Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід стосується рекомбінантної диаміноксидази (DAO) зі зниженою спорідненістю зв'язування із глікозаміногліканами, причому така DAO містить щонайменше одну модифікацію амінокислоти в домені зв'язування глікозаміногліканів (GAG).

Даний винахід також стосується застосування DAO при лікуванні захворювань, пов'язаних з надлишком гістаміну, зокрема, при лікуванні хронічних алергійних захворювань і/або при лікуванні вагітності з високим ризиком, більш конкретно при лікуванні анафілаксії, анафілактичного шоку, хронічної кропивниці, гострої кропивниці, астми, сінної лихоманки, алергійного риніту, алергійного кон'юнктивіту, отруєння гістаміном, головного болю, атопічного дерматиту, запальних захворювань, мастоцитозу, синдрому активації гладких клітин (MCAS), прееклампсії, гіперемезису вагітних, передчасних пологів, пептичних виразок, кислотного рефлюкса, сверблячки й сепсису.

Рівень техніки

Гістамін (2-(1H-імідазол-4-іл)етанамін) - органічна азотиста сполука, яка бера участь у місцевих імунних реакціях, і яка регулює фізіологічні функції кишківника й діє як нейротрансмітер для головного, спинного мозку й матки. Гістамін бере участь у запальних реакціях і відіграє головну роль медіатора сверблячки. У рамках імунної відповіді на чужорідні патогени, гістамін виробляється базофілами й гладкими клітинами, які зустрічаються в прилеглих сполучних тканинах. Він зберігається в неактивній формі в метахроматичних гранулах гладких клітин і базофільних лейкоцитів, де він доступний для негайного вивільнення. Гістамін також може синтезуватися de novo у нейтрофілах і макрофагах при запаленні. Після вивільнення гістамін стає потужним фізіологічним і патологічним медіатором, який зв'язуються із чотирма рецепторами (H_1-H_4), які експресуються у багатьох різних клітинах організму. Зв'язування гістаміну зі своїми рецепторами є дуже специфічним. Після зв'язування індукується велика кількість залежних активностей. Гострі алергійні реакції, такі як сінна лихоманка, нежить, подразнення очей або, у більш важких випадках, астма з проблемами дихання; гостра й хронічна кропивниця й реакції гіперчутливості, які також називаються анафілаксією, наприклад, спричинені ліками, зокрема антибіотиками або радіоконтрастними речовинами, алергією на арахіс або на ос тощо, опосередковані тканинними гладкими клітинами й базофілами в крові, які виділяють кілька медіаторів, одним із самих активних з поміж яких є гістамін. Симптоми, які викликаються гістаміном, включають анафілаксію, реакції гіперчутливості з падінням кров'яного тиску, непритомностями й проблемами з диханням, серед інших симптомів, бронхоспазм, гіперемію (почервоніння шкіри), сверблячку (корості), тахікардію (високу частоту пульсу), непритомності, гіпотензію (низький кров'яний тиск), епігастралгію й болі в животі, нудоту, блювоту, діарею, втому, втрату пам'яті, депресію й головний біль, серед іншого. Надлишок гістаміну в крові (> 10 нг/мл; симптоми починаються при 1-3 нг/мл) є небезпечним для життя. При концентрації гістаміну в крові близько 100 нг/мл може відбутися зупинка серця. Зокрема, під час вагітності гіпергістамінемія може спричинити специфічні ускладнення вагітності типу прееклампсії, мимовільного аборту, передчасних пологів і гіперемезису вагітних (Brew O. and Sullivan M.H.F., J. Reprod. Immunol., 72 (2006), 94-107; Maintz L. et al., Human Reproduction Update, 14(5), 2008, 485-495).

Гладкі клітини й базофіли - клітини імунної системи з багатьма різними функціями. Проте, гладкі клітини й гістамін відіграють важливу роль у багатьох захворюваннях типу синдрому активації гладких клітин, MCAS, тобто непереносимості гістаміну в червоному вині, сирі або інших продуктах харчування, що в літературі часто описується як непереносимість гістаміну, атопічного дерматиту (який також називається нейродермітом, який є захворюванням шкіри), мастоцитозу (підвищеної кількості гладких клітин у шкірі й/або внутрішніх органах типу кісткового мозку, печінки або селезінки), пептичних виразок (пошкоджень слизової шлунка або дванадцятипалої кишки, спричинених надлишком гістаміну й наступним виділенням кислоти), кислотного рефлюкса, головного болю, сверблячки, можливо, навіть сепсису, серед інших захворювань. Гістамін також може синтезуватися de novo гістидиндекарбоксилазою, яка індукується, наприклад, у нейтрофілах і макрофагах при певних захворюваннях.

Крім того, гістамін також може попадати в організм ззовні, при вдиханні або через рот, наприклад, при вживанні продуктів, які містять гістамін, таких як сир, вино, рибні консерви й квашена капуста. Гістамін також може вироблятися бактеріями мікробіома.

Антигістаміни, що протидіють активності гістамінових рецепторів H_1 і H_2, доступні вже кілька десятиліть, і передбачається, що вони будуть ефективними при лікуванні таких симптомів, як нежить і подразнення шкіри й очей. Антигістаміни - одні з тих ліків, які в усьому світі призначаються чи не найчастіше. Проте, ретельний аналіз даних чітко показує, що ефективність антигістамінів обмежена при деяких патологічних станах. Наприклад, близько 25% пацієнтів із хронічною кропивницею стійкі до антигістамінів і страждають від низької якості життя. Широко практикується лікування реакцій гіперчутливості антигістамінами, але відсутні якісні дані щодо його ефективності, а в деяких документах заявляється про відсутність ефективності. Посібники з анафілаксії не обов'язково рекомендують застосування блокаторів гістамінових H_1-рецепторів для лікування, тому що немає неспростовних доказів їх користі. Застосування антагоністів гістамінових H_2-рецепторів при анафілаксії не рекомендується, тому що це може погіршити симптоми.

Така обмежена ефективність антигістамінів не дивує. Деякі дослідження показали, що антигістаміни можуть блокувати ефекти тільки при 3-разовому підвищенні концентрації гістаміну, але вони набагато менш ефективні, коли концентрація гістаміну підвищується вище цього рівня. При анафілаксії або

реакціях гіперчутливості концентрація гістаміну в кровеносній системі може підвищуватися більше ніж в 100 разів у здорових людей і ще більше у хворих на мастоцитоз. У хворих на мастоцитоз рівень гістаміну і його метаболітів постійно підвищений в 5-15 разів за стабільних, не анафілактичних умов. Організм не може досить швидко зруйнувати надлишковий гістамін, і логічним наслідком цього є виникнення різних симптомів.

В організмі ссавців гістамін руйнується двома ферментами: диаміноксидазою (DAO, EC 1.4.3.6) і гістамін-N-метилтрансферазою (HNMT або скорочено NMT, EC 2.1.1.8). NMT каталізує N-метилювання до N-метилгістаміну.

Структура й інгібування DAO людини розглянуті в McGrath AP et al. (Biochemistry, 2009, 48(41), 9810-9822). DAO каталізує окисне дезамінування гістаміну до імідазолацетальдегіду. Спочатку DAO була ідентифікована як фермент, який видаляє екзогенний гістамін із подрібнених зразків легенів і печінки, і тому вона була названа гістамінузою (Best CH., J. Physiol., 1929, 67, 256-263). Згодом білок, ідентифікований як диаміноксидаза, був названий амілорид-зв'язувальним білком і був неправильно співвіднесений з амілорид-чутливим Na^+-каналом. У деяких базах даних AOC1 як і раніше значиться як ABP1. Те, що DAO і ABP1 це, насправді, один і той же білок, було пізніше визначено попередніми авторами (Novotny WF et al., J. Biol. Chem., 1994, 269, 9921-9925), які також повідомили про клонування гена людини, який відповідає за білок з 751 амінокислотного залишку. Була досягнута гіперекспресія рекомбінантної DAO людини (hDAO) у клітинах комах (Elmore BO et al., J. Biol. Inorg. Chem., 2002, 7, 565-579). Хоча далі Elmore et al. повідомляли, що DAO містить консенсусну послідовність зв'язування гепарину (залишки 568-575), однак із цієї структури не можна робити висновок, що домен зв'язування гепарину дійсно зв'язує гепарин. Довжина молекули 12-вимірного гепарину становить ~5 нм (50 Å), а діаметр кільцевого гепарин-зв'язувального домена в DAO становить приблизно 25 Å. Молекулярна маса 12-вимірного гепарину = 284×12 = 3408 Да. Низькомолекулярний гепарин не міцно зв'язується з DAO, але має середню молекулярну масу 5000 Да (18 сахаридних ланок). Тільки високомолекулярний гепарин із середньою молекулярною масою 15000 Да зв'язується з DAO, але це відповідає 15000/284 = 52 сахаридним ланкам підряд.

Доступність більших кількостей рекомбінантної hDAO дозволила ідентифікувати її кращі субстрати in vitro, у чому проявляється явна перевага відносно діамінів. Зокрема, відмінними субстратами є два атипових діаміни, гістамін і 1-метилгістамін. Кожний з них містить імідазольну групу замість одного з первинних амінів, що присутніх у типових диамінових субстратах типу спермидіну, путресцину або кадаверину. hDAO є передовим ферментом для руйнування екзогенного гістаміну, а зниження рівня DAO прямо корелює з непереносимістю гістаміну (Maintz L. et al., Am. J. Clin. Nutr., 2007, 85, 1185-1196). Знижена активність DAO була виявлена при самих різних ускладненнях вагітності, таких як діабет, загроза викидня чи викидень, що не відбувся, а також трофобластичні розлади (Maintz et al., 2008).

У шлунково-кишковому тракті DAO руйнує гістамін в їжі, щоб уникнути й захистити організм від підвищення його концентрації в крові. Проте, за винятком періоду вагітності, антиген DAO, а отже, і його активність у плазмі є низькими або навіть відсутні (Boehm T. et al., Clinical Biochemistry 50, 2017, 444-451). Під час вагітності активність DAO підвищується більш ніж в 100 разів.

В WO 02/43745 розкрите системне застосування DAO рослинного походження для лікування захворювань, опосередкованих гістаміном. Однак введення ферментів, виділених безпосередньо з рослин, є великою проблемою внаслідок частої наявності у рослинах алергенів, насамперед через те, що бобові рослини, розкриті в WO 02/43745, мають високий алергенний потенціал.

В WO 2006/003213A1 описані конкретні препарати для введення DAO тваринного походження або отриманої рекомбінантно.

Експресія й очищення рекомбінантної (r)DAO дикого типу (wt) людини (h) у клітинах CHO була описана в Gludovacz E. et al. (J Biotechnol. 2016, 227:120-130). Проте, у пацюків α-фаза розподілу rhDAO wt становила менше 10 хвилин і включала більш 80% уведеної кількості білка. β-фаза елімінації становила близько 3 годин. Коефіцієнт перерахування для біопрепаратів при екстраполяції від пацюків до людини становить від 4 до 8, тому PK-профіль рекомбінантної DAO дикого типу не підходить для доклінічних і клінічних досліджень. Три сайти глікозилювання в DAO піддавали мутації, але гліканові мутації не поліпшували PK-профіль. Вплив гліканових мутацій на експресію й активність DAO був описаний в Gludovacz E. et al. (J. Biol. Chem. 2018, 293(3), 1070-1087).

У базі даних Uniprot, № доступу G3QJ02, 2011, XP-002792064, наведена послідовність диаміноксидази з Gorilla.

У базі даних Uniprot, № доступу Q9SXW5, 2000, наведена послідовність диаміноксидази з Pisum sativum.

В WO 2012/028891A1 описана гістамінуза рослинного походження. Оскільки антигістаміни не можуть ефективно блокувати або інактивувати вивільнений гістамін, то нові підходи до лікування й профілактики для швидкої інактивації надлишку гістаміну могли б принести значну користь пацієнтам, які страждають від високих концентрацій гістаміну в кровеносній системі. Багато пацієнтів годинами страждають від підвищених концентрацій гістаміну. Період напіввиведення гістаміну ще більше зростає при анафілаксії й гіпотензії через зниження ниркової фільтрації кровообігу.

Таким чином, існує велика й незадоволена потреба в поліпшенні лікування станів, пов'язаних з надлишком гістаміну.

Сутність винаходу

За патологічних умов доступні на даний час антигістаміни не можуть ефективно протидіяти надлишку гістаміну. Підвищення рівня гістаміну викликає подразнюючі, важкі, виснажливі, небезпечні для життя симптоми, а іноді й смерть.

Метою даного винаходу є забезпечення поліпшеного режиму для видалення надлишку гістаміну й лікування й профілактики спричинених гістаміном захворювань і станів.

Це завдання в даному винаході вирішується шляхом одержання рекомбінантної модифікованої DAO для підвищення концентрації активної DAO в організмі людини, щоб тим самим сприяти або забезпечити, відповідно, розкладання гістаміну.

Уведення рекомбінантної DAO людини, як описано тут, може зруйнувати надлишковий гістамін за гострих, субгострих, субхронічних, хронічних і профілактичних умов, тим самим значно поліпшуючи стан пацієнтів, які страждають або можуть постраждати від декількох захворювань, коли антигістаміни недостатньо ефективні для розкладання надлишкової концентрації гістаміну. Це створює зовсім нову можливість лікування для суб'єктів, які страждають від надлишку гістаміну.

Згідно з винаходом, передбачена рекомбінантна диаміноксидаза людини (DAO) зі зниженою спорідненістю зв'язування глікозаміногліканів (GAG) у порівнянні зі спорідненістю зв'язування GAG у відповідної DAO дикого типу людини, причому така DAO містить щонайменше одну модифікацію амінокислоти в домені зв'язування глікозаміногліканів (GAG), причому домен зв'язування GAG містить амінокислоти в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID NO:1.

Зокрема, GAG-зв'язувальний домен є доменом зв'язування гепарину/гепарансульфату.

Зокрема, модифікація амінокислот призводить до зниження спорідненості зв'язування GAG в DAO, тоді як її ферментативна активність відносно гістаміну зберігається.

В одному конкретному втіленні щонайменше одна модифікація амінокислоти в GAG-зв'язувальному домені DAO є заміною, делецією або вставкою амінокислоти або кон'югацією з хімічним угрупованням.

В одному конкретному втіленні винаходу рекомбінантна DAO запропонована винаходом містить 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 амінокислотних модифікацій в GAG-зв'язувальному домені. Зокрема, дані амінокислотні залишки заміняються на інші амінокислотні залишки, зокрема, аргінін або лізин заміняється на серин або треонін.

В альтернативному втіленні рекомбінантна DAO містить GAG-зв'язувальний домен з амінокислотною послідовністю X1FX2X3X4LPX5, де:

X1 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема A або S, більш конкретно S;

X2 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема K;

X3 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема A або T, більш конкретно T;

X4 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема K;

X5 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема K або T, більш конкретно T.

В іншому конкретному втіленні рекомбінантна DAO включає амінокислотну послідовність, обрану із групи, яка складається з SFKAKLPK (SEQ ID NO: 33), AFKAKLPT (SEQ ID NO: 34), AFKTKLPK (SEQ ID NO: 35), SFKTKLPK (SEQ ID NO: 36), AFKTKLPT (SEQ ID NO: 37), SFKAKLPK (SEQ ID NO: 38).

В одному конкретному втіленні описана тут рекомбінантна DAO, також містить щонайменше одну модифікацію доступного для розчинника цистеїну в положенні амінокислоти 123 (cys123) згідно нумерації SEQ ID No. 1, причому модифікація цистеїну є заміною, делецією амінокислоти або кон'югацією з хімічним угрупованням.

У кращому втіленні cys123 за нумерацією DAO відносно SEQ ID No. 1 замінений на аланін (cys123ala, C123A).

Запропонована винаходом DAO, зокрема, має знижений кліренс із плазми. Зокрема, винаходом передбачена така рекомбінантна DAO, у якої час напівжиття в плазмі значно підвищений у порівнянні з DAO дикого типу, зокрема, час напівжиття підвищений щонайменше в 1,5 рази чи зокрема щонайменше в 2 рази у порівнянні з DAO дикого типу.

В альтернативному або додатковому втіленні в такій DAO щонайменше в 10 разів підвищується AUC у порівнянні з DAO дикого типу.

В одному втіленні передбачено, що інтерналізація рекомбінантної DAO в ендотеліальних клітинах знижується щонайменше на 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% чи зокрема на 90% у порівнянні з DAO дикого типу.

У іншому втіленні спорідненість зв'язування GAG у описаної тут DAO, зокрема спорідненість зв'язування гепарину/гепарансульфату, знижується щонайменше на 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% і, зокрема, на 90% у порівнянні з DAO дикого типу.

Також передбачена рекомбінантна DAO або її функціональні похідні або аналоги, які включають амінокислотні послідовності згідно SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 або щонайменше на 90% ідентичні за послідовністю кожної з SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16.

У людини DAO також є кілька сайтів N-глікозилювання, які відіграють роль у секреції й утриманні в ендоплазматичному ретикулюмі. Зокрема, глікани на Asn-168 переважно силільовані із двох-або чотирипроміневими гілками.

В одному втіленні описана тут рекомбінантна DAO додатково містить модифікацію, зокрема, амінокислотну заміну в положенні 168 відносно SEQ ID NO:1. Зокрема, модифікація є єдиною модифікацією в положенні 168. Більш конкретно, це заміна Asn на Gln. Зокрема, дана модифікація

збільшує PK у описаної тут DAO. Більш конкретно, DAO включає амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:106.

Також передбачена рекомбінантна DAO або її функціональні похідні або аналоги, кодовані кожною із SEQ ID NO: 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32 або щонайменше на 90% ідентичні за послідовністю кожної із SEQ ID NO: 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32.

Також передбачені виділені послідовності нуклеотидів, які кодують DAO або її функціональні аналоги або описані тут похідні, зокрема послідовності, які включають, згідно SEQ ID NO: 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32 або їх фрагменти.

В одному конкретному втіленні винаходу передбачені злиті поліпептиди, які включають описану тут рекомбінантну DAO і Fc-домен IgG людини або сироватковий альбумін людини (HSA) або його фрагмент, причому злиті поліпептиди зберігають функціональну активність рекомбінантної DAO.

Також передбачені злиті поліпептиди, які містять описану тут рекомбінантну DAO і Fc-домен IgG людини, який включає послідовність за кожною з SEQ ID Nos: 56-70 або щонайменше на 90% ідентичний за кожною послідовністю із SEQ ID Nos: 56-70.

Також передбачені злиті поліпептиди, які містять описану тут рекомбінантну DAO і Fc-домен IgG людини або його функціональне похідне або аналог, кодований кожною із SEQ ID Nos: 72-102 або щонайменше на 90% ідентичний за кожною послідовністю із SEQ ID Nos: 72-102.

Також передбачений рекомбінантний вектор, який містить описану тут послідовність нуклеотидів, причому вектор є експресуючим вектором бактерій, дріжджів, бакуловірусів, рослин або ссавців.

В одному втіленні передбачена експресуюча касета, яка містить послідовність нуклеотидів, функціонально пов'язану з регуляторними елементами.

В одному втіленні передбачені рекомбінантні клітини хазяїна або лінії клітин хазяїна бактеріального, дріжджового, бакуловірусного, рослинного або тваринного походження, причому клітини хазяїна спеціально обрані із групи, яка складається із клітин CHO, клітин Vero, клітин MDCK, клітин Pichia pastoris і клітин SF9.

Також передбачена експресуюча система, яка включає вектор або експресуючу касету й описані тут клітини хазяїна або лінію клітин хазяїна.

В одному втіленні також передбачений спосіб одержання описаної тут рекомбінантної DAO, який включає стадії:

i. клонування послідовності нуклеотидів, яка кодує DAO, в експресуючий вектор,

ii. трансформування даним вектором клітин хазяїна,

iii. культивування трансформованих клітин хазяїна за умов, у яких експресується DAO,

iv. виділення DAO з культури клітин хазяїна, необов'язково шляхом руйнування клітин хазяїна, і необов'язково

v. очищення DAO.

В одному втіленні передбачені фармацевтичні композиції, які містять рекомбінантну DAO і необов'язково один або декілька ексципієнтів.

Зокрема, фармацевтичні композиції можуть уводитися внутрішньовенно, внутрішньом'язево або підшкірно або іншим парентеральним способом уведення типу внутрішньоочеревинного або інтратекального.

У іншому втіленні передбачене застосування рекомбінантної DAO для одержання фармацевтичних композицій.

Зокрема, передбачена рекомбінантна DAO для застосування при лікуванні захворювань, пов'язаних з надлишком гістаміну, зокрема, для лікування хронічних алергійних захворювань або захворювань, пов'язаних з підвищенням гістаміну або зниженням активності DAO, більш конкретно для лікування анафілаксії, анафілактичного шоку, хронічної кропивниці, гострої кропивниці, астми, сінної лихоманки, алергійного риніту, алергійного кон'юнктивіту, отруєння гістаміном, головного болю, атопічного дерматиту, запальних захворювань, мастоцитозу, синдрому активації гладких клітин (MCAS), прееклампсії, гіперемезису вагітних, передчасних пологів, пептичних виразок, кислотного рефлюкса, сверблячки й сепсису.

В одному втіленні винаходу застосування рекомбінантної DAO охоплює виготовлення лікарських засобів для лікування захворювань, пов'язаних з надлишком гістаміну, зокрема, для лікування хронічних алергійних захворювань або захворювань, пов'язаних з підвищенням гістаміну або зниженням активності DAO, більш конкретно для лікування анафілаксії, анафілактичного шоку, хронічної кропивниці, гострої кропивниці, астми, сінної лихоманки, алергійного риніту, алергійного кон'юнктивіту, отруєння гістаміном, головного болю, атопічного дерматиту, запальних захворювань, мастоцитозу, синдрому активації гладких клітин (MCAS), прееклампсії, гіперемезису вагітних, передчасних пологів, пептичних виразок, кислотного рефлюкса, сверблячки й сепсису.

В альтернативному втіленні передбачені специфічні для мішені ліганди, що специфічно зв'язуються з GAG-зв'язувальним доменом DAO, зокрема, що зв'язуються з однією або декількома амінокислотами в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID No. 1.

Як альтернатива передбачені специфічні для мішені ліганди, які специфічно інгібують зв'язування гепарину/гепарансульфату з GAG-зв'язувальним доменом DAO, зокрема, з однією або декількома амінокислотами в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID No. 1.

Зокрема, ліганди вибирають із групи, яка складається з нуклеїнових кислот, низькомолекулярних інгібіторів або антигензв'язуючих білків.

В альтернативному втіленні лігандом є антигензв'язувальний білок, зокрема, обраний із групи, яка складається з:

- антитіл або фрагментів антитіл типу Fab, Fd, scFv, диатіл, триател, тетрамерів Fv, мінітіл, нанотіл, однодоменних антитіл типу V_H, V_{HH}, IgNAR або V-NAR;

- міміметиків антитіл типу аднектинів, афітіл, афілінів, афімерів, афітинів, альфатіл, аптамерів, антикалінів, авімерів, DARPins®, финомерів, пептидів домена Кунітца, монотіл або NanoCLAMPS; або

- злитих білків, які містять один або декілька доменів імуноглобулінової складки, доменів антитіл або міміметиків антитіл.

В одному втіленні передбачений спосіб ідентифікації сполук, які модулюють зв'язування гепарину з DAO, який включає стадії:

(a) побудову комп'ютерної моделі GAG-зв'язувального домена, обумовленої структурними координатами амінокислот з послідовності DAO згідно SEQ ID No. 1,

(b) відбір потенційних модулюючих сполук, методом, обраним із групи, яка складається з:

(i) складання таких сполук із молекулярних фрагментів,

(ii) вибору сполук із бази даних низькомолекулярних сполук і

(iii) розробки лігандів de novo з таких сполук;

(c) використання обчислювальних засобів для виконання операції за програмою узгодження між комп'ютерною моделлю даної сполуки й GAG-зв'язувального домена для того, щоб забезпечити мінімізовану за енергією конфігурацію даної сполуки в гепарин-зв'язувальному домені; і

(d) оцінки результатів такої операції узгодження для кількісної оцінки зв'язування між даною сполукою і доменом зв'язування гепарину/гепарансульфату, тим самим визначаючи здатність даної сполуки до зв'язування з даним гепарин-зв'язувальним доменом.

Короткий опис фігур

Фіг. 1. Амінокислотні й нуклеотидні послідовності DAO дикого типу (WT) і модифікованої DAO. Щодо амінокислотних послідовностей: жирним шрифтом виділені заміни в порівнянні з послідовностями WT; підкресленим - сигнал секреції; жирним курсивом - Fc; жирним і підкресленим курсивом - лінкерні послідовності із шарнірної області IgG1.

Фіг. 2. Профілі елюції з гепарин-сефарози рекомбінантної DAO дикого типу людини й мутантів за гепарином/гепарансульфатом.

Фіг. 3. Варіанти Hepmut 1, 4 і 7 елюються з гепарин-сефарози за менших на 50% концентрацій солі в порівнянні з DAO WT.

Фіг. 4. Вестерн-блот лізатів клітин SK-Hep1 після інкубації з DAO WT і варіантами Hepmut.

Фіг. 5. Варіант Hepmut4 проявляє зниження зв'язування із клітинами SK-Hep1 у порівнянні з DAO WT.

Фіг. 6. Ізотермічна титраційна калориметрія DAO WT і Hepmut4.

Фіг. 7. Представлена лінійна (a) і логарифмічна (b) шкала Y. Hepmut4 підвищує AUC (площа під кривою) більш ніж в 19 раз у порівнянні з білком DAO дикого типу після внутрішньовенного введення варіантів DAO по 1 мг/кг.

Фіг. 8. Hepmut4 підвищує AUC більш ніж в 16 разів у порівнянні з білком DAO WT після внутрішньоочеревинного введення.

Фіг. 9. Середні значення обмірюваних величин при 1 мг/кг DAO дикого типу й різних варіантів Hepmut.

Фіг. 10. Повільний кліренс мутантів зв'язувального гепарин/гепарансульфат домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг.

Фіг. 11. Повільний кліренс мутантів зв'язувального гепарин домена в порівнянні з білком DAO дикого типу.

Фіг. 12. Повільний кліренс мутантів зв'язувального гепарин домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг.

Фіг. 13. Повільний кліренс мутантів зв'язувального гепарин домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. Лінійна шкала по осі Y.

Фіг. 14. Повільний кліренс мутантів зв'язувального гепарин домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. Представлені перші 90 хвилин; лінійна шкала по осі Y.

Фіг. 15. Швидкий кліренс Fc-DAO дикого типу в порівнянні з Fc-Hepmut4 при введенні по 1 мг/кг в 6 або 4 пацюків, відповідно. Представлені середні значення зі стандартними відхиленнями; лінійна шкала по осі Y.

Фіг. 16. Швидкий кліренс Fc-DAO дикого типу в порівнянні з Fc-Hepmut4 при введенні по 1 мг/кг для 6 або 4 пацюків, відповідно. Представлені середні значення зі стандартними відхиленнями; логарифмічна шкала по осі Y.

Фіг. 17. Fc-DAO-Hepmut4 проявляє сильне підвищення AUC після внутрішньовенного введення при 1 мг/кг; логарифмічна шкала по осі Y.

Фіг. 18. Fc-DAO-Hepmut4 проявляє сильне підвищення AUC після внутрішньовенного введення при 1 мг/кг; лінійна шкала по осі Y.

Фіг. 19. Вестерн-блотинг мутантів DAO.

Фіг. 20. Ніяких істотних відмінностей за активністю DAO між DAO_WT і мутаціями cys123.

Розкриття сутності винаходу

Якщо не зазначено або не визначено інакшого, усі терміни, які тут використовуються мають свої звичайні в даній галузі значення, які повинні бути зрозумілими фахівцям. Надаємо посилання, наприклад, на такі стандартні довідники, як Sambrook et al., “Molecular Cloning: A Laboratory Manual” (2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Lewin, “Genes IV”, Oxford University Press, New York (1990); і Janeway et al., “Immunobiology” (5th Ed. або більш свіжі видання, Garland Science, New York, 2001).

Предмет формули винаходу конкретно відноситься до штучних продуктів або способів застосування або одержання таких штучних продуктів, які можуть бути варіантами нативних продуктів (дикого типу). Хоча при цьому й може бути певний ступінь ідентичності послідовностей з нативною структурою, однак зрозуміло, що матеріали, способи й застосування винаходу, наприклад ті, які конкретно відносяться до послідовностей виділених нуклеїнових кислот, амінокислотних послідовностей, конструкцій для злиття, конструкцій для експресії, трансформованих клітин хазяїна й модифікованих білків, є “штучними” або синтетичними й тому не розглядаються як результат “законів природи”.

Терміни “включати”, “містити”, “мати” і “утримувати в собі” у даному винаході можуть застосовуватися як синоніми й повинні розумітися як відкрите визначення, що допускає й інші члени або частини або елементи. “Який сладається із” вважається найбільш закритим визначенням без інших елементів ознак визначення того, “який сладається із”. Таким чином, вираз “який включає” має більш широкий сенс і охоплює визначення “який сладається із”.

Термін “приблизно” у даному винаході позначає як саме значення, так і значення, яке відрізняється на ± 5% від даного значення.

У людини мономер DAO містить 751 амінокислоту й утворює димери, які є ензиматично активними. З 14 цистеїнів у димері DAO - 10 беруть участь в утворенні зв'язків S-S, а 4 - ні. Зокрема, цистеїни 123 і 633 не беруть участь в утворенні дисульфідних зв'язків.

У даному винаході “амінокислоти” означають 20 амінокислот, які зустрічаються в природі, кодовані 64 триплетними кодонами. Ці 20 амінокислот розділяються на амінокислоти з нейтральним зарядом, позитивним зарядом і негативним зарядом.

Нижче представлені “нейтральні” амінокислоти разом з відповідними 3-буквеними й 1-буквеними позначеннями й полярністю:

аланін: (Ala, A) неполярна, нейтральна;
аспарагін: (Asn, N) полярна, нейтральна;
цистеїн: (Cys, C) неполярна, нейтральна;
глутамін: (Gln, Q) полярна, нейтральна;
гліцин: (Gly, G) неполярна, нейтральна;
ізолейцин: (Ile, I) неполярна, нейтральна;
лейцин: (Leu, L) неполярна, нейтральна;
метіонін: (Met, M) неполярна, нейтральна;
фенілаланін: (Phe, F) неполярна, нейтральна;
пролін: (Pro, P) неполярна, нейтральна;
серин: (Ser, S) полярна, нейтральна;
треонін: (Thr, T) полярна, нейтральна;
триптофан: (Trp, W) неполярна, нейтральна;
тирозин: (Tyr, Y) полярна, нейтральна;
валін: (Val, V) неполярна, нейтральна; і
гістидин: (His, H) полярна, позитивна (10%) нейтральна (90%).

“Позитивно” заряджені амінокислоти:

аргінін: (Arg, R) полярна, позитивна; і
лізин: (Lys, K) полярна, позитивна.

“Негативно” заряджені амінокислоти:

аспарагінова кислота: (Asp, D) полярна, негативна; і
глутамінова кислота: (Glu, E) полярна, негативна.

Термін “модифікація” DAO відповідно до винаходу означає будь-які зміни амінокислотної послідовності, включаючи, без обмеження, амінокислотні заміни, додавання, делеції, мутації й вставки. Модифікації також можуть бути хемоселективними модифікаціями. Такі модифікації можуть бути кон'югацією або конденсацією з хімічним угрупованням, при якому утворюється стабільний ковалентний зв'язок між двома молекулами, з яких щонайменше одна є біомолекулою. Така кон'югація може відбуватися з одним або декількома амінокислотними залишками типу, без обмеження, кон'югації з малеімідами, йодацетамідами, ізоацетамідами, 2-тіопіридином, 3-арилпропіолонітрилом, бензоїлфторидами, ізотіоціанатами, ізоціанатами, солями діазонію, PTAD, $NaIO_4$ або PLP.

Вільний цистеїн рідко зустрічається на поверхні білків і представляє відмінний вибір для хемоселективної модифікації. Зокрема, Cys у положеннях амінокислот 123 і 633 модифікованої описаної тут DAO, доступні для розчинника. При специфічній заміні доступного для розчинника cys123, зокрема, при заміні cys123 на ala123, отримана при цьому DAO стає нездатною утворювати дисульфідні зв'язки або інші молекулярні взаємодії, які ведуть до агрегатів більш високого порядку. При експресії рекомбінантної DAO у клітинах CHO певний відсоток молекул DAO (від ~20% до 30%) утворює не тільки димери, але також і тетрамери, гексамери й навіть октамери. Ці олігомери більш високого порядку були описані й можуть розглядатися як природні варіанти з невідомою функцією. Неясно, чи утворюються вони

під час згортання й транспорту з ER у Гольджі й секреції в позаклітинне середовище або взагалі тільки в позаклітинному середовищі. Проте, ці тетрамери й більші олігомери ускладнюють експресію, очищення, вивчення, стандартизацію й вибір оптимального складу описаної тут рекомбінантної DAO. При мутації доступного для розчинника цистеїну на поверхні DAO, зокрема, при мутації Cys123, виявляються тільки димери DAO у супернатанті клітин хазяїна, зокрема, клітин CHO.

Крім того, в іншому конкретному втіленні цистеїн у положенні амінокислоти 633 також може бути модифікований, як описано тут для cys123. Cys633 також не бере участі в утворенні дисульфідних зв'язків.

За лужних умов залишки цистеїну можуть депротонуватися з утворенням тіолатного нуклеофілу, який буде реагувати з м'якими електрофілами типу малеімідів і йодацетамідів. При цьому утворюється зв'язок C-S. Інша модифікація залишків цистеїну включає утворення дисульфідних зв'язків. Відновлені залишки цистеїну реагують із екзогенними дисульфідами, утворюючи нові дисульфідні зв'язки в білку. Для запуску реакції часто використовується надлишок таких дисульфідів, як 2-тіопіридон і 3-карбокси-4-нітротіофенол. Було показано, що електрон-дефіцитні алкіни вибірково реагують із залишками цистеїну в білках у присутності інших нуклеофільних амінокислотних залишків. Залежно від замісника біля алкіну, у цих реакціях можуть утворюватися як ті, що розщеплюються (при використанні похідних алкінону), так і гідролітично стабільні (при використанні 3-арилпропіолонітрилів), біокон'югати.

Термін "модифікація" також охоплює заміну природних амінокислот на неприродні амінокислоти. Неприродні амінокислоти не кодуються згідно універсального генетичного коду. Зазвичай вони зустрічаються в природі у вигляді продуктів метаболізму, зокрема в рослинах і бактеріях. Такі неприродні амінокислоти можуть бути обрані, без обмеження, з поміж D-амінокислот, гомо-амінокислот, N-метиламінокислот, α-метиламінокислот, β^2-амінокислот, β^3-амінокислот, β^3-гомоамінокислот, ACHC, пептоїдів або важких амінокислот, специфічно заміщених атомами ^{13}C і/або ^{15}N, зокрема, це E-ацетилізин, аланін-(3-амінопропіонова кислота), 6-амінокапронова кислота, α-аміномасляна кислота, цитрулін, захищений ацетамідометилом цистеїн, диметиллізин, гідроксипролін, меркаптопропіонова кислота, метиллізин, 3-нотро-тирозин, норлейцин, піроглутамінова кислота, карбобензоксил.

Термін "GAG-зв'язувальний домен" у даному винаході означає область в DAO, яка бере участь у зв'язуванні або взаємодії з усіма чотирма класами глікозаміногліканів, включаючи гепарин/гепарансульфат, хондроітин/дерматансульфат, кератинсульфат і гіалуронан. Кращим є зв'язування з гепарином/гепарансульфатом. Гепарин перебуває в гладких клітинах. Гепарансульфат присутній майже у всіх клітинах, таких, як ендотеліальні клітини.

Термін "зв'язування GAG" відноситься до взаємодії/зв'язуванню DAO із глікозаміногліканами, особливо з гепарином або гепарансульфатом. GAGs зв'язуються з багатьма різними класами білків в основному за рахунок електростатичних взаємодій між негативно зарядженими сульфатними групами й уроновими кислотами й позитивно зарядженими амінокислотами в білку. Спорідненість зв'язування з гепарином можна визначити будь-яким методом, відомим фахівцям. Доступні різні методи аналізу взаємодій GAG-білок, причому деякі з них забезпечують пряме вимірювання значень K_d. Поширений метод включає афінне фракціонування білків на колонках із сефарозою, які містять ковалентно зв'язані ланцюги GAG, звичайно гепарину. Зв'язані білки елюються за різних концентрацій хлориду натрію, а концентрація, необхідна для елюювання, звичайно пропорційна до K_d. При взаємодіях з високою спорідненістю потрібно щонайменше 1 M NaCl для витиснення зв'язаного ліганда, що дає значення K_d в 10^{-7}-10^{-9} M (визначаються за фізіологічних концентрацій солі за рівноважним зв'язуванням). Білки з низькою спорідненістю (10^{-4}-10^{-6} M) або не зв'язуються за "нормальних" умов (0,15 M NaCl), або для елюювання потрібно всього лише 0,3-0,5 M NaCl. Цей метод заснований на припущенні, що взаємодія GAG-білок є повністю іонною і може забезпечити оцінку відносної спорідненості при порівнянні різних GAG-зв'язувальних білків. Альтернативними методами можуть бути, без обмеження, афінний ко-електрофорез, аналітичне ультрацентрифугування, круговий дихроізм, конкурентний метод ELISA, флуоресцентна мікроскопія, мас-спектрометрія за рухливістю іонів, ізотермічна титраційна калориметрія, лазерне світлорозсіювання, ЯМР, поверхневий плазмонний резонанс і рентгенівський аналіз, одержуючи при цьому докладні термодинамічні дані (ΔH [зміна ентальпії], ΔS [зміна ентропії], ΔCp [зміна молярної теплоємності] тощо), кінетичні дані (швидкості асоціації й дисоціації) і дані з високим розрізненням за атомними контактами при взаємодіях GAG-білок (Esko JD et al., Essentials of Glycobiology, 3rd edition, Chapter 38, 2017).

Зокрема, описані тут мутанти DAO проявляють зниження зв'язування з гепарином і/або гепарансульфатом. Зокрема, у рекомбінантної DAO спорідненість зв'язування гепарину/гепарансульфата знижується щонайменше на 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% і зокрема на 90% у порівнянні з DAO дикого типу. В одному конкретному методі спорідненість зв'язування визначають методом хроматографії на гепарин-сефарозі, при цьому варіанти DAO інкубують за низьких концентрацій солі й елюють при підвищенні концентрації солі. Концентрація солі в піку білка DAO (при вимірюванні за поглинанням при 280 нм) використовується як мМ концентрація солі, при якій елюється DAO.

Запропонована винаходом DAO також проявляє зниження інтерналізації в ендотеліальних клітинах у порівнянні з інтерналізацією DAO дикого типу. Зокрема, інтерналізація в ендотеліальних клітинах знижується щонайменше на 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% і, зокрема, на 90% у порівнянні з DAO дикого типу.

Зокрема, GAG-зв’язувальний домен включає амінокислоти в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID NO:1. У межах даного домена можуть бути модифіковані 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або всі амінокислоти.

Мономер DAO містить 24 лізину й 44 аргініну в первинній амінокислотній послідовності, більша частина яких перебуває на поверхні молекули. Імовірно, що у зв'язуванні гепарину беруть участь і інші лізини й аргініни. Крім GAG-зв’язувального домена, який включає амінокислоти в положеннях 568-575, у зв'язуванні гепарину/гепарансульфату можуть брати участь і інші лізини або аргініни на поверхні DAO.

Модифікація одного або декількох із цих лізинів і/або аргінінів може додатково зменшити зв'язування гепарину/гепарансульфату з рекомбінантної DAO.

Термін “ферментативна активність” DAO позначає здатність поліпептиду каталізувати окисне дезамінування придатного субстрату типу путресцину або гістаміну до амінобутиральдегіду або імідазолацетальдегіду. Збереження ферментативної активності означає, що запропонована винаходом DAO має таку ж або близьку ферментативну активність, як і відповідна DAO дикого типу. Ферментативна активність, що становить щонайменше 80% і, зокрема, щонайменше 90% від активності дикого типу, інтерпретується як ферментативна активність, близька до активності DAO дикого типу.

Для визначення ферментативної активності DAO можна використовувати будь-які методи, відомі в даній галузі. Такими методами можуть бути, без обмеження, методи з використанням опосередкованого пероксидазою хріну (HRP) окиснення люмінолу (Bartko J. et al., Alcohol 2016 Aug, 54:51-9), спектрофотометричні методи, описані Holmstedt B.O. and Tham R. (Acta Physiol. Scand., 1959, 45, 152-163) і Bardsley W.G. et al. (Biochem. J., 1972, 127, 875-879), мас-спектрометрія (Gludovacz E. et al., 2016), рідинна сцинтиляційна радіометрія (Okuyama T. and Kobayashi Y., Archives Biochem. Biophys., 19661, 95, 242-250), титриметричні, манометричні, флуориметричні, біологічні або радіоактивні методи аналізу (Zeller EA., The enzymes (J.B. Sumner and K Maybäck, eds), Vol II, Part A, p.536, Academic Press, New York, 1951; Shore P.A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 1959, 182; Ahlark A., Acta Physiol. Scand. Suppl., 1944, 28, 9).

Термін “функціональний варіант” або “функціонально активний варіант” включає як ті алельні варіанти, що зустрічаються в природі, так і мутанти й будь-які інші варіанти, які не зустрічаються в природі. Як відомо в даній галузі, алельний варіант є альтернативною формою нуклеїнової кислоти або пептиду, яка характеризується заміною, делецією або вставкою одного або декількох нуклеотидів або однієї або декількох амінокислот, які практично не змінюють біологічної функції нуклеїнової кислоти або поліпептиду.

Функціональні варіанти можуть бути отримані шляхом зміни послідовності поліпептиду або послідовності нуклеотидів, наприклад, за допомогою однієї або декількох точкових мутацій, при яких зміни послідовності зберігають або поліпшують функцію незміненого поліпептиду або послідовності нуклеотидів при використанні в запропонованих винаходом комбінаціях. Такі зміни послідовності можуть включати, без обмеження, (консервативні) заміни, додавання, делеції, мутації й вставки. Консервативні заміни - це заміни, які мають місце в родині амінокислот, спорідних за своїми бічними ланцюгами і хімічним властивостями. Прикладами таких родин є амінокислоти з основними бічними ланцюгами, з кислотними бічними ланцюгами, з неполярними аліфатичними бічними ланцюгами, з неполярними ароматичними бічними ланцюгами, з незарядженими полярними бічними ланцюгами, з невеликими бічними ланцюгами, з великими бічними ланцюгами тощо.

Точкова мутація конкретно розуміється як конструювання полінуклеотида, яке приводить до експресії амінокислотної послідовності, яка відрізняється від неінженерної амінокислотної послідовності заміною або обміном, делецією або вставкою однієї або декількох одиночних (не послідовних) амінокислот або дублетів амінокислот замість інших амінокислот.

В альтернативному втіленні GAG-зв’язувальний домен може вводитися в DAO у будь-якому положенні в поліпептиді рекомбінантними способами. Відповідний домен може складатися з амінокислотної послідовності X1FX2X3X4LPX5, де X1 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема, A або S, більш конкретно S; X2 позначає будь-яку амінокислоту, а конкретно K; X3 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема, A або T, більш конкретно T; X4 позначає будь-яку амінокислоту, а конкретно K; і X3 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема, K або T, більш конкретно T. В одному конкретному втіленні в описаний тут поліпептид DAO вводиться одна або кілька амінокислотних послідовностей SFKAKLPK (SEQ ID NO:33), AFKAKLPT (SEQ ID NO: 34), AFKTKLPK (SEQ ID NO:35), SFKTKLPK (SEQ ID NO:36), AFKTKLPT (SEQ ID NO: 37), SFKAKLPK (SEQ ID NO:38).

Термін “ідентичність послідовностей” у даному винаході розуміється як співвідношення між двома амінокислотними послідовностями або між двома нуклеотидними послідовностями й описується за ступенем ідентичності послідовностей або комплементарності послідовностей. Ідентичність послідовності у варіанта, гомолога або ортолога в порівнянні з вихідною нуклеотидною або амінокислотною послідовністю означає ступінь ідентичності двох або декількох послідовностей. Дві або кілька амінокислотних послідовностей можуть містити однакові або консервативні амінокислотні залишки у відповідних положеннях до певного ступеня, аж до 100%. Дві або декілька нуклеотидних послідовностей можуть містити однакові або консервативні пари основ у відповідних положеннях до певного ступеня, аж до 100%.

Пошук подібності послідовностей є ефективною й надійною стратегією для ідентифікації гомологів з надлишковою (наприклад, не менше 50%) ідентичністю послідовностей. Інструменти пошуку подібності послідовностей, які часто використовуються, це, наприклад, BLAST, FASTA і HMMER.

При пошуку подібності послідовностей можна ідентифікувати такі гомологічні білки або полінуклеотиди, виявляючи надлишкову подібність і статистично значиму подібність, яка відображає спільне походження. Гомологи можуть охоплювати й ортологи, які розуміються тут як той самий білок у різних організмів, наприклад, варіанти такого білка в різних організмів або видів.

Для визначення % комплементарності двох комплементарних послідовностей одну із двох послідовностей необхідно перетворити на комплементарну їй послідовність, а потім можна розрахувати % комплементарності як % ідентичності між першою послідовністю й другою перетвореною послідовністю за допомогою вищезгаданого алгоритму.

“Ступінь (%) ідентичності” відносно амінокислотної послідовності й описаних тут гомологів і ортологів визначається як відсоток амінокислотних залишків у послідовності кандидата, ідентичних до амінокислотних залишків у послідовності зазначеного поліпептиду, після сполучення послідовностей і введення пробілів, якщо потрібно, добитися максимального відсотка ідентичності послідовностей, причому без урахування будь-яких консервативних замін як частини ідентичності послідовностей. Фахівці в даній галузі зможуть визначити придатні параметри для вимірювання суміщення, включаючи будь-які алгоритми, необхідні для досягнення максимального суміщення по всій довжині порівнюваних послідовностей.

Для описаних тут цілей ідентичність послідовностей між двома амінокислотними послідовностями визначається за допомогою програми NCBI BLAST версії 2.2.29 (6 січня 2014 р.) з наступними типовими параметрами blastp: програма: blastp, розмір слова: 6, значення очікування: 10, розмір списку влучень: 100, штраф за пробіл: 11,1, матриця: BLOSUM62, рядок фільтра: F, генетичний код: 1, розмір вікна: 40, поріг: 21, статистика за композицією: 2.

“Ступінь (%) ідентичності” стосовно нуклеотидної послідовності, наприклад, молекули нуклеїнової кислоти або її частини, зокрема послідовності кодуючої ДНК, визначається як відсоток нуклеотидів у послідовності ДНК кандидата, ідентичних до нуклеотидів у послідовності даної ДНК, після суміщення послідовностей і введення пробілів, якщо потрібно добитися максимального відсотка ідентичності послідовностей, причому без урахування будь-яких консервативних замін як частини ідентичності послідовностей. Суміщення з метою визначення ступені ідентичності нуклеотидних послідовностей може здійснюватися різними способами, які відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, за допомогою загальнодоступного програмного забезпечення. Фахівці в даній галузі зможуть визначити придатні параметри для вимірювання суміщення, включаючи будь-які алгоритми, необхідні для досягнення максимального суміщення по всій довжині порівнюваних послідовностей.

Оптимальне суміщення може бути встановлене за допомогою будь-якого придатного алгоритму суміщення послідовностей, необмежувальні приклади яких включають алгоритм Smith-Waterman, алгоритм Needleman-Wunsch, алгоритми на основі перетворення Burrows-Wheeler (наприклад, Burrows-Wheeler Aligner), Clustalw, Clustal X, BLAT, Novoalign (Novocraft Technologies; доступний на novocraft.com), ELAND (Illumina, San Diego, CA), SOAP (доступний на soap.genomies.org.cn) і Maq (доступний на maq.sourceforge.net).

Описана тут DAO може включати амінокислотні послідовності згідно SEQ ID NO: 2-16 і будь-які їхні функціональні варіанти, на 90%, 95%, 99% ідентичні до послідовності за кожною з SEQ ID NO: 2-16.

Рекомбінантна DAO має підвищений період напівжиття в плазмі в порівнянні з DAO дикого типу, зокрема, період напівжиття підвищується щонайменше в 1,5 рази й зокрема щонайменше в 2 рази в порівнянні з DAO дикого типу.

Тривалість дії або фізичної присутності препарату відома як його період напівжиття. Це період часу, необхідний для зниження концентрації або кількості препарату наполовину, в організмі цільній крові або плазмі. Період напівжиття препарату зазвичай розглядається відносно кількості препарату в сироватці або плазмі. Період напівжиття препарату в плазмі або сироватці залежить від того, як швидко препарат виводиться із плазми або сироватки. Молекула препарату може виводитися з організму або може переміщатися в інший компартмент рідкого середовища організму типу внутрішньоклітинної рідини або ж може руйнуватися в крові. Видалення препарату із плазми відоме як кліренс, а розподіл препарату в різних тканинах організму відомий як об’єм розподілу.

Площа під кривою концентрації препарату в плазмі від часу (AUC) відбиває фактичний вплив на організм препарату, тобто описаної тут рекомбінантної DAO, після введення дози препарату й виражається в мкг/хв/мл. Площа під кривою залежить від швидкості виведення препарату з організму й введеної дози. Загальну кількість виведеного з організму препарату можна оцінити шляхом додавання або інтегрування кількостей, виведених протягом кожного інтервалу часу, від нульового моменту (часу введення препарату) до нескінченності. Така загальна кількість відповідає тій частині введеної дози, яка попадає в кровеносну систему. AUC прямо пропорційна до дози, якщо для препарата характерна лінійна кінетика. AUC обернено пропорційна до кліренсу препарату. Тобто чим вище кліренс, тим менше часу препарат перебуває в кровеносній системі й тим швидше знижується концентрація препарату в плазмі крові. Отже, у таких ситуаціях вплив препарату на організм і площа під кривою концентрація-час буде меншою.

Для описаної тут рекомбінантної DAO, AUC підвищується щонайменше в 2 рази, щонайменше в 5 разів, 10 разів, щонайменше в 15 разів, щонайменше в 20 разів, щонайменше в 25 разів, щонайменше в 30 разів у порівнянні з DAO дикого типу.

Термін “експресія” слід розуміти в такий спосіб. Для цілей експресії можна використовувати молекули нуклеїнової кислоти, що містять потрібну послідовність, яка кодує продукт експресії, такий, наприклад, як описаний тут злитий білок. Організми, трансформовані або трансфіковані цими послідовностями, здатні виробляти кодовані білки. Для здійснення трансформації можна включити експресійну систему у вектор; однак відповідну ДНК також можна вмонтувати в хромосому хазяїна. Зокрема, термін відноситься до клітин хазяїна й сумісних векторів за придатних умов, наприклад, для експресії білка, кодованого чужорідною ДНК, яка переноситься вектором, і яка уводиться в клітини хазяїна.

Кодуюча ДНК - це послідовність ДНК, яка кодує певну амінокислотну послідовність для певного поліпептиду або білка. Промоторна ДНК - це послідовність ДНК, яка ініціює, регулює або іншим способом опосередковує або контролює експресію кодуючої ДНК. Промоторна ДНК та кодуюча ДНК можуть походити з того самого гена або з різних генів і можуть бути з одного або з різних організмів. Рекомбінантні клонуючі вектори часто включають одну або кілька систем реплікації для клонування або експресії, один або кілька маркерів для відбору в хазяїна, наприклад, за стійкістю до антибіотиків, один або кілька сигналів ядерної локалізації (NLS) і одну або декілька експресійних касет.

“Експресуючий вектор” у даному винаході визначається як послідовность ДНК, які потрібні для транскрипції клонованих рекомбінантних послідовностей нуклеотидів, тобто рекомбінантних генів, і трансляції їх мРНК у придатному організмі хазяїна. Для одержання експресії, послідовність, яка кодує необхідний продукт експресії типу описаної тут DAO, звичайно клонують в експресуючий вектор, який містить промотор для керування транскрипцією. Придатні бактеріальні й еукаріотичні промотори добре відомі в даній галузі. Промотор, який використовується для керування експресією нуклеїнової кислоти, залежить від конкретного застосування. Наприклад, сильний конститутивний промотор звичайно використовується для експресії й очищення злитих білків. Напроти, коли продукт експресії повинен вводитися in vivo для регуляції гена, можна використовувати конститутивний або індуцибельний промотор, залежно від конкретного застосування продукту експресії. Крім того, кращим промотором для введення може бути слабкий промотор. Промотор також може включати елементи, які реагують на трансактивацію, наприклад, елементи відповіді на гіпоксію, елементи відповіді Gal4 і елементи відповіді репресора lac. Експресуючі вектори містять експресійну касету, а також звичайно містять початок реплікації для автономної реплікації в клітинах хазяїна або сайт вбудовування в геном, один або кілька відбіркових маркерів (наприклад, ген синтезу амінокислоти або ген, що надає стійкості до антибіотиків типу зеоцину, канаміцину, G418 або гігроміцину), ряд сайтів розщеплення для рестрикційних ферментів, придатну послідовність промотору й термінатор транскрипції, причому ці компоненти функціонально зв'язані разом.

“Експресійна касета” позначає кодуючу послідовність ДНК або сегмент ДНК, який кодує продукт експресії, який може бути вставлений у вектор за певними рестрикційними сайтами. Рестрикіційні сайти касети призначають для забезпечення вставляння касети в правильну рамку зчитування. Звичайно чужорідна ДНК вставляється в один або декілька рестрикційних сайтів векторної ДНК, а потім переноситься вектором у клітини хазяїна разом зі перенесеною векторною ДНК. Сегмент або послідовність ДНК із вставленої або доданої ДНК типу експресуючого вектора також може називатися “ДНК-конструкцією”.

Для експресії рекомбінантної DAO можна використовувати будь-які придатні клітини або лінії клітин хазяїна, які забезпечують правильне укладання, посттрансляційні модифікації й ферментативну активність. Зокрема, рекомбінантні клітини хазяїна можуть бути обрані з поміж клітин CHO, клітин COS, клітин Vero, клітин MDCK, клітин Pichia pastoris, клітин SF9, таких ліній клітин людини, як HEK і HeLa.

Термін “вектор” у даному винаході включає здатні до автономної реплікації послідовності нуклеотидів, а також послідовності нуклеотидів, які вбудовуються в геном. Поширеним типом вектора є “плазміда”, яка звичайно є замкненою молекулою дволанцюгової ДНК, яка легко може приймати додаткову (чужорідну) ДНК і легко може бути введена в клітини придатного хазяїна. Плазмідний вектор зазвичай містить кодуючу ДНК і промоторну ДНК, а також один або декілька рестрикційних сайтів, придатних для вставляння чужорідної ДНК. Зокрема, термін “вектор” або “плазміда” позначає носій, за допомогою якого послідовність ДНК або РНК (наприклад, чужорідний ген) може бути введена в клітини хазяїна для того, щоб трансформувати хазяїна й запустити експресію (наприклад, транскрипцію й трансляцію) уведеної послідовності. Векторами трансфікують клітини, а ДНК може вбудовуватися в геном шляхом гомологічної рекомбінації у випадку стабільної трансфекції або клітини можуть зазнавати короткострокової трансфекції. Зокрема, вектором є експресуючий вектор для бактерій, дріжджів, бакуловірусів, рослин або ссавців.

Для введення чужорідних послідовностей нуклеотидів у клітини хазяїна можна використовувати будь-які відомі процедури. Вони включають трансфекцію за допомогою фосфату кальцію, полібрену, злиття протопластів, електропорацію, нуклеофекцію, ліпосоми, мікроін'єкції, голу ДНК, плазмідні вектори, вірусні вектори, як епісомальні, так і такі що вбудовуються, і будь-які інші добре відомі методи введення клонованої геномної ДНК, кДНК, синтетичної ДНК або іншого чужорідного генетичного матеріалу в клітини хазяїна (наприклад, див. Sambrook et al.).

Приклади експресуючих векторів для ссавців включають аденовірусні вектори, плазмідні вектори серії pSV і pCMV, коров'ячої віспи й ретровірусні вектори, а також бакуловірусні. Для керування експресією генів в експресуючих векторах для ссавців звичайно використовуються промотори цитомегаловіруса (CMV) і SV40. Відомі й невірусні промотори типу промотору фактора елонгації (EF)-1.

Використовуючи вищеописані вектори й клітини хазяїна, даним винаходом передбачений спосіб одержання рекомбінантної DAO, який передбачає послідовні стадії клонування послідовності нуклеотидів, яка кодує DAO, в експресуючий вектор, трансформування даним вектором клітин хазяїна, зокрема клітин ссавців, культивування трансформованих клітин хазяїна за умов, при яких експресується DAO, виділення DAO з культури клітин хазяїна, необов'язково шляхом руйнування клітин хазяїна або виділення DAO із супернатанта культури клітин, і необов'язково очищення DAO.

Також описані фармацевтичні композиції, які містять представлену тут рекомбінантну DAO. В одному конкретному втіленні такі фармацевтичні композиції, які містять DAO або її функціональні варіанти, як описано тут, застосовуються для лікування захворювань, пов'язаних з надлишком гістаміну, зокрема при надлишку гістаміну з концентрацією в плазмі > 1 нг/мл, зокрема, для лікування хронічних алергійних захворювань, більш конкретно для лікування анафілаксії, анафілактичного шоку, хронічної кропивниці, гострої кропивниці, астми, сінної лихоманки, алергійного риніту, алергійного кон’юнктивіту, отруєння гістаміном, головному болю, корости, блювоти, тахікардії, гіпотензіи, зупинки серця, атопічного дерматиту, запальних захворювань, мастоцитозу, синдрому активації гладких клітин (MCAS), прееклампсії, гіперемезису вагітних, передчасних пологів, пептичних виразок, кислотного рефлюкса, сверблячки й сепсису.

Зокрема, описані тут фармацевтичні композиції також містять фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі, такі, наприклад, як заповнювачі, при використанні їх для діагностики або терапії. Відповідно до даного винаходу такі фармацевтичні композиції можна вводити у вигляді ін'єкції або вливання болюсом або за допомогою безперервної інфузії. Фармацевтичні носії, придатні для полегшення таких способів уведення, добре відомі в даній галузі.

Фармацевтично прийнятні носії звичайно включають усілякі придатні розчинники, дисперсійні середовища, покриття, ізотонічні й засоби, які уповільнюють усмоктування тощо, які фізіологічно сумісні з DAO запропонованою винаходом. Інші приклади фармацевтично прийнятних носіїв включають стерильну воду, фізрозчин, фізрозчин з фосфатним буфером, декстрозу, гліцерин, етанол тощо, а також будь-які їхні комбінації.

У цій галузі відомі й інші фармацевтично прийнятні носії, які описані, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro AR, ed., Mack Publishing Co., 1985). Рідкі композиції можуть бути розчинами, емульсіями або суспензіями й можуть включати такі наповнювачі, як суспендуючі речовини, солюбілізатори, поверхнево-активні речовини, консерванти й хелатуючі речовини.

Типові лікарські форми для парентерального введення включають форми, придатні для підшкірного, внутрішнім'язового або внутрішньовенного введення, наприклад, у вигляді розчину, емульсії або суспензії.

Зокрема, описана тут DAO уводиться в терапевтично ефективній кількості, яка позначає таку кількість або активність, яка є достатньою для надання позитивних або бажаних результатів, у тому числі клінічних результатів, при введенні суб'єктам, наприклад, пацієнтам, які страждають на рак. При цьому ефективна кількість або синонімічна до неї кількість залежить від контексту, у якій вона згадується. Ефективна кількість означає таку кількість сполуки, якої досить для лікування, запобігання або пригнічення таких захворювань або порушень.

Кількість сполуки, тобто описаної тут рекомбінантної DAO, яка повинна відповідати такій ефективній кількості, буде змінюватися залежно від різних факторів, таких як конкретний препарат або сполука, лікарська форма, спосіб уведення, тип захворювання або розладу, особа суб'єкта або індивіда, що зазнає лікування тощо, проте, звичайно вона може бути встановлена фахівцем у даній галузі.

В одному конкретному втіленні винаходу передбачені злиті білки, у яких рекомбінантна DAO кон’югована із другим фрагментом, яким може бути, без обмеження, Fc або сироватковий альбумін людини (HSA).

В одному конкретному втіленні DAO, кон’югована з Fc, включає кожну з SEQ ID Nos: 40-70 або її функціональний фрагмент, який за послідовністю щонайменше на 80% і зокрема щонайменше на 85%, 90%, 95%, 99% ідентичний до кожної з SEQ ID Nos: 40-70.

В одному конкретному втіленні DAO, кон’югована з Fc, кодується кожною з SEQ ID Nos: 72-102 або її фрагментом, який за послідовністю щонайменше на 80% і зокрема щонайменше на 85%, 90%, 95%, 99% ідентичний до кожної з SEQ ID Nos: 72-102.

Термін “злитий поліпептид” у контексті даного винаходу означає послідовність амінокислот, бажано (але не обов'язково) пов'язаних одна з одною пептидними зв'язками. Термін “злитий” відносно злитих поліпептидів запропонованих даним винаходом означає те, що амінокислотні послідовності щонайменше із двох різних джерел, а саме описаної тут модифікованої DAO і другої молекули, зокрема, Fc-домена IgG людини або альбуміну людини, з'єднуються одні з одними ковалентними зв'язками або прямо, або через амінокислотний лінкер або спейсер, з'єднуючий (перекриваючий, кон’югуючий, ковалентно зв’язуючий) ці амінокислотні послідовності. Злиття може проводитися за допомогою хімічного кон’югування або методами генної інженерії, добре відомими в даній галузі.

У деяких втіленнях описаний тут поліпептид DAO з'єднується ковалентно через свій С-кінець або з Fc-доменом IgG людини, або з HSA. А саме, у деяких втіленнях, у напрямку від N- до С-кінця, запропонований винаходом злитий поліпептид містить поліпептид DAO і або компонент Fc-домена, або HSA.

В інших втіленнях описаний тут поліпептид DAO з'єднується ковалентно через свій N-кінець або з Fc-доменом IgG людини або з HSA. А саме, у деяких втіленнях, у напрямку від N- до C-кінця, запропонований винаходом злитий поліпептид містить компонент Fc-домена або HSA і поліпептид DAO.

Термін "поліпептид" у даному винаході відноситься до амінокислотних залишків, зв'язаних пептидними зв'язками. Послідовність поліпептиду звичайно приводиться з N-термінального кінця, який містить вільну аміногрупу, до C-термінального кінця, який містить вільну карбоксильну групу. Поліпептид також може називатися амінокислотною послідовністю, пептидом або білком і може бути модифікований, наприклад, за допомогою манозилювання, глікозилювання, амідування, карбоксилювання або фосфорилювання.

Під терміном "ковалентно зв'язаний" або "ковалентно з'єднаний" мають на увазі те, що зазначені домени зв'язані або з'єднуються ковалентними зв'язками.

Зокрема, у даному винаході термін "злитий з Fc поліпептид" охоплює запропоновану даним винаходом DAO, яка містить повнорозмірний Fc-домен, а також білки, які містять фрагменти Fc-домена (наприклад, повний домен C_H2, повний домен C_H3, фрагмент C_H2, фрагмент C_H3 або їх комбінації). Злитий з Fc білок також може включати всю або частину шарнірної області.

У даному винаході Fc-область охоплює поліпептиди, які містять константну область антитіла, за винятком першої ділянки константної області імуноглобуліну, та їх фрагменти. Таким чином, Fc відноситься до останніх двох ділянок константної області імуноглобулінів IgA, IgD і IgG і останніх трьох ділянок константної області імуноглобулінів IgE і IgM і, необов'язково, до гнучких шарнірних ділянок на N-кінцях цих доменів. Fc-область в IgA і IgM може включати J-ланцюг. Fc в IgG включає домени імуноглобуліну Cgamma2 і Cgamma3 (Cγ2 і Cγ3), а також необов'язково шарнірну область між Cgamma1 (Cγ1) і Cgamma2 (Cγ2). Хоча межі Fc-області можуть змінюватися, однак Fc-область важкого ланцюга IgG людини звичайно визначається, як така, що включає залишки C226 або P230 на своєму C-кінці за нумерацією згідно EU, викладеною в Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Fc може позначати цю область окремо або ж цю область у контексті антитіла, фрагмента антитіла або злитого з Fc білка.

Послідовність HSA, злита з описаним тут поліпептидом DAO, може включати послідовність дикого типу або ж послідовність, яка на 90%, зокрема, щонайменше на 95%, більш конкретно, щонайменше на 99%, ще більш конкретно, щонайменше на 99,9% ідентична до послідовності дикого типу (SEQ ID No. 103). Необов'язково між DAO і HSA міститься послідовність лінкера, зокрема така, яка містить від 2 до 10 амінокислотних залишків.

В одному конкретному втіленні інгібується зв'язування GAG з DAO, зокрема, зв'язування гепарину/гепарансульфату, що веде до зниження інтерналізації DAO і підвищення кількості DAO у кровеносній системі організму, що можна визначити із AUC. При описаній тут модифікації DAO, DAO дійсно проявляє значне зниження зв'язування гепарину/гепарансульфату.

Інша можливість підвищення DAO у кровеносній системі організму полягає в одержанні ліганда гепарину специфічного до мішені, який специфічно зв'язується з доменом зв'язування, гепарину/гепарансульфату. Зокрема, антитіло або фрагмент антитіла або будь-який ліганд може зв'язуватися з DAO поруч із доменом зв'язування гепарину й тим самим блокувати доступ до гепарин-зв'язувального домену. З іншого боку, це злитий білок, причому частини злитого білка закривають і блокують функцію домена зв'язування гепарину й тому проявляють таку ж дію, як і мутації або зв'язування антитіла безпосередньо з гепарин-зв'язувальним доменом.

Як альтернатива, інгібується зв'язування гепарину/гепарансульфату з GAG-зв'язувальним доменом DAO. Лігандом може бути антигензв'язувальний білок, зокрема, обраний із групи, яка складається з антитіл або фрагментів антитіл типу Fab, Fd, scFv, диатіл, триатіл, тетрамерів Fv, мінітіл, нанотіл, однодоменних антитіл типу V_H, V_{HH}, IgNAR або V-NAR; міміметиків антитіл типу аднектинів (таких, що мають однакову з варіабельними доменами антитіл сендвич-складку з бета-листів з різноманітними петлями, але відмінних від антитіл за первинною послідовністю, і які мають однодоменну структуру без дисульфідних зв'язків), афітіл (невеликих простих білків, які складаються із трьохспірального пучка на основі каркаса одного з IgG-зв'язувальних доменів протеїну A), афілінів (структурних похідних убіквітину людини, створених шляхом модифікації вихідних на поверхню амінокислот цих білків і виділених методами дисплея типу фагового дисплея й скринінга; афіліни схожі на антитіла за своєю спорідненістю й специфічністю до антигенів, але не за структурою, що робить їх типу міметиками антитіл), афімерів (невеликих білків, що зв'язуються с молекулами мішені зі специфічністю й спорідненістю, близьким до антитіл), афітинів (штучних білків, здатних вибірково зв'язувати антигени), альфатіл, аптамерів, антикалінів, авімерів, DARPins® (генно-інженерних білків-міміметиків антитіл, які зазвичай проявляють високоспецифічне й високоафінне зв'язування із цільовим білком), фіномерів (невеликих зв'язувальних білків (7 кДа), отриманих з домена SH3 кинази Fyn людини, які при інженерії можуть давати специфічні й високоафінні зв'язувальні домени, націлені на певні білки), пептидів домена Кунітца, монотіл або NanoCLAMPS (клостридальних білків-міміметиків антитіл); або злитих білків, які містять один або декілька доменів імуноглобулінової складки, доменів антитіл або міміметиків антитіл.

Також передбачений спосіб ідентифікації модулюючих сполук зв'язування гепарину з DAO, який передбачає стадії:

(a) побудови комп'ютерної моделі GAG-зв'язувального домена, обумовленої структурними координатами амінокислот з послідовності DAO згідно SEQ ID No. 1,

(b) відбір потенційних модулюючих сполук, методом, обраним із групи, яка складається з:

(i) складання таких сполук із молекулярних фрагментів,

(ii) вибору сполук із бази даних низькомолекулярних сполук і

(iii) розробки лігандів de novo з таких сполук;

(c) використання обчислювальних засобів для виконання операції за програмою узгодження між комп'ютерними моделями даної сполуки й GAG-зв'язувального домена для того, щоб забезпечити мінімізовану за енергією конфігурацію даної сполуки в гепарин-зв'язувальному домені; і

(d) оцінки результатів такої операції узгодження для кількісної оцінки зв'язування між даною сполукою і доменом зв'язування гепарину/гепарансульфата, тим самим визначаючи здатність даної сполуки до зв'язування з даним доменом зв'язування гепарину/гепарансульфату.

Термін "структурні координати" відноситься до набору величин, які визначають положення одного або декількох амінокислотних залишків відносно системи осей. Термін відноситься до набору даних, що визначають тривимірну структуру молекули або молекул (наприклад, декартових координат, температурних факторів і заповнювання). Структурні координати можна дещо модифікувати й однаково вийдуть майже ідентичні тривимірні структури. Мірою унікального набору структурних координат є середнє квадратичне відхилення отриманої структури. Структурні координати, які визначають тривимірні структури (зокрема, тривимірну структуру домена зв'язування гепарину/гепаринсульфату), які відхиляються одна від одної на середнє квадратичне відхилення менше ніж 3Å, 2Å, 1,5 Å, 1,0 Å або 0,5 Å, можуть розглядатися фахівцями в даній галузі як дуже близькі.

У даному винаході термін "побудова комп'ютерної моделі" включає кількісний і якісний аналіз молекулярної структури й/або функції на основі інформації про атомну структуру й моделей взаємодії. Термін "моделювання" включає стандартні числові моделі молекулярної динаміки й мінімізації енергії, інтерактивні моделі типу комп'ютерної графіки, модифіковані моделі молекулярної механіки, метричної геометрії та інші моделі з обмеженнями за структурою.

Термін "операція за програмою узгодження" відноситься до операцій, у яких використовуються структурні координати хімічного об'єкта, ферментативно активного центру, зв'язувальної кишені, молекули або молекулярного комплексу або їх частини для того, щоб зв'язати хімічний об'єкт із ферментативно активним центром, зв'язувальною кишенею, молекулою або молекулярним комплексом або їх частинами. Це досягається шляхом позиціонування, обертання або переміщення хімічного об'єкта у ферментативно активному центрі так, щоб він відповідав формі й електростатичній комплементарності ферментативно активного центру. Можна оптимізувати ковалентні взаємодії, нековалентні взаємодії типу водневих зв'язків, електростатичні, гідрофобні, ван-дер-ваальсові взаємодії й некомплементарні електростатичні взаємодії типу взаємного відштовхування заряд-заряд, диполь-диполь і заряд-диполь. З іншого боку, можна мінімізувати енергію деформації при зв'язуванні хімічного об'єкта з ферментативно активним центром.

Наступні пункти представляють конкретні втілення представленого тут винаходу.

1. Рекомбінантна диаміноксидаза (DAO) зі зниженою спорідненістю зв'язування глікозаміногліканів, причому така DAO містить щонайменше одну модифікацію амінокислоти в домені зв'язування глікозаміногліканів (GAG).

2. Рекомбінантна DAO за п. 1, яка додатково містить щонайменше одну модифікацію доступного для розчинника цистеїну в положенні амінокислоти 123 згідно нумерації SEQ ID No. 1, причому така модифікація цистеїну є заміною, делецією амінокислоти або кон'югацією з хімічним угрупованням.

3. Рекомбінантна DAO за п. 1 або 2, при цьому цистеїн у положенні 123 згідно нумерації SEQ ID No. 1 замінений на аланін.

4. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-3, при цьому GAG-зв'язувальний домен є доменом зв'язування гепарину/гепарансульфату.

5. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-4, при цьому щонайменше одна модифікація амінокислоти в GAG-зв'язувальному домені є заміною, делецією, вставкою амінокислоти або кон'югацією з хімічним угрупованням.

6. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-5, яка містить 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 замін амінокислот в GAG-зв'язувальному домені.

7. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-6, при цьому GAG-зв'язувальний домен включає амінокислоти в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID NO:1.

8. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-7, яка містить GAG-зв'язувальний домен з амінокислотною послідовністю X1FX2X3X4LPX5, де:

X1 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема A або S, більш конкретно S;

X2 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема K;

X3 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема A або T, більш конкретно T;

X4 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема K;

X5 позначає будь-яку амінокислоту, зокрема K або T, більш конкретно T.

9. Рекомбінантна DAO за п. 7 або 8, яка включає амінокислотну послідовність, обрану із групи, яка складається з SFKAKLPK (SEQ ID NO:33), AFKAKLPT (SEQ ID NO:34), AFKTKLPK (SEQ ID NO:35), SFKTKLPK (SEQ ID NO:36), AFKTKLPT (SEQ ID NO:37), SFKAKLPK (SEQ ID NO:38).

10. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-9, при цьому у такої рекомбінантної DAO підвищений час напівжиття в плазмі в порівнянні з DAO дикого типу, зокрема, час напівжиття підвищується щонайменше в 1,5 рази й зокрема щонайменше в 2 рази в порівнянні з DAO дикого типу.

11. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-10, при цьому у такої DAO щонайменше в 10 разів підвищується AUC у порівнянні з DAO дикого типу.

12. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-11, при цьому її інтерналізація в ендотеліальних клітинах знижується щонайменше на 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% і, зокрема, на 90% у порівнянні з DAO дикого типу.

13. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-12, при цьому спорідненість зв'язування GAG, зокрема спорідненість зв'язування гепарину/гепарансульфату, знижується щонайменше на 10%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80% і, зокрема, на 90% у порівнянні з DAO дикого типу.

14. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-13, яка включає амінокислотні послідовності згідно SEQ ID NO: 2-16.

15. Злитий поліпептид, який містить рекомбінантну DAO за кожним із пп. 1-14 і Fc-домен IgG людини або сироваткового альбуміну людини (HSA), причому злитий поліпептид зберігає функціональну активність рекомбінантної DAO.

16. Виділена послідовність нуклеотидів, яка кодує DAO за кожним із пп. 1-15, зокрема, яка включає послідовності згідно з SEQ ID NO: 17-32.

17. Рекомбінантний вектор, який містить послідовність нуклеотидів за п. 16, причому вектор є експресуючим вектором для бактерій, дріжджів, бакуловірусів, рослин або ссавців.

18. Експресуюча касета, яка містить послідовність нуклеотидів за п. 17, функціонально пов'язану з регуляторними елементами.

19. Рекомбінантні клітини хазяїна або лінія клітин хазяїна, які містять рекомбінантну DAO за кожним із пп. 1-15, причому клітини хазяїна обрані із групи, яка складається із клітин CHO, клітин Vero, клітин MDCK, клітин Pichia pastoris і клітин SF9.

20. Експресуючая система, яка включає вектор за п.17 або експресуючу касету за п. 18 і клітини хазяїна або лінію клітин хазяїна за п. 19.

21. Спосіб одержання рекомбінантної DAO за кожним із пп. 1-15, який передбачає стадії:

i. клонування послідовності нуклеотидів, яка кодує DAO за кожним із пп. 1-15, в експресуючий вектор,

ii. трансформування даним вектором клітин хазяїна,

iii. культивування трансформованих клітин хазяїна за умов, за яких експресується DAO,

iv. виділення DAO з культури клітин хазяїна, необов'язково шляхом руйнування клітин хазяїна, і необов'язково

v. очищення DAO.

22. Фармацевтична композиція, яка містить рекомбінантну DAO за кожним із пп. 1-15 і необов'язково один або декілька ексципієнтів.

23. Застосування рекомбінантної DAO за кожним із пп. 1-15 для одержання фармацевтичної композиції.

24. Рекомбінантна DAO за кожним із пп. 1-15 для застосування при лікуванні захворювання, пов'язаного з надлишком гістаміну, зокрема, для лікування хронічних алергійних захворювань, більш конкретно для лікування анафілаксії, анафілактичного шоку, хронічної кропивниці, гострої кропивниці, астми, сінної лихоманки, алергійного риніту, алергійного кон’юнктивіту, отруєння гістаміном, головному болю, атопічного дерматиту, запальних захворювань, мастоцитозу, синдрому активації гладких клітин (MCAS), прееклампсії, гіперемезису вагітних, передчасних пологів, пептичних виразок, кислотного рефлюкса, сверблячки й сепсису.

25. Застосування рекомбінантної DAO за кожним із пп. 1-15 для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання, пов'язаного з надлишком гістаміну, зокрема, для лікування хронічних алергійних захворювань, більш конкретно для лікування анафілаксії, анафілактичного шоку, хронічної кропивниці, гострої кропивниці, астми, сінної лихоманки, алергійного риніту, алергійного кон’юнктивіту, отруєння гістаміном, головного болю, атопічного дерматиту, запальних захворювань, мастоцитозу, синдрому активації гладких клітин (MCAS), прееклампсії, гіперемезису вагітних, передчасних пологів, пептичних виразок, кислотного рефлюкса, сверблячки й сепсису.

26. Специфічний до мішені ліганд, який специфічно зв'язується з GAG-зв’язувальним доменом DAO, зокрема, який зв'язується з однією або декількома амінокислотами в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID No. 1.

27. Специфічний до мішені ліганд, який специфічно інгібує зв'язування гепарину/гепарансульфату з GAG-зв’язувальним доменом DAO, зокрема, з однією або декількома амінокислотами в положеннях 568-575 згідно нумерації SEQ ID No. 1.

28. Специфічний до мішені ліганд за п. 26 або 27, при цьому даний ліганд обраний із групи, яка складається з нуклеїнових кислот, низькомолекулярних інгібіторів або антигензв’язувальних білків.

29. Специфічний до мішені ліганд за п. 28, при цьому даний ліганд є антигензв’язувальним білком, зокрема, обраним із групи, яка складається з:

- антитіл або фрагментів антитіл типу Fab, Fd, scFv, диатіл, триател, тетрамерів Fv, мінітіл, нанотіл, однодоменних антитіл типу V_H, V_{HH}, IgNAR або V-NAR;

- міміметиків антитіл типу аднектинів, афітіл, афілінів, афімерів, афітинів, альфатіл, аптамерів, антикалінів, авимерів, DARPins®, фіномерів, пептидів домена Кунітца, монотіл або NanoCLAMPS; або

- злитих білків, що містять один або декілька доменів імуноглобулінової складки, доменів антитіл або міміметиків антитіл.

30. Спосіб ідентифікації модулюючих сполук зв'язування гепарину з DAO, який включає стадії:

(a) побудова комп'ютерної моделі GAG-зв'язувального домена, обумовленої структурними координатами амінокислот з послідовності DAO згідно SEQ ID No. 1,

(b) відбір потенційних модулюючих сполук, методом, обраним із групи, яка складається з:

(i) складання таких сполук із молекулярних фрагментів,

(ii) вибору сполук із бази даних низькомолекулярних сполук і

(iii) розробки лігандів de novo з таких сполук;

(c) використання обчислювальних засобів для виконання операції за програмою узгодження між комп'ютерними моделями даної сполуки й GAG-зв'язувального домена для того, щоб забезпечити мінімізовану за енергією конфігурацію даної сполуки в гепарин-зв'язувальному домені; і

(d) оцінки результатів такої операції узгодження для кількісної оцінки зв'язування між даною сполукою і доменом зв'язування гепарину/гепарансульфату, тим самим визначаючи здатність даної сполуки до зв'язування з даним гепарин-зв'язувальним доменом.

Описані тут приклади служать для ілюстрації даного винаходу й не призначені для його обмеження. У даному винаході були описані різні втілення даного винаходу. В описані й представлені тут методи можна вносити різні модифікації й варіації, які не виходять за межі сутності й обсягу винаходу. Відповідно, слід мати на увазі, що приклади служать тільки для ілюстрації й не обмежують обсяг винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. DAO з модифікованим GAG-зв'язувальним доменом

Анотація. Здійснювали мутацію амінокислот в GAG-зв'язувальному (зв'язувальному гепарин/гепарансульфат) домені DAO. Після одержання мутацій у домені DAO, який зв'язує гепарин, проводили дослідження на тваринах, які мають дані мутації. У пацюків коротка α-фаза напівжиття майже повністю усувалася, а β-фаза підвищувалася до 6 годин. α-фаза напівжиття означає швидкість зниження концентрації в плазмі в процесі перерозподілу препарату із центрального в периферійний компартмент, а β-фаза напівжиття означає швидкість зниження вмісту в процесі виведення препарату внаслідок метаболізму або виділення. Площа під кривою (AUC) зростала більше ніж в 20 разів. Час напівжиття 6 годин у пацюків екстраполюється на 24-48 годин у людей, і цього повинно бути достатньо для лікування гострих і підгострих захворювань із надлишком гістаміну. Наприклад, епізоди анафілаксії або MCAS тривають від декількох годин до 1-2 днів, причому в 10-20% пацієнтів анафілаксія може бути двофазною, а це значить, що другий епізод може відбутися в межах 24 годин. Перевіряли кілька мутацій, і окремі подвійні мутанти в гепарин-зв'язувальному домені проявляли найбільш виражені поліпшення фармакокінетичних (PK) параметрів. Оскільки DAO є димером, а гепарин-зв'язувальний домен утворює кільцеву структуру, яка складається з обох мономерів, то 4 мутації розташовуються близько одна від одної. Проте, експресія, стабільність і активність в DAO дикого типу й мутантів DAO є ідентичними.

DAO з модифікованим цистеїном

При експресуванні DAO у клітинах CHO певний відсоток молекул DAO (від ~20% до 30%) утворював не тільки димери, але також тетрамери, гексамери й навіть октамери. Такі олігомери більш високого порядку можна розглядати як природні варіанти з невідомою функцією. Неясно, чи утворюються вони під час згортання й транспорту з ER у Гольджі й секреції в позаклітинне середовище або взагалі тільки в позаклітинному середовищі. Проте, ці тетрамери й більші олігомери ускладнюють експресію, очищення, вивчення, стандартизацію й вибір оптимального складу rhDAO. Тому піддавали мутації відносно доступний для розчинника цистеїн на поверхні DAO, і у цього мутанта виявлялися тільки димери DAO у супернатанті клітин CHO.

Конструкції DAO з 2 точковими мутаціями в зв'язувальному гепарин/гепарансульфат домені й однією мутацією в одному цистеїні є конкретними втіленнями.

У наступній таблиці представлена рекомбінантна DAO. Мутації треоніну і серину були більш бажаними ніж аланіну й гліцину для заміни лізину й аргініну на полярні амінокислоти. Це сприяє збереженню конформації без змін.

Таблиця 1

Мутації в GAG-зв'язувальному домені DAO із заміною аргініну й лізину на серин і треонін

		Амінокислота				
Варіант DAO		568	570	571	572	575
WT		аргінін	лізин	аргінін	лізин	лізин
Hepmut1	Arg_568_Ser	серин	лізин	аргінін	лізин	лізин
Hepmut2	Lys_575_Thr	аргінін	лізин	аргінін	лізин	треонін
Hepmut3		аргінін	лізин	треонін	лізин	лізин

Таблиця 1

Мутації в GAG-зв’язувальному домені DAO із заміною аргініну й лізину на серин і треонін

Hepmut4	Arg_568_Ser; Arg_571_Thr	серин	лізин	треонін	лізин	лізин
Hepmut5		аргінін	лізин	треонін	лізин	треонін
Hepmut7	Arg_568_Ser; Lys_575_Thr	серин	лізин	аргінін	лізин	треонін

При мутації Hepmut4 проявлялася найбільша втрата зв'язування з гепарином. Hepmut6 - потрійна мутація із заміною 570/571/572 на Gly/Gln/Thr, яка присутня в гризунів. Глутамін у послідовності гризунів також може зв'язувати негативно заряджений сульфат, а іноді може заміняти аргінін або лізин. Усі експерименти на тваринах дотепер проводилися на гризунах (мишах і пацюках).

Далі представлені дані з експериментів з гепарин-сефарозою з використанням KCl і NaCl для елюювання очищеної DAO дикого типу й варіантів Hepmut з гепарин-сефарози. Гепарин незворотно саджали на сефарозу й інкубували очищену DAO за низьких концентрацій солі з наступним лінійним градієнтом зростаючих концентрацій KCl або NaCl. Концентрації солі в піках білка DAO (при вимірюванні за поглинанням при 280 нм) використовували як мМ концентрації солі, при якій елююється DAO.

На Фіг. 2 представлені профілі елюції з гепарин-сефарози рекомбінантної DAO дикого типу (WT) людини й гепаринових мутантів. Варіанти Hepmut елююються раніше, ніж DAO_WT. Очищену DAO_WT і варіанти Hepmut наносили на колонку Hitrap Heparin HP (High Performance) на 1 мл, використовуючи буфер 50 мМ HEPES, pH 7,4 і швидкість потоку 0,2 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою лінійного градієнта від 0% до 70% 50 мМ HEPES з 1М NaCl, pH 7,4, тривалістю в 60 хвилин; rh = рекомбінантна, людська. Для елюювання в KCl очищені варіанти rhDAO наносили на колонку Hitrap Heparin HP на 1 мл, використовуючи 10 мМ калій-фосфатний буфер, pH 7,2 і швидкість потоку 0,2 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою лінійного градієнта від 0% до 100% 10 мМ калій-фосфатного буфера з 1М KCl, pH 7,2, тривалістю в 60 хвилин. Профілі елюції не приводяться, але далі представлені концентрації солі в піках при елюції.

У таблиці 2 і на Фіг. 3 представлені необроблені результати, а також нормалізовані на основі даних за білком DAO дикого типу. Розраховували середні значення й стандартні відхилення (SD) із двох експериментів із солями й представляли їх у вигляді гістограмм. Цифри над стовпчиками відповідають цифрам у таблиці. Для DAO_WT вони означають концентрацію солі при елюції. Для мутацій представлені різниці в концентрації солі від DAO_WT.

DAO_WT елюювалась із гепарин-сефарози з концентрацією солі 372 мМ NaCl або 310 мМ KCl. Hepmuts елюювались за значно менших концентрацій солі. Коефіцієнт кореляції R між профілями елюції в NaCl і KCl становить 97% при значенні p = 0,0056. Тому здалося виправданим об'єднати обоєидва профілі й розраховувати середнє значення й SD. Середні значення ± стандартні відхилення представлені висотою стовпчиків (середні значення) і планками похибок (± стандартне відхилення).

Таблиця 2

Елюювання DAO_WT і варіантів Hepmut з гепарин-сефарози за різних концентрацій NaCl або KCl

	Конц. KCl [мМ]	Конц. NaCl [мМ]	Зв'язування DAO_WT в KCl (%)	Зв'язування DAO_WT в NaCl (%)	Середнє (%)	SD (%)
DAO_WT	310	372	100%	100%	100%	0,0%
Hepmut1	172	186	56%	50%	53%	3,9%
Hepmut2	233	317	75%	85%	80%	7,3%
Hepmut4	138	175	44%	47%	46%	1,8%
Hepmut7	164	197	53%	53%	53%	0,1%

WT = дикий тип/дикого типу; конц. = концентрація; SD = стандартне відхилення

З Фіг. 3 видно, що варіанти Hepmut 1, 4 і 7 елююються з гепарин-сефарози за менших на 50% концентрацій солі в порівнянні з DAO_WT. Дані взяті з Таблиці 2.

У Таблиці 3 представлені Δ концентрації солі в мутантів у порівнянні з DAO_WT для NaCl і KCl. Наприклад, 200 мМ означає, що для елюювання мутанта з гепарин-сефарози потрібно на 200 мМ менше NaCl у порівнянні з DAO_WT.

Таблиця 3

Варіанти Hepmut елюються з гепарин-сефарози за значно менших концентрацій NaCl або KCl у порівнянні з білком DAO дикого типу

	Δ мМ KCl у порівнянні з DAO	Δ мМ NaCl у порівнянні з DAO
DAO_WT	0	0
Hepmut1	138	186
Hepmut2	78	55
Hepmut4	172	197
Hepmut7	147	175

Виходячи із цих даних, Hepmut4 може бути самим слабким мутантом за зв'язуванням гепарину, але відмінності від Hepmut1 і Hepmut7 є незначними. Мутація одного залишку лізину в Hepmut2 знижує спорідненість до гепарин-сефарози.

У сироватці й плазмі утримується від 145 до 150 мМ Na^+ і K^+ разом і 100 мМ іонів Cl^-. Варіанти Hepmut1, 4 і 7 елюються з гепарин-сефарози за близьких до фізіологічних концентрацій іонів у сироватці, тому ці мутанти повинні мати мінімальну активність in vivo, а те, що це саме так, показано нижче in vitro на клітинах і in vivo на пацюках і мишах.

Ці дані чітко показують, що DAO зв'язує гепарин через домен зв'язування гепарину/гепарансульфату. Щоб подати ці результати в більш широкому контексті: мутація 1-2 залишків аргініну/лізину серед 48 амінокислот лізину й 88 аргініну в послідовності DAO (причому більша частина з них виходять на поверхню) майже усуває зв'язування гепарину, хоча в Hepmut4 із двома мутаціями аргініну мутовано тільки 2/88 = 2,3 % залишків аргініну.

Кліренс DAO_WT у мишей і пацюків є значно швидшим, ніж у варіантів Hepmut. Ймовірно в зниженні значень площі під кривою (AUC) задіяний домен зв'язування гепарину. Мутанти за зв'язуванням гепарину елюються з гепарин-сефарози за менших концентрацій солі, що означає зниження зв'язування гепарину або гепарансульфату.

У наступній серії експериментів було виявлено, що DAO не тільки зв'язується з ендотеліальними клітинами, але й насправді інтерналізується в них і проявляє везикулярне фарбування усередині клітин. А варіанти Hepmut зовсім не інтерналізуються в ендотеліальних клітинах. Ендотеліальні клітини першими (за винятком клітин крові) зазнають впливу DAO після внутрішньовенного введення. Вони перебувають у прямому контакті із кров'ю. Вони також зазнають впливу DAO після підшкірного введення, тому що DAO через лімфатичну систему буде попадати в компартмент крові.

Імунофлуоресцентна мікроскопія клітин SK-Hep1, ендотеліальних клітин типу клітин безсмертної лінії від пацієнта з раком печінки, показала, що після інкубації з DAO_WT і варіантами Hepmut інгібується інтерналізація варіантів Hepmut. Клітини SK-Hep1 інкубували 60 хв. із 20 мкг/мл очищеної рекомбінантної DAO людини й варіантів Hepmut (негативний контроль - без додавання rhDAO) при 37°C і двічі промивали 150 мМ гліциновим буфером з 150 мМ хлориду натрію, pH 3,0 і один раз PBS, щоб видалити мембранозв'язану DAO. Після фіксації й пермеабілізації клітини інкубували з розведеним 1:500 кролячим антитілом проти ABP1 (ABP1 = амілорид-зв'язувальний білок 1, альтернативна назва DAO) (Sigma Aldrich). Як вторинне антитіло використовували розведення 1:500 ослиного антитіла з Alexa Fluor 488 проти IgG (H+L) кролика (Jackson Research, 711-545-152). Для контрастного фарбування ядер використовували DAPI. Клітини аналізували методом флуоресцентної мікроскопії на інвертованому мікроскопі DMI-6000B, обладнаному імерсійним об'єктивом HCX PL APO 63x/1.30 із гліцерином і набором фільтрів A4 (для DAPI) і L5 (для Alexa Fluor 488) (Leica Microsystems). Аналогічні результати були отримані на клітинах HUVEC = ендотеліальних клітинах пупочної вени людини, прототипі ендотеліальних клітин (ЕК), які використовувались для дослідження ЕК.

Варіанти Hepmut4 і Hepmut7 проявляли сильне зниження захоплення в клітинах SK-Hep1, тоді як Hepmut1 давав деяке фарбування, подібне до везикулярного фарбування DAO_WT. Ці результати свідчать не лише про те, що варіанти Hepmut DAO блокують захоплення в ЕК, але вперше також і про те, що DAO інтерналізується клітинами. Було показано, що DAO зв'язується з поверхнею ЕК і локалізується усередині клітин, але інкубація клітин з DAO і свідчення того, що DAO_WT інтерналізується, передбачають існування рецептора DAO. Було встановлено, що DAO зв'язується з гепарансульфатними глікозаміногліканами, які присутні на ЕК (в організмі людини гепарин присутній тільки в гладких клітинах), а варіанти Hepmut більше не здатні ефективно зв'язуватися й тому не інтерналізуються. Це також підтверджується описаними тут даними на пацюках і мишах in vivo.

Дані щодо імунофлуоресценції, наведені вище, також підтверджуються даними вестерн-блотинга. По сигналах вестерн-блотинга Hepmut4 і Hepmut7 відрізняються більше ніж в 6 разів від DAO_WT і Hepmut1. Ці дані узгоджуються з даними щодо імунофлуоресценції. Hepmut4 і Hepmut7 не інтерналізуються клітинами SK-Hep1.

На Фіг. 4 представлений вестерн-блот лізатів клітин SK-Hep1 після інкубації з DAO_WT і варіантами Hepmut. А. Доріжка 1: негативний контроль, 2: rhDAO_WT, 3: rhDAO-Hepmut1, 4: rhDAO-Hepmut4, 5: rhDAO-Hepmut7. Клітини SK-Hep1 інкубували 60 хв. із 20 мкг/мл відповідних очищених варіантів DAO (негативний контроль - без додавання rhDAO) при 37°C і двічі промивали 150 мМ гліциновим буфером з 150 мМ хлориду натрію, pH 3,0 і один раз PBS, щоб видалити мембранозв'язану DAO. Потім клітини

дізували в буфері RIPA і обробляли ультразвуком. Дізати клітин наносили на гель для SDS-PAGE з наступним блотингом на PVDF-мембрану. Після цього мембрану інкубували з розведеною 1:1000 фракцією IgG із сироватки кроликів, імунізованих очищеною rhDAO. Потім проводили інкубацію з розведеним 1:5000 mABAC-15 до β-актину (Invitrogen). Як вторинні антитіла використовували розведені 1:5000 козяче антитіло проти IgG (H+L) кролика IRDye®800CW800CW і козяче антитіло проти IgG (H+L) миші IRDye®680RD (Li-Cor). Мембрану сканували при 700 і 800 нм за допомогою системи інфрачервоної візуалізації Odyssey (Li-Cor). B. Визначали інтенсивності смуг відносно очищеної rhDAO_WT (не показано) і використовували їх для розрахунків кількості інтерналізованної rhDAO.

Зв'язування DAO_WT і варіанта Hepmut4 із клітинами SK-Hep1 при аналізі in vitro знижується приблизно в 5 разів. DAO мітили флуоресцентним барвником Alexa488 за глікозаміногліканами і інкубували із клітинами SK-Hep1. Цей аналіз проводився в мікротитрувальних планшетах. Після відмивання й лізису клітин вимірювали флуоресцентний сигнал.

На Фіг. 5 варіант Hepmut4 проявляє зниження зв'язування із клітинами SK-Hep1 у порівнянні з DAO_WT.

Клітини SK-Hep1 культивували в 96-коміркову планшеті й інкубували з 0-8 мкг/мл мічених Alexa488 rhDAO_WT і rhDAO Hepmut4 протягом 60 хвилин при 37°C. Клітини двічі промивали 150 мМ гліциновим буфером з 150 мМ хлориду натрію, pH 3,0 і один раз PBS, щоб видалити мембранозв'язану DAO. Після лізису клітин за допомогою буфера RIPA визначали інтенсивність флуоресценції на зчитувальному пристрої Tecan. Представлені середні значення із трьох повторностей зі стандартними похибками середнього (SEM).

Також перевіряли зв'язування DAO_WT і Hepmut4 з високо- і низькомолекулярним (HMWH, LMWH) гепарином методом ізотермічної титраційної калориметрії (ITC) на сучасному приладі для визначення спорідненості зв'язування без мітки.

На Фіг. 6 представлені дані ITC для DAO_WT і Hepmut4.

Проводили ізотермічну титраційну калориметрію (Microcal PEAQ-ITC, Malvern) при 12,5 мкМ очищеної rhDAO_WT і 12,0 мкМ очищеної rhDAO-Hepmut4 із введенням 25 × 1 мкл 160 мкМ високомолекулярного (HMWH, Gilvasan, середня молекулярна маса = 15 кДа) і низькомолекулярного гепарину (LMWH, Lovenox, середня молекулярна маса = 4,5 кДа). Буфером був 50 мМ HEPES з 150 мМ KCl, pH 7,3. Зв'язування спостерігалося тільки для rhDAO_WT і HMWH зі значенням K_D в 423 нМ.

Обидва компонента, білок DAO і дві молекули гепарину, не були змінені й не іммобілізовані. Це дозволило визначити дійсну спорідненість зв'язування. Гепарин-сефароза є полівалентним матриксом, у якому молекули ковзають від однієї молекули гепарину до іншої. DAO_WT зв'язувалася з HMWH зі значенням K_D 423 нМ, тоді як Hepmut4 не зв'язувався з HMWH. А DAO_WT не зв'язувалася з LMWH.

Внутрішньовенне введення DAO_WT і Hepmut4 мишам C57BL6

Білки DAO_WT і Hepmut4 уводили по 1 мг/кг у хвостову вену мишей C57BL6 з масою тіла близько 20 г. Концентрації білка й ферментативні активності у двох очищених варіантів DAO були співрозмірними. Очищення білків проводили, як описано раніше (Gludovacz, 2016). Представлена лінійна й логарифмічна шкала по осі Y.

На Фіг. 7 представлена лінійна (a) і логарифмічна (b) шкала Y. Після внутрішньовенного введення варіантів DAO по 1 мг/кг в Hepmut4 підвищувалася AUC (площа під кривою) більше ніж в 19 разів у порівнянні з білком DAO дикого типу. Представлені середні значення (n = 3-4 миші на 1 точку) ± стандартні відхилення. Концентрації DAO вимірювали за допомогою розробленого нами ELISA для DAO людини, яка не розпізнає DAO миші або пацюка (Boehm, 2017). Дані про час напівжиття й AUC наведені в наступній таблиці.

Таблиця 4

Після внутрішньовенного введення AUC у мишей з Hepmut4 підвищується в 19 разів у порівнянні з мишами, які одержували DAO_WT

	Час напівжиття у хв*	AUC у мкг·мин/мл§
DAO_WT	76,1	76
Hepmut4	192,1	1468
Співвідношення Hepmut4/DAO_WT	2,5	19,4

* За даними від 60 до 1680 хвилин; § AUC = площа під кривою за даними від 10 до 1680 хвилин.

Час напівжиття розраховували за даними від 60 до 1680 хвилин, щоб виключити α-фазу швидкого розподілу в DAO_WT, яка становить близько 10 хвилин. У варіанта Hepmut4 ця фаза дуже швидкого видалення DAO із кровеносної системи більш-менш відсутня. Є дуже гарне співпадіння із кривою по функції моноекспоненціального згасання від 60 до 1680 хвилин.

Внутрішньоочеревинне введення DAO_WT і Hepmut4 мишам C57BL6

Білки DAO_WT і Hepmut4 уводили внутрішньоочеревинно по 1 мг/кг мишам з масою тіла в 21 г. Як видно з Фіг. 8, після внутрішньоочеревинного введення AUC (площа під кривою) в Hepmut4 підвищувалася більше ніж в 16 разів у порівнянні з білком DAO_WT. Кожна точка представляє середнє значення від 3 мишей, так що всього використовували 15 мишей з DAO_WT і 15 мишей з Hepmut4. Представлені середні значення зі стандартними відхиленнями. Концентрації DAO вимірювали описаним раніше ELISA для DAO людини (Boehm, 2017). Дані щодо AUC наведені в наступній таблиці. Дані про час напівжиття не включали, тому що потрібно було б припустити, що абсорбція DAO_WT і Hepmut4 із внутрішньоочеревинного простору однакова, а це може бути не так.

Таблиця 5

AUC підвищується в 16 разів у мишей з Hepmut4 у порівнянні з мишами, які одержували DAO_WT

	AUC у мкг·хв./мл[§]
DAO_WT	41,2
Hepmut4	666,3
Співвідношення Hepmut4/DAO_WT	16,2

[§] AUC = площа під кривою за даними від 0 до 1440 хвилин

Внутрішньовенне введення DAO_WT і Hepmut1, 4 і 7 пацюкам

На Фіг. 9 представлені середні виміряні значення ± стандартне відхилення (SD) при використанні 1 мг/кг DAO дикого типу й різних варіантів Hepmut. Повільний кліренс у мутантів гепарин-зв'язувального домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. DAO_WT: n = 9; Hepmut1: n = 4; Hepmut4: n = 5; Hepmut7: n = 4; лінійна шкала по осі Y. Представлені середні значення ± SD.

На Фіг. 10 проявляється повільний кліренс у мутантів гепарин-зв'язувального домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. DAO_WT: n = 9; Hepmut1: n = 4; Hepmut4: n = 5; Hepmut7: n = 4; логарифмічна шкала по осі Y. Представлені середні значення ± SD.

DAO_WT і Hepmut7 проявляють швидку α-фазу напівжиття, тому для одержання кривої оптимальної відповідності використовували два рівняння. Проте, α-фаза в Hepmut7 є значно більшою, ніж в DAO_WT. Періоди напівжиття представлені нижче. Для Hepmut1 і Hepmut4 оптимальна відповідність дає моноекспоненціальне згасання з найбільшими скорегованими значеннями R^2 і найменшими значеннями p. Це також видно на фігурі з вихідними даними.

На Фіг. 11 представлені криві з використанням різних похідних експонентних рівнянь. Ці криві використовувалися для розрахунків AUC і періодів напівжиття, представлених нижче.

Фіг. 11. Повільний кліренс у мутантів гепарин-зв'язувального домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. DAO_WT: n = 9; Hepmut1: n = 4; Hepmut4: n = 5; Hepmut7: n = 4; логарифмічна шкала по осі Y. Ці криві були побудовані за експонентнисм рівняннясм оптимальної відповідності.

На Фіг. 12, 13 і 14 представлені перші 90 хвилин, щоб побачити швидкий кліренс у білка DAO дикого типу.

На Фіг. 12 представлений повільний кліренс у мутантів гепарин-зв'язувального домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. DAO_WT: n = 9; Hepmut1: n = 4; Hepmut4: n = 5; Hepmut7: n = 4; логарифмічна шкала по осі Y. Представлені тільки перші 90 хвилин.

Далі представлені версії цих фігур з лінійними осями Y.

На Фіг. 13 представлений повільний кліренс у мутантів гепарин-зв'язувального домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. DAO_WT: n = 9; Hepmut1: n = 4; Hepmut4: n = 5; Hepmut7: n = 4. Криві були побудовані за експонентними рівняннями оптимальної відповідності; лінійна шкала по осі Y.

На Фіг. 14 представлений повільний кліренс у мутантів гепарин-зв'язувального домена в порівнянні з білком DAO дикого типу при введенні по 1 мг/кг. DAO_WT: n = 9; Hepmut1: n = 4; Hepmut4: n = 5; Hepmut7: n = 4. Представлені тільки перші 90 хвилин; лінійна шкала по осі Y.

Через швидку α-фазу напіввиведення в пацюків з DAO_WT значення AUC розраховували від 0, а також від 5 хвилин до 240 і 1440 хвилин. Точки даних у межах 10 хвилин можуть бути досить варіабельними. Дані наведені в наступних таблицях.

Таблиця 6

AUC підвищується в пацюків з мутантами за зв'язуванням гепарину в порівнянні з пацюками, які одержували DAO_WT

	DAO дикого типу (n=9)	Hepmut1 (n=4)	Hepmut4 (n=5)	Hepmut7 (n=4)	

AUC_0-1440	270	1554	3829	2165	мкг/мл/хв.
AUC_0-240	238	797	1550	1010	мкг/мл/хв.
AUC_5-1440	116	1531	3788	2113	мкг/мл/хв.
AUC_5-240	84	774	1509	958	мкг/мл/хв.

Для варіантів Hepmut не має особливого значення - від 0 до 1440 або від 5 до 1440 хвилин, але в білка DAO дикого типу при початку відліку з 5 хвилин значно знижується AUC. Розрахункові концентрації DAO за експонентними рівняннями оптимальної відповідності перевищують теоретичні концентрації DAO, тому вони неможливі. А при використанні вікна часу від 0 до 1440 хвилин чітко відзначається сильне підвищення AUC.

У цій серії експериментів варіант Hepmut4 теж проявляв найсильніший ефект. Це також видно за даними про період напіввиведення.

Таблиця 7

AUC підвищується від 3 до 33 разів у пацюків з мутаціями із зв'язування гепарину в порівнянні з пацюками, які одержували DAO_WT, причому Hepmut4 проявляє найбільше підвищення

	DAO дикого типу (n=9)	Hepmut1 (n=4)	Hepmut4 (n=5)	Hepmut7 (n=4)
AUC_0-1440	1,0	5,8	14,2	8,0
AUC_0-240	1,0	3,4	6,5	4,2
AUC_5-1440	1,0	13,2	32,6	18,2
AUC_5-240	1,0	9,2	17,9	11,4

Таблиця 8

Усунення дуже швидкої α-фази в DAO дикого типу й зростання β-фази в мутантів із зв'язування гепарину

	Альфа-фаза, t½ у хвилинах	Бета-фаза, t½ у хвилинах
DAO_WT	1,9	162
Hepmut1	н/з	214
Hepmut4	н/з	343
Hepmut7	42	297

Н/з = не застосовувалось

Отже, мутації в ймовірному гепарин-зв'язувальному домені DAO сильно підвищують AUC у пацюків після внутрішньовенного введення по 1 мг/кг маси тіла. Найкращі показники дає подвійний мутант Hepmut4 з видаленням 2 аргінінів. Це добре узгоджується із прогнозами й даними із елюювання з гепарин-сефарози.

Приклад 2. Fc-DAO з модифікованим GAG-зв'язувальним доменом

Також перевіряли злиті варіанти Fc-DAO з мутаціями із зв'язування гепарину, причому PK-параметри ще більше поліпшувалися з β-фазою напівжиття в 9 годин і зростанням AUC. Видаляли амінокислоти, які брати участь у високоафінній взаємодії з рецептором Fc-гама, а амінокислоти, які брати участь у взаємодії з FcRN, не змінювали.

Внутрішньовенне введення Fc-DAO_WT і Fc-Hepmut4 пацюкам

Нижче наведені результати для 6 і 4 пацюків після внутрішньовенного введення 1 мг/кг Fc-DAO дикого типу й білка Fc-Hepmut4 по лінійній і логарифмічній шкалі. При використанні Fc-DAO дикого типу проводили вимірювання тільки протягом 4 годин. Проте, можна використовувати похідні експонентні функції для екстраполяції до 1680 хвилин, як при вимірюванні з варіантом Fc-Hepmut4 (див. нижче). Як і білок DAO дикого типу, злитий білок Fc-DAO проявляє дуже швидку α-фазу розподілу. Більша частина злитого варіанта віддаляється із плазми в межах 20 хвилин. Після цього час напівжиття становить близько 120 хвилин при розрахунках за значеннями в точках 30, 120 і 240 хвилин.

Fc-Hepmut4 набагато більш стабільний у плазмі. Механізм кліренсу DAO явно домінує над Fc-Фрагментом. Час напівжиття IgG людини в пацюків становить кілька днів, причому він в основному визначається зв'язуванням Fc-Фрагмента з рецептором FcRN.

На Фіг. 15 представлений швидкий кліренс Fc-DAO дикого типу в порівнянні з Fc-Hepmut4 при введенні по 1 мг/кг 6 або 4 пацюкам, відповідно. Представлені середні значення зі стандартними відхиленнями; лінійна шкала по осі Y.

На Фіг. 16 представлений швидкий кліренс Fc-DAO дикого типу в порівнянні з Fc-Hepmut4 при введенні по 1 мг/кг 6 або 4 пацюкам, відповідно. Представлені середні значення зі стандартними відхиленнями; логарифмічна шкала по осі Y.

Обидва набори даних оптимально відповідають функції моноекспоненціального згасання зі значеннями p менше 0,001 і скорегованими значеннями R^2 > 97%. Для білка Fc-DAO дикого типу час напівжиття при розрахунках після 30 хвилин становив 120 хвилин за даними із точок 30, 120 і 240 хвилин. Апроксимація по двухфакторнії експонентнії кривій згасання не сходилася. Для екстраполяції даних по Fc-DAO на 24 години використовували рівняння оптимальної відповідності. Криві представлені нижче.

На Фіг. 17 Fc-DAO-Hepmut4 проявляє сильне підвищення AUC після внутрішньовенного введення при 1 мг/кг; логарифмічна шкала по осі Y.

На Фіг. 18 Fc-DAO-Hepmut4 проявляє сильне підвищення AUC після внутрішньовенного введення при 1 мг/кг; лінійна шкала по осі Y.

Площі під кривими розраховували від 0 і 5 хвилин до 240 або 1440 хвилин після внутрішньовенного введення. Апроксимація кривих у перші хвилини давала дуже високі значення при 0 хвилин за даними Fc-DAO, тому також розраховували AUC, починаючи з 5 хвилин.

Таблиця 9

AUC сильно підвищується в пацюків з Fc-Hepmut4 у порівнянні з пацюками, які одержували Fc-DAO_WT

	Fc-DAO дикого типу (n=6)	Fc-Hepmut4 (n=4)	
AUC_0-1440	157	2751	мкг/мл/хв.
AUC_0-240	142	1057	мкг/мл/хв.
AUC_5-1440	69	2723	мкг/мл/хв.
AUC_5-240	54	1028	мкг/мл/хв.

У наступних таблицях представлені співвідношення AUC, за якими іде таблиця з розрахунковими періодами напіввиведення.

Таблиця 10

AUC в Fc-Hepmut4 в 7-40 разів більше, ніж в Fc-DAO_WT

	Fc-DAO дикого типу (n=6)	Fc-Hepmut4 (n=4)
AUC_0-1440	1,0	17,6
AUC_0-240	1,0	7,4
AUC_5-1440	1,0	39,5
AUC_5-240	1,0	19,0

Таблиця 11

Швидка α-фаза Fc-DAO_WT усувається в пацюків з Fc-Hepmut4

	Альфа-фаза, t½ у хвилинах	Фаза-бета-фаза, t½ у хвилинах*
Fc_DAO_WT	1,7	120
Fc_Hepmut4	н/п	268

* Починаючи з 30 хвилин після внутрішньовенного введення

Варіанти Fc-Hepmut4 більш стабільні в плазмі, ніж Fc-DAO. Це узгоджується з даними на мишах і пацюках при використанні незлитих варіантів DAO. Проте, час напівжиття Fc-Hepmut4 усе ще досить короткий в порівнянні з антитілами IgG. Кліренс DAO все-таки явно переважає над більш повільним механізмом кліренсу Fc.

Приклад 3. DAO з модифікованим GAG-зв'язувальним доменом і модифікованим cys123

Цистеїни 123 і 633 не беруть участь в утворенні дисульфідних зв'язків у димера DAO.

Відносна доступна площа поверхні або відносна доступність для розчинника (RSA) у білкового залишку є мірою впливу розчинника на залишок. Вона може бути розрахована за формулою: RSA=ASA/maxASA, де ASA - доступна для розчинника площа поверхні, а maxASA - максимально можлива доступна для розчинника площа поверхні в цього залишку. І ASA, і maxASA звичайно вимірюються в $Å^2$.

RSA Cys123

Cys123 = доступно 93,84 $Å^2$ з 148 $Å^2$ = 63,4% (мономер B)

Cys123 = доступно 90,72 $Å^2$ з 148 $Å^2$ = 61,3% (мономер A) Середнє = 62.4%

RSA Cys633

Cys633 = доступно 34,62 $Å^2$ з 148 $Å^2$ = 23,4% (мономер B)

Cys633 = доступно 33,49 $Å^2$ з 148 $Å^2$ = 22,6% (мономер A) Середнє = 23%

Cys123 перебуває на поверхні, і це є незвичайним. Амінокислота цистеїн є самою рідкісною й “найменш і найбільш” консервативною амінокислотою в білках (Marino SM and Gladyshev VN, J. Mol. Biol. 2010 Dec 17, 404(5):902-16), ймовірно, тому, що вона доступна для окиснення. DAO виробляє перекис водню, який може викликати саме це окиснення cys123, отже, вона може утворювати дисульфідний зв'язок, який може серйозно порушити функцію. Вона є дуже консервативною у ферментів як каталітична амінокислота й бере участь в утворенні дисульфідного зв'язку, як це має місце й в DAO. Cys633 перебуває глибше усередині структури, він менш доступний і може не відіграти ролі в утворенні агрегатів. Але він може відігравати роль при високих концентраціях DAO.

Оскільки димер DAO містить дві доступні амінокислоти Cys123, то один димер може утворювати дисульфідний місток з іншим димером, при цьому утворюється тетрамер, але він також може взаємодіяти й із двома димерами, утворюючи гексамери тощо. Молекулярна маса DAO без сигналу секреції тільки на основі амінокислот (732) повинна становити 166 872 Так для димера. Тетрамер повинен становити 333 744 Да, гексамер - 500 617 Да й октамер - 667 489 Да, але глікани збільшують це значення, імовірно, на 25% (Elmore, 2002). Висота мономера або димера DAO становить близько 65 Å, але вона зростає до 130 Å у тетрамера, 195 Å і 260 Å у гексамера й октамера, відповідно. У нас немає даних про структуру мультимерних стопок DAO. Агрегати можуть бути жорсткими або гнучкими. Такі агрегати є виразно більш імуногенними, тому що між двома димерами можуть утворюватися неоепітопи й повторюватися 2 або 3 рази з потенційними і ймовірно негативними наслідками для ефективності й безпеки (див. нижче).

Таблиця 12

Молекулярна маса від мономера до октамера DAO з урахуванням 25% маси глікана

	732 амінокислоти (а.к.)	732 а.к. плюс 25% гліканів	Висота DAO у нм	Довжина DAO у нм
Мономер	83436	104295	6,5	10,0
Димер	166872	208590	6,5	10,0
Тетрамер	333744	417180	13,0	10,0
Гексамер	500616	625770	19,5	10,0
Октамер	667488	834360	26,0	10,0

Були описані агрегати DAO більш високого порядку. Paolucci et al. (Biochimie 1971, 53(6):735-49) повідомляли, що молекулярна маса DAO із плаценти людини складається з 1-4 множників 125 кДа ± 5, іншими словами, 125, 250, 375 і 500 кПа. Tufvesson (Scand J Clin Lab Invest. 1978 Sep, 38(5):463-72) повідомляли про молекулярну масу DAO в 245 і 485 кДа після очищення з амніотичної рідини людини, що відповідає димерам і тетрамерам. Wilfingseder et al. (Inflamm. Res. 2002 Apr, 51 Suppl 1:S89-90) показали “утворення комплексів” DAO із плаценти людини методом вестерн-блотинга.

Клітини ExpiCHO трансфікували різними плазмідами, які експресують DAO для короткострокової експресії. Після 7-денного культивування проводили вестерн-блотинг прямо на супернатантах. Результати представлені на Фіг. 19.

На Фіг. 19 доріжка 1: HiMark Standard; доріжка 2: негативний контроль (порожня плазміда); доріжка 3: rhDAO_WT; доріжка 4: rhDAOΔ123; доріжка 5: rhFc-DAO; доріжка 6: rhFc-DAOΔ123; доріжка 7: rhDAO-Hepmut4; доріжка 8: rhDAO-Hepmut4Δ123; доріжка 9: rhFc-DAO-Hepmut4; доріжка 10: rhFc-DAO-Hepmut4Δ123. rhfc = рекомбінантний злитий з DAO білок Fc людини; наносили по 15 мкл супернатанта кожної культури. Проводили SDS-PAGE за невідновлювальних умов. Антитіло: кроляча сироватка MUV #408, 1:5000.

Мутація Cys123 на Ala123 повністю запобігала тетрамеризації й утворенню агрегатів більш високого порядку в рекомбінантній DAO дикого типу людини й варіантах Hepmut4. У злитих конструкцій rhFc-DAO такого ефекту немає. Це значить, що утворення агрегатів у цих злитих з Fc варіантах спричиняється не Cys123, а більш імовірно Fc-фрагментом, який також містить цистеїни.

За невідновлювальних умов у присутності меркаптоетанолу дисульфідні зв'язки відкриваються й тетрамери або агрегати більш високого порядку не спостерігаються ні в DAO дикого типу, ні в Hepmuts, ні у злитих варіантів. Молекулярна маса перебуває між 71 і 117 кДа й, виходячи з одних лише амінокислот, повинна становити 83 436 Да. Ці дані чітко доводять, що мутація cys123 на ala123 повністю запобігає тетрамеризації й утворенню n-мірних варіантів DAO більш високого порядку. Cys633 у цьому не бере участі.

Для приблизного визначення відсотка більш високих n-мірних варіантів визначали інтенсивність сигналу в кожній доріжці за допомогою програми ImageJ. Для порівняння WT і відповідних доріжок мутантів cys123 вибирали смужки рівного розміру (як зазначено) і одержували профіль сигналу. Розраховували площу під кривою (AUC) для кожної доріжки.

Таблиця 13

Кількісна оцінка впливу мутації ala123 на утворення агрегатів за двома повторностями

	1-а повторність		2-а повторність	
	Сигнал	Відсоток	Сигнал	Відсоток
rhDAO_WT	77693	100%	68048	100%
rhDAO_Ala123	66523	86%	57007	84%
rhDAO_Hepmut4	76456	100%	67066	100%
rhDAO_Hepmut4_Ala123	56045	73%	55377	83%
rhDAO_WT без Ala123	11170	14%	11041	16%
rhDAO_Hepmut4_ без Ala123	20411	27%	11689	17%
Середнє значення	19%			
SD	5,5%			
rhFc-DAO	70709	100%	64270	100%
rhFc-DAO_Ala123	61878	88%	69892	109%
rhFc-DAO-Hepmut4	56134	100%	66383	100%
rhFc-DAO-Hepmut4_Ala123	57673	103%	82826	125%
rhFc-DAO_WT без Ala123	8831	12%	-5622	-9%
rhFc-DAO-Hepmut4 без Ala123	-1538	-3%	-16443	-25%
Середнє значення	-6%			
SD	15,4%			

Середня різниця (±SD) між Cys123 і мутацією Ala123 становить у середньому 19% (±5,5%) для WT і мутанта Hepmut4 при об'єднанні даних з 1-ї й 2-ї повторності. Для варіантів Fc-DAO середня різниця (±SD) становить -6% (15,4%), іншими словами, мутація cys123 на ala123 не дає відмінностей.

Таким чином, мутація ala123 дає значну перевагу для виробництва й контролю якості в цілому, але також і для зниження імуногенності, тому ця мутація також має велике клінічне значення. Добре відомо, що агрегати є більш імуногенними, тому при використанні цієї мутації імуногенність rhDAO буде знижуватися.

Супернатанти тестували на активність DAO стандартним методом аналізу активності DAO, як описано в Bartko (Alcohol 2016 Aug, 54:51-9) або Gludovacz, 2016. Було встановлено, що мутація cys123 на ala123 не впливає на активність DAO. На Фіг. 20 представлена активність DAO. DAO_WT, Hepmut4 або Fc-варіанти приймали за 100% порівнювали з мутантами cys123 на ala123. Показано, що немає істотної різниці в активності DAO між DAO_WT і мутаціями cys123.

Приклад 4. Одержання мутантів за глікозилюванням Asn168

Спрямований мутагенез Asn168

Для заміни аспарагіну в сайті N-глікозилювання Asn168 (AAT) на глутамін (CAG) піддавали мутації відповідний кодон в плазміді, яка експресує DAO (Gludovacz E. et al., 2016, J. Biotechnol., 227, 120-130) методом сайт-спрямованого мутагенезу. Для цього проводили ПЛР за допомогою наступних 5-фосфорильованих праймерів: Asn168, CAGaccacaggcttctcattc (прямий, SEQ ID NO:104) та gaggaagaactgatgcag (зворотній, SEQ ID NO:105). Використовували полімеразу Phusion (Thermo Fisher Scientific): температура відпалювання: 56,3°C; час елонгації: 30 циклів по 4 хв. Проводили лігування (ДНК-лігаза T4, New England Biolabs) і ампліфікацію отриманих плазмід. Правильність послідовностей перевіряли секвенуванням ДНК (Eurofins MWG Operon). Усі методи клонування проводилися згідно Green M.R. and Sambrook J. (2012) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th Ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; і відповідно до інструкцій виробника.

Внутрішньовенне введення rhDAO конкуруючих білків і мутантів із глікозилювання пацюкам і мишам

Протоколи експериментів щодо обробки пацюків і мишей були схвалені місцевим Комітетом із захисту тварин і Федеральним міністерством науки, досліджень і економіки (GZ 66.009/0152-WF/V/3b/2014) і проводилися в повній відповідності до директив ARRIVE (Kilkenny C. et al., Br. J. Pharmacol. (2010) 160, 1577-1579). Для імплантації порту судинного доступу в яремну вену (порт доступу до судин гризунів зі знімним силастиковим катетером, Hugo-Sachs Elektronic-Harvard Apparatus) пацюків анестезували шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції кетаміну (100 мг/кг) і ксилазину (5 мг/кг). Після інтубації анестезію підтримували за допомогою безперервної вентиляції з контрольованим об'ємом (суміш O_2-повітря + 1,5% ізофлурану). У місці операції видаляли шерсть, а потім дезінфікували розчином йоду (Betaisodona, Mundipharma). Для знеболювання вводили підшкірно метамізол (100 мг/кг). На спині тварин робили розріз шкіри приблизно в 1 см для підшкірного введення балона порту судинного доступу. Порт промивали фізрозчином, а потім фіксували балон швами між лопатками. Робили другий розріз шкіри на місці лівої яремної вени для катетеризації яремної вени. На розкритій лівій яремній вені робили невеликий надріз, вставляли катетер і фіксували шовковими нитками (7-0). Ушивали підшкірну тканину й шкіру простими вузловими швами (4-0). Операція проводилася за асептичних умов. Середня тривалість операції становила приблизно 2 години. Післяопераційну аналгезію забезпечували за допомогою питної води ad libitum з піритрамідом і глюкозою (30 мг піритраміду й 10 мл 10% глюкози в 250 мл питної води). Для запобігання згортання крові під час експериментів порт судинного доступу заповнювали розчином, який містив 10 мкг/мл аргатробану (Argatra 100 мг/мл; Mitsubishi Pharma), 0,3 мкг/мл тканинного активатора плазміногену (Alteplase, Actilyse, Boehringer Ingelheim) і 0,38% цитрату натрію в 0,9% NaCl.

У задані моменти часу проводили забір венозної крові (0,5 мл) під короткочасною анестезією ізофлураном у пробірки, що містять цитрат натрію для антикоагуляції. У межах 4 годин одержували плазму й зберігали при -32°C до аналізу. Тваринам забезпечували компенсування втрати рідини (0,5 мл) фізіологічним сольовим розчином (0,9% NaCl). Після останнього моменту забору крові тварин забивали під глибокою анестезією кетаміном-ксилазином (35 мг і 5 мг/кг) за допомогою великої дози пентобарбіталу (300 мг/кг). Включали самців пацюків (Sprague-Dawley) вагою приблизно 400 г і самок мишей (C57BL/6N) вагою приблизно 20 г.

Самців пацюків Sprague-Dawley отримували від комерційних постачальників (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, Франція, і Division Laboratory Animal Science and Genetics, Medical University of Vienna, Himberg, Австрія). Тварин утримували за контрольованих і стандартизованих умов (штучний цикл L/D = 12:12, кімнатна температура 22±2°C, вологість 45±10%). Тварин розміщували групами по дві (клітки Makrolon 3) і забезпечували їм збагачення середовища. Тварини мали необмежений доступ до води й повноцінного корму для пацюків (Alleinfutter für Ratten und Mäuse sniff R/M-H; sniff Spezialdiäten Gmbh).

Самок мишей (C57BL/6N) отримували від комерційних постачальників (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Німеччина, і Division Laboratory Animal Science and Genetics, Medical University of Vienna, Himberg, Австрія). Тварин утримували за контрольованих і стандартизованих умов (штучний цикл L/D = 12:12, кімнатна температура 22 ±2°C, вологість 45±10%). Тварин розміщували групами по п'ять (довгі клітки Makrolon 2) і вони мали необмежений доступ до води й повноцінного корму для мишей, як це описано вище для пацюків.

Швидкий кліренс rhDAO із плазми в пацюків і мишей після внутрішньовенного введення пацюкам і мишам внутрішньовенно вводили очищену rhDAO, rhDAO дикого типу та rhDAO, яка містить будь-яку з поміж мутацій Hepmut1-Hepmut7 або кожну з поміж мутацій Hepmut1-Hepmut4, які додатково включають, cys123 і/або asn168gln, по 1 мг/кг і відбирали зразки крові в зазначені моменти часу. Вимірювали концентрації антигену DAO описаним щойно методом ELISA для DAO людини (Boehm t. et al., 2017, Clin. biochem., 50, 444-451). Фази розподілу (альфа) і виведення (бета) у пацюків складали приблизно 3 і 230 хвилин, відповідно, а в мишей, приблизно, 11 і 110 хвилин, відповідно. У пацюків більше, ніж 90% уведеної дози видалялося із плазми протягом 10 хвилин. У мишей швидка фаза кліренсу була дещо повільнішою.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> МЕДИЦІНІШЕ УНІВЕРЗІТЕТ ВІН
УНІВЕРЗІТЕТ ФЮР БОДЕНКУЛЬТУР ВІН

<120> НОВА РЕКОМБІНАНТНА ДИАМІНОКСИДАЗА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ ХАРАКТЕРИЗУЮТЬСЯ НАДЛИШКОМ ГІСТАМІНУ

<130> MU008P

<150> EP 19157932.5
<151> 2019-02-19

<160> 106

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 751
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60
```

```
Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430
```

```
Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 2
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut1

<400> 2

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350
```

```
Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
```

705 710 715 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
740 745 750

<210> 3
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut2

<400> 3

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
210 215 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
245 250 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
260 265 270

```
His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
```

625 630 635 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
645 650 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
660 665 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
675 680 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
690 695 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705 710 715 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
740 745 750

<210> 4
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut3

<400> 4

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

```
Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
```

545 550 555 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
565 570 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
580 585 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
595 600 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
610 615 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625 630 635 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
645 650 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
660 665 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
675 680 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
690 695 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705 710 715 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
740 745 750

<210> 5
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut4

<400> 5

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

```
Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
```

```
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 6
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut5

<400> 6

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30
```

```
Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
```

385 390 395 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
405 410 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
420 425 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
435 440 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
450 455 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465 470 475 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
485 490 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
500 505 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
515 520 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
530 535 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545 550 555 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr Tyr
565 570 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
580 585 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
595 600 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
610 615 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625 630 635 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
645 650 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
660 665 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
675 680 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
690 695 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705 710 715 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
740 745 750

<210> 7
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut6

<400> 7

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
```

```
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Gly Gln Thr Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670
```

```
Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750

<210>  8
<211>  751
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  hDAO-Hepmut7

<400>  8

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
```

225 230 235 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
245 250 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
260 265 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
275 280 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
290 295 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305 310 315 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
325 330 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
340 345 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
355 360 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
370 375 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385 390 395 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
405 410 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
420 425 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
435 440 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
450 455 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465 470 475 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
485 490 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
500 505 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
515 520 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
530 535 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545 550 555 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
565 570 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
580 585 590

```
Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 9
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Cysmut

<400> 9

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
```

```
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510
```

```
Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 10
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut1-Cysmut

<400> 10

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
```

```
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 11
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut2-Cysmut

<400> 11

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365
```

```
Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
```

```
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 12
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut3-Cysmut

<400> 12

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285
```

```
Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655
```

```
Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 13
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut4-Cysmut

<400> 13

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
```

```
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575
```

```
Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 14
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut5-Cysmut

<400> 14

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140
```

```
Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
```

```
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750

<210>  15
<211>  751
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  hDAO-Hepmut6-Cysmut

<400>  15
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60
```

```
Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430
```

```
Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Gly Gln Thr Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

<210> 16
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut7-Cysmut

<400> 16
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
210 215 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
245 250 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
260 265 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
275 280 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
290 295 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305 310 315 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
325 330 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
340 345 350

```
Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720
```

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
740 745 750

<210> 17
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 17
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 18
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut1

<400> 18
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 19
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut2

<400> 19
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 20
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut3

<400> 20
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180
accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240
catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300
atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360
gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cctttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 21
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut4

<400> 21
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 22
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut5

<400> 22
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 23
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut6

<400> 23
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcgga cagacgctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 24
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut7

<400> 24
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180
accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240
catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300
atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360
gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cctttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 25
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Cysmut

<400> 25
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 26
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut1-Cysmut

<400> 26
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 27
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut2-Cysmut

<400> 27
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 28
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut3-Cysmut

<400> 28
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180
accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240
catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300
atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360
gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cctttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 29
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut4-Cysmut

<400> 29
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 30
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut5-Cysmut

<400> 30
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 31
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut6-Cysmut

<400> 31
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcgga cagacgctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 32
<211> 2256
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut7-Cysmut

<400> 32
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180
accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240
catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300
atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360
gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cctttagct acaatgggac ctatagacct gtgtga 2256

<210> 33
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Поліпептид DAO

<400> 33

Ser Phe Lys Ala Lys Leu Pro Lys
1 5

<210> 34
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Поліпептид DAO

<400> 34

Ala Phe Lys Ala Lys Leu Pro Thr
1 5

<210> 35
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Поліпептид DAO

<400> 35

Ala Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys
1 5

<210> 36
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Поліпептид DAO

<400> 36

Ser Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys
1 5

<210> 37
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Поліпептид DAO

<400> 37

Ala Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr
1 5

<210> 38
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Поліпептид DAO

<400> 38

Ser Phe Lys Ala Lys Leu Pro Lys
1 5

<210> 39
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO

<400> 39

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
20 25 30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
35 40 45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
50 55 60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
85 90 95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
100 105 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
115 120 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
130 135 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
165 170 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
180 185 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
195 200 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
210 215 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230 235 240

```
Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
```

595 600 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
610 615 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625 630 635 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
645 650 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
660 665 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
675 680 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
690 695 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705 710 715 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
725 730 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
740 745 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
755 760 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
770 775 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785 790 795 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
805 810 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
820 825 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
835 840 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
850 855 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865 870 875 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
885 890 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
900 905 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
915 920 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
930 935 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945 950 955 960

```
Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980
```

<210> 40
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut1

<400> 40

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
```

```
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640
```

```
Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser
785                 790                 795                 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980
```

<210> 41
<211> 983

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut2

<400> 41

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685
```

```
Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  42
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Hepmut3

<400>  42
```

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365
```

```
Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
```

```
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  43
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Hepmut4

<400>  43

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
```

```
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765
```

```
Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser
785                 790                 795                 800

Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  44
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Hepmut5

<400>  44

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
```

```
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445
```

```
Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815
```

```
Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  45
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Hepmut6

<400>  45

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125
```

```
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495
```

```
Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Gly Gln Thr Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
```

```
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  46
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Hepmut7

<400>  46

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175
```

```
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
```

```
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser
785                 790                 795                 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895
```

```
Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  47
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Cysmut

<400>  47

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
```

```
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575
```

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
580 585 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
595 600 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
610 615 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625 630 635 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
645 650 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
660 665 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
675 680 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
690 695 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705 710 715 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
725 730 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
740 745 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
755 760 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
770 775 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785 790 795 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
805 810 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
820 825 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
835 840 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
850 855 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865 870 875 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
885 890 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
900 905 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
915 920 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
930 935 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945 950 955 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
965 970 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
980

<210> 48
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut1-Cysmut

<400> 48

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
20 25 30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
35 40 45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
50 55 60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
85 90 95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
100 105 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
115 120 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
130 135 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
165 170 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
180 185 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
195 200 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
210 215 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230 235 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
245 250 255

```
Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620
```

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625 630 635 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
645 650 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
660 665 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
675 680 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
690 695 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705 710 715 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
725 730 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
740 745 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
755 760 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
770 775 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser
785 790 795 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
805 810 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
820 825 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
835 840 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
850 855 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865 870 875 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
885 890 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
900 905 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
915 920 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
930 935 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945 950 955 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
965 970 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val

980

<210> 49
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut2-Cysmut

<400> 49

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
20 25 30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
35 40 45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
50 55 60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
85 90 95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
100 105 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
115 120 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
130 135 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
165 170 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
180 185 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
195 200 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
210 215 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230 235 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
245 250 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
260 265 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
275 280 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
290 295 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305 310 315 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
325 330 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
340 345 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
355 360 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
370 375 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385 390 395 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
405 410 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
420 425 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
435 440 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
450 455 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465 470 475 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
485 490 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
500 505 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
515 520 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
530 535 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545 550 555 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
565 570 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
580 585 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
595 600 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
610 615 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625 630 635 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
645 650 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn

```
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  50
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
```

<223> Fc-hDAO-Hepmut3-Cysmut

<400> 50

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
```

```
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700
```

```
Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980
```

<210> 51
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut4-Cysmut

<400> 51

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
```

```
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380
```

```
His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750
```

```
Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser
785                 790                 795                 800

Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  52
<211>  983
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Fc-hDAO-Hepmut5-Cysmut

<400>  52

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
            20                  25                  30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        35                  40                  45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    50                  55                  60
```

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65                  70                  75                  80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                85                  90                  95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            100                 105                 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430
```

```
Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
```

785 790 795 800

Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
805 810 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
820 825 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
835 840 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
850 855 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865 870 875 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
885 890 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
900 905 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
915 920 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
930 935 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945 950 955 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
965 970 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
980

<210> 53
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut6-Cysmut

<400> 53

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
20 25 30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
35 40 45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
50 55 60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
85 90 95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
100 105 110

```
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
        115                 120                 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
```

```
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510

Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg
785                 790                 795                 800

Phe Gly Gln Thr Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830
```

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
835 840 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
850 855 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865 870 875 880

Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
885 890 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
900 905 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
915 920 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
930 935 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945 950 955 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
965 970 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
980

<210> 54
<211> 983
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut7-Cysmut

<400> 54

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
20 25 30

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
35 40 45

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
50 55 60

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
65 70 75 80

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
85 90 95

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
100 105 110

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
115 120 125

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
130 135 140

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

```
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    210                 215                 220

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230                 235                 240

Lys Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Glu Pro Ser Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile
    290                 295                 300

Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly
                325                 330                 335

Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro
            340                 345                 350

Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser
        355                 360                 365

Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr
    370                 375                 380

His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe
                405                 410                 415

Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp
            420                 425                 430

Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly
        435                 440                 445

Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala
    450                 455                 460

Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu
465                 470                 475                 480

Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu
                485                 490                 495

Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro
            500                 505                 510
```

```
Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His
        515                 520                 525

Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu
    530                 535                 540

Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu
545                 550                 555                 560

Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu
                565                 570                 575

Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly
            580                 585                 590

Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp
        595                 600                 605

Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro
    610                 615                 620

Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp
625                 630                 635                 640

Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly
                645                 650                 655

Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn
            660                 665                 670

Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser
        675                 680                 685

Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn
    690                 695                 700

Gly Val Met Glu Ala Lys Met His Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr
705                 710                 715                 720

Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg His Gly Thr Arg Leu His Thr His
                725                 730                 735

Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu
            740                 745                 750

Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu
        755                 760                 765

Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro
    770                 775                 780

Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser
785                 790                 795                 800

Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu
                805                 810                 815

Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met
            820                 825                 830

Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu
    850                 855                 860

Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val
865                 870                 875                 880
```

```
Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp
                885                 890                 895

Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu
            900                 905                 910

Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu
        915                 920                 925

Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp
    930                 935                 940

Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg
945                 950                 955                 960

Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr
                965                 970                 975

Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            980

<210>  55
<211>  982
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  hDAO-Fc

<400>  55

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190
```

```
Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560
```

```
Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
```

915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 56
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut1

<400> 56

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
210 215 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225 230 235 240

```
Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
```

595 600 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
610 615 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625 630 635 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
645 650 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
660 665 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
675 680 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
690 695 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705 710 715 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
740 745 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
755 760 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
770 775 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785 790 795 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
850 855 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 57
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut2

<400> 57

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
210 215 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
245 250 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
260 265 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg

```
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640
```

```
Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 58
<211> 982

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut3

<400> 58

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
210 215 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
245 250 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
260 265 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
275 280 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
290 295 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305 310 315 320

```
Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685
```

```
Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 59
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut4

<400> 59

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365
```

```
Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
```

```
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980

<210>  60
<211>  982
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  hDAO-Fc-Hepmut5

<400>  60

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45
```

```
Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
```

```
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765
```

```
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980

<210>  61
<211>  982
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  hDAO-Fc-Hepmut6

<400>  61

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
```

```
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445
```

```
Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Gly Gln Thr Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 62
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut7

<400> 62

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125
```

```
Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495
```

```
His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
```

```
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980

<210>  63
<211>  982
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  hDAO-Fc-Cysmut

<400>  63

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175
```

```
Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
```

```
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895
```

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 64
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut1-Cysmut

<400> 64

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly

```
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575
```

```
Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940
```

```
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 65
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut2-Cysmut

<400> 65

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255
```

```
Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620
```

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625 630 635 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
645 650 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
660 665 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
675 680 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
690 695 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705 710 715 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
725 730 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
740 745 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
755 760 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
770 775 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785 790 795 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
850 855 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980

<210> 66
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut3-Cysmut

<400> 66

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
115 120 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
130 135 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145 150 155 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
165 170 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
180 185 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
195 200 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
210 215 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
245 250 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
260 265 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
275 280 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
290 295 300

```
Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
```

```
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 67
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> hDAO-Fc-Hepmut4-Cysmut

<400> 67

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                  10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
```

```
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700
```

```
Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 68
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut5-Cysmut

<400> 68

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
```

```
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380
```

```
Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Lys Thr Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750
```

```
Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        835                 840                 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
    850                 855                 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865                 870                 875                 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                885                 890                 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            900                 905                 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        915                 920                 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    930                 935                 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945                 950                 955                 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 69
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut6-Cysmut

<400> 69

```
Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1               5                   10                  15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60
```

```
Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430
```

```
Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Arg Phe Gly Gln Thr Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
```

785 790 795 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
850 855 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 70
<211> 982
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut7-Cysmut

<400> 70

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val
20 25 30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
35 40 45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
50 55 60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65 70 75 80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
85 90 95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
100 105 110

```
Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Ala Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Asn Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
```

```
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Arg Lys Leu Pro Thr Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val Glu
            740                 745                 750

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    770                 775                 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785                 790                 795                 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                805                 810                 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            820                 825                 830
```

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
850 855 860

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 71
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO

<400> 71
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100
ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160
ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220
atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280
ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340
gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400
ttcaaaagga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460
cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520
tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580
gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640
gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700
gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760
gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820
gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880
tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 72
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut1

<400> 72
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccc gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt cccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttcagc 2400

ttcaaaagga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 73
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut2

<400> 73
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540
cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600
tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660
gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720
aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780
aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840
tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100
ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160
ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220
atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280
ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340
gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400
ttcaaaagga agctgcccac gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460
cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 74
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut3

<400> 74
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400

ttcaaaacga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 75
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut4

<400> 75
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccaag 120
cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180
tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240
gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300
accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360
ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420
caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480
tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540
cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600
tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660
gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720
aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780
aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840
tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttcagc 2400

ttcaaaacga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 76
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut5

<400> 76
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100
ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160
ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220
atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280
ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340
gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400
ttcaaaacga agctgcccac gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460
cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520
tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580
gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640
gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700
gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760
gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820
gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 77
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut6

<400> 77
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400

ttcggacaga cgctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 78
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut7

<400> 78
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480
tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540
cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600
tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660
gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720
aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780
aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840
tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc cctgctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100
ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160
ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220
atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280
ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340
gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttcagc 2400
ttcaaaagga agctgcccac gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 79
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Cysmut

<400> 79
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400

ttcaaaagga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 80
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut1-Cysmut

<400> 80

```
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag       60
tgcccccccc gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag      120
cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg      180
tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac      240
gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg      300
accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag      360
ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc      420
caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc      480
tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag      540
cccgagaaca actacaagac caccccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg      600
tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc      660
gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc      720
aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg      780
aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc      840
tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc      900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa      960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat     1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg     1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat     1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat     1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc     1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa     1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct     1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa     1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct     1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc     1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct     1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg     1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat     1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag     1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc     1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac     1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg     1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag     2040
```

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttcagc 2400

ttcaaaagga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 81
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut2-Cysmut

<400> 81
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100
ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160
ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220
atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280
ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340
gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400
ttcaaaagga agctgcccac gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460
cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520
tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580
gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640
gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700
gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760
gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820
gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 82
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut3-Cysmut

<400> 82
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400

ttcaaaacga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 83
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut4-Cysmut

<400> 83
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480
tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540
cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600
tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660
gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720
aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780
aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840
tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900
gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960
ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020
cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080
tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140
gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200
accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260
ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320
ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380
gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440
ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500
gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560
ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620
cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680
cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740
gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800
accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860
atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920
ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980
cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040
gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100
ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160
ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220
atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280
ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340
gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttcagc 2400
ttcaaaacga agctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 84
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut5-Cysmut

<400> 84
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400

ttcaaaacga agctgcccac gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 85
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut6-Cysmut

<400> 85
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac cacccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttccgc 2400

ttcggacaga cgctgcccaa gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 86
<211> 2952
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Fc-hDAO-Hepmut7-Cysmut

<400> 86
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

tgcccccccct gccccgcccc ccccgtggcc ggcccctccg tgttcctgtt ccccccccaag 120

cccaaggaca ccctgatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg 180

tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 240

gccaagacca agcccaggga ggagcagtac aactccacct acagggtggt gtccgtgctg 300

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 360

ggcctgccct cctccatcga gaagaccatc tccaaggcca agggccagcc cagggagccc 420

caggtgtaca ccctgccccc ctccagggag gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 480

tgcctggtga agggcttcta cccctccgac atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag 540

cccgagaaca actacaagac caccccccccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg 600

tactccaagc tgaccgtgga caagtccagg tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc 660

gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gtcccccggc 720

aaggagccca agtccgccga caagacccac accgagccct ccccggggac tctgcccagg 780

aaggcagggg tgttttcaga cctaagcaac caagagctga aggcagtgca cagcttcctc 840

tggtccaaga aggagctgag gctgcagccc tccagtacca ccaccatggc caagaacacc 900

gtgtttctca tcgagatgct gctgcccaag aagtaccatg tgctgaggtt tctggataaa 960

ggtgaaaggc atcctgtgcg ggaagcccgt gccgtcatct tctttggtga ccaggagcat 1020

cccaatgtca ccgagtttgc tgtggggccc ctgccaggcc ccgcctacat gcgagcactg 1080

tcccccaggc ctgggtacca gtcctcctgg gcatcgaggc ccatctccac agcagagtat 1140

gccctcctct accacaccct gcaggaagcc accaagcccc tgcatcagtt cttcctcaat 1200

accacaggct tctcattcca agactgccat gacagatgcc tggccttcac cgatgtggcc 1260

ccccggggtg tggcttctgg ccagcgccgc agttggctta tcatacagcg ctatgtagaa 1320

ggctactttc tgcaccccac tgggctggag ctcctcgtgg atcatgggag cacagatgct 1380

gggcactggg ccgtggagca ggtgtggtac aacgggaagt tctatgggag cccagaggaa 1440

ctggctcgga agtatgcaga tggagaggtg gacgtggtgg tcctggagga cccgctgcct 1500

gggggcaagg ggcatgacag cacagaggag ccgcccctct tctcctccca caagccccgc 1560

ggggacttcc ccagccccat ccatgtgagc ggcccccgct tggtccagcc ccacggccct 1620

cgcttcaggc tggagggcaa cgctgtgctc tacggcggct ggagctttgc cttccggctg 1680

cgctcctcct ccgggctgca ggtcctgaac gtgcacttcg gcggagagcg cattgcctat 1740

gaggtcagcg tgcaagaggc agtggcgctg tatggaggac acacacctgc aggcatgcag 1800

accaagtacc tcgatgtcgg ctggggcctg ggcagcgtca ctcatgagtt agcccccggc 1860

atcgactgcc cggagaccgc caccttcctg gacactttcc actactatga tgccgatgac 1920

ccggtccatt atccccgagc cctctgcctc tttgaaatgc ccacaggggt gcccccttcgg 1980

cggcacttta attccaactt taaaggtggc ttcaacttct atgcggggct gaagggccag 2040

gtgctggtgc tgcggacaac ttcaactgtc tacaattatg attacatttg ggactttatc 2100

ttctacccca acggggtgat ggaggccaag atgcatgcca ctggctacgt ccacgccacc 2160

ttctacaccc ccgaggggct gcgccacggc actcgcctgc acacccacct gattggcaac 2220

atacacactc acttggtgca ctaccgcgta gacctggatg tggcaggcac caagaacagc 2280

ttccagacac tgcagatgaa gctagaaaac atcaccaacc cctggagccc aagacaccgc 2340

gtggtccagc caactctgga gcagacgcag tactcctggg agcgccaggc ggccttcagc 2400

ttcaaaagga agctgcccac gtacctgctc tttaccagcc cccaggagaa cccctggggc 2460

cacaagcgca gctaccgcct gcagatccac tccatggccg accaggtgct gcccccaggc 2520

tggcaggagg agcaggccat cacctgggca aggtaccccc tggcagtgac caagtaccgg 2580

gagtcggagc tgtgcagcag cagcatctac caccagaacg acccctggca cccgcccgtg 2640

gtctttgagc agtttcttca caacaacgag aacattgaaa atgaggacct ggtggcctgg 2700

gtgacggtgg gcttcctgca catcccccac tcagaggaca ttcccaacac agccacacct 2760

gggaactccg tgggcttcct gctccggcca ttcaacttct tcccagagga cccctccctg 2820

gcatccagag acactgtgat cgtgtggcct cgggacaacg gccccaacta cgtccagcgc 2880

tggatccctg aggacaggga ctgctcgatg cctccccctt ttagctacaa tgggacctat 2940

agacctgtgt ga 2952

<210> 87
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc

<400> 87
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 88
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut1

<400> 88
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160
aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220
ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280
acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340
aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 89
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut2

<400> 89
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 90
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut3

<400> 90
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 91
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut4

<400> 91
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160
aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220
cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280
acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340
aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400
gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460
aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520
ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580
aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640
ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700
acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760
cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 92
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut5

<400> 92
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 93
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut6

<400> 93
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcgga cagacgctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160
aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220
ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280
acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340
aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 94
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut7

<400> 94
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggccctgct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc ccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 95
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> hDAO-Fc-Cysmut

<400> 95

atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 96
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut1-Cysmut

<400> 96
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 97
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut2-Cysmut

<400> 97
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 98
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut3-Cysmut

<400> 98
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360
gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420
aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480
cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540
tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600
cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660
gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720
aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160
aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220
ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280
acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 99
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut4-Cysmut

<400> 99
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa acgaagctgc ccaagtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 100
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut5-Cysmut

<400> 100
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgccccc tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcaaa acgaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

ccttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctaccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 101
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut6-Cysmut

<400> 101
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggccccccgg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780
gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840
ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900
cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960
ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020
ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080
ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140
gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200
ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260
atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320
ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380
tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440
gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500
ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560
gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620
aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680
tgggagcgcc aggcggcctt ccgcttcgga cagacgctgc ccaagtacct gctctttacc 1740
agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800
gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860
cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920
aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980
gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040
gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100
ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160
aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220
cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280
acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340
aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400
gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460
aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520
ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580
aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640
ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700
acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 102
<211> 2949
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Fc-Hepmut7-Cysmut

<400> 102
atgccggccc tgggctgggc cgtggctgcc atcctgatgc tgcagacggc catggcggag 60

ccctccccgg ggactctgcc caggaaggca ggggtgtttt cagacctaag caaccaagag 120

ctgaaggcag tgcacagctt cctctggtcc aagaaggagc tgaggctgca gccctccagt 180

accaccacca tggccaagaa caccgtgttt ctcatcgaga tgctgctgcc caagaagtac 240

catgtgctga ggtttctgga taaaggtgaa aggcatcctg tgcgggaagc ccgtgccgtc 300

atcttctttg gtgaccagga gcatcccaat gtcaccgagt ttgctgtggg gcccctgcca 360

gggcccgcct acatgcgagc actgtccccc aggcctgggt accagtcctc ctgggcatcg 420

aggcccatct ccacagcaga gtatgccctc ctctaccaca ccctgcagga agccaccaag 480

cccctgcatc agttcttcct caataccaca ggcttctcat tccaagactg ccatgacaga 540

tgcctggcct tcaccgatgt ggcccccggg ggtgtggctt ctggccagcg ccgcagttgg 600

cttatcatac agcgctatgt agaaggctac tttctgcacc ccactgggct ggagctcctc 660

gtggatcatg ggagcacaga tgctgggcac tgggccgtgg agcaggtgtg gtacaacggg 720

aagttctatg ggagcccaga ggaactggct cggaagtatg cagatggaga ggtggacgtg 780

gtggtcctgg aggacccgct gcctgggggc aaggggcatg acagcacaga ggagccgccc 840

ctcttctcct cccacaagcc ccgcggggac ttccccagcc ccatccatgt gagcggcccc 900

cgcttggtcc agccccacgg ccctcgcttc aggctggagg gcaacgctgt gctctacggc 960

ggctggagct ttgccttccg gctgcgctcc tcctccgggc tgcaggtcct gaacgtgcac 1020

ttcggcggag agcgcattgc ctatgaggtc agcgtgcaag aggcagtggc gctgtatgga 1080

ggacacacac ctgcaggcat gcagaccaag tacctcgatg tcggctgggg cctgggcagc 1140

gtcactcatg agttagcccc cggcatcgac tgcccggaga ccgccacctt cctggacact 1200

ttccactact atgatgccga tgacccggtc cattatcccc gagccctctg cctctttgaa 1260

atgcccacag gggtgcccct tcggcggcac tttaattcca actttaaagg tggcttcaac 1320

ttctatgcgg ggctgaaggg ccaggtgctg gtgctgcgga caacttcaac tgtctacaat 1380

tatgattaca tttgggactt tatcttctac cccaacgggg tgatggaggc caagatgcat 1440

gccactggct acgtccacgc caccttctac acccccgagg ggctgcgcca cggcactcgc 1500

ctgcacaccc acctgattgg caacatacac actcacttgg tgcactaccg cgtagacctg 1560

gatgtggcag gcaccaagaa cagcttccag acactgcaga tgaagctaga aaacatcacc 1620

aacccctgga gcccaagaca ccgcgtggtc cagccaactc tggagcagac gcagtactcc 1680

tgggagcgcc aggcggcctt cagcttcaaa aggaagctgc ccacgtacct gctctttacc 1740

agcccccagg agaacccctg gggccacaag cgcagctacc gcctgcagat ccactccatg 1800

gccgaccagg tgctgccccc aggctggcag gaggagcagg ccatcacctg ggcaaggtac 1860

cccctggcag tgaccaagta ccgggagtcg gagctgtgca gcagcagcat ctaccaccag 1920

aacgacccct ggcacccgcc cgtggtcttt gagcagtttc ttcacaacaa cgagaacatt 1980

gaaaatgagg acctggtggc ctgggtgacg gtgggcttcc tgcacatccc ccactcagag 2040

gacattccca acacagccac acctgggaac tccgtgggct tcctgctccg gccattcaac 2100

ttcttcccag aggacccctc cctggcatcc agagacactg tgatcgtgtg gcctcgggac 2160

aacggcccca actacgtcca gcgctggatc cctgaggaca gggactgctc gatgcctccc 2220

cttttagct acaatgggac ctatagacct gtggagccca agtccgccga caagacccac 2280

acctgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggcccct ccgtgttcct gttccccccc 2340

aagcccaagg acaccctgat gatctccagg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 2400

gtgtcccacg aggaccccga ggtgaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 2460

aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag tacaactcca cctacagggt ggtgtccgtg 2520

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 2580

aagggcctgc cctcctccat cgagaagacc atctccaagg ccaagggcca gcccagggag 2640

ccccaggtgt acaccctgcc cccctccagg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 2700

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 2760

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 2820

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 2880

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 2940

ggcaagtga 2949

<210> 103
<211> 585
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 103

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

```
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65                  70                  75                  80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
                85                  90                  95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
```

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 104
<211> 21
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Прямий праймер

<400> 104
cagaccacag gcttctcatt c 21

<210> 105
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Обернений праймер

<400> 105
gaggaagaac tgatgcag 18

<210> 106
<211> 751
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> hDAO-Hepmut4 Asn168Gln

<400> 106

Met Pro Ala Leu Gly Trp Ala Val Ala Ala Ile Leu Met Leu Gln Thr
1 5 10 15

Ala Met Ala Glu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Pro Arg Lys Ala Gly Val

```
            20                  25                  30

Phe Ser Asp Leu Ser Asn Gln Glu Leu Lys Ala Val His Ser Phe Leu
        35                  40                  45

Trp Ser Lys Lys Glu Leu Arg Leu Gln Pro Ser Ser Thr Thr Thr Met
    50                  55                  60

Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu Ile Glu Met Leu Leu Pro Lys Lys Tyr
65                  70                  75                  80

His Val Leu Arg Phe Leu Asp Lys Gly Glu Arg His Pro Val Arg Glu
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Val Ile Phe Phe Gly Asp Gln Glu His Pro Asn Val Thr
            100                 105                 110

Glu Phe Ala Val Gly Pro Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Met Arg Ala Leu
        115                 120                 125

Ser Pro Arg Pro Gly Tyr Gln Ser Ser Trp Ala Ser Arg Pro Ile Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu Gln Glu Ala Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Leu His Gln Phe Phe Leu Gln Thr Thr Gly Phe Ser Phe Gln Asp
                165                 170                 175

Cys His Asp Arg Cys Leu Ala Phe Thr Asp Val Ala Pro Arg Gly Val
            180                 185                 190

Ala Ser Gly Gln Arg Arg Ser Trp Leu Ile Ile Gln Arg Tyr Val Glu
        195                 200                 205

Gly Tyr Phe Leu His Pro Thr Gly Leu Glu Leu Leu Val Asp His Gly
    210                 215                 220

Ser Thr Asp Ala Gly His Trp Ala Val Glu Gln Val Trp Tyr Asn Gly
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Gly Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg Lys Tyr Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Val Asp Val Val Val Leu Glu Asp Pro Leu Pro Gly Gly Lys Gly
            260                 265                 270

His Asp Ser Thr Glu Glu Pro Pro Leu Phe Ser Ser His Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Gly Asp Phe Pro Ser Pro Ile His Val Ser Gly Pro Arg Leu Val Gln
    290                 295                 300

Pro His Gly Pro Arg Phe Arg Leu Glu Gly Asn Ala Val Leu Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Gly Trp Ser Phe Ala Phe Arg Leu Arg Ser Ser Ser Gly Leu Gln Val
                325                 330                 335

Leu Asn Val His Phe Gly Gly Glu Arg Ile Ala Tyr Glu Val Ser Val
            340                 345                 350

Gln Glu Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly His Thr Pro Ala Gly Met Gln
        355                 360                 365

Thr Lys Tyr Leu Asp Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Val Thr His Glu
    370                 375                 380
```

```
Leu Ala Pro Gly Ile Asp Cys Pro Glu Thr Ala Thr Phe Leu Asp Thr
385                 390                 395                 400

Phe His Tyr Tyr Asp Ala Asp Asp Pro Val His Tyr Pro Arg Ala Leu
                405                 410                 415

Cys Leu Phe Glu Met Pro Thr Gly Val Pro Leu Arg Arg His Phe Asn
            420                 425                 430

Ser Asn Phe Lys Gly Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Gly Leu Lys Gly Gln
        435                 440                 445

Val Leu Val Leu Arg Thr Thr Ser Thr Val Tyr Asn Tyr Asp Tyr Ile
    450                 455                 460

Trp Asp Phe Ile Phe Tyr Pro Asn Gly Val Met Glu Ala Lys Met His
465                 470                 475                 480

Ala Thr Gly Tyr Val His Ala Thr Phe Tyr Thr Pro Glu Gly Leu Arg
                485                 490                 495

His Gly Thr Arg Leu His Thr His Leu Ile Gly Asn Ile His Thr His
            500                 505                 510

Leu Val His Tyr Arg Val Asp Leu Asp Val Ala Gly Thr Lys Asn Ser
        515                 520                 525

Phe Gln Thr Leu Gln Met Lys Leu Glu Asn Ile Thr Asn Pro Trp Ser
    530                 535                 540

Pro Arg His Arg Val Val Gln Pro Thr Leu Glu Gln Thr Gln Tyr Ser
545                 550                 555                 560

Trp Glu Arg Gln Ala Ala Phe Ser Phe Lys Thr Lys Leu Pro Lys Tyr
                565                 570                 575

Leu Leu Phe Thr Ser Pro Gln Glu Asn Pro Trp Gly His Lys Arg Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Leu Gln Ile His Ser Met Ala Asp Gln Val Leu Pro Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Gln Glu Glu Gln Ala Ile Thr Trp Ala Arg Tyr Pro Leu Ala Val
    610                 615                 620

Thr Lys Tyr Arg Glu Ser Glu Leu Cys Ser Ser Ser Ile Tyr His Gln
625                 630                 635                 640

Asn Asp Pro Trp His Pro Pro Val Val Phe Glu Gln Phe Leu His Asn
                645                 650                 655

Asn Glu Asn Ile Glu Asn Glu Asp Leu Val Ala Trp Val Thr Val Gly
            660                 665                 670

Phe Leu His Ile Pro His Ser Glu Asp Ile Pro Asn Thr Ala Thr Pro
        675                 680                 685

Gly Asn Ser Val Gly Phe Leu Leu Arg Pro Phe Asn Phe Phe Pro Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ser Leu Ala Ser Arg Asp Thr Val Ile Val Trp Pro Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asn Gly Pro Asn Tyr Val Gln Arg Trp Ile Pro Glu Asp Arg Asp Cys
                725                 730                 735

Ser Met Pro Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Gly Thr Tyr Arg Pro Val
            740                 745                 750
```

hDAO дикого типу

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:1)

hDAO-Hepmut1

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:2)

hDAO-Hepmut2

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:3)

hDAO-Hepmut3

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:4)

Фіг. 1

hDAO-Hepmut4

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:5)

hDAO-Hepmut5

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:6)

hDAO-Hepmut6

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRF**GQT**LPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:7)

hDAO-Hepmut7

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAF**S**FKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:8)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:9)

hDAO-Hepmut1-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:10)

hDAO-Hepmut2-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:11)

hDAO-Hepmut3-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:12)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut4-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:13)

hDAO-Hepmut5-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:14)

hDAO-Hepmut6-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRF**GQT**LPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:15)

hDAO-Hepmut7-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:16)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO дикого типа

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtccccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgcag
gaagccaccaagccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
cccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgcccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaacttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctacccccaacggggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccgc
ttcaaaaggaagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactcc
atggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggagt
cggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccctcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:17)

hDAO-Hepmut1

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtccccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgcag
gaagccaccaagccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
cccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgcccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaacttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctacccccaacggggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttc**ag**
cttcaaaaggaagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccctcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:18)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut2

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacacccctgcag
gaagccaccaagccccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
cccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggcccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaacttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggacttatcttctaccccaacgggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctctacaccccgagggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaacccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccgc
ttcaaaaggaagctgccc**acgt**acctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactcc
atggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggagt
cggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID
NO:19)

hDAO-Hepmut3

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacacccctgcag
gaagccaccaagccccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
cccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggcccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaacttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggacttatcttctaccccaacgggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctctacaccccgagggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaacccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccgc
ttcaaaa**cg**aagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactcc
atggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggagt
cggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID
NO:20)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut4

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtcccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgcag
gaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
cccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggaccccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccccgcttggtccagcccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctlcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctlctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttc**ag**
cttcaaa**acga**agctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgcccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatcccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctccctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID
NO:21)

hDAO-Hepmut5

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtcccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgcag
gaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
cccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggaccccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccccgcttggtccagcccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctlcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctlctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccgc
ttcaaa**acga**agctgccc**acg**tacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactcc
atggccgaccaggtgctgcccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggagt
cggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatcccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctccctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID
NO:22)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut6

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtcccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgcag
gaagccaccaagccccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
ccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgccccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaacttttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccgc
ttc**ggacagacg**ctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactcc
atggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtaccccctggcagtgaccaagtaccgggagt
cggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:23)

hDAO-Hepmut7

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccctgctaca
tgcgagcactgtcccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgcag
gaagccaccaagccccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggccc
ccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgtg
gatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcggaa
gtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttctc
ctcccacaagccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggaggg
caacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgcatt
gcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggggc
ctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgccccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacccg
gtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaacttttaaaggtggcttcaacttctatg
cggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgatg
gaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgattg
gcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaaa
acatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttc**ag**
cttcaaaaggaagctgccc**acg**tacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtaccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:24)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggcccgcctac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccgggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcacccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagcccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacgggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccg
cttcaaaaggaagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctgggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtaccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctccctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:25)

hDAO-Hepmut1-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggcccgcctac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccgggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcacccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagcccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacgggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttca
gcttcaaaaggaagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctgggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccact
ccatggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtaccccctggcagtgaccaagtaccggga
gtcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgaccccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattg
aaaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgt
gggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctccctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaa
ctacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:26)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut2-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcagggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccc**gcc**tac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttcccagcccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgccccttcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccg
cttcaaaaggaagctgccc**acg**tacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:27)

hDAO-Hepmut3-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcagggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggccc**gcc**tac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccggggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttcccagcccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgccccttcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccg
cttcaaa**acg**aagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcacccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggaccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:28)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut4-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggcccgcctac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccgggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcacccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggcccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttca
gcttcaaaacgaagctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaaccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccact
ccatggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtaccccctggcagtgaccaagtaccggga
gtcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcaccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattg
aaaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgt
gggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaa
ctacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:29)

hDAO-Hepmut5-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtgggcccctgccagggcccgcctac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccgggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcacccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggcccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccctcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacaccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaaccccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccg
cttcaaaacgaagctgcccacgtacctgctctttaccagccccaggagaaccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtaccccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcaccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatccctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:30)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Hepmut6-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtggggcccctgccagggccc**gcc**tac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccgggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccttcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacacccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaacccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttccg
cttc**ggacagac**gctgcccaagtacctgctctttaccagccccaggagaacccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccactc
catggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccctggcagtgaccaagtaccgggag
tcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcaccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattga
aaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgtg
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaac
tacgtccagcgctggatcctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:31)

hDAO-Hepmut7-Cysmut

atgccggccctgggctgggccgtggctgccatcctgatgctgcagacggccatggcggagccctccccggggactctgcccaggaa
ggcaggggtgttttcagacctaagcaaccaagagctgaaggcagtgcacagcttcctctggtccaagaaggagctgaggctgcagccctccagt
accaccaccatggccaagaacaccgtgtttctcatcgagatgctgctgcccaagaagtaccatgtgctgaggtttctggataaaggtgaaaggcat
cctgtgcgggaagcccgtgccgtcatcttctttggtgaccaggagcatcccaatgtcaccgagtttgctgtggggcccctgccagggccc**gcc**tac
atgcgagcactgtccccaggcctgggtaccagtcctcctgggcatcgaggcccatctccacagcagagtatgccctcctctaccacaccctgca
ggaagccaccaagcccctgcatcagttcttcctcaataccacaggcttctcattccaagactgccatgacagatgcctggccttcaccgatgtggcc
ccccgggtgtggcttctggccagcgccgcagttggcttatcatacagcgctatgtagaaggctactttctgcaccccactgggctggagctcctcgt
ggatcatgggagcacagatgctgggcactgggccgtggagcaggtgtggtacaacgggaagttctatgggagcccagaggaactggctcgga
agtatgcagatggagaggtggacgtggtggtcctggaggacccgctgcctgggggcaaggggcatgacagcacagaggagccgccctcttc
tcctcccacaagcccccgcggggacttccccagccccatccatgtgagcggccccgcttggtccagccccacggccctcgcttcaggctggagg
gcaacgctgtgctctacggcggctggagctttgccttccggctgcgctcctcctccgggctgcaggtcctgaacgtgcacttcggcggagagcgca
ttgcctatgaggtcagcgtgcaagaggcagtggcgctgtatggaggacacacacctgcaggcatgcagaccaagtacctcgatgtcggctggg
gcctgggcagcgtcactcatgagttagccccggcatcgactgcccggagaccgccaccttcctggacactttccactactatgatgccgatgacc
cggtccattatccccgagccctctgcctctttgaaatgcccacaggggtgcccttcggcggcactttaattccaactttaaaggtggcttcaacttcta
tgcggggctgaagggccaggtgctggtgctgcggacaacttcaactgtctacaattatgattacatttgggactttatcttctaccccaacggggtgat
ggaggccaagatgcatgccactggctacgtccacgccacctttctacacccccgaggggctgcgccacggcactcgcctgcacacccacctgatt
ggcaacatacacactcacttggtgcactaccgcgtagacctggatgtggcaggcaccaagaacagcttccagacactgcagatgaagctagaa
aacatcaccaacccctggagcccaagacaccgcgtggtccagccaactctggagcagacgcagtactcctgggagcgccaggcggccttc**a**
gcttcaaaaggaagctgccc**acg**tacctgctctttaccagccccaggagaacccctggggccacaagcgcagctaccgcctgcagatccact
ccatggccgaccaggtgctgccccaggctggcaggaggagcaggccatcacctgggcaaggtacccctggcagtgaccaagtaccgggga
gtcggagctgtgcagcagcagcatctaccaccagaacgacccctggcaccgcccgtggtctttgagcagtttcttcacaacaacgagaacattg
aaaatgaggacctggtggcctgggtgacggtgggcttcctgcacatccccactcagaggacattcccaacacagccacacctgggaactccgt
ggcttcctgctccggccattcaacttcttcccagaggacccctcctggcatccagagacactgtgatcgtgtggcctcgggacaacggccccaa
ctacgtccagcgctggatcctgaggacagggactgctcgatgcctcccccttttagctacaatgggacctatagacctgtgtga (SEQ ID NO:32)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK*
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
*KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSADKTHT*EPSPGTLPRKAGVFSDLS
NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ
EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ
DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF
YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF
RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG
LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK
GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY
RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPKYLLFTSPQE
NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE
QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN
GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:39)

Fc-hDAO-Hepmut1

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK*
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
*KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSADKTHT*EPSPGTLPRKAGVFSDLS
NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ
EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ
DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF
YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF
RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG
LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK
GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY
RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPKYLLFTSPQE
NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE
QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN
GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:40)

Fc-hDAO-Hepmut2

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK*
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
*KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSADKTHT*EPSPGTLPRKAGVFSDLS
NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ
EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ
DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF
YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF
RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG
LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK
GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY
RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPTYLLFTSPQE
NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE
QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN
GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:41)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut3

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK***EPKSADKTHT**EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVFLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFK**T**KLPKYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:42)

Fc-hDAO-Hepmut4

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK***EPKSADKTHT**EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAF**S**FKTKLPKYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:43)

Fc-hDAO-Hepmut5

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK***EPKSADKTHT**EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFK**T**KLP**T**YLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:44)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut6

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*** EPKSADKTHT EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRF**GQT**LPKYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:45)

Fc-hDAO-Hepmut7

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*** EPKSADKTHT EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAF**S**FKRKLPTYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:46)

Fc-hDAO-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*** EPKSADKTHT EPSPGTLPRKAGV FSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIF FGDQEHPNVTEFAVGPLPGP**A**YMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTT GFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVW YNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQP HGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYL DVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFN FYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIH THLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPKYLL FTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWH PPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIV WPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:47)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut1-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK*
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
*KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSADKTHT*EPSPGTLPRKAGVFSDLS
NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ
EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ
DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF
YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF
RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG
LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK
GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY
RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPKYLLFTSPQE
NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE
QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN
GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:48)

Fc-hDAO-Hepmut2-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK*
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
*KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSADKTHT*EPSPGTLPRKAGVFSDLS
NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ
EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ
DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF
YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF
RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG
LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK
GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY
RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPTYLLFTSPQE
NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE
QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN
GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:49)

Fc-hDAO-Hepmut3-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK*
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
*KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEPKSADKTHT*EPSPGTLPRKAGVFSDLS
NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ
EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ
DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF
YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF
RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG
LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK
GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY
RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPKYLLFTSPQE
NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE
QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN
GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:50)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut4-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*** ***EPKSADKTHT*** EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKTKLPKYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:51)

Fc-hDAO-Hepmut5-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*** ***EPKSADKTHT*** EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPTYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:52)

Fc-hDAO-Hepmut6-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA***ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*** ***EPKSADKTHT*** EPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFRF**GQT**LPKYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:53)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut7-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMA*ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*EPKSADKTHTEPSPGTLPRKAGVFSDLS NQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNTVFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQ EHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSSWASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQ DCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRYVEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKF YGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGHDSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRF RLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHFGGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWG LGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDPVHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLK GQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAKMHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHY RVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRHRVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPTYLLFTSPQE NPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFE QFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPNTATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDN GPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV (SEQ ID NO:54)

hDAO-Fc

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV*E PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:55)

hDAO-Fc-Hepmut1

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV*E PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:56)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Hepmut2

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:57)

hDAO-Fc-Hepmut3

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:58)

hDAO-Fc-Hepmut4

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:59)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Hepmut5

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:60)

hDAO-Fc-Hepmut6

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRF**GQT**LPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:61)

hDAO-Fc-Hepmut7

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:62)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGP**A**YMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:63)

hDAO-Fc-Hepmut1-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGP**A**YMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAF**S**FKRKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:64)

hDAO-Fc-Hepmut2-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGP**A**YMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKRKLP**T**YLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:65)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Hepmut3-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:66)

hDAO-Fc-Hepmut4-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFSFKTKLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:67)

hDAO-Fc-Hepmut5-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPAYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRFKTKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:68)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Hepmut6-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGP**A**YMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAFRF**GQT**LPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
EPKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:69)

hDAO-Fc-Hepmut7-Cysmut

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGP**A**YMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFLNTTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAF**S**FKRKLPTYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQA
ITWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV***E***
PKSADKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:70)

Fc-hDAO

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT

Фіг. 1 (продовження)

GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:71)

Fc-hDAO-Hepmut1

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC

Фіг. 1 (продовження)

TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTC**AGCT**TCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:72)

Fc-hDAO-Hepmut2

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACT**CACT**TGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCC**ACGT**ACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:73)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut3

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCA***AACGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA***
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:74)

Fc-hDAO-Hepmut4

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC

Фіг. 1 (продовження)

CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTC**AGCT**TCAAA**ACG**AAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:75)

Fc-hDAO-Hepmut5

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA

Фіг. 1 (продовження)

TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAACGAAGCTGCCCACGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:76)

Fc-hDAO-Hepmut6

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC

Фіг. 1 (продовження)

ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCGGACAGACGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:77)

Fc-hDAO-Hepmut7

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCCTGCTACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTC**AGCT**TCAAAAGGAAGCTGCCC**ACGT**ACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC

Фіг. 1 (продовження)

CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:78)

Fc-hDAO-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:79)

Фіг. 1 (продовження)

Fc-hDAO-Hepmut1-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTC**AGC**TTCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:80)

Fc-hDAO-Hepmut2-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC

Фіг. 1 (продовження)

CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCC**ACG**TACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:81)

Fc-hDAO-Hepmut3-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG

Фіг. 1 (продовження)

CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAACGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA ((SEQ ID NO:82)

Fc-hDAO-Hepmut4-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT

Фіг. 1 (продовження)

TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTC**AGCT**TCAAA**ACG**AAGCTGCCCAAGTACCTGC**T**CTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA ((SEQ ID NO:83)

Fc-hDAO-Hepmut5-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCCT**ACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAA**ACG**AAGCTGCCC**ACG**TACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG

Фіг. 1 (продовження)

TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:84)

Fc-hDAO-Hepmut6-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG
AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTCCGCTTC**GGACAGACG**CTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:85)

Fc-hDAO-Hepmut7-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCG***GA***
GTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC
AAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG

Фіг. 1 (продовження)

AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA
AGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCAT
CGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGGAGCCCAAGTCCGCCGACAAGACCCACACCGAGCC
CTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGAAGG
CAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACCATG
GCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTTCTG
GATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGAGCA
TCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGCCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGTCCC
CCAGGCCTGGGTACCAGTCCT**CC**TGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTCCTC
TACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTCTCA
TTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTCTGG
CCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGGGCT
GGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGGTAC
AACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGACGT
GGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCCCCT
CTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCTTGG
TCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAGCTT
TGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGCGC
ATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGCAT
GCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGGC
ATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGTC
CATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAAT
TCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGAC
AACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGAG
GCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCACG
GCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACT**CA**CTTGGTGCACTACCGCGTAGACC
TGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAACC
CCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGCG
CCAGGCGGCCTTC**AGC**TTCAAAAGGAAGC**T**GCCC**ACG**TACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAGA
ACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGCC
CCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTAC
CGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTGG
TCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACGG
TGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGTG
GGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGTG
ATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGACT
GCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGTGA (SEQ ID NO:86)

hDAO-Fc

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT

Фіг. 1 (продовження)

TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA(SEQ ID NO:87)

hDAO-Fc-Hepmut1

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC

Фіг. 1 (продовження)

CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCAGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGGAGCCCAAGTCCGCCGA
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA(SEQ ID NO:88)

hDAO-Fc-Hepmut2

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCACGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTGGAGCCCAAGTCCGCCGA
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC

Фіг. 1 (продовження)

CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA(SEQ ID NO:89)

hDAO-Fc-Hepmut3

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAA**ACG**AAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTG***GAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:90)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Hepmut4

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCAGCTTCAAAACGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:91)

hDAO-Fc-Hepmut5

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC

Фіг. 1 (продовження)

TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAA**ACG**AAGCTGCC**CACG**TACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTG***GAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:92)

hDAO-Fc-Hepmut6

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA

Фіг. 1 (продовження)

TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTC**GGACAGACG**CTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGA
GAACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTG
CCCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGT
ACCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGT
GGTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGAC
GGTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCG
TGGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTG
TGATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGA
CTGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTG***GAGCCCAAGTCCGCCG***
ACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTT
CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT
GGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGG
CCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTG
AAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC
TACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:93)

hDAO-Fc-Hepmut7

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCTGCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTC**AGCT**TCAAAAGGAAGCTGCCC**ACG**TACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG

Фіг. 1 (продовження)

GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:94)

hDAO-Fc-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG

Фіг. 1 (продовження)

TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA(SEQ ID NO:95)

hDAO-Fc-Hepmut1-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCGCCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTC**AGCT**TCAAAAGGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:96)

Фіг. 1 (продовження)

hDAO-Fc-Hepmut2-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCGCCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAAGGAAGCTGCCCACGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACAGAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:97)

hDAO-Fc-Hepmut3-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCGCCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC

Фіг. 1 (продовження)

TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAACGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA(SEQ ID NO:98)

hDAO-Fc-Hepmut4-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA

Фіг. 1 (продовження)

TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCAGCTTCAAAACGAAGCTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:99)

hDAO-Fc-Hepmut5-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCCGCCTACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTCAAAACGAAGCTGCCCACGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG

Фіг. 1 (продовження)

GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:100)

hDAO-Fc-Hepmut6-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTCCGCTTC**GGACAGACG**CTGCCCAAGTACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGA
GAACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTG
CCCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGT
ACCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGT
GGTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGAC
GGTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCG
TGGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTG
TGATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGA
CTGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGT***GGAGCCCAAGTCCGCCG***
ACAAGACCCACACCTGCCCCCCCC***TGCCCCGCCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTT***
CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT
GGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGG
CCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGT

Фіг. 1 (продовження)

GTACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGT
GAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
CTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCG
TGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:101)

hDAO-Fc-Hepmut7-Cysmut

ATGCCGGCCCTGGGCTGGGCCGTGGCTGCCATCCTGATGCTGCAGACGGCCATGGCGGA
GCCCTCCCCGGGGACTCTGCCCAGGAAGGCAGGGGTGTTTTCAGACCTAAGCAACCAAGAGCTGA
AGGCAGTGCACAGCTTCCTCTGGTCCAAGAAGGAGCTGAGGCTGCAGCCCTCCAGTACCACCACC
ATGGCCAAGAACACCGTGTTTCTCATCGAGATGCTGCTGCCCAAGAAGTACCATGTGCTGAGGTTT
CTGGATAAAGGTGAAAGGCATCCTGTGCGGGAAGCCCGTGCCGTCATCTTCTTTGGTGACCAGGA
GCATCCCAATGTCACCGAGTTTGCTGTGGGGCCCCTGCCAGGGCCC**GCC**TACATGCGAGCACTGT
CCCCCAGGCCTGGGTACCAGTCCTCCTGGGCATCGAGGCCCATCTCCACAGCAGAGTATGCCCTC
CTCTACCACACCCTGCAGGAAGCCACCAAGCCCCTGCATCAGTTCTTCCTCAATACCACAGGCTTC
TCATTCCAAGACTGCCATGACAGATGCCTGGCCTTCACCGATGTGGCCCCCCGGGGTGTGGCTTC
TGGCCAGCGCCGCAGTTGGCTTATCATACAGCGCTATGTAGAAGGCTACTTTCTGCACCCCACTGG
GCTGGAGCTCCTCGTGGATCATGGGAGCACAGATGCTGGGCACTGGGCCGTGGAGCAGGTGTGG
TACAACGGGAAGTTCTATGGGAGCCCAGAGGAACTGGCTCGGAAGTATGCAGATGGAGAGGTGGA
CGTGGTGGTCCTGGAGGACCCGCTGCCTGGGGGCAAGGGGCATGACAGCACAGAGGAGCCGCC
CCTCTTCTCCTCCCACAAGCCCCGCGGGGACTTCCCCAGCCCCATCCATGTGAGCGGCCCCCGCT
TGGTCCAGCCCCACGGCCCTCGCTTCAGGCTGGAGGGCAACGCTGTGCTCTACGGCGGCTGGAG
CTTTGCCTTCCGGCTGCGCTCCTCCTCCGGGCTGCAGGTCCTGAACGTGCACTTCGGCGGAGAGC
GCATTGCCTATGAGGTCAGCGTGCAAGAGGCAGTGGCGCTGTATGGAGGACACACACCTGCAGGC
ATGCAGACCAAGTACCTCGATGTCGGCTGGGGCCTGGGCAGCGTCACTCATGAGTTAGCCCCCGG
CATCGACTGCCCGGAGACCGCCACCTTCCTGGACACTTTCCACTACTATGATGCCGATGACCCGGT
CCATTATCCCCGAGCCCTCTGCCTCTTTGAAATGCCCACAGGGGTGCCCCTTCGGCGGCACTTTAA
TTCCAACTTTAAAGGTGGCTTCAACTTCTATGCGGGGCTGAAGGGCCAGGTGCTGGTGCTGCGGA
CAACTTCAACTGTCTACAATTATGATTACATTTGGGACTTTATCTTCTACCCCAACGGGGTGATGGA
GGCCAAGATGCATGCCACTGGCTACGTCCACGCCACCTTCTACACCCCCGAGGGGCTGCGCCAC
GGCACTCGCCTGCACACCCACCTGATTGGCAACATACACACTCACTTGGTGCACTACCGCGTAGAC
CTGGATGTGGCAGGCACCAAGAACAGCTTCCAGACACTGCAGATGAAGCTAGAAAACATCACCAAC
CCCTGGAGCCCAAGACACCGCGTGGTCCAGCCAACTCTGGAGCAGACGCAGTACTCCTGGGAGC
GCCAGGCGGCCTTC**AGC**TTCAAAAGGAAGCTGCCC**ACG**TACCTGCTCTTTACCAGCCCCCAGGAG
AACCCCTGGGGCCACAAGCGCAGCTACCGCCTGCAGATCCACTCCATGGCCGACCAGGTGCTGC
CCCCAGGCTGGCAGGAGGAGCAGGCCATCACCTGGGCAAGGTACCCCCTGGCAGTGACCAAGTA
CCGGGAGTCGGAGCTGTGCAGCAGCAGCATCTACCACCAGAACGACCCCTGGCACCCGCCCGTG
GTCTTTGAGCAGTTTCTTCACAACAACGAGAACATTGAAAATGAGGACCTGGTGGCCTGGGTGACG
GTGGGCTTCCTGCACATCCCCCACTCAGAGGACATTCCCAACACAGCCACACCTGGGAACTCCGT
GGGCTTCCTGCTCCGGCCATTCAACTTCTTCCCAGAGGACCCCTCCCTGGCATCCAGAGACACTGT
GATCGTGTGGCCTCGGGACAACGGCCCCAACTACGTCCAGCGCTGGATCCCTGAGGACAGGGAC
TGCTCGATGCCTCCCCCTTTTAGCTACAATGGGACCTATAGACCTGTG***GAGCCCAAGTCCGCCGA***
CAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTC
CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC
CTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAGGTG
TACACCCTGCCCCCCTCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA
AGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT
ACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT
GGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAGTGA (SEQ ID NO:102)

Фіг. 1 (продовження)

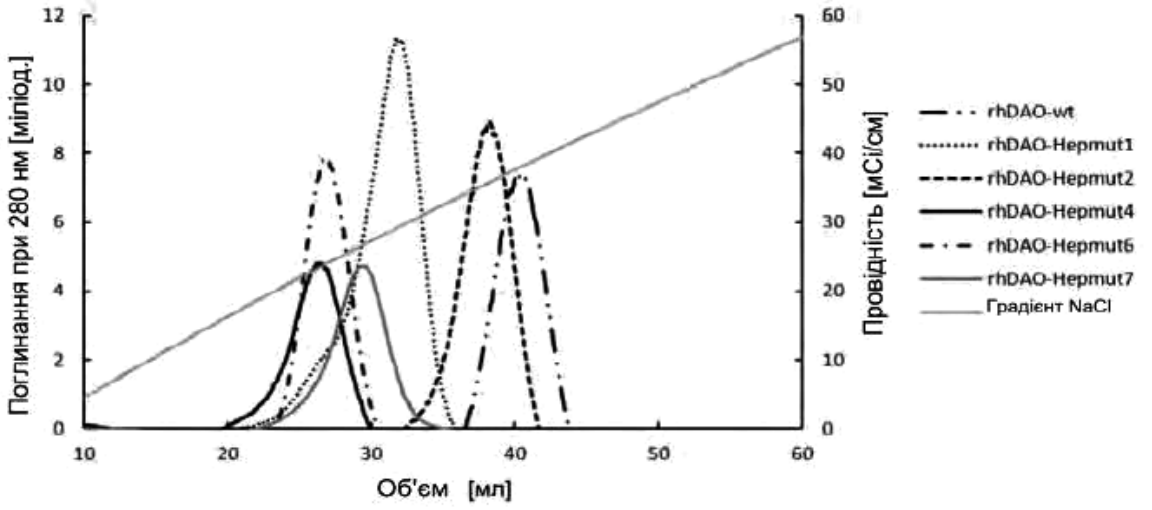
Сироватковий альбумін людини (HSA), послідовність дикого типу

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ**C**PFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTL
FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK
YLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKF
GERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKL
KECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVV
LLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK
VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLV
NRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFA
AFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL (SEQ ID NO:103)

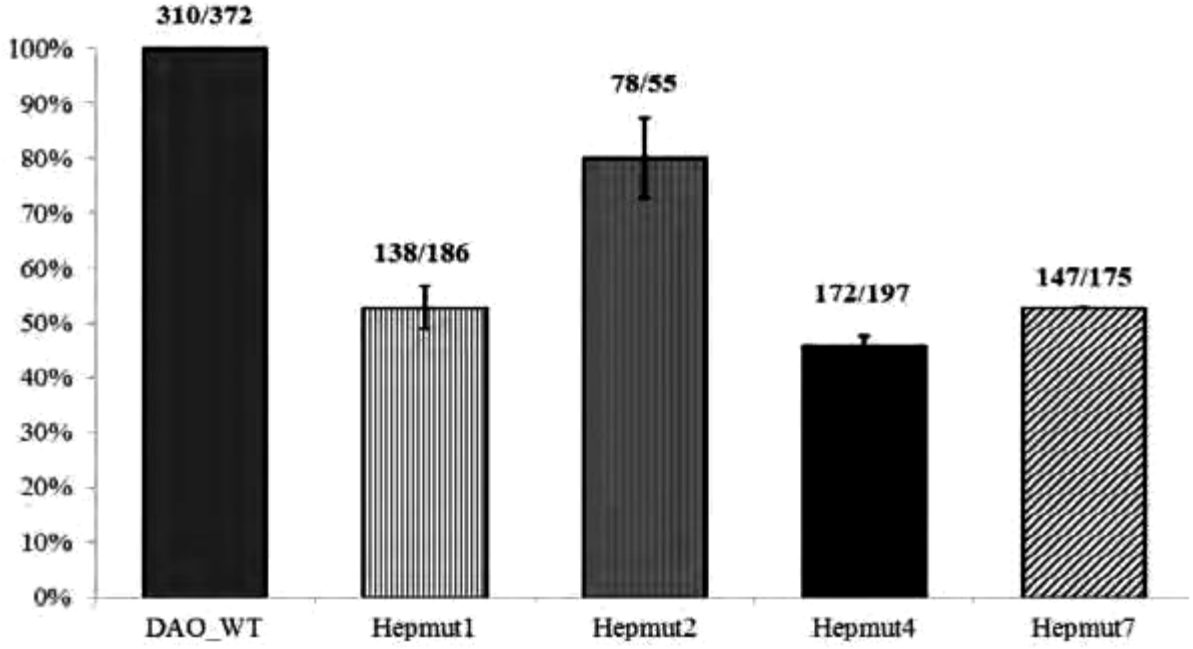
hDAO-Hepmut4 Asn168Gln

MPALGWAVAAILMLQTAMAEPSPGTLPRKAGVFSDLSNQELKAVHSFLWSKKELRLQPSSTTTMAKNT
VFLIEMLLPKKYHVLRFLDKGERHPVREARAVIFFGDQEHPNVTEFAVGPLPGPCYMRALSPRPGYQSS
WASRPISTAEYALLYHTLQEATKPLHQFFL**Q**TTGFSFQDCHDRCLAFTDVAPRGVASGQRRSWLIIQRY
VEGYFLHPTGLELLVDHGSTDAGHWAVEQVWYNGKFYGSPEELARKYADGEVDVVVLEDPLPGGKGH
DSTEEPPLFSSHKPRGDFPSPIHVSGPRLVQPHGPRFRLEGNAVLYGGWSFAFRLRSSSGLQVLNVHF
GGERIAYEVSVQEAVALYGGHTPAGMQTKYLDVGWGLGSVTHELAPGIDCPETATFLDTFHYYDADDP
VHYPRALCLFEMPTGVPLRRHFNSNFKGGFNFYAGLKGQVLVLRTTSTVYNYDYIWDFIFYPNGVMEAK
MHATGYVHATFYTPEGLRHGTRLHTHLIGNIHTHLVHYRVDLDVAGTKNSFQTLQMKLENITNPWSPRH
RVVQPTLEQTQYSWERQAAF**S**FK**T**KLPKYLLFTSPQENPWGHKRSYRLQIHSMADQVLPPGWQEEQAI
TWARYPLAVTKYRESELCSSSIYHQNDPWHPPVVFEQFLHNNENIENEDLVAWVTVGFLHIPHSEDIPN
TATPGNSVGFLLRPFNFFPEDPSLASRDTVIVWPRDNGPNYVQRWIPEDRDCSMPPPFSYNGTYRPV
(SEQ ID NO:106)

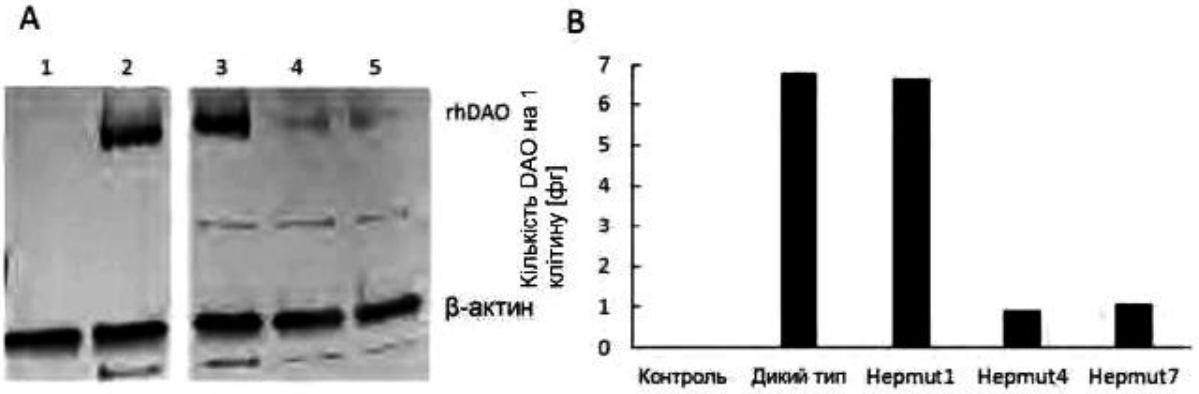
Фіг. 1 (продовження)



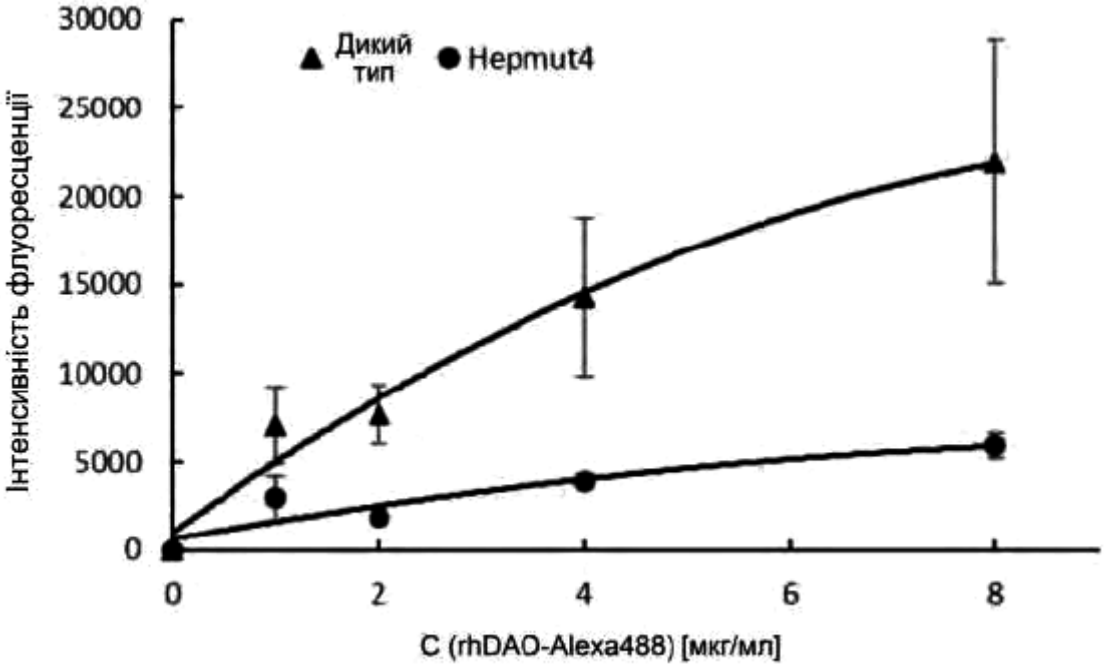
Фіг. 2


310/372
78/55
138/186
172/197
147/175
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut2
Hepmut4
Hepmut7

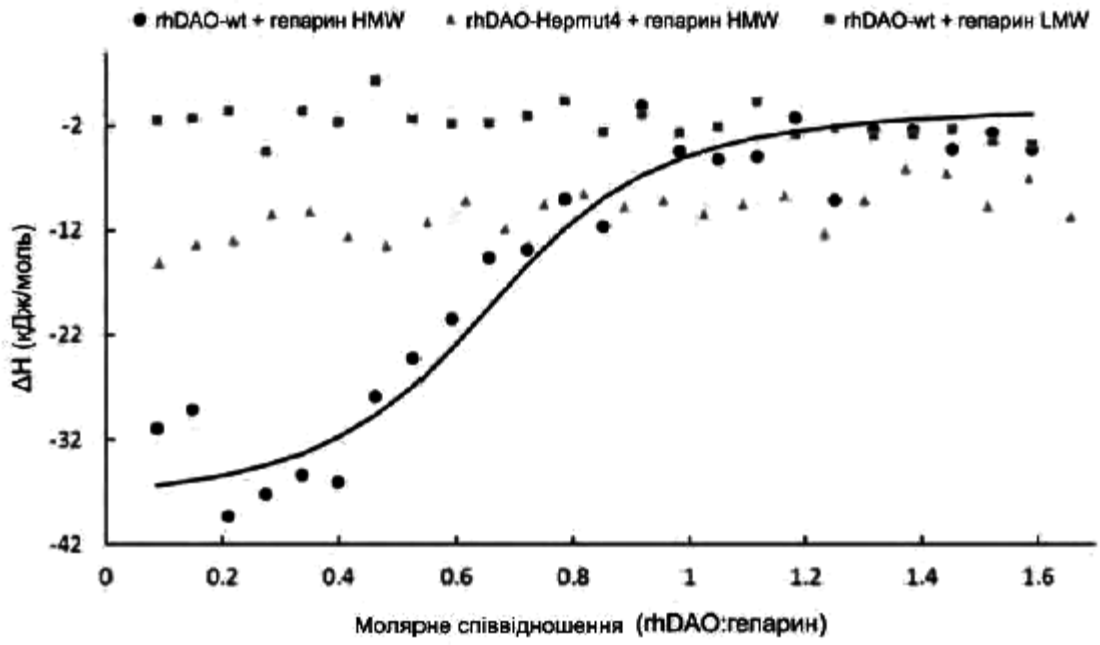
Фіг. 3


A
1
2
3
4
5
rhDAO
β-актин
B
Кількість DAO на 1 клітину [фг]
7
6
5
4
3
2
1
0
Контроль
Дикий тип
Hepmut1
Hepmut4
Hepmut7

Фіг. 4

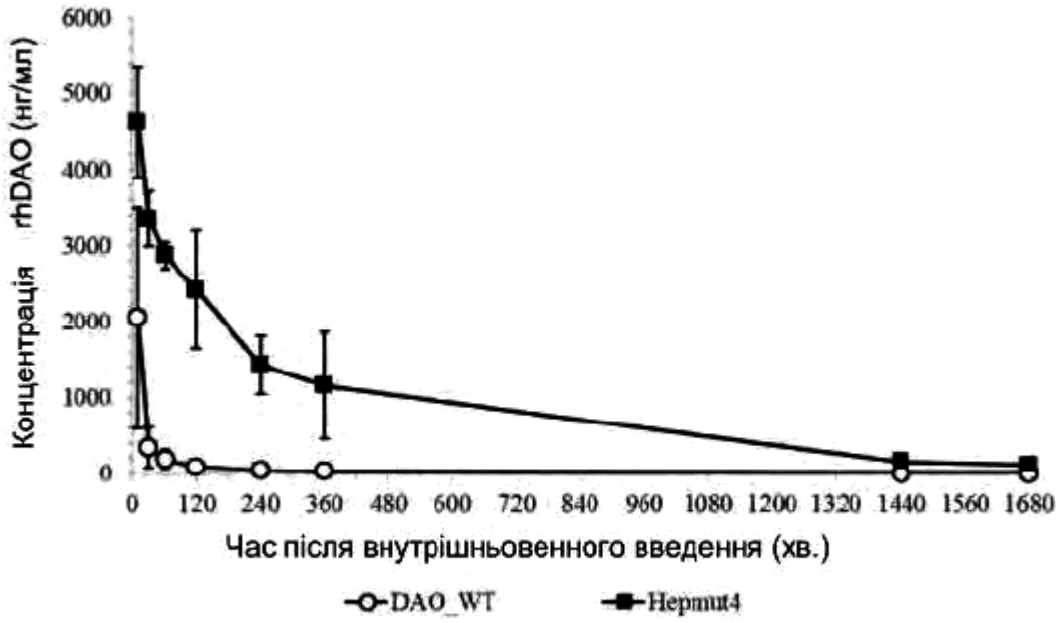

30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
Інтенсивність флуоресценції
Дикий тип
Hepmut4
0
2
4
6
8
C (rhDAO-Alexa488) [мкг/мл]

Фіг. 5

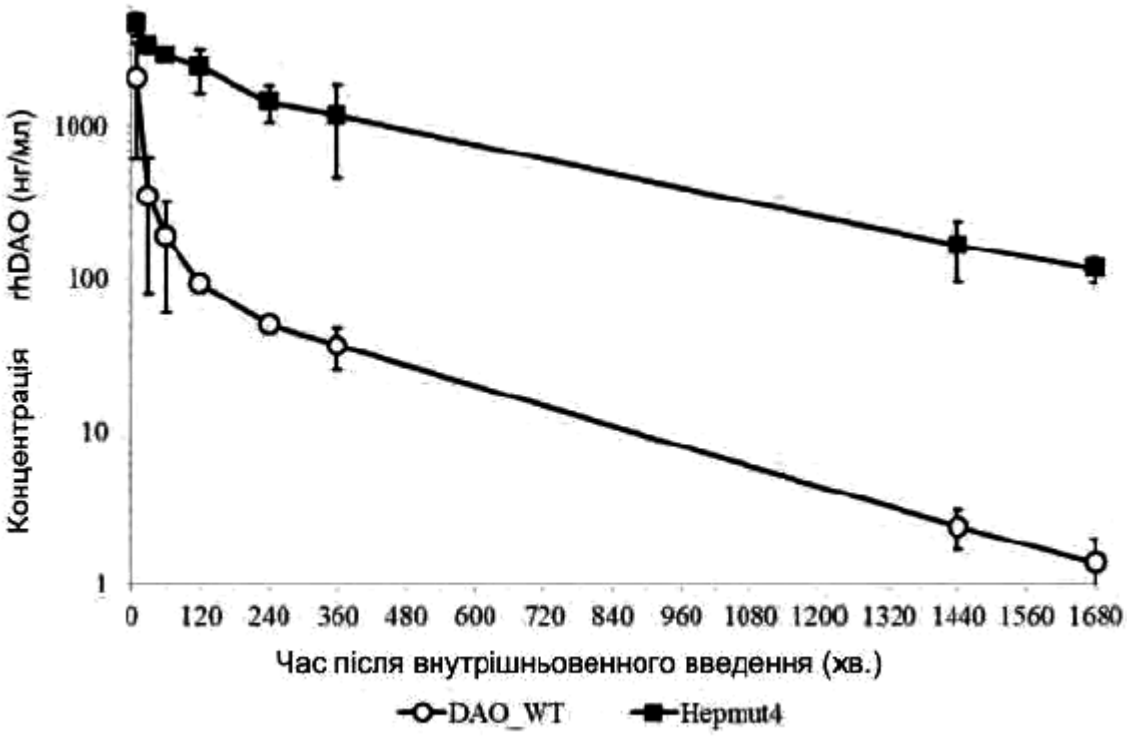

rhDAO-wt + гепарин HMW
rhDAO-Hepmut4 + гепарин HMW
rhDAO-wt + гепарин LMW
-2
-12
-22
-32
-42
ΔH (кДж/моль)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
Молярне співвідношення (rhDAO:гепарин)

Фіг. 6

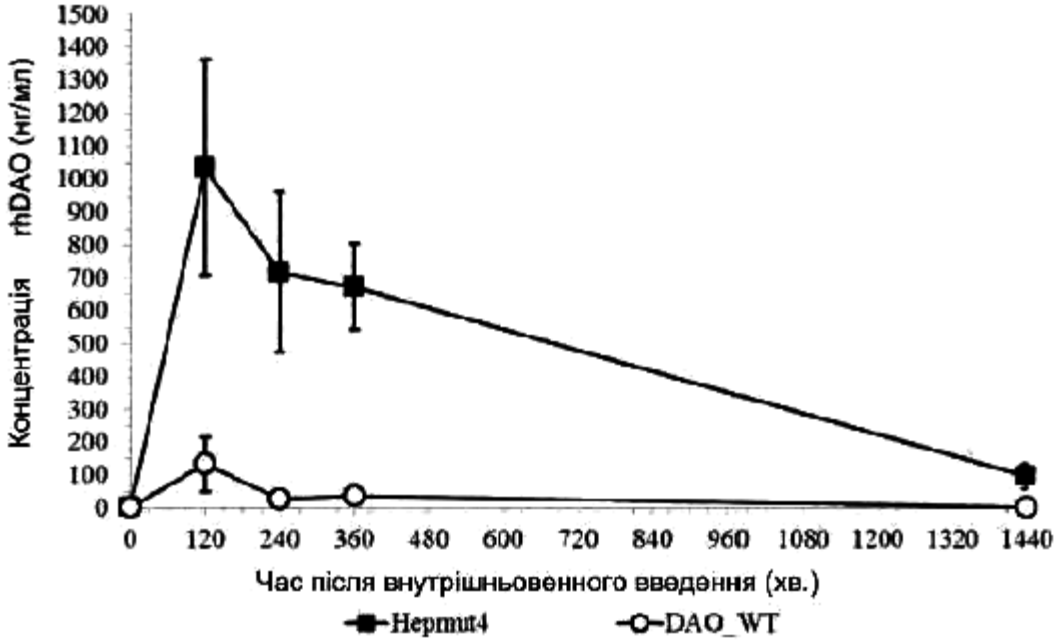
a)


Концентрація rhDAO (нг/мл)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0 120 240 360 480 600 720 840 960 1080 1200 1320 1440 1560 1680
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut4

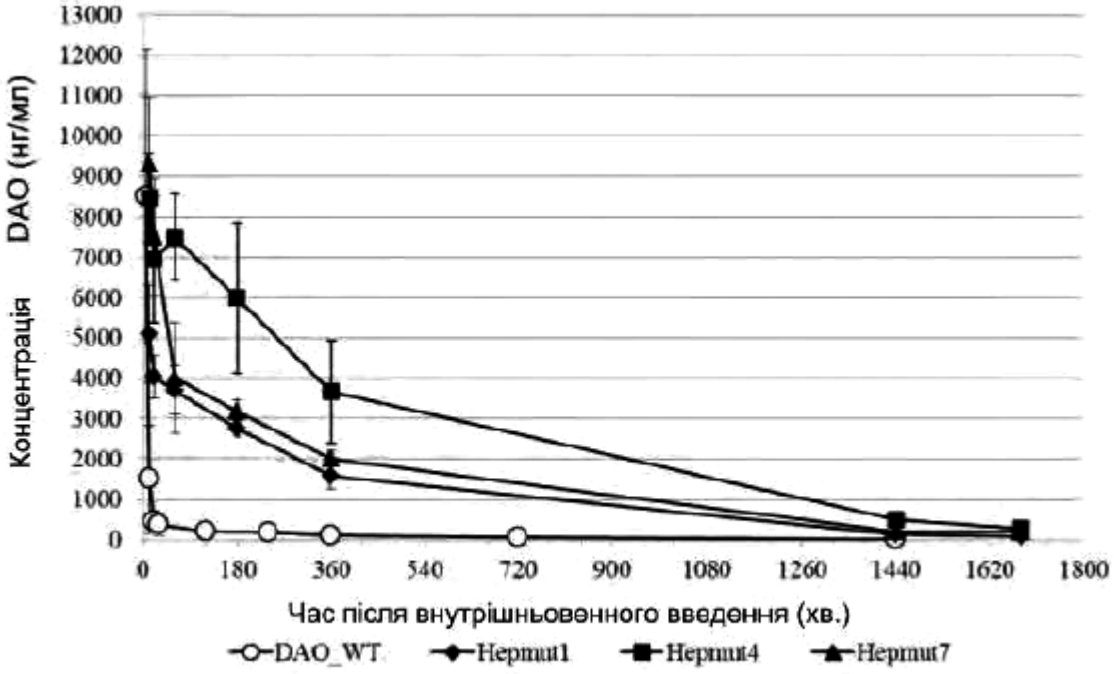
b)


Концентрація rhDAO (нг/мл)
1000
100
10
1
0 120 240 360 480 600 720 840 960 1080 1200 1320 1440 1560 1680
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut4

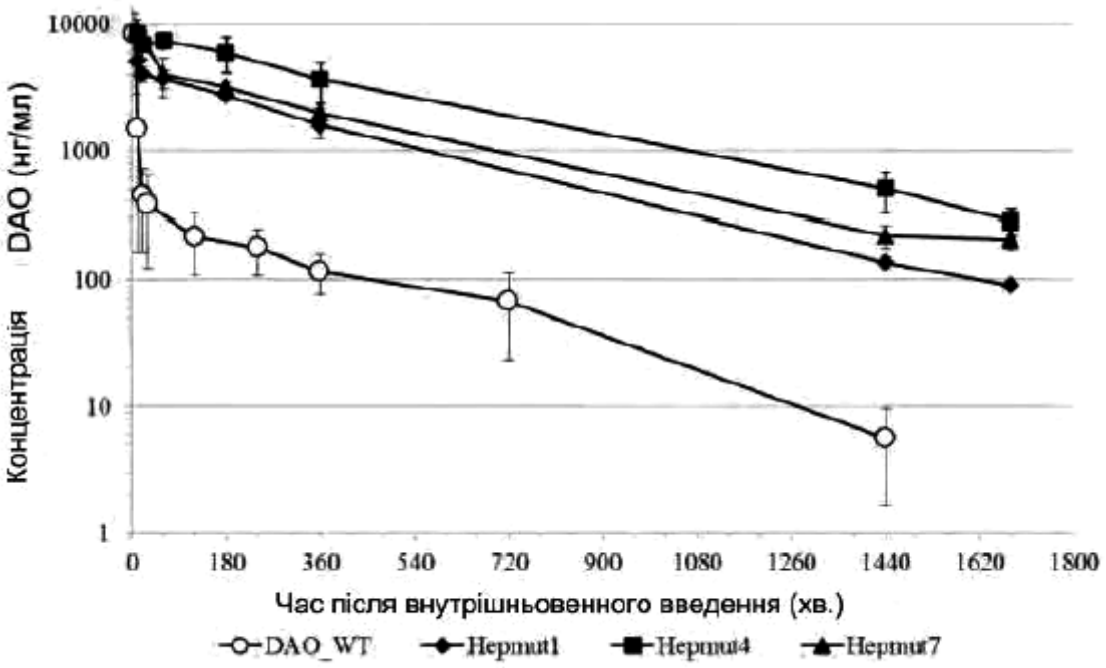
Фіг. 7


Концентрація rhDAO (нг/мл)
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0 120 240 360 480 600 720 840 960 1080 1200 1320 1440
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
Hepmut4
DAO_WT

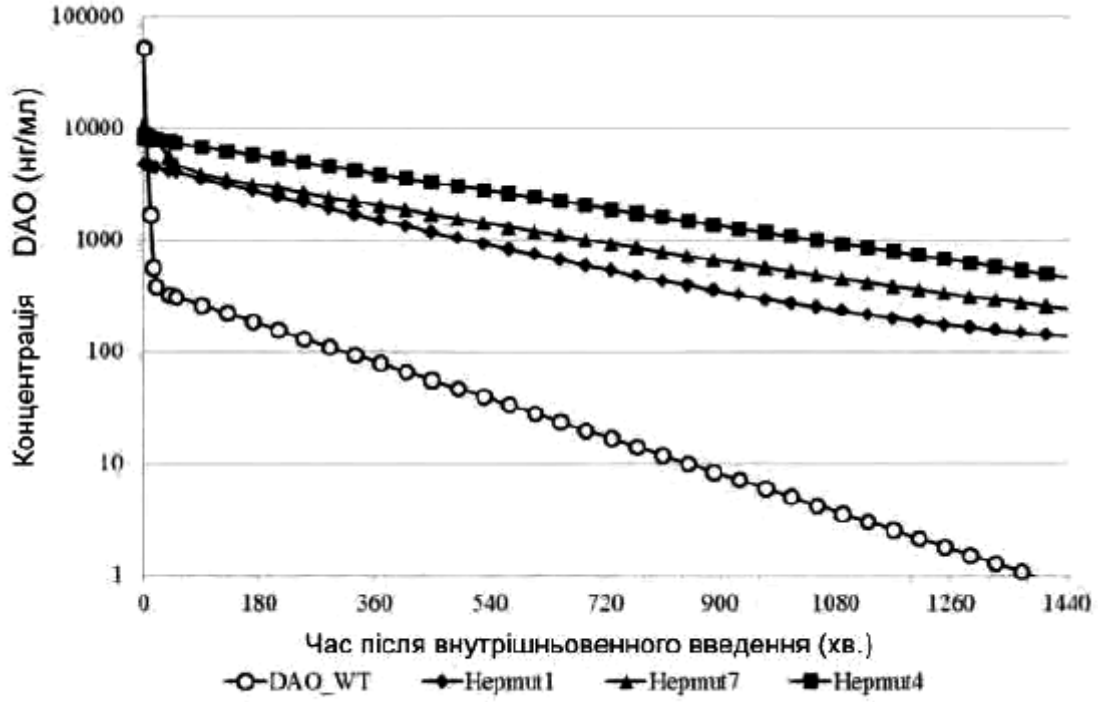
Фіг. 8


Концентрація DAO (нг/мл)
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0 180 360 540 720 900 1080 1260 1440 1620 1800
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut4
Hepmut7

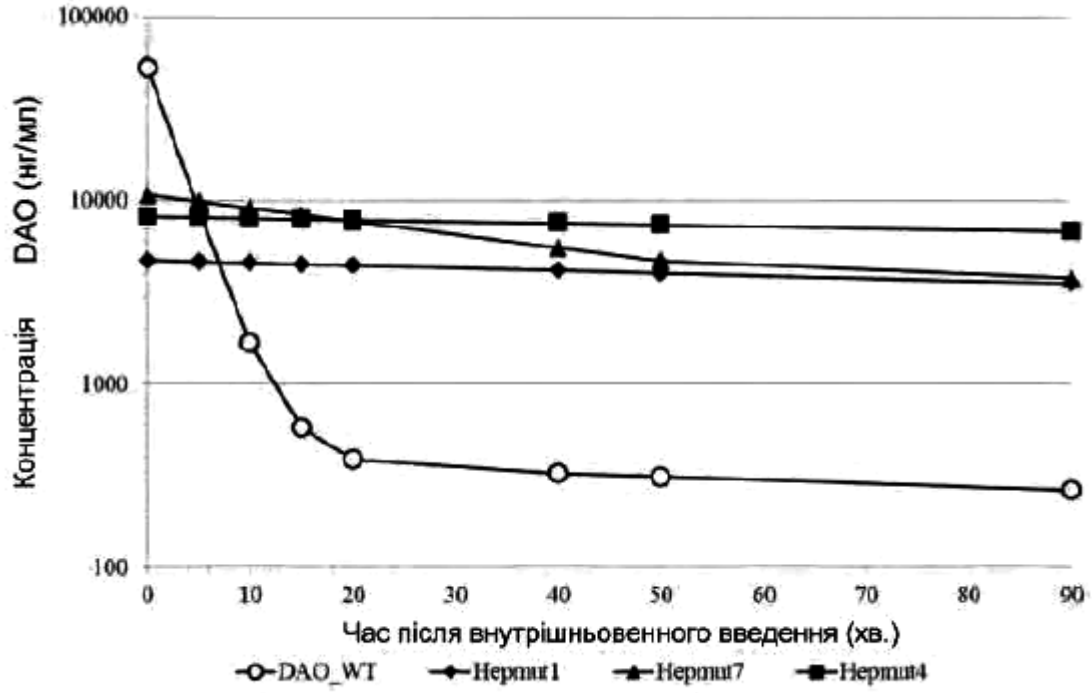
Фіг. 9


Концентрація DAO (нг/мл)
10000
1000
100
10
1
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
1620
1800
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut4
Hepmut7

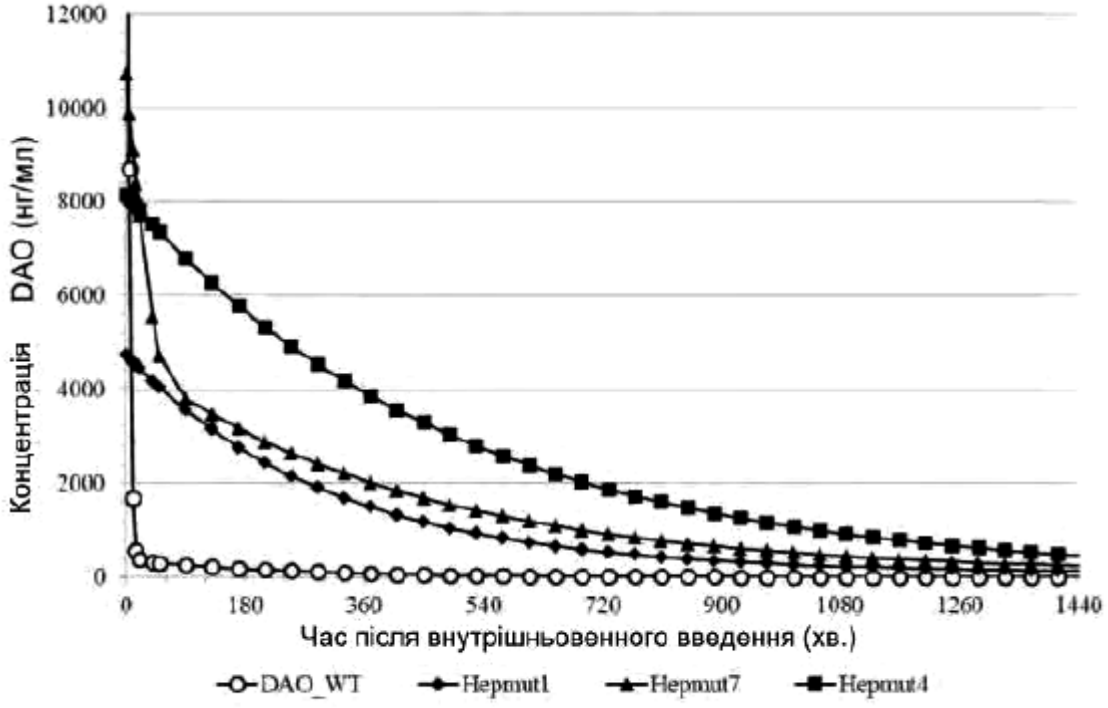
Фіг. 10


Концентрація DAO (нг/мл)
100000
10000
1000
100
10
1
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut7
Hepmut4

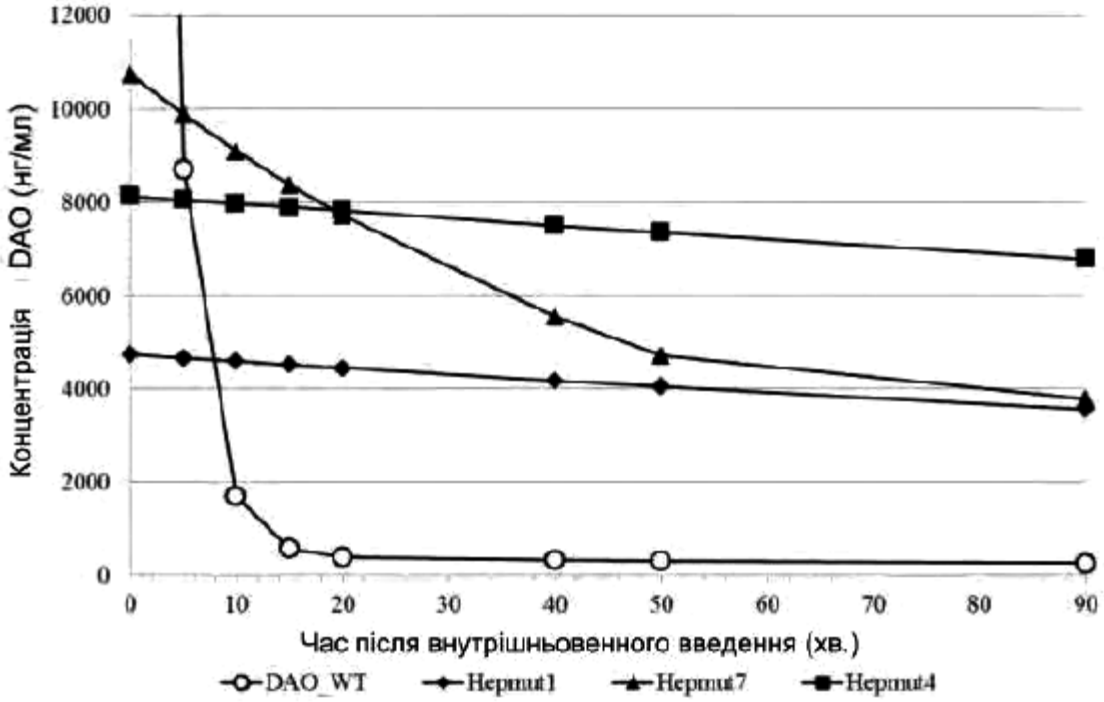
Фіг. 11


100000
10000
1000
100
Концентрація DAO (нг/мл)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut7
Hepmut4

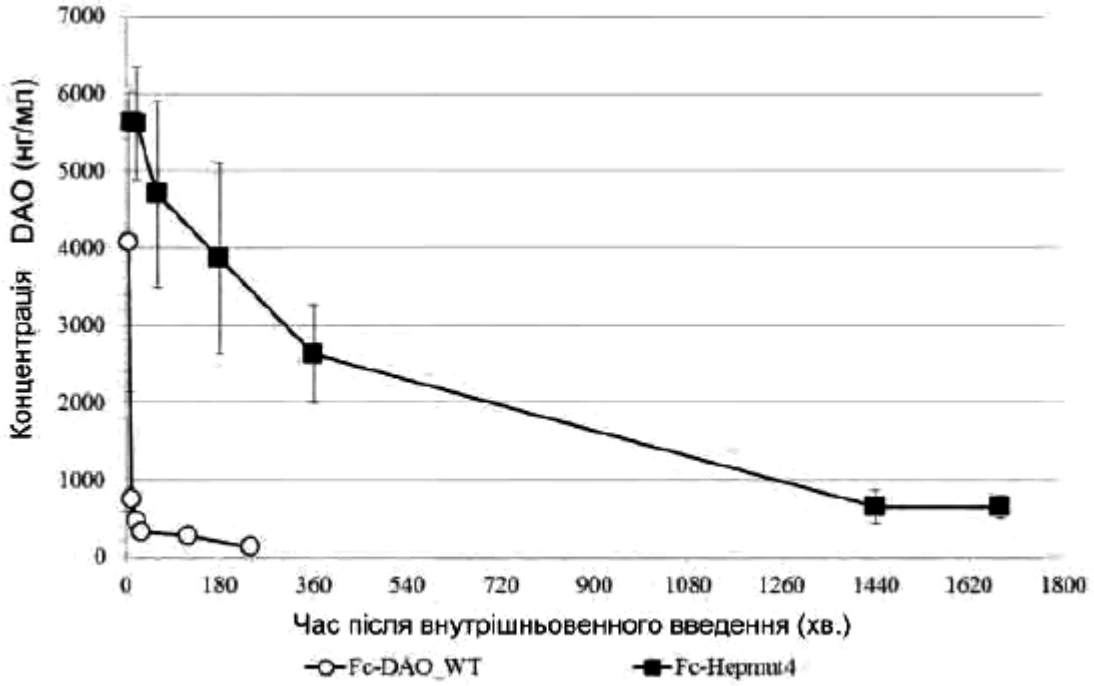
Фіг. 12


12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Концентрація DAO (нг/мл)
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut7
Hepmut4

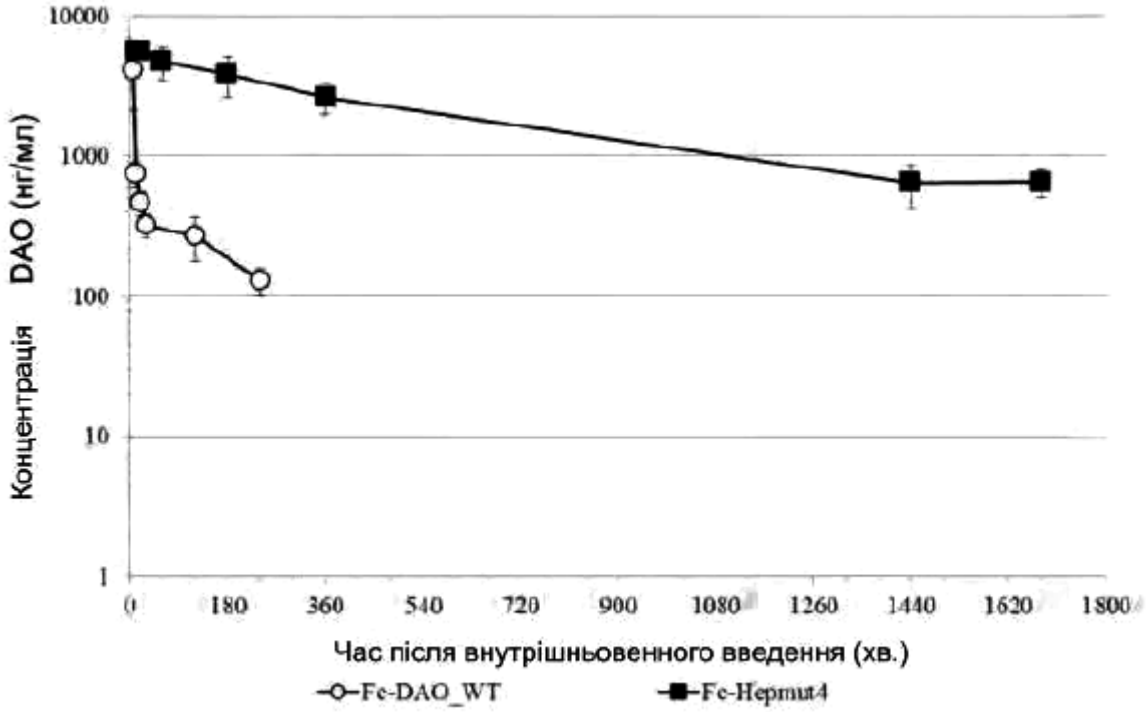
Фіг. 13


12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Концентрація DAO (нг/мл)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
DAO_WT
Hepmut1
Hepmut7
Hepmut4

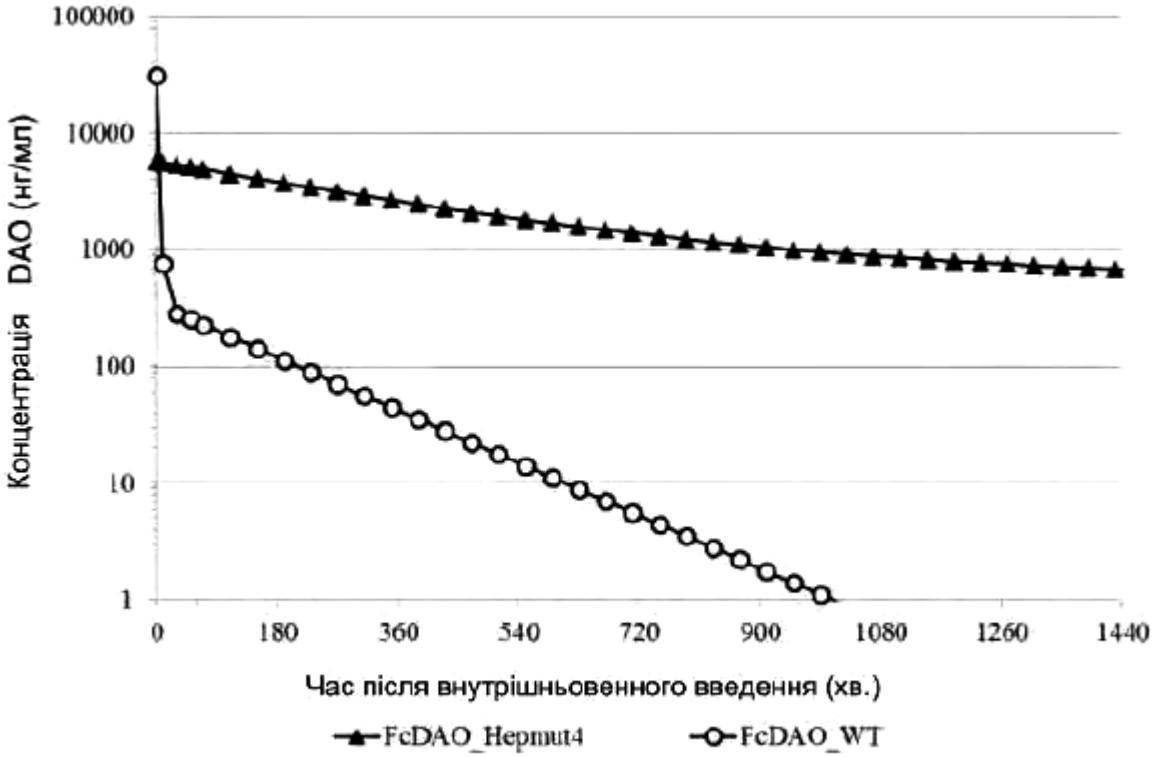
Фіг. 14


7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Концентрація DAO (нг/мл)
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
1620
1800
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
Fc-DAO_WT
Fc-Hepmut4

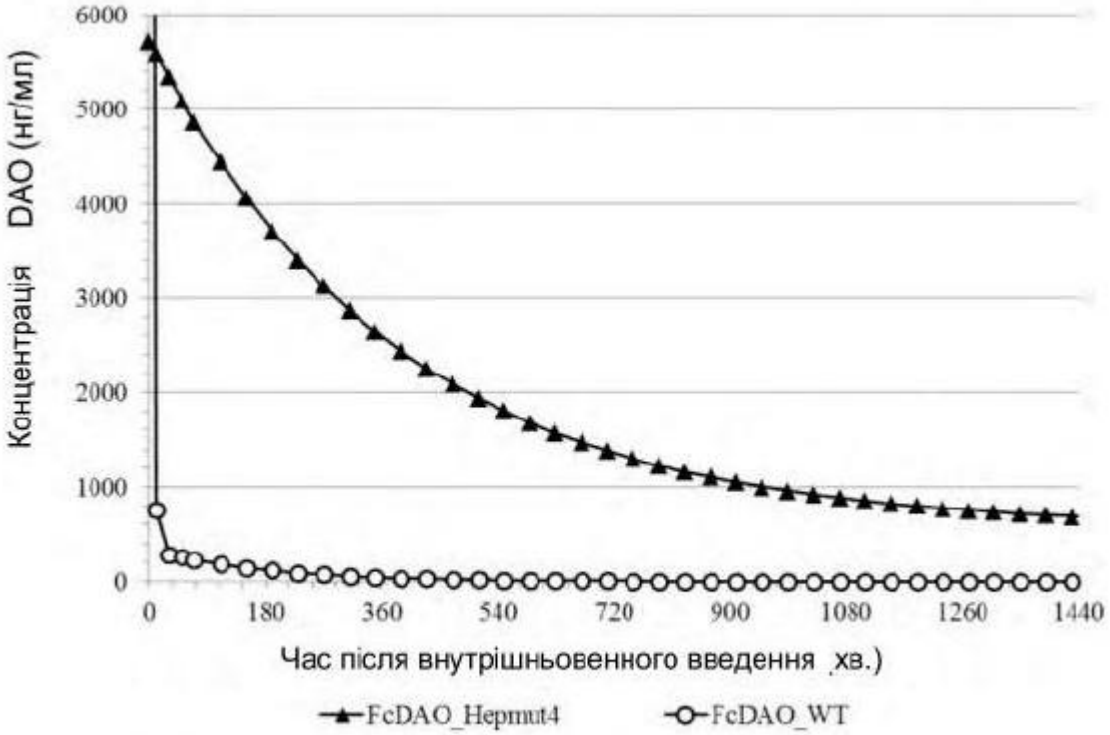
Фіг. 15


10000
1000
100
10
1
Концентрація DAO (нг/мл)
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
1620
1800
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
Fc-DAO_WT
Fc-Hepmut4

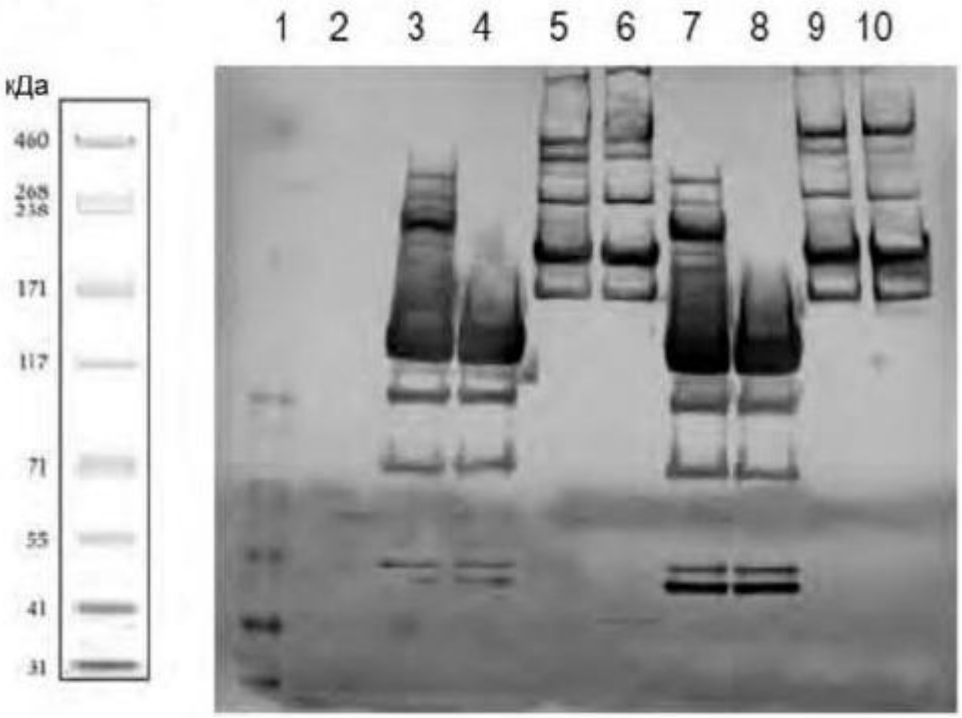
Фіг. 16


100000
10000
1000
100
10
1
Концентрація DAO (нг/мл)
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
FcDAO_Hepmut4
FcDAO_WT

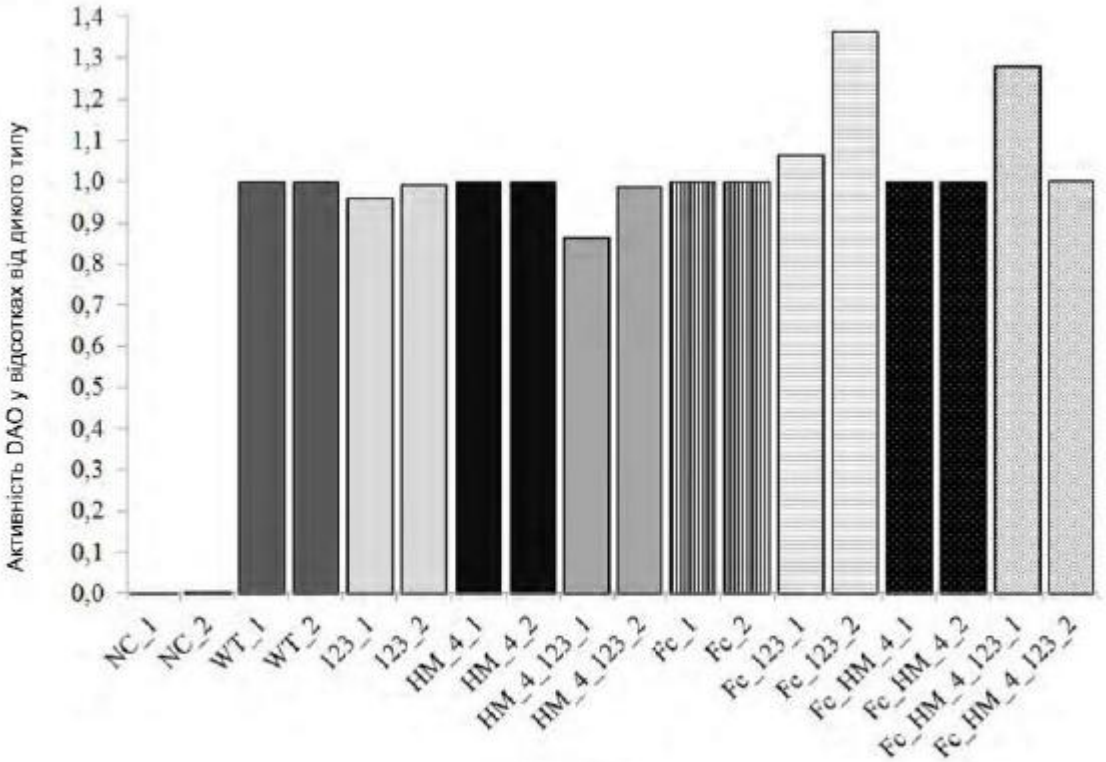
Фіг. 17


Концентрація DAO (нг/мл)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
180
360
540
720
900
1080
1260
1440
Час після внутрішньовенного введення (хв.)
FcDAO_Hepmut4
FcDAO_WT

Фіг. 18


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
кДа
460
268
238
171
117
71
55
41
31

Фіг. 19


Активність DAO у відсотках від дикого типу
1,4
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
NC_1
NC_2
WT_1
WT_2
123_1
123_2
HM_4_1
HM_4_2
HM_4_123_1
HM_4_123_2
Fe_1
Fe_2
Fe_123_1
Fe_123_2
Fe_HM_4_1
Fe_HM_4_2
Fe_HM_4_123_1
Fe_HM_4_123_2

Фіг. 20