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCTGTTCTGGTGTACAGCAAC  
 AAGTGCAGACCCCTTGGGCTGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCTCTGGC  
 CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCATACAGCGGCAGCATCAACGCCCTGGAGC  
 ACCAAGGAGCCCTTCACTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATCAAG  
 ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAAGCAGCTGTACATCAGCCAGTTTATCATCATGTACAGCCTG  
 GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCTGATGGTGTCTTCGGCAAC  
 GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG  
 CACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTGCGGATGGAACCTGATGGGCTGCGACCTGAACAGC  
 TGCAGCATGCCCTGGGCTGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC  
 TTCACCAACATGTTTGGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAC  
 GCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG  
 GTGACCGGCGTGACCAACCGAGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAAGCATGACGTGAAGGAGTTCTTG  
 ATCAGCAGCAGCCAGGACGCCACCACTGGACCTGTTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTGTTT  
 CAGGGCAACCAAGGACAGCTTACCCCGCTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGTAT  
 CTGAGGATCCACCCCAAGGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGGAATGGAAGTGTGGGATGCGAG  
 GCCCAGGACCTGACTGA (SEQ ID NO:101)

Фиг. 41В

CS23m1-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCT  
 GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCTAAGAGCTTCCCTTCAACACCTCAGTGGTGATACAG  
 AAGACCTCTGTTGCTGGAGTTACCCGACACCTGTTCAACATCGCCAGGCCAGGCCCTCGGATG  
 GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCTTGAAGAATG  
 GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCCTCTGAGGGCGCCGAG  
 TATGACGACCCAGACCCAGAGGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCGGCGGCGAGCCACACC  
 TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCTGTGCTGTGACCTACAGC  
 TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTGTGGCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCAGCTTGGCCAGGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCTCTGCTGTTGCGCGTG  
 TTCGATGAGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGSACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC  
 TCTGCCAGGGCTGGCCCCAGATGCAACCCGTGAACCGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCTG  
 ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACACCCCCGAGGTGCAC  
 AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGTGTGAGGAACACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC  
 CCCCATACCTTCTGACCGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTTCTGCTGTCTCTGCTG  
 ATCAGCAGCCACAGCACGACGCTGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGCAGGAGGCC  
 CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG  
 GACGTGGTGAGGTTTGTATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGCTGGGACTACGCCCTCTGCTG  
 CTGGGCCCCGACGACAGGAGCTACAGAGCCAGTACTGAAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCGAG  
 AAGTACAAGAAGGTGAGATTCTGGCTTACCCGACGAGACCTTCAAGAACAGGGAGGCCATCCAG  
 CACGAGTCTGGCATCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC  
 AGCAGGAGGCTGCCAAGGCCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCATCTGCCCCGCGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCCAGG  
 TACTACAGCAGCTTCTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCTGATCGGCCCTCTGCTGATC  
 TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAAGAGGGCAACAGATCATGTCTGACAAAGGAACCTGATCCTG  
 TTCTCTGTGTTGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTTGGCCAAC  
 CCGCGCGCGTGACGCTGGAGGACCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC  
 TACGTGTTGCAAGCCTGACGCTGTCTGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
 ATCGGCGCCAGACCGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
 TACGAGGACACCTGACCTGTCTCTCTTCTGAGCGGCGAGACCGTGTCTGATGAGCATGGAGAACCCC  
 GGCTGTGATCTCTGGCTGCCACACAGCGACTTCAAGAACAGGGGATGACCGCCCTGTGTGAAA  
 GTGACGAGCTGGCACAAGAACAACCCGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCTAC  
 CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCAGGAGCTTCAAGCCAGAACCCCCCTGTGTGAAGAGG  
 CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCCCTGACAGAGCGACGAGGAGGAGATCGACTATGATGACACC  
 ATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCGAGG  
 AGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCATCGCCCGCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATG  
 AGCAGCAGCCCCACGTGTGAGGAACAGGGCCAGAGCGGCAGCGTGGCCAGTTCAAGAAGGTG

Фиг. 42А

GTGTTCCAGGAGTTACCCGACGGCAGCTTACCCAGCCCCGTGACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC  
 CTGGGCTGTGGGCCCCATACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAAC  
 CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCCAGAGGCAGGGC  
 GCCGAGCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAC  
 CACATGGCCCCACCAAGGACGAGTTGACTGCAAGGCCCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGACCTG  
 GAGAGGACGTGCACAGCGGCTGATCGGCCCTCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTTGAACCCC  
 GCCACAGGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCCGCCCTGTTCTTCAACATCTTCGACGAGACCAAG  
 AGCTGGTACTTCAACGAGAACATGGAGAGGAACCTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC  
 CCCACCTTCAAGGAGAATCAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTTGGCCGGC  
 CTGGTGATGGCCAGGACCAAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCA?GGGCGAACCGAGAATC  
 CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTCAACCGTGAGGAAGAAGGAGGATCAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTGTACCCCGCGCTGTTCCGAGACCGTGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGG  
 GTGGAGTGCTGATCGGCGAGCACCTGACGCGCGCATGAGCACCTGTCTCTGGTGTACAGCAAC  
 AAGTGCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGAATCCAGATCACCGCTCTGGC  
 CAGTACGGCCAGTGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCCTGGAGC  
 ACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATCAAG  
 ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCA?CATGTACAGCCTG  
 GACGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCTGATGGTGTCTTCGGCAAC  
 GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAAATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG  
 CACCCACCCACTACAGCATCAGAGCACCTTGGGATGGAACCTGATGGGCTGCGACCTGAACAGC  
 TGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC  
 TTCACCAACATGTTCCGCCACTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAC  
 GCCTGGAGGCCCGAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCTGAAG  
 GTGACCGGCGTGACCAACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCTG  
 ATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAAGTGGACCTGTCTCTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTGTT  
 CAGGGCAACCAAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGTAT  
 CTGAGGATCCACCCCAAGAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGAA?TGAAGTGTCTGGGATGCGAG  
 GCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:102)

Фиг. 42В

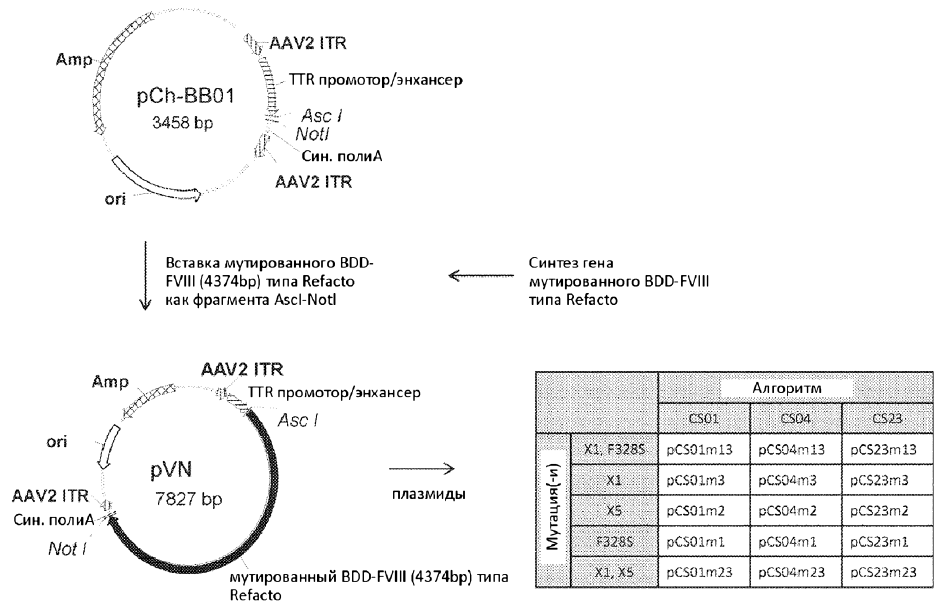
CS23m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGCTGCCACAGG  
 AGATACTACCTGGGCGCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT  
 GTGGACGGCAGGTTCCCCCCCCAGAGTGCCTAAGAGCTTCCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG  
 AAGACCTGTTCGTGGAGTTACCGACACCTGTTCAACATCGCCAGGCCAGGCCCGCTGGATG  
 GGCTTGTGGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGGTCACTGAAGAACATG  
 GCCAGCCCCCGTGAAGCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGTCTCTGAGGCGCGGAG  
 TATGACGACACAGACAGCCAGAGGGAGAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCGGCAAGAGCCACAC  
 TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCACTGCCAGCGACCCCCCTGCTGACCTACAGC  
 TACCTGAGGCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTGTGCCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTG  
 AGGGAGGCGACCTGGCCAAAGGAGAACCCAGACCCCTGCACAGTTTATCTGCTGTTTCGCCGTG  
 TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC  
 TCTGCCAGGGCTTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCTG  
 ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCAACACCCCCGAGGTGCAC  
 AGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGTGTGAGGAACACAGAGCAGGCCAGCTGGAGATCAGC  
 CCCATACCTTCTGTACCGCCAGACCCCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTCTCTGTGTTCTGCCAC  
 ATCAGCAGCCACAGCAGCAGCGCATGGAGGCCATCGTGAAGGTGGACAGCTGCCCGAGGAGCCCC  
 CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG  
 GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAG  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCGCTGTGTG  
 CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG  
 AAGTACAAGAAGGTGAGTTTATGGCTTACACCGACGAGACCTTCAAGACAGGGAGGCCATCCAG  
 CACAGTCTGGCATCTTGGGCCCTGTGTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGTCTGATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCGCAGGAGGCCCTACAACATCTACCCCCAGGCGATCACCAGTGTGAGGCCCCCTGTAC  
 AGCAGGAGCTGCCCAAGGGCTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCATCTGCCCGCGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACCGTGACCTGGAGGATGGCCCCAACAGTCTGACCCAGGTGGCTGACAGG  
 TACTACAGCAGCTTCTGTGAACATGAGAGGGGACCTGGCTCTGCTGCTGATCGGCCCGCTGTGTG  
 TGCTACAAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCCTG  
 TTCTCTGTGTTGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCAAC  
 CCGCGCGCGCTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC  
 TACGTGTTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGACGAGGTGGCTACTGGTACATCTTGAGC  
 ATCGGCGCCAGACCGACTTCTGTGTGTGTTCTTCTGTGCTACACCTTCAAGCACAGAGTGGTG  
 TACGAGGACACCTGACCTGTTCCTTTCAGCGCGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAAGACCCC  
 GSCCTGTGGATCTTGGGCTGCCAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCGATGACCGCCCTGTGAAA  
 GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGCGACTTACTAGGAGCAGCTACGAGGACATCAGCGCTTAC  
 CTGCTGAGCAAGAACAAACACCTACCTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAACCCCCCGTGTGGAAG  
 AGGCACCAAGGGAGATCACAGGACACCCCTGCAGAGCGACAGGAGGAGATCGACTATGATGAC  
 ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCC  
 AGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCATCGCCCGCTGCAGAGGCTGTGGGACTATGGC  
 ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCAGAGCGCGCAGCTGCCCGAGTTCAAGAAG

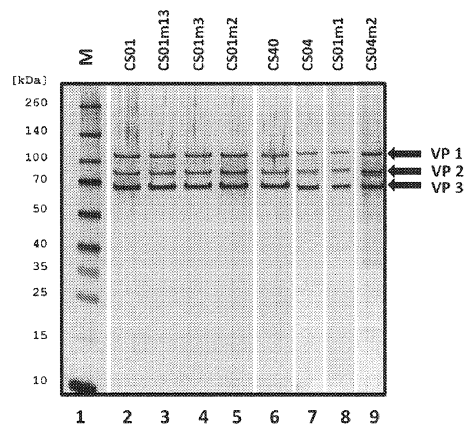
Фиг. 43А

GTGGTGTTCAGGAGTTACCGACGGCAGCTTACCCAGGCCCTGTACAGAGGGCAGCTGAACGAG  
 CACCTGGGCTGTGGGCCCTTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGG  
 AACAGGCCAGCAGGCCCCACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAGGGCAG  
 GCGCGCAGCCCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG  
 CACCACATGGCCCCCACCAGGACGAGTTGACTGCAAGGCTTGGGCTACTTCTCTGATGTGGAC  
 CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCTGATCGGCCCTGTGTTGGTGCCCAACCAACCCCTGAAC  
 CCGCGCCACGGCAGGCGAGGTGACCGTGCAGGAGTTGCGCTGTTCTTACCATCTTCGACGAGACC  
 AAGAGCTGGTACTTCAACGAGAATGGAGAGGAACGACAGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG  
 GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCAGGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTGCCCC  
 GGCTTGGTGTGAGGCCAGGACCAAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGAACGAGAAC  
 ATCCACAGCATCCACTTCAAGCGGCCAGTGTTCACCGTGAGGAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC  
 CTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCGGCATCTGG  
 AGGGTGGAGTGCTGATCGGCGAGCACTGCACGCGCGCATGAGCACCTGTCTCTGGTGTACAGC  
 AACAAAGTGGCAGACCCCTTGGGCTGGCCAGCGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACCGCTCT  
 GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCATACAGCGGCAGCATCAACGCTGG  
 AGCACCAAGGAGCCCTTCACTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATC  
 AAGACCCAGGGCGCCAGGCAGAAATTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTATCATCATGTACAGC  
 CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCAGCGGCACCTGATGGTGTCTTCGSC  
 AAGCTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG  
 CTGCACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTTGGGATGGAACCTGATGGCTGCGACCTGAAC  
 AGCTGCAGCATGCCCTTGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTGACGCGCCAGATCACCGCCAGCAGC  
 TACTTCAACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGCGAGGAGC  
 AACGCTTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG  
 AAGGTGACCGGCGTGACCAACAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAAGCATGTACGTGAAGGAGTTC  
 CTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAAGTGGACCTGTCTTCCAGAAGGCCAAGTGAAGGTG  
 TTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGG  
 TATCTGAGGATCCACCCAGAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGTGGGATGC  
 GAGGCCAGGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:103)

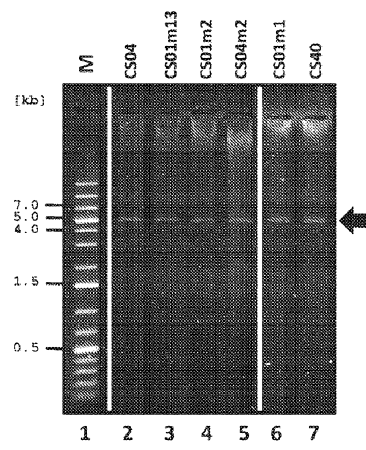
Фиг. 43В



Фиг. 44



Фиг. 45



Фиг. 46

## CS01-HC-NA

gcc  
accaggagat actacctggg ggctgtggaa ctttcttggg actacatgca gtctgacctg  
ggagagctgc ctgttgatgc caggttccca cccagagtgc ccaagtcctt cccattcaac  
acctctgtgg tctacaagaa gacactcttt gtggaattca ctgaccacct gttcaacatt  
gcaaaaccca gaccacctg gatgggactc ctgggaccca ccattcaggc tgaggtgtat  
gacactgtgg tcatccacct caagaacatg gcatccccc ctgtgtctct gcatgctgtg  
ggagtctcat actggaaagc ctctgaaggg gctgagtatg atgaccagac atcccagaga  
gagaaagagg atgacaagggt gttccctggg gcatctcaca cctatgtgtg gcaagtctct  
aaggagaatg gacccatggc atctgaccca ctctgcctga catactccta cctttctcat  
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cactgctggt gtgcagggaa  
ggatccctgg ccaaggagaa aaccagaca ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtc  
tttgatgagg gcaagtcttg gacacttgaa acaaagaact cctgatgca agacagggat  
gctgctctg ccagggcctg gcccaagatg cactctgtga atggctatgt gaacagatca  
ctgctctggc tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcattgtat tggcatgggy  
acaacctctg aagtgcactc cattttctct gagggacaca ccttctctgt cagggaaccac  
agacaagcct ctctggagat ctctcccatc accttctcta ctgcacagac actgctgtatg  
gaccttggac agttctctgt gttctgcac atctcttccc accagcatga tggcatggaa  
gcctatgtca aggtggactc atgacctgag gaaccacagc tcaggatgaa gaacaatgag  
gaggtgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggt cagatttgat  
gatgacaact ctccatcctt cattcagatc aggtctgtgg caaagaaaca cccaagaca  
tgggtgcat acattgtctg tgagggaagag gactgggact atgcaccact ggtcctggcc  
cctgatgaca ggagctacaa gtctcagtac ctcaacaatg gccacaaaag aattggaaga  
aagtacaaga aagtccagatt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac aagagaagcc  
attcagcatg agtctggcat tctgggacca ctctgtatg gggaaagtgg agacacctg  
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg cctacaaca totacccaca tggcatcact  
gatgtcaggc cctgttacag caggagactg ccaaaagggg tgaacacct caaggacttc  
ccattctgc ctggagagat cttcaagtac aagtggactg tcactgtgga ggtggacca  
acaaagtctg accccaggtg cctcaccaga tactactcct cttttgtgaa catggagaga  
gacctggcat ctggactgat tggaccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag  
agaggcaacc agatcatgtc tgacaagaga aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag  
aacagatcat ggtacctgac tgagaacatt cagagattcc tgcccaacc tgctggggtg  
caactggaag acctgagtt ccaggcaagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg  
tttgactctc tccagcttct tgtctgcctg catgaggtgg cctactgga cattcttct  
attggggcac aaactgactt ctttctgtc ttcttctctg gatacacctt caagcacaa  
attggtgatg aggcacacct gacactcttc ccatctctg gggaaactgt gttcatgagc  
atggagaacc ctggactgtg gattctggga tgccacaact ctgacttcag aaacagggga  
atgactgcac tgetcaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac  
tcttatgagg acatctctgc ctacctgtc agcaagaaca atgccattga gccaga  
(SEQ ID NO:24X)

Фиг. 47

## CS01-LC-NA

g agatcaccag gacaacctc  
cagcttgacc aggaagagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaggag  
gactttgaca totatgatga ggaagagaa cagtctccaa gatcattcca gaagaagaca  
agacactact tcatttctgc tgtggaaaga ctgtgggact atggcatgtc tctctctccc  
catgtctcca ggaacagggc acagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc  
caggagttca ctgatggctc attcaccacag cccctgtaca gaggggaaat gaatgagcac  
ctgggactcc tgggacata catcagggt gaggtggaag acaacatcat gctgacatc  
agaaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tactcttccc tcacagcta tgagggaagac  
cagagacaag gggctgagcc aagaaagaa tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac  
ttctggaaa tccagcacca catggcacc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg  
gcatactct ctgatgtgga cctggagaaa gatgtgcat ctggcctgat tggccactc  
ctgtctgtcc acaccaacac cctgaacctt gcacatgga ggcaagtga tctgagagag  
tttgccctct tottaccat ctttgatgaa accaagtcat ggtacttca tgagaacatg  
gagagaaaact gcagagcacc atgcaacatt cagatggaag cccccacctt caaggagaa  
tacaggttcc atgcatcaa tggctacatc atggacacc tgccctgggt tgtcatggca  
caggaccaga gaatcagatg gtaacctgtt totatggat ccaatgagaa catctcactc  
atccacttct ctgggcatgt ctccactgtg agaaagaagg aggaatacaa gatggcctc  
tacaacctct acctgggggt ctttgagact gtggagatgc tgccctccaa agctggcatc  
tggaggggtg aatgcctcat tggggagcac ctgcatgtct gcatgtcaac cctgttctctg  
gtctacagca acaagtcca gacacctg ggaatggct ctggccacat cagggaattc  
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggcacca aactggccag gctccactac  
tctggctcca tcaatgcatg gtaaccaag gagcattct ctggatcaa ggtggacctg  
ctggcaccca tgatcattca tggcatcaag acacagggg caagacagaa attctctctc  
ctgtacatct ccaagttcat catcatgtac tctctggat gcaagaagtg gcagacatc  
agaggcaact ccactgcac cctcatggtc ttctttggca atgtggacag ctctggcatc  
aagcacaaca tottcaaccc tcccatcatt gccagatata tcagggtgca ccccaaccac  
tactcaatca gatcaacct caggatggaa ctgatggat gtgacctgaa cctctgtca  
atgcccctgg gaatggagag caaggccatt tctgatgcc agatcactgc atcctcttac  
ttcacaaca tgtttgcac ctggtacca tcaaaagcca ggtctgacct ccagggaaga  
agcaatgct ggaagccca ggtcaacaac ccaaaaggat ggtgcgaagt ggaattccag  
aagacaatga aagtactgg ggtgacaacc cagggggtca agtctctgct caactcaatg  
tatgtgaagg agttcctgat ctcttctca caggatggcc accagtggac actctctctc  
cagaatggca aagtcaagggt gttccagggc aaccaggact ctttccacc tctgggtgac  
tcactggacc cccctctct gacaagata ctgagaattc accccagtc tgggtccac  
cagattgccc tgagaatgga agtctggga tgtgaggcac aagacctgta c  
(SEQ ID NO:25)

Фиг. 48

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

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC  
 TACCTGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCCTGTGGATGCCAGG  
 TTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAGAAGACACTCTTTGTGGAA  
 TTCACTGACCACCTGTTCACATTGCAAAACCCAGACCCCTGGATGGGACTCCTGGGACCCACCATTGAG  
 GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTTCATCACCTCAAGAACATGGCATCCACCCCTGTGTCCTGTGCATTGCTGTG  
 GGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAGTATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGAT  
 GACAGGTGTTCCTTGGGGATCTCACACCTATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGATGGACCCATGGCATCT  
 GACCCACTCTGGCTGACATCTCTACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT  
 GGGGCACTGCTGTGTGTGACGGGAAGGATCCCTGGCCAAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAAGTTCATTCTC  
 CTGTTCCTGTCTTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACCTCCCTGATGCAAGACAGGGAT  
 GCTCCCTCTGCCAGGTCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCTGGACTC  
 ATTGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCATGCCATT  
 TTCTTGGAGGGACACACCTTCTTGGTCAGGAACACAGACAGGCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACCTTTC  
 CTCACCTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTGCTGTCTGCCACATCTCTTCCACACAGCAT  
 GATGGCATGGAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGTAACACAGCTCAGGATGAAGAACATGAG  
 GAGGCTCAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGCTGTGGTTCAGATTGATGATGACAACTCT  
 CCATCTTTCATTGAGATCAGTCTGTGTGGCAAGAAACACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAG  
 GAAGAGACTGGGACTATGCAACCACTGTCTTGGCCCTGATGACAGGATCTACAAGTCTGATACCTCAAC  
 AATGGCCCAACAAAGAAATGGAGAAAGTACAAGAAAGTACAGATTGATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAG  
 ACAAGAGAAAGCCATTGACATGAGTCTGGCATCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACCCCTG  
 CTCATCATCTTCAAGAACAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCC  
 CTGTACAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATCTGCTGGAGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCCCTCACCAGATACAC  
 TCCCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTCTGACAGGAG  
 TCTGTGGACACAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTCTCTGCTTTGATGAG  
 AACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTGCCCCAACCTCTGCTGGGTGCACTGGAAGAC  
 CCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGT  
 TGCTGTGATGAGGTGGCTACTGGTACATCTTTCTATTTGGGGCAAACTGACTTCCCTTCTGTCTCTCTTC  
 TCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGTGGTGTATGAGGACACCTGACACTTCTCCCATCTCTGGGAAACT  
 GTGTTTCATGAGCATGGAGAACCTTGGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCAGAAACAGGGGA  
 ATGACTGCATGCTCAAAGTCTCTCTCTGTGACAGAACACTGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGAC  
 ATCTCTGCTACCTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTGAGCCACAGAGAGATCACCAGGACAACCTCCAGCT  
 GACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCAATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGAT  
 GAGGACAGAAACAGTCTCCAAAGATCATCCAGAGAGAGACAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGA  
 CTGTGGACTATGGCATCTCTTCCCTCTCCCATCTCTCAGGAAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGCTGCACAG  
 TTCAGAAAGTGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGGCTCTGTACAGAGGGGAGTGTGAT  
 GAGCACCTGGGACTCTTGGGACCAATACATCAGGGCTGAGTGGAGACAACATCATGTTGACATTCAGAAAC  
 CAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAGAGACAGAGACAAGGGCTGAG  
 CCAAGAAAGAACTTTCTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACTATGCAACCC

Фиг. 49А

ACCAGGATGAGTTTGAAGTGCAGGGCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGGCTGGAGAAAGATGTGCACTCT  
 GGCCTGATTTGGCCCACTCTTGGTCTGCCACACCCACCCCTGAACCTGACATGGGAGGCAAGTGAATGTG  
 CAGGAGTTTGGCTCTTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGA  
 AACTGCAGAGCAACATGCAACATTCAGATGGAAGACCCCACTTCAAGGAGAACTACAGGTTCATGCCATC  
 AATGGCTACATCATGGACACCTGCTGGGCTTGTGATGGCACAGGACAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTCT  
 TCTATGGGATCCAAATGAGAACATTCACCTCCATCCACTTCTCTGGGCATGCTTTCATCTGAGAAAGAGGAG  
 GAATACAAGATGGCTGTACAACTCTACCTGCGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTTCAAGCT  
 GGCATCTGGAGGGTGGAAATGCTCATTTGGGGAGCACCTGCAATGCTGGCATGTCAACCTGTCTCTGGTATC  
 AGCAACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACTGCTCTGGC  
 CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG  
 GAGCCAATCTCTTTGGATCAAGGTGGACTGCTGGCAACCATGATCATTCATGGCATCAAGACACAGGGGGCA  
 AGACAGAAATTTCTCTCTGTGATCTCACAGTTCATCATCATGTAATCTCTGGATGGCAAGAAAGTGGCAG  
 ACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGCTCTCTTTGGCAATCTGACAGCTCTGGCATCAAGCAC  
 AACATCTTCAACCTTCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCCACTACTCAATCAGATCAAC  
 CTCAGGATGGAATGATGGGATGTGACCTGAATCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCAAT  
 TCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTACTTCAACCAACATGTTTGGCACTGGTCAACATCAAAAGCCAGG  
 CTGCACCTCCAGGGAAGAGCAATGCTGGAGACCCAGGTCAACAAACCAAGGAATGGCTGCAAGTGGAC  
 TTCCAGAAAGACAATGAAAGTCACTGGGGTGAACACCCAGGGGGTCAAGTCTGCTCAACCTCAATGATGTG  
 AAGGAGTTCTCTGATCTTCTCTCACAGGATGGCCACAGTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAG  
 GTGTCCAGGGCAACCCAGGACTCTTTACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAAGATAC  
 CTGAGAAATCAACCCCACTTGGGTCCACAGATGGCCCTGAGAAATGGAAGTCTGGGATGTGAGGCACAA  
 GACTGTACTGA (SEQ ID NO:26)

Фиг. 49В

CS01Δ(772-1667) - CS01-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCACTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCCAAGTCTTCCCATTCACACACCTCTGTGGTCTACAAAG  
 AAGACACTCTTTGTGGAATTCACCTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCTTGGATG  
 GGACTCTCTGGGACCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCACTACCCCTCAAGAACATG  
 GCATCCCAACCTGTGTCTCTGATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC  
 TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC  
 TACCTTTCTCATSTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC  
 AGGGAAGSATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCTGTGTCTGTCT  
 TTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGACC  
 TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCTCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC  
 TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCAGGAACCCAGACACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCTCTACTGACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCTCTGCCAC  
 ATCTCTTCCCAACGATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAGATTGATGATGACAACTCTCCATCTCTTCAATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGGAAA  
 CACCCCAAGACATGGGTGCACCTACATTTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC  
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAAAGATTGGAAGA  
 AAGTACAAGAAGTCAGATTTCATGGCTTACACTGATGAACCTTCAAGACAAAGAGAAGCCATTCAG  
 CATAGTCTGGCATTTCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTCT  
 AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCATGATGTCTAGGCCCTGTATC  
 AGCAGGAGACTGCCAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGAGAGATCTTCT  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAAGGTGCCTCACCAGA  
 TACTACTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACCAAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTTCTG  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTCTGCCAAC  
 CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCTGATGAGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT  
 ATTGGGGCACAACCTGACTTCTCTTTCTGTCTTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATTTCTCTGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACCTGTCAAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCAGAAAGCTTCTCTCAGAATTCCAGACACCCAGCAAC  
 AGGGAGATCACAGGACACACCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT  
 GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTC

Фиг. 50А

CAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTTCC  
 TCTCCCATGTCTCTCAGGAACAGGGGACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTCT  
 CAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCACCTGGGA  
 CTCTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAACAGGCC  
 TCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAG  
 CCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCATG  
 GCACCCCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAA  
 GATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAAACCTGCACAT  
 GGAAGGCAAGTGAATGTGCAGGAGTTTGGCTCTTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAGTCATGG  
 TACTTCACTGAGAACAATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAAGTGGAAAGACCCACCC  
 TTCAAGGAGAACTACAGGTTCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTCTGGGCTGTCT  
 ATGGCACAGGACCAAGAAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATTCACCTCC  
 ATCCACTTCTCTGGGCACTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAAATACAAGATGGCCCTGTACAAC  
 CTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAA  
 TGCTCTCATTTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCCTGGTCTACAGCAACAGTGC  
 CAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGGCACATCAGGCACTTCCAGATCACTGGCTCTGGCCAGTAT  
 GGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG  
 GAGCCATTCTCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAGACACAG  
 GGGGCAAGACAGAAATTTCTCTCTGTGTACATCTCACAGTTCAATCATCATGTACTCTCTGTGATGGC  
 AAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC  
 AGCTCTGGCATCAAGCACAACTCTTCAACCTTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCC  
 ACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAAGTGAATGGATGTGACCTGAACTCTCTGCTCA  
 ATGCCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTACTTCAACC  
 AACATGTTTGGCACTGTGTACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGCCTGG  
 AGACCCAGGTCAACAACCAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACATGAAAGTCACT  
 GGGGTGACAACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGATGTGAAGGAGTTCTGTATCTCT  
 TCCCTCACAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTGTTCAGGGC  
 AACCAAGGACTCTTTCACACTGTGTGTAACCTCACTGACCCCTCCCTCTGACAAGATCACTGAGA  
 ATTCACCCCAAGTCTTGGTCCACCAAGATGCCCTGAGAAATGGAAGTCTCTGGGATGTGAGGCACAA  
 GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:27)

Фиг. 50В

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

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTCTCTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC  
TACCTGGGGCCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGAGCTGCTGTGGACGCCAGG  
TTCCCCCCCAGAGTGGCCCAAGAGCTTCCCTTCACACCTCAGTGGTGTACAGGAAGACCTGTTCGTGGAG  
TTACCCGACCCACCTGTTCACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGGATGGGCTGCTGGGCCCCACCATCCAG  
GCCGAGGTGTACGACACCGTGTGTATCACCCTGAGGAACATGGCCAGCCACCCCTGAGCCTGCACGCCGTG  
GGCTGAGCTACTGGGAAGCCTCTGAGGGCCCGAGTATGACGACAGACCCAGCCAGAGGGAGAGGAGGAC  
GACAAGGTGTTCGCCGGCCGAGCCACACCTACGTTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCATGGCCAGC  
GACCCCTGTGCTGACCTACAGCTACCTGAGCCACGTTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTCTGGCCTGATC  
GGGCCCTGCTGCTGTCCAGGGAGGGCAGCCTGGCCAAAGGAGAGACCCAGACCTGCACAAGTTTCACTCTG  
CTGTTCCGCTGTTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGAT  
GCCGCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCGGCCTG  
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCAGCTGATCGGCATGGGCACCCACCCCGAGGTGCACAGCATC  
TTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGTGTGAGGAACACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGCCCATCACCCTTC  
CTGACCCGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTGCTGTTCTGTCACATCAGCAGCCACCAGCAC  
GACGGCATGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGGCCCGAGGAGCCCAAGCTGAGGATGAAGAACACAGG  
GAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATGGACCTGGTGAAGTTTGTATGATGACACAGC  
CCACGCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGACCCCAAGACCTGGTGCACACTACATCGCCGCCGAG  
GAGGAGGACTGGACTACGCCCCCTGGTGTGGCCCGGACGACAGGAGCTACAGAGCCAGTACCTGAAAC  
AACGCCCCCGAGGATCGGACAGGAAGTACAGGAAGGTGAGTTTATGGCTACACCCGACGAGACCTTCAG  
ACCCAGGAGGCCATCCAGCAGGAGTCTGGCATCTGGGCCCTGCTGTACGGGAGGTGGGCGACACCCCTG  
CTGATCATCTTCAGAACAGGCGCAGCAGGCCCTACACATCTACCCCAAGGCTACCCGATGTGAGGCC  
CTGTACAGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGACCTGAAGGACTTCCCATCTCTGCCCGCGAGATCTTC  
AAGTACAAGTGGACCGTACCTGGAGGATGGCCCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAGTACTAC  
AGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGACCTGGCTCTGGCTGATCGGCCCTGCTGATCTGCTACAAGGAG  
AGCGTGGACCAAGGGGCAACCATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCTGTCTCTGTGTTCTGATGAG  
AACAGGAGCTGCTATCTGACCCAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCAACCCCGCGGCTGCAGCTGGAGGAC  
CCCGAGTTCAGGCGCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGCTACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGT  
TCCCTGCAAGAGGTGGCTTACTTGTATCATCTGAGCATCGGCCGCCAGACCCGACTCTCTGTCTGTCTTC  
TCTGCTACACCTTCAGGACACAGATGGTGTACGAGGACCCCTGACCCCTGTTCCTTTCAGCGGCAGACCC  
GTGTTTCATGAGCATGGAGAACCCCGGCTGTGGATCTTGGGCTGCCACAAAGAGACTTCAGGAACAGGGGC  
ATGACCCGCCCTGCTGAAAGTTCAGCAGCTGGGACAAAGAACACCCGGGACTACTACGAGGACAGTACGAGGAC  
ATCAGCGCTACCTGCTGAGCAAGAACACCCGCTCGAGGCCAGGAGATCACAGGACCAACCTGACAGGAC  
GACCGAGGAGAGATCGACTATGATGACACCATCAGCGTGGAGATGAAGAGGAGGACTTCGACATCTACGAC  
GAGGACGAGAACAGACCCCGAGGACTTCCAGAGAAAGAACAGGCACTACTTCATCGCCCGCTGGAGAGG  
TTGTGGGACTATGGCATGAGCAGCAACCCCGCTGCTGAGGAACAGGGGCCAGAGCGGCGAGCTGCCCGAG  
TTCAAGAAAGGTGGTGTTCAGGAGTTTCAACGAGCGGAGCTTCAACCGAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAAC  
GAGCACCTGGGCTGCTGGGCCCTACATCAGGCGCGAGGTGGAGGACACATCATGTTGACCTTCAGGAAC  
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACAGAGGACGGCGCCGAG

Фиг. 51А

CCACGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAAGAGACCAAGACCTACTTCTGGAGGTTCGAGCACCACATGGCCCCC  
ACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGACCTGGAGAAGGACGTGCACAGC  
GGCTGATCGGCCCTCTGCTGTGCTACACCAACACCTGAAACCCGCCCAAGGCCAGGCAAGGTGACCGTG  
CAGGAGTTCCGCTGTCTTTCACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGGTACTTCACCCGAGAACATGGAGAGG  
AACTGCAGGGCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCCACTTCAAGGAGAACTACAGGTTCACAGCCATC  
AACGGCTACATATGGACACCTTGGCCGGCTGGTGTGATGGCCAGGACAGAGGATCAGGTTGATCTGCTG  
AGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACTGTTTCACCCGTGAGGAAGAAGGAG  
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTGTACCCCGGCTGTTTCGAGACCCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCC  
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGGCTGATCGGCGAGACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCCTGTCTCTGTTGTAC  
AGCAACAACTGCGAGACCCCTGGGCTATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCAGATACCCGCTCTGTC  
CAGTACCGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACATCAGCGGCCAGCATCAACGCTGGAGCACCAAG  
GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCGCATGATCATCCAGGCATCAAGACCCAGGGCGCC  
AGGCAGAACTTCAGCAGCTGTACATCAGCCAGTTCACTCATGATACAGCCTGGACGGCAAGAACTGGCAG  
ACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCCACCTGATGTGTCTTCGGCAACCTGGACAGCAGCGGCATCAAGCAC  
AACATCTTCAACCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACC  
CTCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCTGGGCTGGAGAGCAAGGCCATC  
TCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCAACAACTGTTCGCCACTGGAGGCCAGCAAGGCCAGG  
CTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAGCCTGGAGGCCCGAGGTGAACAAACCCAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC  
TTCCAGAAACCATGAAGGTGACCGCGCTGACCAACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAAGCATGTACGTG  
AAGGAGTTCTGATCAGCAGTACCCAGGACGGCCACAGTGGACCTGTCTTCAGAACGGCAAGTGAAG  
GTGTTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGGTAT  
CTGAGGATCCACCCAGAGCTGGGTCCACAGATCGCCCTGAGAATGAAGTGTGGGATGCGAGGCCAG

Фиг. 51В



ATGACAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTCTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTGTCACCAAGG  
AGATACTACTCTGGGCGCCGCTGGAGCTGAGCTGGGACTACATCGAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCCT  
GTGGACGCCAGGTTTCCCCACCTGAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACTCTAGTGTGTACAAAG  
AAGACCCCTGTTCTGTTGGAGTTTACCAGACCACCTGTTCAACATTCGCCAAGCCAGGCCGCCCTTGGATG  
GGCTCTGCTGGGCCCCACCATTCAGGCGGAGGTTACGACACCGCTGGTGATCAACCTGAAAGAACTATG  
GGCCAGCACCCCTGAGCTGCTGACGCCCTGAGGCTGAGCTACTGAGTGAAGGCCCTTGAAGGGCCGAG  
TATGACGACCAGACGAGCCAGCCGAGGAGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTTCCCGGGCGGACGCCACCC  
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCTCTGCTTGCCTGACCTACAGCG  
TACCTGAGCCACAGTGGACCTGGTGAAAGSAGCTGAATCTTGGCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGTC  
AGGAGGGCGACCTGGCCAAAGGAGAAGCCAGACCTGCACAAGTTTATCTTCTGCTGTCTTCTGCCGCTG  
TTGATGAGGGCGAAGAGTGTGGCAGCGAGACCAAGAACAGCTGTATGTCAGGACAGGGATGCCGCCCT  
TCTGCCAGGGCTTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTTGAACAGGAGGCTGCCGGCCCTAC  
ATCGGCTGCCACAGGAAGTGTGTGTTACTGGCAGTGTATGGCATGGGACACCCCCGAGGTGCAC  
AGCATCTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTTGGTGAGGAACCAAGGCGAGGCCAGCTGGAGATCAGC  
CCCCATCACTTCTTGAACCCGCCAGACCTTCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTTGCCAC  
ATCAGCAGCCACAGCAGCAGCGCATGTGAGGCCCTGAGCTGAAGTGTGACAGCTGCCCGAGAGGCC  
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGSCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTTCTGAGATG  
CAGCTGGTGGAGGTTTGTATGATGACAACAGCCCGAGTCTATCTCAGATCAGGCTGTGGCCCAAGAAG  
CACCCCAAGACTTGGGTGCATTTACTTCCCGCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTTGTTG  
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCAGAGGATCGGCAGG  
AAGTACAAGAAGGTCAGATTTATCGCTACACCGCAGGAGCTTCAAGAGCAGGAGGCCATCCAG  
CAGAGTCTGGCATCTTGGCCCCCTTGTGTGATCGGCGAGGTTGGGCGACACCTGCTGATCATCTCT  
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC  
ACGAGGAGGCTGGCCAGGSGCTGAAGACCTGAAGGACTTCCCCATCTGCCCGGCGAGATCTTGT  
AAGTACAAGTGAACCTGACCTGACCTGGTGAAGSATTGGCCCCACCAAGTCTGACCCGAGGTGCTTGACG  
TACTACAAGTCTGTTGTTGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGCTTCTGCCAAC  
CCCCCGGCGCTGACGCTGGAGAGCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCTGACACAGCATCAACGGC  
TACGTGTTCGACAGACCTGACGTGTCTGTGTGCTTCTGACGAGGTGGCCTACTGGTACATCTTGAGC  
ATCGGCGCCCAAGCCGACTTCTGTCTGTGTCTTCTGCTGAGCTACACCTTCAAGCAACAGATGGTG  
TAGAGGACACCTTGACCTTGTCTTCTTCTGACGGCGAGACGCTGTTTATGAGCATGGAGAACCC  
GGCCTGTGGATCTGGGCTGCCACAACAGCGACTCTAGGAAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAA  
GTGACGAGCTGCGCAAGAACACCGCGCACTACTGACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCTTAC  
CTGCTGAGCAAGAAACAGCCATCGAGCCGAGAGTCTCAGCAGAAGCTCAGACACCCAGCACT

Фиг. 52А

AAGGAGATCACCAGGACCACCTGCGAGGCGCACAGGAGGAGATCGACTATGATGACACCATCAGC  
 GTGGAGATGAAGAAGGAGGACCTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGGCCCCAGGAGGCTTC  
 CAGAAGAAGCAGGCACCTACTTCTATCGCCCGGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATGAGCAGC  
 AGCCCCACCTGCTGAGGAACAGGGCCGAGAGCGGCAAGCTGCCCACTCAAGAAGGTGGTGTTCT  
 CAGGAGTTTCCGCGCGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGGACCTTGGGG  
 CTGCTGGGCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGGAACCTTCAGGAGACCGGG  
 AGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTTCACTCAGTACAGGAGGACGAGGACGGGCCGAC  
 CCCAGGAAGAACTTCTGTGAAGCCCCAGGAGACCAAGACCTACTTCTTGAAGGTGCAGCACCACATG  
 GCCCTCCACAGGACGAGTTCGACTGCGAAGGCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGACCTTGAGAAG  
 GACGTGCACAGCGGCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACCCCTGAACCGCCGCCAC  
 GGCAGGCAGGTGACGCTGCAGGAGTTGCCCTGTCTTCCACTTCTCAGACGACCAAGAGCTGG  
 TACTTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACCTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCACC  
 TTCAGGAGAACTACAGTTTCCAGCGCTCAACCGGCTACATCATGGACACCTCGCCGGCCTGTGT  
 ATGGCCCGAGGACGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGASCATGGGCGACCAAGCAACAATCCACAGC  
 ATCCACTTTCAGCGGCCAGCTGTTTCAACCCTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAA  
 CTGTACCCCGCGCTGTTCAGAGCCTGCGGAGATGCTGCCCAGCAGGCGCGGATCTGGAGAGGTGGAG  
 TSCCTGATCGCGGAGCACCTGCACGCCGCGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGCAACAGTGC  
 CAGACCTCCCTGGGATGCGCGACGGCGGCACATCAGGACCTTCAGATCACCGCTCTGGCCAGTAC  
 GGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCTTGGAGCACCAG  
 GAGCCCTTCACTGATGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATATCTCCAGCGGATCAGAGCCAG  
 GGCGCCAGGCGAAGTTTCAAGCCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATGTACACGCTGAGCGG  
 AAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCCACCTTGATGGTGTCTTCTGGCAACCTGGAC  
 AGCAGCGGCATCAAGCAACAATCTTCAACCCCGCCATCTCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCC  
 ACCCATCATCAGCATCAGGAGCACCTTGGGATGGAACATGATGGCTGCGACCTGAACAGCTGCGAGC  
 ATGCCCTTGGGATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCGAGTACCGCCAGCGAGCTACTTCACC  
 AACATGTTGCCACCTTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCCCTGG  
 AGGCTCCACAGGTGAACAACCCCAAGGATGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAGACCATGAGGTGACC  
 GGGCTCAACCCAGGGCTGAAGAGCCTGCTGACCAAGTATGACGTGAAGAGTTCCTGTATGACG  
 AGCAGCCAGGACCGCCACCAAGTGAAGCCCTGTTCTTCCAGAACGCGAAAGTGAAGGTGTTCCAGGGC  
 AACCAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGTATCTGAGG  
 ATCCACCCCAAGCTGTGGTGCACCAAGTCCGCCCTGAGAATGGAAGTGTCTGGGATGCGAGGGCCAG  
 GACTGTACTGA (SEQ ID NO:29)

Фиг. 52В

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

MQIELSTCFFFLCCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMOSDLGELPVDARFPFRVPKSPFPN  
 TSVVYKKTLEVEFTDHLFENIAKPRPPWMLLGPTIQAEVYDVTVVTLKNMASHPVSLHAV  
 GVSYYKSSSEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSH  
 VDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFEDEGKSWHSETKNSLMQDRD  
 AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH  
 RQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCEEPQLRMKNNE  
 EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEDWDYAPLVLA  
 PDDRSYKSOYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLYGEVGDTL  
 LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGP  
 TKSDPRCLTRYSSFVNMRDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFEE  
 NRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS  
 IGAQTDFLSVFFSGYTFKHVMYEDTLTLPFSGSETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRG  
 MTALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNTYVNRSLSQNPFLKRRHQREITRTT  
 LQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS  
 PHVLRNRAQSGSVPOFKKVVQFEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGGLGPYIRAEVEDNIMVT  
 FRNQASRPYSFYSSLSIYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQHMMAPTKEFDCKA  
 WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAGHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN  
 MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGNSNENIH  
 SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLF  
 LVYSNKCQTPGLMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD  
 LLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG  
 IKHNIENPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS  
 YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNARFPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTVGTTQGVKSLTSS  
 MYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWV  
 HQIALRMEVLGCEAQDLY

Фиг. 53

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

MQIELSTCFFFLCCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMOSDLGELPVDARFPFRVPKSPFPN  
 TSVVYKKTLEVEFTDHLFENIAKPRPPWMLLGPTIQAEVYDVTVVTLKNMASHPVSLHAV  
 GVSYYKSSSEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPKSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSH  
 VDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFEDEGKSWHSETKNSLMQDRD  
 AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH  
 RQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCEEPQLRMKNNE  
 EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEDWDYAPLVLA  
 PDDRSYKSOYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLYGEVGDTL  
 LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGP  
 TKSDPRCLTRYSSFVNMRDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFEE  
 NRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS  
 IGAQTDFLSVFFSGYTFKHVMYEDTLTLPFSGSETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRG  
 MTALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNTYVNRSLSQNPFLKRRHQREITRTT  
 LQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS  
 PHVLRNRAQSGSVPOFKKVVQFEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGGLGPYIRAEVEDNIMVT  
 FRNQASRPYSFYSSLSIYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQHMMAPTKEFDCKA  
 WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAGHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN  
 MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGNSNENIH  
 SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLF  
 LVYSNKCQTPGLMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD  
 LLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG  
 IKHNIENPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS  
 YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNARFPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTVGTTQGVKSLTSS  
 MYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWV  
 HQIALRMEVLGCEAQDLY

Фиг. 54

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

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYK  
 KTLFVEFTDHLFNIAPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKSSEGAE  
 YDDQTSQREKEDDKVFPKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVC  
 REGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGL  
 IGCHRKSVYVWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMDLGQFLLSCH  
 ISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSMDVVRFDDENSPSFIQIRSVAKK  
 HPKTVVHYIAAEEDWDYAPLVLAAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQ  
 HESGILGPLLYGEVGDITLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIF  
 KYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVL  
 FSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS  
 IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGWLWILGCHNSDFRNRGMTALLK  
 VSSCDKNTGDIYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQNPPVLKRHQREITRTTLOSQDEIDYDDT  
 ISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVFPQKKV  
 VFQETDGSFTQPLYRGELNEHLGLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLSIYEEEDQQRG  
 AEPKKNFVKPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP  
 AHGRQVTVOEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPG  
 LVMAQDQIRIRWYLLSMGNSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWR  
 VECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWS  
 TKEPFSWIKVDLLAPMI IHGKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGN  
 VDSGSIKHNI FNPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCCLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSY  
 FTMNFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLTSMYKFEFL  
 ISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCE  
 AQDLY

Фиг. 55

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

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYK  
 KTLFVEFTDHLFNIAPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKSSEGAE  
 YDDQTSQREKEDDKVFPKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVC  
 REGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGL  
 IGCHRKSVYVWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMDLGQFLLSCH  
 ISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSMDVVRFDDENSPSFIQIRSVAKK  
 HPKTVVHYIAAEEDWDYAPLVLAAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQ  
 HESGILGPLLYGEVGDITLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIF  
 KYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLI CYKESVDQQRGNQIMSDKRNVL  
 FSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILS  
 IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGWLWILGCHNSDFRNRGMTALLK  
 VSSCDKNTGDIYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQNPPVLKRHQREITRTTLOSQDEIDYDDT  
 ISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVFPQKKV  
 VFQETDGSFTQPLYRGELNEHLGLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLSIYEEEDQQRG  
 AEPKKNFVKPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP  
 AHGRQVTVOEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPG  
 LVMAQDQIRIRWYLLSMGNSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWR  
 VECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWS  
 TKEPFSWIKVDLLAPMI IHGKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGN  
 VDSGSIKHNI FNPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCCLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSY  
 FTMNFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLTSMYKFEFL  
 ISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCE  
 AQDLY

Фиг. 56

CS01-FL-NAm12 (SEQ ID NO: 108)

ATGGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG  
 AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTCTTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGGCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCACCCAGAGTGGCCAACTCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTCAAG  
 AAGACACTCTTTGTGGAATTCAGTGAACCTGTTCACCATTGCAAAACCCAGACCACCTGGATG  
 GGACTCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGGTCAACCTCAAGAACATG  
 GCATCCCACTGTCTCTGCTGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAATCCTCTGAAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAGGTGTTCCTGGGAGTCTCACACC  
 TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCACTGCATCTGACCCACCTGGCTGACATACCTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATGGGGCACTGGTGGTGTGC  
 AGGGAGGATCCCTGGCCAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTCTGTC  
 TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGGC  
 TCTGCCAAGGCTATGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGGCTGGACTC  
 ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC  
 TCCATTTCTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCAAGAACCCAGACAAACCTCTCTGGAGATCTCT  
 CCCATCACCTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTCTCTGCTGTCTGCTGCAC  
 ATCTCTTCCACACGATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAGGTGGACTCATGGCTGAGGAAACCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG  
 GATGTGGTCAGATTGATGATGACAACCTTCCATCTCTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAA  
 CACCCCAAGACATGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTGC  
 CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAACAAGAAATGGAAGA  
 AAGTACAAGAAAGTCAATTCATGGCTTACACTGATGAACTCTCAAGACAAAGAGAAGCCATTCAG  
 CATGAGTCTGGCATCTCTGGGACCACTCTGTATGGGGAAGTGGGACACACCTGTCTCATCATCTTC  
 AAGAACCAGGCTTCCAGGCCCTTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTAGGCCCCCTGTAC  
 AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATCTCTGCTGGAGAGATCTCTG  
 AACTCAAGTGGAGTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGGCTTCAACAGA  
 TACTACTCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGTCTATC  
 TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAAGAGAGGCAACCAAGATCATGCTGACAAGAGAAATGTGATCTGT  
 TTCTCTGTCTTTGATGAGAACGATCATGTTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC  
 CCTGGTGGGTGCAACTGGAAGACCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACTTCCATCAATGGC  
 TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGGCTGCAATGAGGTGGCTTACTGGTACATCTTTCT  
 ATTGGGGCACAACCTGACTTCTCTTCTGTCTCTCTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGATGGT  
 TATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATTTCTCTGGGGAACCTGTGTTGATGAGCATGGAGAACCT  
 GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCATGCTCAAA  
 GTCTCTCTGTGCAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGGCTTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACAAATGGCCATGGCCAGAAAGCTTCTCTCAGAAATCCACCTGTCTTGAAGAGA  
 CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCTTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC  
 ATTTCTGTGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACAGAACAGTCTCCAAAGA  
 TCCATTCCAGAAAGACACAGACACTTTCATTGCTGCTGTGCAAAAGACTGTGGGACTATGGCATG  
 TCTTCTCTCTCCATGTCTTCAAGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

Фиг. 57А

GTCTTCCAGGAGTTCAGTATGGCTCATTCACCCAGGCCCTGTACAGAGGGGAACCTGAATGAGCAC  
 CTGGGACTCTCTGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGTTGACATTCAGAAAC  
 CAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG  
 GCTGAGGCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC  
 CACATGCACTCCCAAGGATGAGTTTGTGCAAGGCTTGGGCACTTCTCTGATGTGGAACCTG  
 GAGAAAGATGTGCACTCTGGCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAAACCT  
 GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGGCTCTTCTTCCACCATCTTTGATGAAACCAAG  
 TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACTTCAACATTGAGATGGAAGAC  
 CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGACACCTTGGCTGGC  
 CTTGTCATGGCACAGGACCAAGAGAAATCAGATGCTACCTGCTTTCTATGGGATCCAAATGAGAACATT  
 CACTCCATCCACTTCTCTGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTCTACCTTGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGGCTTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG  
 GTGGAATGCCCTCATTTGGGGACCACTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTCTCTGCTTACAGCAAC  
 AAGTGGCAGACACCTTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCTCTGGC  
 CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTTGGCTCCATCAATGCATGGTCA  
 ACCAAGGAGCCATCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG  
 ACACAGGGGGCAAGACAGAAATCTCTCTCTGTACATCTCACAGTTCAATCATCATGTACTCTCTG  
 GATGGCAAGAAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT  
 GTGGACAGCTTGGCATCAAGCACAACATCTCAACCTTCCATCATTCGCCAGATACATCAGGCTC  
 CACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAACCTGATGGGATGTGACCTGAACTCC  
 TGTCAATGGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTAC  
 TTCACCAACATGTTTGGCACCTGGTCAACATCAAAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAAGCAAT  
 GGCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAG  
 GTCACTGGGTGACAACCCAGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGATGTGAAGGAGTTCTCTG  
 ATCTCTTCTCAGAGATGGGCCACAGTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTTT  
 CAGGGCAACAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAAGATAC  
 CTGAGAAATTCACCCCACTCTTGGGTCCACAGATTGGCTTGAAGATGGAAGTCTGGGATGTGAG  
 GCACAAGACCTGTACTGA

Фиг. 57В

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

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTTCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTTCTGCCACCAGG  
 AGATACCTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT  
 GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCCAAACTCCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG  
 AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGTGATG  
 GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGTCACCTCAAGAACATG  
 GCCTCCCAACCTGTGAGGCTGCATGCTGTGGGGTCAAGTACTGGAAGTCCCTGTGAGGGGCTGAG  
 TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTTGGGAAGAGCCACACC  
 TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCACTGCTCTGACCCACCTGCTGACCTACTCC  
 TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC  
 AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTGTGTC  
 TTTGTGAGGGCAAGAGCTGGCCTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC  
 TCTGCCAGGGCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGGCTGCTGGACTC  
 ATTTGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC  
 TCCATTTCTCTGGAGGGCCACACCTTCTTGGTCAAGGAACACAGACAGGCCAGCTTGGAGATCAGC  
 CCCATCACCTTCTCTACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGACAGTTCTGCTGTCTCTGCCAC  
 ATCAGCTCCCAACAGCATGATGGCATGGAGGCTTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA  
 CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGACATG  
 GATGTGTCCTGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCTCTTCAATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAA  
 CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGTGAGGAGGAGGACTGGGACATATGCCCATCTGGTC  
 CTGGCCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCCACAGAGGATTGGACGC  
 AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTCAATGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGGAGGCCATTTCAG  
 CATGAGTCTGGCATCTCTGGGCCCCACTCTGTATGGGGAGGTTGGGGACACCTGCTCATCATCTTC  
 AAGAACAGGGCTCCAGGCTTCAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCCCTGAC  
 AGCCGCGAGGCTGCCAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGGAGATCTTC  
 AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCTCACCAGA  
 TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGACCTGGCTCTGGCTGATTGGCCCACTGCTCATC  
 TGTCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG  
 TTCTCTCTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAATTCAGGCTTCTCTGCCCAAC  
 CCTCTCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAAGTGGC  
 TATGTGTTTGACAGCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCTGATGAGGTGGCTTACTGGTACATTCTTTCT  
 ATTTGGGGCCCACTGACTTCTCTTCTCTCTCTCTCTGGCTACACCTTCAACACACAAGATGGTG  
 TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACTGTGTTTCATGAGCATGGAGAACCCT  
 GGCTCTGGGATTTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCCGCAACAGGGGATGACTGCCCTGTCAA  
 GTCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCTTAC  
 CTGCTCAGCAAGAACATGCCATTGAGGCCAGGAGCTTCAGCCAGAATCCACCTGTCTGAAACGC  
 CACCAGGGGAGATCACCAGGACACCTCCAGTCTGACCAAGGAGAGATTGACTATGATGACAC  
 ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGG  
 AGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCAATGTCTGTGTGGAGCGCTGTGGGACTATGGCATG  
 AGCTCCAGGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG  
 GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC  
 CTGGGACTCTGGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC

Фиг. 58А

CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG  
 GCTGAGCCACGCAAGAATTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC  
 CACATGGCCCCCACCAGGATGAGTTTGAAGTCAAGGCTGGGCTACTTCTGTGATGGAGCTG  
 GAGAAGGATGTCACTCTGGCTGATTGGCCCACTCTCTGCTGCCACACCAACACCTGAAACCT  
 GCCCATGGAAGGCAAGTACTGTGCAGGAGTTTGGCTCTTCTTCAACCATCTTTGATGAAACCAAG  
 AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCATGCAACATTCAAGTGGAGGAC  
 CCCACCTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTGGG  
 CTTGTCTATGGCCAGGACAGGAGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAATTT  
 CACTCCATCCACTTCTCTGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG  
 TACAACCTCTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGG  
 GTGGAGTGCCTCATTTGGGGAGCACTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCTGCTTACAGCAAC  
 AAGTGGCAGACCCCTTGGGAATGGCTCTTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCTCTGGC  
 CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCTGGAGC  
 ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG  
 ACCAGGGGGCCAGGCAAGTTCTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTTCAATCATGTACAGCTG  
 GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT  
 GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG  
 CACCCACCCACTACAGCATCCGAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAATCC  
 TGCAGCATGGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCTCCAGTAC  
 TTCACCAACATGTTTGGCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAGGAGCAAT  
 GCCTGGAGGCCCAAGGTCAACACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG  
 GTCATGGGGTGACCAACCCAGGGGTCAAGAGCTGCTCACCAGCATGATGTGAAGGAGTTCTGT  
 ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTT  
 CAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCTGTGTGTAACAGCTGGACCCCCCTCTGACCAAGATAC  
 CTGAGGATTCACCCCAAGGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGTGAG  
 GCCCAGGACCTGTACTGA

Фиг. 58В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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