

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043749**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.19

(21) Номер заявки
201992559

(22) Дата подачи заявки
2011.10.27

(51) Int. Cl. **C07K 14/755** (2006.01)
A61K 38/37 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

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

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

(32) 2010.10.27; 2011.03.25; 2011.06.29

(33) US

(43) 2020.05.31

(62) 201390617; 2011.10.27

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

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

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

(56) WO-A2-2009095646
GenBank AAA52484.1. Factor VIII [Homo sapiens], 08.11.1994 [получено из Интернета 08.04.2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAA52484.1>]

TOOLE J.J. et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihaemophilic factor. Nature, 1984, 312(5992):342-7, PMID: 6438528; стр. 345, кол. 2

WO-A1-2003087161

WO-A3-2010133834

EA-A1-201070681

WO-A2-2002060917

JONES T.D. et al. Identification and removal of a promiscuous CD4+ T cell epitope from the C1 domain of factor VIII. Thromb Haemost 2005, 3:991-1000, PMID: 15869596; полностью

WO-A1-2011101277

EA-A1-200201008

UA-C2-76102

WO-A1-1991000347

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

B1

043749

043749 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

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

Уровень техники

Фактором VIII (FVIII) является белок, находящийся в плазме крови, который действует как кофактор в каскаде реакций, ведущих к свертыванию крови. Гемофилия А вызывается снижением или недостаточностью функционального белка FVIII и является одним из наиболее распространенных нарушений свертываемости крови, которое затрагивает приблизительно 1 из 5000-10000 мужчин. Клинические симптомы при гемофилии являются частыми мышечными и суставными кровотечениями, и травма может даже привести к опасным для жизни ситуациям. В настоящее время эффективные способы лечения гемофилии включают замещение отсутствующего белка фактора VIII с использованием внутривенного введения продуктов FVIII, полученных рекомбинантным путем или из плазмы крови. Такие препараты обычно вводят либо в ответ на кровотечение (терапия по требованию), либо через небольшие регулярные промежутки времени для предотвращения неконтролируемого кровотечения (профилактика). К сожалению, появление нейтрализующих антител против FVIII (ингибиторов FVIII) является основным осложнением при заместительной терапии продуктами FVIII. Примерно у 25% пациентов, получающих лечение, развивается этот иммунитет к белку FVIII, что сильно затрудняет дальнейший контроль кровотечения.

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

Ингибиторы фактора VIII, т.е. антитела против FVIII, продуцируются плазмócитами, полученными из В-клеток, специфичных к FVIII. Для пролиферации и дифференцировки в плазмócиты, продуцирующие антитела против FVIII, В-клетки нуждаются в помощи активированных CD4⁺ Т-клеток. Например, белок фактора VIII распознается В- и Т-лимфоцитами по-разному. Индукция антител против фактора VIII зависит от Т-хелперов. В-клетки распознают эпитопы цельного белка через специфический В-клеточный рецептор. Т-клетки, с другой стороны, распознают белки в виде переработанных пептидов, находящихся в комплексе с молекулой МНС II класса, представленной на поверхности антигенпредставляющей клетки. Каждый клон CD4⁺ Т-клеток распознает только один специфический комплекс пептид-МНС. Для представления пептидов Т-клеткам МНС класса II молекулы имеют открытую связывающую бороздку, дающую возможность встраивания и представления на поверхности клетки пептидов различной длины. Кроме того, белок МНС II класса содержит четыре связывающих кармана, которые отличаются у различных гаплотипов (Jones et al., *Nature Rev. Immunol.* 6:271-282 (2006)). Только определенные аминокислоты встраиваются в эти связывающие карманы, а минимальный размер связывающих пептидов составляет девять аминокислот. Примечательно, что различные гаплотипы МНС II класса могут представлять различные пептиды. Таким образом, гаплотип МНС II класса пациента, вероятно, влияет на риск образования антител против фактора VIII. Действительно, некоторые исследования показали, что существует корреляция гаплотипа МНС II класса человека HLA-DRB1*1501 с повышенным риском образования антител против фактора VIII (Pavlova et al., *J. Thromb. Haemost.* 7:2006-2015 (2009); Oldenburg et al., *Thromb. Haemost.* 77:238-242 (1997); Nay et al., *Thromb. Haemost.* 77:234-237 (1997)).

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

Несмотря на достижения в области определения областей белка FVIII, вовлеченных в иммунный ответ, по-прежнему существует необходимость выявления других областей белка FVIII, которые можно использовать для разработки других терапевтических пептидов, и способов которые можно, например, использовать для лечения пациентов с гемофилией А.

Краткое описание изобретения

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления вышеприведенных способов Р является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей по меньшей мере девять смежных аминокислот SEQ ID NO: 344.

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

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

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

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

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

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

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

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

9-25 аминокислот.

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

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

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

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии а) обеспечения культуры клеток, содержащей полинуклеотид, кодирующий пептид фактора VIII, и б) экспрессии указанного пептида в культуре клеток.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления вышеприведенных способов $CD4^+$ T-клетки выделяют с использованием проточной цитометрии.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном аспекте пептиды FVIII, представленные здесь, используют для иммунодиагностики FVIII-специфических T-клеток в ходе клинической разработки новых иммуномодуляторов для профилактики образования ингибиторов фактора VIII.

Подробное описание изобретения

I. Введение.

Настоящее изобретение относится к пептидам фактора VIII (FVIII), которые можно использовать

для индукции толерантности к белку FVIII, например, у пациентов с гемофилией А. Кроме того, указанные пептиды можно использовать в целях иммунодиагностики для мониторинга FVIII-специфических Т-клеток пациентов с гемофилией А во время заместительной терапии и во время терапии индукции иммунной толерантности.

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

Пептиды по настоящему изобретению включают пептиды, содержащие по меньшей мере часть областей FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ и FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, образующих комплексы с молекулой МНС II класса, формируя Т-клеточный эпитоп, который может распознаваться Т-клетками, участвующими в иммунном ответе пациента. В некоторых вариантах воплощения пептиды включают по меньшей мере девять смежных аминокислот, соответствующих девяти смежным аминокислотам в FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. Как описано ниже, пептиды, представленные здесь, также включают пептиды, длина которых превышает девять аминокислот, а также варианты последовательностей FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ и FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. Такая идентификация пептидов по настоящему изобретению может иметь значение для усовершенствованных и перспективных терапевтических стратегий, предназначенных для лечения заболеваний, связанных со свертыванием крови, например гемофилии А.

II. Определения.

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

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

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

"Консервативно модифицированные варианты" относятся как к аминокислотным, так и к нуклео-

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

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

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

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

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

III. Пептиды фактора VIII.

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

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

кислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Как правило, пептиды FVIII по настоящему изобретению могут включать любую последовательность аминокислот, присутствующих в идентифицированной области FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, или модифицированный вариант, который может, например, сохранять функцию, аналогичную или идентичную FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. В частности, пептиды FVIII по настоящему изобретению включают аминокислотную последовательность, включающую Т-клеточный эпитоп. Пептиды FVIII включают последовательность по меньшей мере из девяти аминокислот, которые могут варьироваться по процентной идентичности по отношению к аминокислотной последовательности AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO: 68); QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO: 344); или TVVITLKNMASHRPVSLHAVGV (SEQ ID NO: 740). Например, пептиды FVIII могут содержать девять аминокислот, идентичных или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80 или 85% процентов идентичных любой последовательности из девяти смежных аминокислот в составе FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴.

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

Кроме того, пептиды FVIII могут включать дополнительные аминокислотные последовательности на каждом конце сердцевинной последовательности пептидов FVIII, обсуждавшихся выше. Указанные дополнительные последовательности обозначены $(R^1)_x$ и $(R^2)_y$. В некоторых вариантах воплощения длина R^1 и R^2 может находиться в диапазоне от 1 до приблизительно 80 аминокислот. В качестве альтернативы длина R^1 и R^2 может находиться в диапазоне от 1 до приблизительно 40 аминокислот. В некоторых вариантах воплощения каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как x , так и y равны единице. Дополнительные аминокислоты на каждом конце могут быть добавлены по различным причинам, включая повышенную стабильность пептидов, улучшенное связывание с молекулами МНС II класса и/или Т-клетками, а также другие аспекты, которые должен учитывать специалист в данной области техники.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает полипептид, обладающий последовательностью $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей

по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот области фактора VIII, определенной в табл. 1, R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, где x и y независимо друг от друга равны нулю или единице. В качестве альтернативы, длина R¹ и R² может находиться в диапазоне от 1 до приблизительно 40 аминокислот. В одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот области фактора VIII, определенной в табл. 1. В еще одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот области фактора VIII, определенной в табл. 1. В некоторых вариантах воплощения как x, так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как x, так и y равны единице. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот.

Таблица 1
Области фактора VIII, включающие Т-клеточные эпитопы

Области, включающие Т-клеточные эпитопы	Аминокислотная последовательность
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹	TVVITLKNMASHPVSLSHA (SEQ ID NO:10)
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68)
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴	GEVGDLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159)
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰	PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250)
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴	QANRSPPLIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344)
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477)
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568)
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰	NPPIARYIRLHPHYSIRST (SEQ ID NO:659)
FVIII ¹⁰²⁻¹²²	TVVITLKNMASHPVSLSHAVGV (SEQ ID NO:740)

Как описано выше, пептиды FVIII по настоящему изобретению могут включать любую аминокислотную последовательность, присутствующую в идентифицированной области FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, или модифицированный вариант, который может, например, сохранять функцию, аналогичную или идентичную FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. В некоторых вариантах воплощения пептиды могут охватывать весь В-домен белка фактора VIII человека. Настоящее изобретение также может включать другие пептиды фактора VIII, которые включают пептид, обладающий последовательностью по меньшей мере из девяти аминокислот, которые могут варьироваться по процентной идентичности по отношению к любой из следующих аминокислотных последовательностей: GEVGDLLIIFKNQASRPYNI (FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴; SEQ ID NO: 159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰; SEQ ID NO: 250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵; SEQ ID NO: 477), LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵; SEQ ID NO: 568), NPPIARYIRLHPHYSIRST (FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰; SEQ ID NO: 659), TVVITLKNMASHPVSLSHA (FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹; SEQ ID NO: 10), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶; SEQ ID NO: 68) и TVVITLKNMASHPVSLSHAVGV (FVIII¹⁰²⁻¹²²; SEQ ID NO: 740).

Например, пептиды FVIII, содержащие девять аминокислот, которые идентичны или по меньшей мере на 50, 60, 70, 80 или 85% идентичны любой последовательности из девяти смежных аминокислот в составе FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁰²⁻¹²². В еще одной группе вариантов воплощения пептиды FVIII могут содержать аминокислотные последовательности длиной более девяти аминокислот, причем указанные аминокислотные последовательности могут быть идентичны или по меньшей мере на 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичны любой последовательности из девяти смежных аминокислот в составе

FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁰²⁻¹²². Специалист в данной области техники должен иметь в виду, что для идентификации модифицированных вариантов, которые сохраняют функцию областей FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁰²⁻¹²², можно использовать известные способы мутагенеза, например замену на аланин. Пептиды FVIII, раскрытые здесь, можно получить, используя способы, описанные выше по отношению к пептидам FVIII, связанным с FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴.

А. Пептиды фактора VIII¹⁰²⁻¹¹⁹

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹¹⁹, обладающего последовательностью TVVITLKNMASHPVSLHA (SEQ ID NO: 10), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

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

В одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В некоторых вариантах воплощения R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 2

Типичные пептиды FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -1	TVVITLKNM	1
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -2	TVVITLKNMA	2
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -3	TVVITLKNMAS	3
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -4	TVVITLKNMASH	4
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -5	TVVITLKNMASHP	5
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -6	TVVITLKNMASHPV	6
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -7	TVVITLKNMASHPVS	7
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -8	TVVITLKNMASHPVS�	8
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -9	TVVITLKNMASHPVS�H	9
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -10	TVVITLKNMASHPVS�HA	10
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -11	VVITLKNMA	11
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -12	VVITLKNMAS	12
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -13	VVITLKNMASH	13
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -14	VVITLKNMASHP	14
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -15	VVITLKNMASHPV	15
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -16	VVITLKNMASHPVS	16
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -17	VVITLKNMASHPVS�	17
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -18	VVITLKNMASHPVS�H	18
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -19	VVITLKNMASHPVS�HA	19
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -20	VITLKNMAS	20
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -21	VITLKNMASH	21
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -22	VITLKNMASHP	22
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -23	VITLKNMASHPV	23
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -24	VITLKNMASHPVS	24
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -25	VITLKNMASHPVS�	25
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -26	VITLKNMASHPVS�H	26
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -27	VITLKNMASHPVS�HA	27
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -28	ITLKNMASH	28
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -29	ITLKNMASHP	29
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -30	ITLKNMASHPV	30
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -31	ITLKNMASHPVS	31
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -32	ITLKNMASHPVS�	32
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -33	ITLKNMASHPVS�H	33
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -34	ITLKNMASHPVS�HA	34
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -35	TLKNMASHP	35
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -36	TLKNMASHPV	36
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -37	TLKNMASHPVS	37
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -38	TLKNMASHPVS�	38
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -39	TLKNMASHPVS�H	39
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -40	TLKNMASHPVS�HA	40
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -41	LKNMASHPV	41
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -42	LKNMASHPVS	42
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -43	LKNMASHPVS�	43
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -44	LKNMASHPVS�H	44
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -45	LKNMASHPVS�HA	45
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -46	KNMASHPVS	46
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -47	KNMASHPVS�	47
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -48	KNMASHPVS�H	48
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -49	KNMASHPVS�HA	49
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -50	NMASHPVS�	50
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -51	NMASHPVS�H	51
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -52	NMASHPVS�HA	52
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -53	MASHPVS�H	53
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -54	MASHPVS�HA	54
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -55	ASHPVS�HA	55

В. Пептиды фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, обладающего последовательностью AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO: 68), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, обладающего последовательностью AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO: 68). В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, обладающего последовательностью AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO: 68).

В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 56-146. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 56-146. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 56-146. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 56-146. В некоторых вариантах воплощения как x, так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как x, так и y могут быть равны единице.

В одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 3

Типичные пептиды FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ _1	AWPKMHTVN	56
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ _2	AWPKMHTVNG	57
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ _3	AWPKMHTVNGY	58
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ _4	AWPKMHTVNGYV	59
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ _5	AWPKMHTVNGYVN	60
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ _6	AWPKMHTVNGYVNR	61

FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -7	AWPKMHTVNGYVNRS	62
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -8	AWPKMHTVNGYVNRSL	63
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -9	AWPKMHTVNGYVNRSLP	64
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -10	AWPKMHTVNGYVNRSLPG	65
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -11	AWPKMHTVNGYVNRSLPGL	66
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -12	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLI	67
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -13	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG	68
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -14	WPKMHTVNG	69
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -15	WPKMHTVNGY	70
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -16	WPKMHTVNGYV	71
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -17	WPKMHTVNGYVN	72
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -18	WPKMHTVNGYVNR	73
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -19	WPKMHTVNGYVNRS	74
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -20	WPKMHTVNGYVNRSL	75
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -21	WPKMHTVNGYVNRSLP	76
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -22	WPKMHTVNGYVNRSLPG	77
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -23	WPKMHTVNGYVNRSLPGL	78
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -24	WPKMHTVNGYVNRSLPGLI	79
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -25	WPKMHTVNGYVNRSLPGLIG	80
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -26	PKMHTVNGY	81
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -27	PKMHTVNGYV	82
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -28	PKMHTVNGYVN	83
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -29	PKMHTVNGYVNR	84
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -30	PKMHTVNGYVNRS	85
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -31	PKMHTVNGYVNRSL	86
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -32	PKMHTVNGYVNRSLP	87
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -33	PKMHTVNGYVNRSLPG	88
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -34	PKMHTVNGYVNRSLPGL	89
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -35	PKMHTVNGYVNRSLPGLI	90
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -36	PKMHTVNGYVNRSLPGLIG	91
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -37	KMHTVNGYV	92
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -38	KMHTVNGYVN	93
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -39	KMHTVNGYVNR	94
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -40	KMHTVNGYVNRS	95

FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -41	KMHTVNGYVNRSL	96
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -42	KMHTVNGYVNRSLP	97
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -43	KMHTVNGYVNRSLPG	98
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -44	KMHTVNGYVNRSLPGL	99
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -45	KMHTVNGYVNRSLPGLI	100
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -46	KMHTVNGYVNRSLPGLIG	101
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -47	MHTVNGYVN	102
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -48	MHTVNGYVNR	103
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -49	MHTVNGYVNRSL	104
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -50	MHTVNGYVNRSLP	105
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -51	MHTVNGYVNRSLPG	106
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -52	MHTVNGYVNRSLPGL	107
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -53	MHTVNGYVNRSLPGLI	108
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -54	MHTVNGYVNRSLPGLIG	109
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -55	MHTVNGYVNRSLPGLIG	110
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -56	HTVNGYVNR	111
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -57	HTVNGYVNRSL	112
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -58	HTVNGYVNRSLP	113
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -59	HTVNGYVNRSLPG	114
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -60	HTVNGYVNRSLPGL	115
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -61	HTVNGYVNRSLPGLI	116
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -62	HTVNGYVNRSLPGLIG	117
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -63	HTVNGYVNRSLPGLIG	118
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -64	TVNGYVNRSL	119
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -65	TVNGYVNRSLP	120
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -66	TVNGYVNRSLPG	121
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -67	TVNGYVNRSLPGL	122
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -68	TVNGYVNRSLPGLI	123
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -69	TVNGYVNRSLPGLIG	124
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -70	TVNGYVNRSLPGLIG	125
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -71	VNGYVNRSL	126
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -72	VNGYVNRSLP	127
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -73	VNGYVNRSLPG	128
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -74	VNGYVNRSLPGL	129
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -75	VNGYVNRSLPGLI	130
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -76	VNGYVNRSLPGLIG	131
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -77	NGYVNRSLP	132
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -78	NGYVNRSLPG	133
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -79	NGYVNRSLPGL	134
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -80	NGYVNRSLPGLI	135
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -81	NGYVNRSLPGLIG	136
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -82	GYVNRSLPG	137
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -83	GYVNRSLPGL	138
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -84	GYVNRSLPGLI	139
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -85	GYVNRSLPGLIG	140
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -86	YVNRSLPGL	141
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -87	YVNRSLPGLI	142
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -88	YVNRSLPGLIG	143
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -89	VNRSLPGLI	144
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -90	VNRSLPGLIG	145
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -91	NRSLPGLIG	146

С. Пептиды фактора VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей

по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, обладающего последовательностью GEVGDТLIIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO: 159), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

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

В некоторых вариантах воплощения R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 4
Типичные пептиды FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -1	GEVGDТLII	147
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -2	GEVGDТLII	148
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -3	GEVGDТLIIIF	149
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -4	GEVGDТLIIIFK	150

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -5	GEVGDLLIIFKN	151
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -6	GEVGDLLIIFKNQ	152
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -7	GEVGDLLIIFKNQA	153
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -8	GEVGDLLIIFKNQAS	154
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -9	GEVGDLLIIFKNQASR	155
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -10	GEVGDLLIIFKNQASRP	156
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -11	GEVGDLLIIFKNQASRPY	157
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -12	GEVGDLLIIFKNQASRPYN	158
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -13	GEVGDLLIIFKNQASRPYNI	159
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -14	EVGDLLII	160
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -15	EVGDLLIIF	161
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -16	EVGDLLIIFK	162
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -17	EVGDLLIIFKN	163
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -18	EVGDLLIIFKNQ	164
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -19	EVGDLLIIFKNQA	165
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -20	EVGDLLIIFKNQAS	166
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -21	EVGDLLIIFKNQASR	167
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -22	EVGDLLIIFKNQASRP	168
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -23	EVGDLLIIFKNQASRPY	169
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -24	EVGDLLIIFKNQASRPYN	170
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -25	EVGDLLIIFKNQASRPYNI	171
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -26	VGDLLIIF	172
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -27	VGDLLIIFK	173
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -28	VGDLLIIFKN	174
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -29	VGDLLIIFKNQ	175
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -30	VGDLLIIFKNQA	176
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -31	VGDLLIIFKNQAS	177
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -32	VGDLLIIFKNQASR	178
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -33	VGDLLIIFKNQASRP	179
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -34	VGDLLIIFKNQASRPY	180
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -35	VGDLLIIFKNQASRPYN	181
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -36	VGDLLIIFKNQASRPYNI	182
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -37	GDLLIIFK	183
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -38	GDLLIIFKN	184

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -39	GDTLLIIFKNQ	185
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -40	GDTLLIIFKNQA	186
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -41	GDTLLIIFKNQAS	187
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -42	GDTLLIIFKNQASR	188
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -43	GDTLLIIFKNQASRP	189
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -44	GDTLLIIFKNQASRPY	190
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -45	GDTLLIIFKNQASRPYN	191
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -46	GDTLLIIFKNQASRPYNI	192
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -47	DTLLIIFKN	193
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -48	DTLLIIFKNQ	194
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -49	DTLLIIFKNQA	195
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -50	DTLLIIFKNQAS	196
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -51	DTLLIIFKNQASR	197
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -52	DTLLIIFKNQASRP	198
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -53	DTLLIIFKNQASRPY	199
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -54	DTLLIIFKNQASRPYN	200
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -55	DTLLIIFKNQASRPYNI	201
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -56	TLIIFKNQ	202
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -57	TLIIFKNQA	203
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -58	TLIIFKNQAS	204
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -59	TLIIFKNQASR	205
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -60	TLIIFKNQASRP	206
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -61	TLIIFKNQASRPY	207
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -62	TLIIFKNQASRPYN	208
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -63	TLIIFKNQASRPYNI	209
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -64	LLIIFKNQA	210
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -65	LLIIFKNQAS	211
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -66	LLIIFKNQASR	212
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -67	LLIIFKNQASRP	213
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -68	LLIIFKNQASRPY	214
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -69	LLIIFKNQASRPYN	215
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -70	LLIIFKNQASRPYNI	216
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -71	LIIFKNQAS	217
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -72	LIIFKNQASR	218
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -73	LIIFKNQASRP	219
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -74	LIIFKNQASRPY	220
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -75	LIIFKNQASRPYN	221
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -76	LIIFKNQASRPYNI	222
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -77	IIFKNQASR	223
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -78	IIFKNQASRP	224
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -79	IIFKNQASRPY	225
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -80	IIFKNQASRPYN	226
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -81	IIFKNQASRPYNI	227
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -82	IFKNQASRP	228
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -83	IFKNQASRPY	229
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -84	IFKNQASRPYN	230
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -85	IFKNQASRPYNI	231
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -86	FKNQASRPY	232
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -87	FKNQASRPYN	233
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -88	FKNQASRPYNI	234
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -89	KNQASRPYN	235
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -90	KNQASRPYNI	236
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -91	NQASRPYNI	237

D. Пептиды фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, обладающего последовательностью PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO: 250), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, обладающего последовательностью PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO: 250). В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, обладающего последовательностью PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO: 250). В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 238-328. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 238-328. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 238-328. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 238-328. В некоторых вариантах воплощения как x, так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как x, так и y могут быть равны единице.

В одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 5
 Типичные пептиды FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _1	PTKSDPRCL	238
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _2	PTKSDPRCLT	239
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _3	PTKSDPRCLTR	240
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _4	PTKSDPRCLTRY	241
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _5	PTKSDPRCLTRY	242
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _6	PTKSDPRCLTRYYS	243
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _7	PTKSDPRCLTRYSS	244
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _8	PTKSDPRCLTRYSSF	245
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _9	PTKSDPRCLTRYSSFV	246
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _10	PTKSDPRCLTRYSSFVN	247
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _11	PTKSDPRCLTRYSSFVNM	248
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _12	PTKSDPRCLTRYSSFVNME	249
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _13	PTKSDPRCLTRYSSFVNMER	250
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _14	TKSDPRCLT	251
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _15	TKSDPRCLTR	252
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _16	TKSDPRCLTRY	253
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _17	TKSDPRCLTRY	254
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _18	TKSDPRCLTRYYS	255
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _19	TKSDPRCLTRYSS	256
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _20	TKSDPRCLTRYSSF	257
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _21	TKSDPRCLTRYSSFV	258
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _22	TKSDPRCLTRYSSFVN	259
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _23	TKSDPRCLTRYSSFVNM	260
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _24	TKSDPRCLTRYSSFVNME	261
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _25	TKSDPRCLTRYSSFVNMER	262
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _26	KSDPRCLTR	263
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _27	KSDPRCLTRY	264
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _28	KSDPRCLTRY	265
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _29	KSDPRCLTRYYS	266
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _30	KSDPRCLTRYSS	267
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _31	KSDPRCLTRYSSF	268
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _32	KSDPRCLTRYSSFV	269
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _33	KSDPRCLTRYSSFVN	270
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _34	KSDPRCLTRYSSFVNM	271
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _35	KSDPRCLTRYSSFVNME	272
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _36	KSDPRCLTRYSSFVNMER	273
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _37	SDPRCLTRY	274
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _38	SDPRCLTRY	275
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _39	SDPRCLTRYYS	276
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _40	SDPRCLTRYSS	277
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _41	SDPRCLTRYSSF	278
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _42	SDPRCLTRYSSFV	279
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _43	SDPRCLTRYSSFVN	280
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _44	SDPRCLTRYSSFVNM	281
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _45	SDPRCLTRYSSFVNME	282
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _46	SDPRCLTRYSSFVNMER	283
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _47	DPRCLTRY	284
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _48	DPRCLTRYYS	285
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _49	DPRCLTRYSS	286
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _50	DPRCLTRYSSF	287

FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _51	DPRCLTRYSSFV	288
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _52	DPRCLTRYSSFVN	289
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _53	DPRCLTRYSSFVNM	290
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _54	DPRCLTRYSSFVNME	291
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _55	DPRCLTRYSSFVNMER	292
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _56	PRCLTRYYS	293
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _57	PRCLTRYYS	294
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _58	PRCLTRYSSF	295
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _59	PRCLTRYSSFV	296
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _60	PRCLTRYSSFVN	297
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _61	PRCLTRYSSFVNM	298
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _62	PRCLTRYSSFVNME	299
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _63	PRCLTRYSSFVNMER	300
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _64	RCLTRYYS	301
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _65	RCLTRYSSF	302
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _66	RCLTRYSSFV	303
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _67	RCLTRYSSFVN	304
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _68	RCLTRYSSFVNM	305
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _69	RCLTRYSSFVNME	306
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _70	RCLTRYSSFVNMER	307
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _71	CLTRYSSF	308
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _72	CLTRYSSFV	309
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _73	CLTRYSSFVN	310
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _74	CLTRYSSFVNM	311
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _75	CLTRYSSFVNME	312
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _76	CLTRYSSFVNMER	313
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _77	LTRYSSFV	314
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _78	LTRYSSFVN	315
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _79	LTRYSSFVNM	316
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _80	LTRYSSFVNME	317
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _81	LTRYSSFVNMER	318
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _82	TRYSSFVN	319
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _83	TRYSSFVNM	320
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _84	TRYSSFVNME	321
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _85	TRYSSFVNMER	322
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _86	RYSSFVNM	323
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _87	RYSSFVNME	324
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _88	RYSSFVNMER	325
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _89	YSSFVNME	326
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _90	YSSFVNMER	327
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ _91	YSSFVNMER	328

Е. Пептиды фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO: 344), R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

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

ния Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 329-464. В одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 329-464. В одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 329-464. В одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 329-464. В некоторых вариантах воплощения как х, так и у могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен единице, а у может быть равен нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен нулю, а у может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как х, так и у могут быть равны единице.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 6

Типичные пептиды FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -1	QANRSPLPI	329
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -2	QANRSPLPIA	330
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -3	QANRSPLPIAK	331
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -4	QANRSPLPIAKV	332
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -5	QANRSPLPIAKVS	333
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -6	QANRSPLPIAKVSS	334
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -7	QANRSPLPIAKVSSF	335
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -8	QANRSPLPIAKVSSFP	336
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -9	QANRSPLPIAKVSSFPS	337
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -10	QANRSPLPIAKVSSFPSI	338
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -11	QANRSPLPIAKVSSFPSIR	339
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -12	QANRSPLPIAKVSSFPSIRP	340
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -13	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPI	341
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -14	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	342
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -15	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	343
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -16	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	344
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -17	ANRSPLPIA	345
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -18	ANRSPLPIAK	346
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -19	ANRSPLPIAKV	347
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -20	ANRSPLPIAKVS	348
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -21	ANRSPLPIAKVSS	349
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -22	ANRSPLPIAKVSSF	350
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -23	ANRSPLPIAKVSSFP	351
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -24	ANRSPLPIAKVSSFPS	352
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -25	ANRSPLPIAKVSSFPSI	353
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -26	ANRSPLPIAKVSSFPSIR	354
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -27	ANRSPLPIAKVSSFPSIRP	355
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -28	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPI	356
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -29	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	357

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -30	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	358
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -31	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	359
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -32	NRSPLPIAK	360
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -33	NRSPLPIAKV	361
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -34	NRSPLPIAKVS	362
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -35	NRSPLPIAKVSS	363
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -36	NRSPLPIAKVSSF	364
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -37	NRSPLPIAKVSSFP	365
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -38	NRSPLPIAKVSSFPS	366
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -39	NRSPLPIAKVSSFPSI	367
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -40	NRSPLPIAKVSSFPSIR	368
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -41	NRSPLPIAKVSSFPSIRP	369
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -42	NRSPLPIAKVSSFPSIRPI	370
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -43	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	371
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -44	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	372
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -45	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	373
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -46	RSPLPIAKV	374
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -47	RSPLPIAKVS	375
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -48	RSPLPIAKVSS	376
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -49	RSPLPIAKVSSF	377
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -50	RSPLPIAKVSSFP	378
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -51	RSPLPIAKVSSFPS	379
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -52	RSPLPIAKVSSFPSI	380
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -53	RSPLPIAKVSSFPSIR	381
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -54	RSPLPIAKVSSFPSIRP	382
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -55	RSPLPIAKVSSFPSIRPI	383
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -56	RSPLPIAKVSSFPSIRPIY	384
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -57	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	385
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -58	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	386
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -59	SPLPIAKVS	387
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -60	SPLPIAKVSS	388
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -61	SPLPIAKVSSF	389
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -62	SPLPIAKVSSFP	390
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -63	SPLPIAKVSSFPS	391

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁶⁴	SPLPIAKVSSFPSI	392
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁶⁵	SPLPIAKVSSFPSIR	393
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁶⁶	SPLPIAKVSSFPSIRP	394
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁶⁷	SPLPIAKVSSFPSIRPI	395
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁶⁸	SPLPIAKVSSFPSIRPIY	396
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁶⁹	SPLPIAKVSSFPSIRPIYL	397
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁰	SPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	398
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷¹	PLPIAKVSS	399
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷²	PLPIAKVSSF	400
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷³	PLPIAKVSSFP	401
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁴	PLPIAKVSSFPS	402
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁵	PLPIAKVSSFPSI	403
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁶	PLPIAKVSSFPSIR	404
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁷	PLPIAKVSSFPSIRP	405
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁸	PLPIAKVSSFPSIRPI	406
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁷⁹	PLPIAKVSSFPSIRPIY	407
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁰	PLPIAKVSSFPSIRPIYL	408
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸¹	PLPIAKVSSFPSIRPIYLT	409
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸²	LPIAKVSSF	410
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸³	LPIAKVSSFP	411
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁴	LPIAKVSSFPS	412
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁵	LPIAKVSSFPSI	413
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁶	LPIAKVSSFPSIR	414
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁷	LPIAKVSSFPSIRP	415
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁸	LPIAKVSSFPSIRPI	416
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁸⁹	LPIAKVSSFPSIRPIY	417
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹⁰	LPIAKVSSFPSIRPIYL	418
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹¹	LPIAKVSSFPSIRPIYLT	419
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹²	PIAKVSSFP	420
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹³	PIAKVSSFPS	421
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹⁴	PIAKVSSFPSI	422
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹⁵	PIAKVSSFPSIR	423
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹⁶	PIAKVSSFPSIRP	424
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴⁻⁹⁷	PIAKVSSFPSIRPI	425

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -98	PIAKVSSFPSIRPIY	426
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -99	PIAKVSSFPSIRPIYL	427
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -100	PIAKVSSFPSIRPIYLT	428
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -101	IAKVSSFPS	429
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -102	IAKVSSFPSI	430
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -103	IAKVSSFPSIR	431
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -104	IAKVSSFPSIRP	432
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -105	IAKVSSFPSIRPI	433
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -106	IAKVSSFPSIRPIY	434
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -107	IAKVSSFPSIRPIYL	435
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -108	IAKVSSFPSIRPIYLT	436
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -109	AKVSSFPSI	437
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -110	AKVSSFPSIR	438
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -111	AKVSSFPSIRP	439
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -112	AKVSSFPSIRPI	440
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -113	AKVSSFPSIRPIY	441
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -114	AKVSSFPSIRPIYL	442
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -115	AKVSSFPSIRPIYLT	443
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -116	KVSSFPSIR	444
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -117	KVSSFPSIRP	445
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -118	KVSSFPSIRPI	446
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -119	KVSSFPSIRPIY	447
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -120	KVSSFPSIRPIYL	448
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -121	KVSSFPSIRPIYLT	449
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -122	VSSFPSIRP	450
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -123	VSSFPSIRPI	451
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -124	VSSFPSIRPIY	452
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -125	VSSFPSIRPIYL	453
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -126	VSSFPSIRPIYLT	454
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -127	SSFPSIRPI	455
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -128	SSFPSIRPIY	456
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -129	SSFPSIRPIYL	457
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -130	SSFPSIRPIYLT	458
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -131	SFPSIRPIY	459
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -132	SFPSIRPIYL	460
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -133	SFPSIRPIYLT	461
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -134	FPSIRPIYL	462
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -135	FPSIRPIYLT	463
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -136	PSIRPIYLT	464

Е. Пептиды фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x$ -P-(R²)_y, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, обладающего последовательностью EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO: 477), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, обладающего последовательностью EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO: 477).

В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, обладающего последовательностью EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO: 477). В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 465-555. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 465-555. В одном

варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 465-555. В одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 465-555. В некоторых вариантах воплощения как х, так и у могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен единице, а у может быть равен нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен нулю, а у может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как х, так и у могут быть равны единице.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Типичные пептиды FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _1	EVEDNIMVT	465
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _2	EVEDNIMVTF	466
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _3	EVEDNIMVTFR	467
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _4	EVEDNIMVTFRN	468
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _5	EVEDNIMVTFRNQ	469
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _6	EVEDNIMVTFRNQA	470
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _7	EVEDNIMVTFRNQAS	471
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _8	EVEDNIMVTFRNQASR	472
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _9	EVEDNIMVTFRNQASRP	473
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _10	EVEDNIMVTFRNQASRPY	474
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _11	EVEDNIMVTFRNQASRPYS	475
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _12	EVEDNIMVTFRNQASRPYSF	476
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _13	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY	477
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _14	VEDNIMVTF	478
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _15	VEDNIMVTFR	479
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _16	VEDNIMVTFRN	480
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _17	VEDNIMVTFRNQ	481
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _18	VEDNIMVTFRNQA	482
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _19	VEDNIMVTFRNQAS	483
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _20	VEDNIMVTFRNQASR	484
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _21	VEDNIMVTFRNQASRP	485
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _22	VEDNIMVTFRNQASRPY	486
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _23	VEDNIMVTFRNQASRPYS	487
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _24	VEDNIMVTFRNQASRPYSF	488
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _25	VEDNIMVTFRNQASRPYSFY	489
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _26	EDNIMVTFR	490
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _27	EDNIMVTFRN	491
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _28	EDNIMVTFRNQ	492
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _29	EDNIMVTFRNQA	493
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _30	EDNIMVTFRNQAS	494
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _31	EDNIMVTFRNQASR	495

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _32	EDNIMVTFRNQASRP	496
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _33	EDNIMVTFRNQASRPY	497
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _34	EDNIMVTFRNQASRPYS	498
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _35	EDNIMVTFRNQASRPYSF	499
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _36	EDNIMVTFRNQASRPYSFY	500
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _37	DNIMVTFRN	501
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _38	DNIMVTFRNQ	502
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _39	DNIMVTFRNQA	503
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _40	DNIMVTFRNQAS	504
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _41	DNIMVTFRNQASR	505
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _42	DNIMVTFRNQASRP	506
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _43	DNIMVTFRNQASRPY	507
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _44	DNIMVTFRNQASRPYS	508
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _45	DNIMVTFRNQASRPYSF	509
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _46	DNIMVTFRNQASRPYSFY	510
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _47	NIMVTFRNQ	511
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _48	NIMVTFRNQA	512
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _49	NIMVTFRNQAS	513
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _50	NIMVTFRNQASR	514
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _51	NIMVTFRNQASRP	515
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _52	NIMVTFRNQASRPY	516
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _53	NIMVTFRNQASRPYS	517
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _54	NIMVTFRNQASRPYSF	518
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _55	NIMVTFRNQASRPYSFY	519
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _56	IMVTFRNQA	520
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _57	IMVTFRNQAS	521
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _58	IMVTFRNQASR	522
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _59	IMVTFRNQASRP	523
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _60	IMVTFRNQASRPY	524
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _61	IMVTFRNQASRPYS	525
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _62	IMVTFRNQASRPYSF	526
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _63	IMVTFRNQASRPYSFY	527
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _64	MVTFRNQAS	528
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ _65	MVTFRNQASR	529

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -66	MVTFRNQASRP	530
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -67	MVTFRNQASRPY	531
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -68	MVTFRNQASRPYS	532
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -69	MVTFRNQASRPYSF	533
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -70	MVTFRNQASRPYSFY	534
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -71	VTFRNQASR	535
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -72	VTFRNQASRP	536
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -73	VTFRNQASRPY	537
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -74	VTFRNQASRPYS	538
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -75	VTFRNQASRPYSF	539
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -76	VTFRNQASRPYSFY	540
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -77	TFRNQASRP	541
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -78	TFRNQASRPY	542
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -79	TFRNQASRPYS	543
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -80	TFRNQASRPYSF	544
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -81	TFRNQASRPYSFY	545
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -82	FRNQASRPY	546
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -83	FRNQASRPYS	547
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -84	FRNQASRPYSF	548
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -85	FRNQASRPYSFY	549
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -86	RNQASRPYS	550
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -87	RNQASRPYSF	551
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -88	RNQASRPYSFY	552
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -89	NQASRPYSF	553
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -90	NQASRPYSFY	554
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -91	QASRPYSFY	555

G. Пептиды фактора VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, обладающего последовательностью LHAGMSTLFLVYSNKCCQTPLG (SEQ ID NO: 568), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

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

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

совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 8

Типичные пептиды FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII2025-2045-1	LHAGMSTLF	556
FVIII2025-2045-2	LHAGMSTLFL	557
FVIII2025-2045-3	LHAGMSTLFLV	558
FVIII2025-2045-4	LHAGMSTLFLVY	559
FVIII2025-2045-5	LHAGMSTLFLVYS	560
FVIII2025-2045-6	LHAGMSTLFLVYSN	561
FVIII2025-2045-7	LHAGMSTLFLVYSNK	562
FVIII2025-2045-8	LHAGMSTLFLVYSNKC	563
FVIII2025-2045-9	LHAGMSTLFLVYSNKCQ	564

FVIII2025-2045-10	LHAGMSTLFLVYSNKCQT	565
FVIII2025-2045-11	LHAGMSTLFLVYSNKCQTP	566
FVIII2025-2045-12	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPL	567
FVIII2025-2045-13	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG	568
FVIII2025-2045-14	HAGMSTLFL	569
FVIII2025-2045-15	HAGMSTLFLV	570
FVIII2025-2045-16	HAGMSTLFLVY	571
FVIII2025-2045-17	HAGMSTLFLVYS	572
FVIII2025-2045-18	HAGMSTLFLVYSN	573
FVIII2025-2045-19	HAGMSTLFLVYSNK	574
FVIII2025-2045-20	HAGMSTLFLVYSNKC	575
FVIII2025-2045-21	HAGMSTLFLVYSNKCQ	576
FVIII2025-2045-22	HAGMSTLFLVYSNKCQT	577
FVIII2025-2045-23	HAGMSTLFLVYSNKCQTP	578
FVIII2025-2045-24	HAGMSTLFLVYSNKCQTPL	579
FVIII2025-2045-25	HAGMSTLFLVYSNKCQTPLG	580
FVIII2025-2045-26	AGMSTLFLV	581
FVIII2025-2045-27	AGMSTLFLVY	582
FVIII2025-2045-28	AGMSTLFLVYS	583
FVIII2025-2045-29	AGMSTLFLVYSN	584
FVIII2025-2045-30	AGMSTLFLVYSNK	585
FVIII2025-2045-31	AGMSTLFLVYSNKC	586
FVIII2025-2045-32	AGMSTLFLVYSNKCQ	587
FVIII2025-2045-33	AGMSTLFLVYSNKCQT	588
FVIII2025-2045-34	AGMSTLFLVYSNKCQTP	589
FVIII2025-2045-35	AGMSTLFLVYSNKCQTPL	590
FVIII2025-2045-36	AGMSTLFLVYSNKCQTPLG	591
FVIII2025-2045-37	GMSTLFLVY	592
FVIII2025-2045-38	GMSTLFLVYS	593
FVIII2025-2045-39	GMSTLFLVYSN	594
FVIII2025-2045-40	GMSTLFLVYSNK	595
FVIII2025-2045-41	GMSTLFLVYSNKC	596
FVIII2025-2045-42	GMSTLFLVYSNKCQ	597
FVIII2025-2045-43	GMSTLFLVYSNKCQT	598

FVIII2025-2045-44	GMSTLFLVYSNKCQTP	599
FVIII2025-2045-45	GMSTLFLVYSNKCQTPL	600
FVIII2025-2045-46	GMSTLFLVYSNKCQTPLG	601
FVIII2025-2045-47	MSTLFLVYS	602
FVIII2025-2045-48	MSTLFLVYSN	603
FVIII2025-2045-49	MSTLFLVYSNK	604
FVIII2025-2045-50	MSTLFLVYSNKC	605
FVIII2025-2045-51	MSTLFLVYSNKCQ	606
FVIII2025-2045-52	MSTLFLVYSNKCQT	607
FVIII2025-2045-53	MSTLFLVYSNKCQTP	608
FVIII2025-2045-54	MSTLFLVYSNKCQTPL	609
FVIII2025-2045-55	MSTLFLVYSNKCQTPLG	610
FVIII2025-2045-56	STLFLVYSN	611
FVIII2025-2045-57	STLFLVYSNK	612
FVIII2025-2045-58	STLFLVYSNKC	613
FVIII2025-2045-59	STLFLVYSNKCQ	614
FVIII2025-2045-60	STLFLVYSNKCQT	615
FVIII2025-2045-61	STLFLVYSNKCQTP	616
FVIII2025-2045-62	STLFLVYSNKCQTPL	617
FVIII2025-2045-63	STLFLVYSNKCQTPLG	618
FVIII2025-2045-64	TLFLVYSNK	619
FVIII2025-2045-65	TLFLVYSNKC	620
FVIII2025-2045-66	TLFLVYSNKCQ	621
FVIII2025-2045-67	TLFLVYSNKCQT	622
FVIII2025-2045-68	TLFLVYSNKCQTP	623
FVIII2025-2045-69	TLFLVYSNKCQTPL	624
FVIII2025-2045-70	TLFLVYSNKCQTPLG	625
FVIII2025-2045-71	LFLVYSNKC	626
FVIII2025-2045-72	LFLVYSNKCQ	627
FVIII2025-2045-73	LFLVYSNKCQT	628
FVIII2025-2045-74	LFLVYSNKCQTP	629
FVIII2025-2045-75	LFLVYSNKCQTPL	630
FVIII2025-2045-76	LFLVYSNKCQTPLG	631
FVIII2025-2045-77	FLVYSNKCQ	632
FVIII2025-2045-78	FLVYSNKCQT	633
FVIII2025-2045-79	FLVYSNKCQTP	634
FVIII2025-2045-80	FLVYSNKCQTPL	635
FVIII2025-2045-81	FLVYSNKCQTPLG	636
FVIII2025-2045-82	LVYSNKCQT	637
FVIII2025-2045-83	LVYSNKCQTP	638
FVIII2025-2045-84	LVYSNKCQTPL	639
FVIII2025-2045-85	LVYSNKCQTPLG	640
FVIII2025-2045-86	VYSNKCQTP	641
FVIII2025-2045-87	VYSNKCQTPL	642
FVIII2025-2045-88	VYSNKCQTPLG	643
FVIII2025-2045-89	YSNKCQTPL	644
FVIII2025-2045-90	YSNKCQTPLG	645
FVIII2025-2045-91	SNKCQTPLG	646

Н. Пептиды фактора VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, обладающего последовательностью NPPIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO: 659), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а

R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

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

В одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 9

Типичные пептиды FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _1	NPPIARYI	647
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _2	NPPIARYIR	648
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _3	NPPIARYIRL	649
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _4	NPPIARYIRLH	650
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _5	NPPIARYIRLHP	651
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _6	NPPIARYIRLHPT	652
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _7	NPPIARYIRLHPTH	653
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _8	NPPIARYIRLHPTHY	654
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _9	NPPIARYIRLHPTHYS	655
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _10	NPPIARYIRLHPTHYSI	656
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _11	NPPIARYIRLHPTHYSIR	657
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _12	NPPIARYIRLHPTHYSIRS	658
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _13	NPPIARYIRLHPTHYSIRST	659
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _14	PPIARYIR	660
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _15	PPIARYIRL	661
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _16	PPIARYIRLH	662
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _17	PPIARYIRLHP	663
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _18	PPIARYIRLHPT	664
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _19	PPIARYIRLHPTH	665
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _20	PPIARYIRLHPTHY	666
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _21	PPIARYIRLHPTHYS	667

FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _22	PPIARYIRLHPHYSI	668
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _23	PPIARYIRLHPHYSIR	669
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _24	PPIARYIRLHPHYSIRS	670
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _25	PPIARYIRLHPHYSIRST	671
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _26	PIIARYIRL	672
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _27	PIIARYIRLH	673
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _28	PIIARYIRLHP	674
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _29	PIIARYIRLHPT	675
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _30	PIIARYIRLHPH	676
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _31	PIIARYIRLHPH	677
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _32	PIIARYIRLHPHYS	678
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _33	PIIARYIRLHPHYSI	679
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _34	PIIARYIRLHPHYSIR	680
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _35	PIIARYIRLHPHYSIRS	681
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _36	PIIARYIRLHPHYSIRST	682
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _37	IIARYIRLH	683
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _38	IIARYIRLHP	684
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _39	IIARYIRLHPT	685
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _40	IIARYIRLHPH	686
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _41	IIARYIRLHPH	687
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _42	IIARYIRLHPHYS	688
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _43	IIARYIRLHPHYSI	689
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _44	IIARYIRLHPHYSIR	690
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _45	IIARYIRLHPHYSIRS	691
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _46	IIARYIRLHPHYSIRST	692
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _47	IARYIRLHP	693
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _48	IARYIRLHPT	694
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _49	IARYIRLHPH	695
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _50	IARYIRLHPH	696
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _51	IARYIRLHPHYS	697
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _52	IARYIRLHPHYSI	698
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _53	IARYIRLHPHYSIR	699
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _54	IARYIRLHPHYSIRS	700
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ _55	IARYIRLHPHYSIRST	701

FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -56	ARYIRLHPT	702
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -57	ARYIRLHPH	703
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -58	ARYIRLHPHXY	704
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -59	ARYIRLHPHYS	705
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -60	ARYIRLHPHYSI	706
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -61	ARYIRLHPHYSIR	707
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -62	ARYIRLHPHYSIRS	708
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -63	ARYIRLHPHYSIRST	709
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -64	RYIRLHPH	710
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -65	RYIRLHPHXY	711
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -66	RYIRLHPHYS	712
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -67	RYIRLHPHYSI	713
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -68	RYIRLHPHYSIR	714
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -69	RYIRLHPHYSIRS	715
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -70	RYIRLHPHYSIRST	716
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -71	YIRLHPHXY	717
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -72	YIRLHPHYS	718
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -73	YIRLHPHYSI	719
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -74	YIRLHPHYSIR	720
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -75	YIRLHPHYSIRS	721
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -76	YIRLHPHYSIRST	722
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -77	IRLHPHYS	723
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -78	IRLHPHYSI	724
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -79	IRLHPHYSIR	725
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -80	IRLHPHYSIRS	726
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -81	IRLHPHYSIRST	727
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -82	RLHPHYSI	728
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -83	RLHPHYSIR	729
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -84	RLHPHYSIRS	730
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -85	RLHPHYSIRST	731
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -86	LHPHYSIR	732
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -87	LHPHYSIRS	733
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -88	LHPHYSIRST	734
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -89	HPHYSIRS	735
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -90	HPHYSIRST	736
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -91	PTHYSIRST	737

I. Пептиды фактора VIII¹⁰²⁻¹²².

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹²², обладающего последовательностью TVVITLKNMASHPVSLSHAVGV (SEQ ID NO: 740), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹²², обладающего последовательностью TVVITLKNMASHPVSLSHAVGV (SEQ ID NO: 740). В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 95% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹²², обладающего последовательностью TVVITLKNMASHPVSLSHAVGV (SEQ ID NO: 740).

В контексте настоящего изобретения пептиды FVIII¹⁰²⁻¹²² также включают пептиды FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹. Соответственно, в одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В одном варианте осуществления P является аминокислотной последовательностью, обладающей по

меньшей мере 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В одном варианте осуществления Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В некоторых вариантах воплощения как х, так и у могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен единице, а у может быть равен нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен нулю, а у может быть равен единице. В еще одном варианте осуществления как х, так и у могут быть равны единице.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 10
Типичные пептиды FVIII¹⁰²⁻¹²²

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -738	TVVITLKNMASHPVS LHAV	738
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -739	TVVITLKNMASHPVS LHAVG	739
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -740	TVVITLKNMASHPVS LHAVGV	740
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -741	VVITLKNMASHPVS LHAV	741
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -742	VVITLKNMASHPVS LHAVG	742
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -743	VVITLKNMASHPVS LHAVGV	743
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -744	VITLKNMASHPVS LHAV	744
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -745	VITLKNMASHPVS LHAVG	745
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -746	VITLKNMASHPVS LHAVGV	746
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -747	ITLKNMASHPVS LHAV	747
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -748	ITLKNMASHPVS LHAVG	748
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -749	ITLKNMASHPVS LHAVGV	749
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -750	TLKNMASHPVS LHAV	750
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -751	TLKNMASHPVS LHAVG	751
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -752	TLKNMASHPVS LHAVGV	752
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -753	LKNMASHPVS LHAV	753
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -754	LKNMASHPVS LHAVG	754
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -755	LKNMASHPVS LHAVGV	755
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -756	KNMASHPVS LHAV	756
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -757	KNMASHPVS LHAVG	757
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -758	KNMASHPVS LHAVGV	758
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -759	NMASHPVS LHAV	759
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -760	NMASHPVS LHAVG	760
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -761	NMASHPVS LHAVGV	761
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -762	MASHPVS LHAV	762
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -763	MASHPVS LHAVG	763
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -764	MASHPVS LHAVGV	764
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -765	ASHPVS LHAV	765
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -766	ASHPVS LHAVG	766
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -767	ASHPVS LHAVGV	767
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -768	SHPVS LHAV	768
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -769	SHPVS LHAVG	769
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -770	SHPVS LHAVGV	770
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -771	HPVS LHAVG	771
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -772	HPVS LHAVGV	772
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -773	PVS LHAVGV	773

IV. Способы получения пептидов FVIII.

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает способ получения пептида FVIII, включающий: а) синтез пептида с использованием способа твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе, причем пептид FVIII обладает последовательностью: $(R^1)_x$ -P-(R^2)_y, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 68, 344 и 740; R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из

указанного пептида в культуре клеток.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления способов получения пептидов FVIII указанный пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

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

Для экспрессии пептидов FVIII можно использовать разнообразные векторы, которые можно выбрать из эукариотических и прокариотических экспрессирующих векторов. Векторы включают нуклеотидную последовательность, необходимую для экспрессии по меньшей мере одного из пептидов FVIII, раскрытых здесь. Примеры векторов для прокариотической экспрессии включают плазмиды, например, pRSET, pET, pBAD и т.д., причем промоторы, используемые в прокариотических экспрессирующих векторах, включают *lac*, *trc*, *trp*, *gcsA*, *araBAD* и т.д. Примеры векторов для эукариотической экспрессии включают (1) для экспрессии в дрожжах - такие векторы, как pAO, pPIC, pYES, pMET, использующие такие промоторы, как AOX1, GAP, GAL1, AUG1 и т.д.; (2) для экспрессии в клетках насекомых - такие векторы, как pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC и т.д., использующие такие промоторы, как PH, p10, MT, Ac5, OpIE2, gp64, polh и т.д., и (3) для экспрессии в клетках млекопитающих - такие векторы, как pSVL, pCMV, pRc/RSV, pcDNA3, pBPV и т.д., и векторы, полученные из вирусных систем, например вируса осповакцины, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса, ретровирусов и т.д., использующие такие промоторы как, CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV и β -актина.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения нуклеотидные последовательности для продукции пептидов FVIII дополнительно включают другие последовательности, подходящие для контролируемой экспрессии белка, например последовательности промоторов, энхансеры, ТАТА-боксы, сайты инициации транскрипции, полилинкеры, сайты рестрикции, последовательности поли-А, последовательности процессинга белка, маркеры селекции и т.п., в целом известные специалисту в данной области техники.

Культуральные среды, используемые для клеток, продуцирующих пептиды FVIII, могут быть основаны на подходящей минимальной среде, хорошо известной в данной области техники, например DMEM, среда Хэма F12, среда 199, McCoу или RPMI. Минимальная среда может включать ряд компонентов, в том числе аминокислоты, витамины, органические и неорганические соли и источники углеводов. Каждый ингредиент может присутствовать в количестве, поддерживающем культивирование клет-

ки, причем такие количества в целом известны специалистам в данной области техники. Среда может включать вспомогательные вещества, например буферные вещества, например бикарбонат натрия, антиоксиданты, стабилизаторы для противодействия механическим нагрузкам или ингибиторы протеаз. Если необходимо, можно добавлять неионогенное поверхностно-активное вещество, например сополимеры и/или смеси полиэтиленгликолей и полипропиленгликолей.

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

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

В некоторых вариантах воплощения способы по настоящему изобретению могут включать использование системы для культивирования клеток, работающей, например, в периодическом режиме, полупрерывном режиме, периодическом режиме с добавлением субстрата или в непрерывном режиме. Периодическая культура может быть культурой в крупном масштабе, для которой клеточный инокулят культивируют до максимальной плотности в резервуаре или ферментере, и собирают и обрабатывают в периодическом режиме. Периодическая культура с добавлением субстрата может быть периодической культурой, снабжаемой свежими питательными компонентами (например, лимитирующими рост субстратами) или добавками (например, предшественниками продуктов). Непрерывная культура может быть суспензионной культурой, непрерывно снабжаемой питательными компонентами за счет притока свежей среды, причем объем культуры, как правило, является постоянным. Аналогичным образом, непрерывная ферментация может относиться к процессу, при котором клетки или микроорганизмы поддерживаются в культуре в экспоненциальной фазе роста путем непрерывного добавления свежей среды, точно сбалансированного путем удаления суспензии клеток из биореактора. Кроме того, реакторную систему с механическим перемешиванием можно использовать для суспензионных, проточных, хемостатических культур и/или культур с микроносителем. Как правило, реакторная система с механическим перемешиванием может функционировать как любой обычный реактор с мешалкой любого типа, например мешалкой Раштона, мешалкой типа "подводное крыло", мешалкой с наклонными лопастями или мешалкой типа гребного винта.

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

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

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

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

V. Композиции пептидов фактора VIII для индукции иммунной толерантности.

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

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

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

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает пептид фактора VIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь. В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или второй пептид FVIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь.

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

В одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,

45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает второй полипептид, обладающий последовательностью $(R^1)_x$ -P-(R^2)_y, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице. В одном варианте осуществления R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления второй пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления второй пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления второй пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления второй пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения второй пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

А. Введение.

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

Фармацевтические композиции можно вводить перорально, местно, трансдермально, парентерально, путем ингаляции, вагинально, ректально или путем внутривенной инъекции. Термин "парентеральный", как используется здесь, включает подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, интрацестермальную инъекцию или способы вливания. Наряду с этим, рассматриваются введение путем внутривенной, внутрикожной, внутримышечной, интрамаммарной, внутрибрюшинной, интратекальной, ретробульбарной, внутрилегочной инъекции и/или хирургической имплантации в определенной области. Как правило, композиции практически не содержат пирогенов, а также других примесей, которые могут быть вредными для реципиента.

Дозировки и частота введения зависят от различных факторов, обычно учитываемых специалистами в данной области техники, включая, например, тяжесть гемофилии пациента и/или более эффективная индукция иммунной толерантности большими или меньшими дозами. Типичные суточные дозы могут варьироваться приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг. Дозы в диапазоне 0,07-700 мг пептида

фактора VIII в неделю могут быть эффективными и хорошо переноситься, хотя еще более высокие еженедельные дозы могут являться подходящими и/или хорошо переносимыми. Основным определяющим фактором при определении соответствующей дозы является количество конкретного пептида фактора VIII, необходимое для достижения терапевтического эффекта в конкретном контексте. Для достижения более длительной иммунной толерантности могут потребоваться повторные введения. Однократное или многократные введения композиций можно осуществлять, используя уровни дозы и схему, выбираемые лечащим врачом.

В одном аспекте композиции согласно изобретению можно вводить посредством болюса. В качестве другого примера, пептид FVIII можно вводить путем однократной дозы. Специалисты в данной области техники легко могут оптимизировать эффективные дозировки и схемы введения согласно надлежащей медицинской практике и клиническому состоянию конкретного пациента. Частота дозировки зависит от пути введения. Оптимальную фармацевтическую композицию определяет специалист в данной области техники в зависимости от пути введения и желательной дозы. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington the Science and Practice of Pharmacy), 21st Ed. (2005, Lippincott Williams & Wilkins), раскрытие которого включено в настоящей документ ссылкой. Такие композиции влияют на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения введенных агентов *in vivo*. В зависимости от способа введения, подходящую дозу рассчитывают в соответствии с массой тела, площадью поверхности тела или размером органа. Соответствующие дозировки можно установить посредством использования установленных анализов для определения уровней дозы в крови в сочетании с соответствующими данными доза-ответ. Конечную схему дозирования определяет лечащий врач с учетом различных факторов, которые изменяют действие лекарств, например, удельной активности препарата, тяжести повреждения и чувствительности пациента, возраста, состояния, массы тела, пола и диеты пациента, тяжести любой инфекции, времени введения и других клинических факторов.

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

Стандартной практикой для восстановления лиофилизованного материала является добавление объема чистой воды или стерильной воды для инъекций (WFI) (обычно эквивалентного объему, удаленному во время лиофилизации), хотя при производстве лекарственных средств для парентерального введения иногда используют разбавленные растворы антибактериальных агентов. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способы получения восстановленных композиций пептида FVIII, включающие стадию добавления разбавителя к лиофилизированным композициям пептида FVIII.

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

VI. Способы лечения.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения пациента, страдающего заболеванием, связанным с белком FVIII, например гемофилией А или приобретенной гемофилией. Такие способы могут включать введение по меньшей мере одного из пептидов FVIII, описанных здесь. В частности, фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один из пептидов FVIII, можно вводить для индукции иммунной толерантности к белку FVIII у пациента.

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ индукции иммунной толерантности к белку FVIII, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид, обладающий последовательностью (R¹)_x-P-(R²)_y, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 68, 344 и 740; R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; тем самым индуцируя иммунную толерантность к белку FVIII у субъекта. В некоторых вариантах воплощения R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Способы индукции иммунной толерантности могут дополнительно включать комбинированную терапию, при которой для индукции иммунной толерантности можно вводить несколько пептидов. В одном варианте осуществления способ индукции иммунной толерантности дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере второго пептида, обладающего последовательностью $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; тем самым индуцируя иммунную толерантность к белку FVIII у субъекта. В некоторых вариантах воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В конкретном варианте осуществления второй пептид состоит из 9-80 аминокислот. В еще одном конкретном варианте осуществления любые дополнительные аминокислоты в составе второго пептида являются природными аминокислотами. В еще одном конкретном варианте осуществления второй пептид состоит из 9-40 аминокислот в длину. В конкретном варианте осуществления второй пептид состоит из 9-80 аминокислот в длину, и любые дополнительные аминокислоты в составе второго пептида являются природными аминокислотами.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,

40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

В одном варианте осуществления второй пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

В конкретном варианте осуществления способа индукции иммунной толерантности, при котором вводимая фармацевтическая композиция содержит пептид, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот последовательности SEQ ID NO: 68, 344 или 740, указанная композиция дополнительно содержит второй полипептид, обладающий последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей по меньшей мере 85% идентичностью последовательности по меньшей мере из девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

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

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

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

1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице, для лечения иммунного ответа против заместительной терапии FVIII.

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

VII. Иммунодиагностика.

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

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

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

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

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

Как должно быть понятно специалистам в данной области техники, иммунный мониторинг можно использовать, например, для облегчения лечения пациентов с гемофилией. Например, иммунный мониторинг можно использовать для определения того, предотвращает ли или снижает ли введение пептидов и/или композиций по настоящему изобретению иммунный ответ на продукт FVIII. С помощью иммунно-

го мониторинга можно оптимизировать дозируемые количества и/или интервалы дозировки. В некоторых вариантах воплощения вводимые дозировки могут быть специально разработаны на основе результатов иммунного мониторинга предотвращения или снижения антител против FVIII. Кроме того, можно определить интервалы дозирования, а также дозируемые количества для конкретного пациента или группы пациентов.

А. Способы идентификации Т-клеток, специфичных к FVIII.

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

В некоторых вариантах воплощения пептиды FVIII, раскрытые здесь, можно использовать для получения реагентов, подходящих для прямого окрашивания FVIII-специфичных Т-клеток. Так, например, мультимеры МНС II класса, представляющие пептиды FVIII по настоящему изобретению, могут включать различные формы, например тетрамер МНС II класса. Указанные молекулы МНС II класса могут быть дополнительно модифицированы для включения диагностического агента. В качестве альтернативы пептиды FVIII, образующие комплекс с мультимерами МНС II класса, могут включать диагностический агент. Диагностические агенты (т.е. обнаруживаемая группа), применяемые в настоящем изобретении, могут включать агенты, используемые в данной области техники для иммунного мониторинга. Например, FVIII-специфические Т-клетки можно идентифицировать и/или выделить, основываясь на обнаружении диагностического агента, связанного с пептидом FVIII, описанным здесь, представленным тетрамером МНС II класса. Подходящие диагностические агенты могут включать флуоресцентный агент, хемилюминесцентный агент, радиоактивный агент, контрастное вещество и т.п. Подходящие флуоресцентные агенты включают агенты, обычно используемые в проточной цитометрии, и могут включать флуоресцеинизотиоцианат, R-фикоэритрин, техасский красный, Cy3, Cy5, Cy5.5, Cy7 и их производные, но не ограничиваются ими.

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

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

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

VIII. Наборы по изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает наборы для облегчения и/или стандартизованного ис-

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

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

В некоторых вариантах воплощения, например, наборы по настоящему изобретению могут обеспечивать пептид FVIII по изобретению, полинуклеотидный вектор (например, плазмиду), кодирующий пептид FVIII по изобретению, клетки бактериальных штаммов, подходящие для клонирования вектора, и реагенты для очистки экспрессированных слитых белков. В качестве альтернативы набор по настоящему изобретению может обеспечивать реагенты, необходимые для осуществления мутагенеза пептида FVIII для получения консервативно модифицированного варианта пептида FVIII.

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

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

IX. Конкретные варианты воплощения.

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

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 аминокислот.

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

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

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

В конкретном варианте осуществления вышеописанных пептидов как x , так и y равны единице.

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, включающий стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO: 344), причем указанный пептид обладает формулой $(R^1)_x$ -пептид- $(R^2)_y$, где R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; тем самым индуцируя иммунную толерантность к белку FVIII у субъекта.

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии а) обеспечения культуры клеток, включающих вектор, кодирующий пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO: 344), причем указанный пептид обладает формулой $(R^1)_x$ -пептид- $(R^2)_y$, где R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокис-

лот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; и б) экспрессии указанного пептида в культуре клеток.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии а) синтеза пептида с помощью способов твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе, причем указанный пептид состоит из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO: 344), и обладает формулой $(R^1)_x$ -пептид- $(R^2)_y$, где R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ идентификации Т-клеток, специфичных к пептидам FVIII, включающий стадии а) объединения множества $CD4^+$ Т-клеток с пептидом FVIII, находящимся в комплексе с мультимером МНС II класса, причем пептид FVIII состоит из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO: 344), и обладает формулой $(R^1)_x$ -пептид- $(R^2)_y$, где R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; и б) идентификации по меньшей мере одного из членов множества $CD4^+$ Т-клеток, специфичного к пептиду, находящемуся в комплексе с мультимером МНС II класса.

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

В конкретном варианте осуществления вышеописанных способов пептид или мультимер МНС II класса дополнительно включают диагностический агент.

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

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

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

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

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

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

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

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

Х. Примеры.

Пример 1.

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

Материалы и способы.

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

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

возрасте от 8 до 12 недель на момент начала эксперимента.

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

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

Получение Т-клеточных гибридом для идентификации пептидов FVIII.

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

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

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

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

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

Результаты.

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

Таблица 11

Области фактора VIII, включающие Т-клеточные эпитопы

Области, включающие Т-клеточные эпитопы	Аминокислотная последовательность	Раскрытия
FVIII ¹⁰²⁻¹²²	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740)	FVIII ¹⁰⁷⁻¹²¹ раскрыт в WO 2003/087161
		FVIII ¹⁰⁰⁻¹¹⁸ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68)	FVIII ²⁵³⁻²⁶⁸ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴	GEVGDTHLIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159)	FVIII ⁴⁷⁵⁻⁴⁹⁵ раскрыт в WO 2009/071886 FVIII ⁴⁷⁷⁻⁴⁹⁵ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰	PTKSDPRCLTRYYSFVNMER (SEQ ID NO:250)	FVIII ⁵⁴²⁻⁵⁶² раскрыт в WO 2009/071886 FVIII ⁵⁴⁵⁻⁵⁶⁹ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344)	Пептид по настоящему изобретению
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477)	FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ раскрыт в WO 2009/071886 FVIII ¹⁷⁸⁷⁻¹⁸⁰⁵ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568)	FVIII ²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴ раскрыт в WO 2003/087161
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰	NPPIARYIRLHPHYSIRST (SEQ ID NO:659)	FVIII ²¹⁵⁸⁻²¹⁷⁸ раскрыт в WO 2009/071886 и FVIII ²¹⁶¹⁻²¹⁸⁰ Jacquemin et al., supra. FVIII ²¹⁶⁴⁻²¹⁸³ раскрыт в WO 2003/087161 FVIII ²¹⁶⁴⁻²¹⁸⁸ раскрыт в WO 2009/095646

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

Список последовательностей

- <110> БАКСТЕР ИНТЕРНЭШНЛ ИНК.
БАКСТЕР ХЕЛТКЭР СА.
- <120> ПЕПТИДЫ ФАКТОРА VIII ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И
ИММУНОДИАГНОСТИКИ
- <130> 008073-5030-US
- <140>
<141>
- <150> 61/502,476
<151> 2011-06-29
- <150> 61/467,894
<151> 2011-03-25
- <150> 61/407,402
<151> 2010-10-27
- <160> 773
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens
- <400> 1
Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met
1 5
- <210> 2
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens
- <400> 2
Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala
1 5 10
- <210> 3
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens
- <400> 3
Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
1 5 10
- <210> 4
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens
- <400> 4
Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His

043749

1 5 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

His

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

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

1 5 10 15

His Ala

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

Ala

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

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

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

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

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

<400> 22

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

<210> 23

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

<210> 24

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

<210> 25

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

<210> 26

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

<210> 27

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

<210> 28

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 28

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His
 1 5

<210> 29
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 35

<211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 35
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
 1 5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 41

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
1 5

<210> 42

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 42

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

<210> 43

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 43

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

<210> 44

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

<210> 45

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

<210> 46

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 46

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
1 5

<210> 47

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 47

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

043749

1 5 10

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

<400> 48
Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10

<210> 49
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 49
Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10

<210> 50
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 50
Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
1 5

<210> 51
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 51
Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 52
Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10

<210> 53
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 53
Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5

<210> 54
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
 1 5 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 60
 <211> 13
 <212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 60

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 61

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 61

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

<210> 62

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

<210> 63

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 63

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

<210> 64

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

Pro

<210> 65

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 65

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

Pro Gly

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

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

Pro Gly Leu

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

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

Pro Gly Leu Ile
 20

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

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

Pro Gly Leu Ile Gly
 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77
 <211> 17

<212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

Gly

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

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

Gly Leu

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

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

Gly Leu Ile

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

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

Gly Leu Ile Gly
 20

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

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

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

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

<210> 83
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 88
 <211> 16

<212> Белок
<213> Homo sapiens

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

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

<400> 89
Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
1 5 10 15

Leu

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

<400> 90
Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
1 5 10 15

Leu Ile

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

<400> 91
Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
1 5 10 15

Leu Ile Gly

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

<400> 92
Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val
1 5

<210> 93
<211> 10
<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

<210> 94

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

<210> 95

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 95

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

<210> 96

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 96

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

<210> 97

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

<210> 98

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

<210> 99

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 99

043749

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

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

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

Ile

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

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

Ile Gly

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

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

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

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

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

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

<210> 105

<211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 117
<211> 15
<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

<210> 118

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 118

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

<210> 119

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 119

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
1 5

<210> 120

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

<210> 121

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

<210> 122

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 122

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

<210> 123

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 123

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

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

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

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

<400> 125
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10 15

<210> 126
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 126
 Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5

<210> 127
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 127
 Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10

<210> 128
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 128
 Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 129
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 129
 Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

<210> 130
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 130
 Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10

<210> 131
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 131
 Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 136
 <211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 136

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

<210> 137

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 137

Gly	Tyr	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Pro	Gly
1			5					

<210> 138

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

<210> 139

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 139

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

<210> 140

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 140

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

<210> 141

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 141

Tyr	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Pro	Gly	Leu
1			5					

<210> 142

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 142
Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
1 5 10

<210> 143
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 143
Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
1 5 10

<210> 144
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 144
Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
1 5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 151
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

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

<210> 155

<211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

Arg

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

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

Arg Pro

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

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

Arg Pro Tyr

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

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

Arg Pro Tyr Asn
 20

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

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

Arg Pro Tyr Asn Ile
20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

043749

1 5 10

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

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

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

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

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

<400> 168
Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 169
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 169
Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 170
<211> 19
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 170
Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro Tyr Asn

<210> 171
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 171
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr Asn Ile
 20

<210> 172
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 172
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe
 1 5

<210> 173
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

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

043749

1 5 10

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

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

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

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

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

<400> 179
Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5 10 15

<210> 180
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 180
Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5 10 15

Tyr

<210> 181
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 181
Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5 10 15

Tyr Asn

<210> 182
<211> 19

<212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 182
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Asn Ile

<210> 183
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 183
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys
 1 5

<210> 184
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 184
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
 1 5 10

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

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

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

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

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

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

<210> 188

<211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

<210> 191
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

Asn

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

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

Asn Ile

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

<400> 193

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
1 5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 209
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

<210> 212

<211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

<400> 215
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10

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

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

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

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

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

<400> 218

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

<210> 219

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 219

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

<210> 220

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 220

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

<210> 221

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 221

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

<210> 222

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 222

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

<210> 223

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
1 5

<210> 224

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 224

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

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

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

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

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

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

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

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

<400> 228
Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5

<210> 229
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 229
Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10

<210> 230
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 230
Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
1 5 10

<210> 231
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 231
 Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10

<210> 232
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 232
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5

<210> 233
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 233
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10

<210> 234
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 234
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10

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

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

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

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

<210> 237
 <211> 9
 <212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 237

Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
1 5

<210> 238

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 238

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu
1 5

<210> 239

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 239

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr
1 5 10

<210> 240

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 240

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
1 5 10

<210> 241

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 241

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

<210> 242

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 242

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

<210> 243

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 243

043749

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

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

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

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

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

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

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

Val

<210> 247
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

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

Val Asn

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

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

Val Asn Met

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

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

Val Asn Met Glu
 20

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

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

Val Asn Met Glu Arg
 20

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

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

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

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

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

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

<210> 254
 <211> 12

<212> Белок
 <213> Homo sapiens

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 258
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10 15

<210> 259
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 259
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10 15

Asn

<210> 260

<211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 260
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10 15

Asn Met

<210> 261
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 261
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10 15

Asn Met Glu

<210> 262
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 262
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10 15

Asn Met Glu Arg
 20

<210> 263
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
 1 5

<210> 264
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 264
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr
 1 5 10

<210> 265
 <211> 11

<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 265
Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
1 5 10

<210> 266
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 266
Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
1 5 10

<210> 267
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 267
Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 268
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 268
Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 269
<211> 15
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 269
Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
1 5 10 15

<210> 270
<211> 16
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 270
Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
1 5 10 15

<210> 271
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 271

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

Met

<210> 272

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 272

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

Met Glu

<210> 273

<211> 19

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 273

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

Met Glu Arg

<210> 274

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr
 1 5

<210> 275

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 275

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 276

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 276

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 277
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 277
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 278
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 278
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 279
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 279
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 280
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 280
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10 15

<210> 281
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 281
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

<210> 282
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 282
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

Glu

<210> 283
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 283
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

Glu Arg

<210> 284
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 284
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5

<210> 285
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 285
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 286
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 286
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 287
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 287
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 288
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 288

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

<210> 289

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 289

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

<210> 290

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 290

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

<210> 291

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 291

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10 15

<210> 292

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 292

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10 15

Arg

<210> 293

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 293

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5

<210> 294

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 294

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 295

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 295

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 296

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 296

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

<210> 297

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 297

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
1 5 10

<210> 298

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 298

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
1 5 10

<210> 299

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 299

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
1 5 10 15

<210> 300

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 300

043749

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
1 5 10 15

<210> 301
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 301
Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
1 5

<210> 302
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 302
Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 303
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 303
Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
1 5 10

<210> 304
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 304
Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
1 5 10

<210> 305
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 305
Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
1 5 10

<210> 306
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 306
Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
1 5 10

<210> 307
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 307
 Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10 15

<210> 308
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 308
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5

<210> 309
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 309
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 310
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 310
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10

<210> 311
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 311
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10

<210> 312
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 312
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10

<210> 313
 <211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 313

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
1 5 10

<210> 314

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 314

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
1 5

<210> 315

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 315

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
1 5 10

<210> 316

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 316

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
1 5 10

<210> 317

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 317

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
1 5 10

<210> 318

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 318

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
1 5 10

<210> 319

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 319
Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
1 5

<210> 320
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 320
Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
1 5 10

<210> 321
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 321
Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
1 5 10

<210> 322
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 322
Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
1 5 10

<210> 323
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 323
Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
1 5

<210> 324
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 324
Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
1 5 10

<210> 325
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 325
Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
1 5 10

<210> 326
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 326
 Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5

<210> 327
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 327
 Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10

<210> 328
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 328
 Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5

<210> 329
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 329
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile
 1 5

<210> 330
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 330
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala
 1 5 10

<210> 331
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 331
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys
 1 5 10

<210> 332

<211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 332
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5 10

<210> 333
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 333
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 334
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 334
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 335
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 335
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 336
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 336
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

<210> 337
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 337
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser

<210> 338
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 338
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile

<210> 339
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 339
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg

<210> 340
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 340
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro
 20

<210> 341
 <211> 21
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile
 20

<210> 342
 <211> 22
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

043749

1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
20

<210> 343

<211> 23

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 343

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

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
20

<210> 344

<211> 24

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 344

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

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
20

<210> 345

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 345

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala
1 5

<210> 346

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 346

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys
1 5 10

<210> 347

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 347

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
1 5 10

<210> 348
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 348
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 349
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 349
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 350
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 350
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 351
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 351
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

<210> 352
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 352
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 353
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 353
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile

<210> 354
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 354
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg

<210> 355
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 355
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro

<210> 356
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 356
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile
 20

<210> 357
 <211> 21
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 357
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr
 20

<210> 358
 <211> 22
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 358

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 20

<210> 359

<211> 23

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 359

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 360

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 360

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys
 1 5

<210> 361

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 361

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5 10

<210> 362

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 362

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 363

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 363

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 364
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 364
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 365
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 365
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 366
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 366
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 367
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 367
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 368
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 368
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg

<210> 369
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 369
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Pro

<210> 370

<211> 19

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 370

Asn	Arg	Ser	Pro	Leu	Pro	Ile	Ala	Lys	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Ser	Ile
1				5					10					15	

Arg Pro Ile

<210> 371

<211> 20

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 371

Asn	Arg	Ser	Pro	Leu	Pro	Ile	Ala	Lys	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Ser	Ile
1				5					10					15	

Arg	Pro	Ile	Tyr
			20

<210> 372

<211> 21

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 372

Asn	Arg	Ser	Pro	Leu	Pro	Ile	Ala	Lys	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Ser	Ile
1				5					10					15	

Arg	Pro	Ile	Tyr	Leu
				20

<210> 373

<211> 22

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 373

Asn	Arg	Ser	Pro	Leu	Pro	Ile	Ala	Lys	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Ser	Ile
1				5					10					15	

Arg	Pro	Ile	Tyr	Leu	Thr
					20

<210> 374

<211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 374
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5

<210> 375
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 375
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 376
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 376
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 377
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 377
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 378
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 378
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 379
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 379
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 380
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 380

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 381

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 381

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

<210> 382

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 382

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro

<210> 383

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 383

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro Ile

<210> 384

<211> 19

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 384

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro Ile Tyr

<210> 385

<211> 20

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 385

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro Ile Tyr Leu
 20

<210> 386

<211> 21

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 386

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 387

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 387

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5

<210> 388

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 388

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 389

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 390

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 390

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 391
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 391
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 392
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 392
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 393
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 393
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

<210> 394
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 394
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 395
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 395
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile

<210> 396
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 396
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile Tyr

<210> 397
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 397
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile Tyr Leu

<210> 398
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 398
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile Tyr Leu Thr
20

<210> 399
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 399
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5

<210> 400
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 400
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 401
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 401
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 402
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 402
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 403
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 403
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 404
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 404
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 405
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 405
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 406
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 406
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

<210> 407
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 407
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

Tyr

<210> 408
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 408
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

Tyr Leu

<210> 409
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 409
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

Tyr Leu Thr

<210> 410
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 410
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5

<210> 411
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 411
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 412
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 412
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 413
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 413

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 414

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 414

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 415

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 415

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 416

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 416

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

<210> 417

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 417

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 418

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 418

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

Leu

<210> 419

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 419

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
1 5 10 15

Leu Thr

<210> 420

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 420

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
1 5

<210> 421

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 421

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
1 5 10

<210> 422

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 422

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
1 5 10

<210> 423

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 423

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10

<210> 424

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 424

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
1 5 10

<210> 425

<211> 14

<212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 425
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 426
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 426
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 427
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 427
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10 15

<210> 428
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 428
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10 15

Thr

<210> 429
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 429
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5

<210> 430
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 430
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 431

<211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 431
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 432
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 432
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 433
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 433
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 434
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 434
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10

<210> 435
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 435
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10 15

<210> 436
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 436
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10 15

<210> 437
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 437

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
1 5

<210> 438

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 438

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 439

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
1 5 10

<210> 440

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 440

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
1 5 10

<210> 441

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 441

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
1 5 10

<210> 442

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 442

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

<210> 443

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 443

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10 15

<210> 444
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 444
Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5

<210> 445
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 445
Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
1 5 10

<210> 446
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 446
Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
1 5 10

<210> 447
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 447
Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
1 5 10

<210> 448
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 448
Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
1 5 10

<210> 449
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 449
Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 450
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 450
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5

<210> 451
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 451
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 452
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 452
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10

<210> 453
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 453
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10

<210> 454
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 454
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 455
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 455
 Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5

<210> 456
 <211> 10
 <212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 456

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
1 5 10

<210> 457

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 457

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
1 5 10

<210> 458

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 458

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 459

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 459

Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
1 5

<210> 460

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 460

Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
1 5 10

<210> 461

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 461

Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 462

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 462

Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
1 5

<210> 463
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 463
Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 464
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 464
Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 465
Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr
1 5

<210> 466
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 466
Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe
1 5 10

<210> 467
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 467
Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg
1 5 10

<210> 468
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 468
Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
1 5 10

<210> 469
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 469
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5 10

<210> 470
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 470
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 471
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 471
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

<210> 472
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 472
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 473
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 473
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro

<210> 474
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 474
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 475
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 475
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr Ser

<210> 476
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 476
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr Ser Phe
 20

<210> 477
 <211> 21
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 477
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr Ser Phe Tyr
 20

<210> 478
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 478
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe
 1 5

<210> 479
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 479

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg
1 5 10

<210> 480

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 480

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
1 5 10

<210> 481

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 481

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
1 5 10

<210> 482

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 482

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
1 5 10

<210> 483

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 483

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
1 5 10

<210> 484

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 484

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

<210> 485

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 485

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5 10 15

<210> 486
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 486
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr

<210> 487
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 487
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 488
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 488
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Ser Phe

<210> 489
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 489
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Ser Phe Tyr
 20

<210> 490
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 490

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg
1 5

<210> 491

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 491

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
1 5 10

<210> 492

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 492

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
1 5 10

<210> 493

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 493

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
1 5 10

<210> 494

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 494

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
1 5 10

<210> 495

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 495

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10

<210> 496

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 496

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5 10 15

<210> 497
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 497
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 498
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 498
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Ser

<210> 499
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 499
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Ser Phe

<210> 500
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 500
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Ser Phe Tyr

<210> 501
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 501
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
 1 5

<210> 502
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 502
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5 10

<210> 503
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 503
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 504
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 504
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 505
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 505
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 506
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 506
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 507
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 507
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 508
 <211> 16

<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 508
Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 509
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 509
Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
1 5 10 15

Phe

<210> 510
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 510
Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 511
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 511
Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
1 5

<210> 512
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 512
Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
1 5 10

<210> 513
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 513
Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser

043749

1 5 10

<210> 514
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 514
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 515
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 515
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 516
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 516
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 517
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 517
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 518
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 518
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 519
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 519
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10 15

Tyr

<210> 520
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 520
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5

<210> 521
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 521
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 522
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 522
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 523
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 523
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 524
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 524
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 525
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 525
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 526
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 526
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 527
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 527
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10 15

<210> 528
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 528
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5

<210> 529
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 529
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 530
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 530
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 531
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 531
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 532
 <211> 13

<212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 532
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 533
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 533
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 534
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 534
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10 15

<210> 535
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 535
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5

<210> 536
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 536
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 537
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 537
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 538
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 538

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 539

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 539

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 540

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 540

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 541

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 541

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5

<210> 542

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 542

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

<210> 543

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 543

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

<210> 544

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 544

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

<210> 545
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 545
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 546
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 546
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5

<210> 547
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 547
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 548
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 548
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 549
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 549
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 550
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 550
 Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5

<210> 551

<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 551
Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
1 5 10

<210> 552
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 552
Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
1 5 10

<210> 553
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 553
Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
1 5

<210> 554
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 554
Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
1 5 10

<210> 555
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 555
Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
1 5

<210> 556
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 556
Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe
1 5

<210> 557
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 557

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu
 1 5 10

<210> 558

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 558

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
 1 5 10

<210> 559

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 559

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5 10

<210> 560

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 560

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5 10

<210> 561

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 561

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 562

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 562

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5 10 15

<210> 563

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 563

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

043749

1 5 10 15

<210> 564
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 564
Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

Gln

<210> 565
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 565
Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

Gln Thr

<210> 566
<211> 19
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 566
Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

Gln Thr Pro

<210> 567
<211> 20
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 567
Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

Gln Thr Pro Leu
20

<210> 568
<211> 21
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 568

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10 15

Gln Thr Pro Leu Gly
 20

<210> 569

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 569

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu
 1 5

<210> 570

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 570

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
 1 5 10

<210> 571

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 571

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5 10

<210> 572

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 572

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5 10

<210> 573

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 573

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 574

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 574

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
1 5 10

<210> 575

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 575

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

<210> 576

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 576

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10 15

<210> 577

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 577

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10 15

Thr

<210> 578

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 578

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10 15

Thr Pro

<210> 579

<211> 19

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 579

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10 15

Thr Pro Leu

<210> 580
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 580
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10 15

Thr Pro Leu Gly
 20

<210> 581
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 581
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
 1 5

<210> 582
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 582
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5 10

<210> 583
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 583
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5 10

<210> 584
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 584
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 585
 <211> 13
 <212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 585

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
1 5 10

<210> 586

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 586

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10

<210> 587

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 587

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10 15

<210> 588

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 588

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10 15

<210> 589

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 589

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10 15

Pro

<210> 590

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 590

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 591
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 591
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10 15

Pro Leu Gly

<210> 592
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 592
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5

<210> 593
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 593
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5 10

<210> 594
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 594
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 595
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 595
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5 10

<210> 596
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 596
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10

<210> 597
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 597
Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10

<210> 598
<211> 15
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 598
Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10 15

<210> 599
<211> 16
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 599
Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
1 5 10 15

<210> 600
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 600
Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
1 5 10 15

Leu

<210> 601
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 601
Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
1 5 10 15

Leu Gly

<210> 602
<211> 9

<212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 602
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5

<210> 603
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 603
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 604
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 604
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5 10

<210> 605
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 605
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10

<210> 606
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 606
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 607
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 607
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 608
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 608

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro
1				5					10					15

<210> 609

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 609

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Leu
1				5					10					15	

<210> 610

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 610

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Leu
1				5					10					15	

Gly

<210> 611

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 611

Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn
1				5				

<210> 612

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 612

Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys
1				5				10	

<210> 613

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 613

Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys
1				5				10		

<210> 614

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 614

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 615

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 615

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 616

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 616

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10

<210> 617

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 617

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10 15

<210> 618

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 618

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10 15

<210> 619

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 619

Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5

<210> 620

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 620

Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10

<210> 621
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 621
Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10

<210> 622
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 622
Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10

<210> 623
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 623
Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
1 5 10

<210> 624
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 624
Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
1 5 10

<210> 625
<211> 15
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 625
Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
1 5 10 15

<210> 626
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 626
Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5

<210> 627
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 627
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 628
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 628
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 629
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 629
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10

<210> 630
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 630
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 631
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 631
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 632
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 632
 Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5

<210> 633
 <211> 10
 <212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 633

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10

<210> 634

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 634

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
1 5 10

<210> 635

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 635

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
1 5 10

<210> 636

<211> 13

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 636

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 637

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 637

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5

<210> 638

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 638

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
1 5 10

<210> 639

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 639

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 640
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 640
 Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 641
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 641
 Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5

<210> 642
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 642
 Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 643
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 643
 Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 644
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 644
 Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5

<210> 645
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 645
 Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 646
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 646
 Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5

<210> 647
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 647
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile
 1 5

<210> 648
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 648
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg
 1 5 10

<210> 649
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 649
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
 1 5 10

<210> 650
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 650
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5 10

<210> 651
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 651
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 652
 <211> 14

<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 652
Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
1 5 10

<210> 653
<211> 15
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 653
Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
1 5 10 15

<210> 654
<211> 16
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 654
Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
1 5 10 15

<210> 655
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 655
Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
1 5 10 15

Ser

<210> 656
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 656
Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
1 5 10 15

Ser Ile

<210> 657
<211> 19
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 657
Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

Ser Ile Arg

<210> 658
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 658
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Ser
 20

<210> 659
 <211> 21
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 659
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Ser Thr
 20

<210> 660
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 660
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg
 1 5

<210> 661
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 661
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
 1 5 10

<210> 662
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 662
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5 10

<210> 663
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 663
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 664
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 664
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 665
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 665
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 666
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 666
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10 15

<210> 667
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 667
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 668
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 668
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile

<210> 669
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 669
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg

<210> 670
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 670
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Ser

<210> 671
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 671
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Ser Thr
 20

<210> 672
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 672
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
 1 5

<210> 673
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 673
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5 10

<210> 674
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 674
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 675
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 675
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 676
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 676
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 677
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 677
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 678
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 678
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 679
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 679
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 680

<211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 680
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

Arg

<210> 681
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 681
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Ser

<210> 682
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 682
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Ser Thr

<210> 683
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 683
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5

<210> 684
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 684
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 685
 <211> 11

<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 685
Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
1 5 10

<210> 686
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 686
Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
1 5 10

<210> 687
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 687
Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
1 5 10

<210> 688
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 688
Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
1 5 10

<210> 689
<211> 15
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 689
Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
1 5 10 15

<210> 690
<211> 16
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 690
Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
1 5 10 15

<210> 691
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 691

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Ser

<210> 692

<211> 18

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 692

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Ser Thr

<210> 693

<211> 9

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 693

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5

<210> 694

<211> 10

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 694

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 695

<211> 11

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 695

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 696

<211> 12

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 696

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 697
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 697
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 698
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 698
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 699
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 699
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10 15

<210> 700
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 700
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 701
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 701
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10 15

Thr

<210> 702
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 702
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5

<210> 703
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 703
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 704
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 704
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 705
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 705
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 706
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 706
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 707
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 707
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 708
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 708
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 709
 <211> 16

<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 709
Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
1 5 10 15

<210> 710
<211> 9
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 710
Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
1 5

<210> 711
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 711
Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
1 5 10

<210> 712
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 712
Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
1 5 10

<210> 713
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 713
Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
1 5 10

<210> 714
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 714
Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
1 5 10

<210> 715
<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 715
 Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 716
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 716
 Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10 15

<210> 717
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 717
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5

<210> 718
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 718
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 719
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 719
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 720
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 720
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 721
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 721
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 722
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 722
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 723
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 723
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5

<210> 724
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 724
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 725
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 725
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 726
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 726
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 727
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 727
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 728

<211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 728
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5

<210> 729
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 729
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 730
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 730
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 731
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 731
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 732
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 732
 Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5

<210> 733
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 733
 Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 734
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 734
 Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 735
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 735
 His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5

<210> 736
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 736
 His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 737
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 737
 Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5

<210> 738
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 738
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His Ala Val

<210> 739
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 739
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His Ala Val Gly
 20

<210> 740
 <211> 21
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 740
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His Ala Val Gly Val
 20

<210> 741
 <211> 18
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 741
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10 15

Ala Val

<210> 742
 <211> 19
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 742
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10 15

Ala Val Gly

<210> 743
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 743
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10 15

Ala Val Gly Val
 20

<210> 744
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 744

043749

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

Val

<210> 745
<211> 18
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 745
Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10 15

Val Gly

<210> 746
<211> 19
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 746
Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10 15

Val Gly Val

<210> 747
<211> 16
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 747
Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
1 5 10 15

<210> 748
<211> 17
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 748
Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
1 5 10 15

Gly

<210> 749
<211> 18
<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 749

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

Gly Val

<210> 750

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 750

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
1 5 10 15

<210> 751

<211> 16

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 751

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

<210> 752

<211> 17

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 752

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

Val

<210> 753

<211> 14

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 753

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

<210> 754

<211> 15

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 754

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
1 5 10 15

<210> 755
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 755
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10 15

<210> 756
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 756
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 757
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 757
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 758
 <211> 15
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 758
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10 15

<210> 759
 <211> 12
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 759
 Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 760
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 760
 Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 761

<211> 14
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 761
Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
1 5 10

<210> 762
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 762
Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
1 5 10

<210> 763
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 763
Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
1 5 10

<210> 764
<211> 13
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 764
Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
1 5 10

<210> 765
<211> 10
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 765
Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
1 5 10

<210> 766
<211> 11
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 766
Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
1 5 10

<210> 767
<211> 12
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 767
 Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 768
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 768
 Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5

<210> 769
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 769
 Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 770
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 770
 Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 771
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 771
 His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5

<210> 772
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 772
 His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 773
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 773
 Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид фактора VIII (FVIII), способный индуцировать иммунную толерантность к FVIII, где пептид обладает аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68.
2. Фармацевтическая композиция для индукции иммунной толерантности к FVIII, содержащая пептид FVIII по п.1.
3. Композиция по п.2, где композиция дополнительно содержит второй полипептид, где второй полипептид FVIII с аминокислотами последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 68, 159, 250, 477, 568, 659 и 740.
4. Применение пептида FVIII по п.1 в способе индукции иммунной толерантности к FVIII у пациента.
5. Применение по п.4, где применение дополнительно включает введение пациенту терапевтически эффективного количества второго пептида FVIII с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740.
6. Способ идентификации Т-клетки, специфичной к пептиду FVIII, где способ включает:
 - а) объединение множества $CD4^+$ Т-клеток с пептидом FVIII по п.1, находящимся в комплексе с мультимером МНС II класса; и
 - б) идентификацию по меньшей мере клетки из множества $CD4^+$ Т-клеток, которая специфична в отношении пептида, находящегося в комплексе с мультимером МНС II класса.
7. Способ по п.6, где мультимер МНС II класса представляет собой тетрамер МНС II класса.
8. Способ по п.6 или 7, где пептид или мультимер МНС II класса дополнительно содержит детектируемую группу.
9. Способ по любому из пп.6-8, дополнительно включающий выделение по меньшей мере одной $CD4^+$ Т-клетки, специфичной к указанному пептиду.
10. Способ по п.9, где $CD4^+$ Т-клетку выделяют с помощью проточной цитометрии.
11. Слитый белок, способный индуцировать иммунную толерантность к FVIII, включающий пептид фактора FVIII по п.1 и второй рептерный пептид.
12. Способ получения пептида FVIII по п.1, где способ включает стадии:
 - а) получение культуры клеток, включающих полинуклеотид, кодирующий пептид FVIII по п.1; и
 - б) экспрессия пептида в культуре клеток.

