



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **127859**(13) **C2**

(51) МПК

C07K 14/015 (2006.01)**C12N 15/35** (2006.01)**C12N 15/866** (2006.01)**A61K 39/23** (2006.01)**A61P 31/20** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2019 05861**
(22) Дата подання заявки: **02.11.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **01.02.2024**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **16197091.8**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **03.11.2016**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **ЕР**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.08.2019, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **31.01.2024, Бюл.№ 5**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/ЕР2017/078015, 02.11.2017**

(72) Винахідник(и):
**Вон Ерік Мартін (US),
Баклін Скотт Юджін (US),
Кайзер Трой Джеймс (US),
Кролл Джеремі (US),
Атлі Філіп (US)**
(73) Володілець (володільці):
**БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДІКА
ГМБХ,
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM
RHEIN, Germany (DE)**
(74) Представник:
**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
ЕР 0551449 А1, 21.07.1993
Phylogeny and evolutionary genetics of porcine parvovirus in wild boars / Cadar D. et al. / Infection, genetics and evolution. 01.08.2012. Vol. 12. No. 6. P. 1163 – 1171
STREK A. F., SOUZA C. K., BONATTO S. L. High rate of viral evolution in the capsid protein of porcine parvovirus / Streck A. F. et al. / Journal of general virology. 27.07.2011. Vol. 92. No. 11. P. 2628 – 2636
WO 88/02026 А1, 24.03.1988
Production of porcine parvovirus empty capsids with high immunogenic activity / Martinez C. et al. / Vaccine. Vol. 10. No. 10. P. 684 – 690
XU Y., LI Y. Induction of immune responses in mice after intragastric administration of Lactobacillus casei producing porcine parvovirus VP2 protein. Applied and environmental microbiology. 2007. Vol. 73. No. 21. P. 7041-7047
Database accession no. Q32Z58, UniProt, 06.12.2005, URL: EBI

UA 127859 C2**(54) ВАКЦИНА ПРОТИ СВИНЯЧОГО ПАРВОВІРУСУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується вірусного білка 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має в амінокислотній позиції 25 ізолейциновий залишок, в амінокислотній позиції 36 сериновий залишок, в амінокислотній позиції 37 ізолейциновий залишок, в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок та в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок. Крім того, даний винахід стосується імуногенної композиції, що включає вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), поліуклеотида, вектора, клітини, вірусоподібної частинки, способу імунізації суб'єкта, де суб'єктом є свинка або свиноматка, способу лікування або запобігання клінічним ознакам, що викликаються інфекцією PPV, у суб'єкта, який цього потребує, способу зниження смертності ембріона й плода, способу зниження репродуктивної недостатності.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Дана заявка містить перелік послідовностей відповідно до Зведення федеральних правил 37 C.F.R. 1.821 - 1.825. Таким чином, список послідовностей, доданий до даної заявки, включений шляхом посилання в його повному обсязі.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Свинячий парвовірус являє собою автономний вірус, що реплікується, підродини Parvovirinae роду Protoparvovirus у межах родини Parvoviridae, що містить молекулу одноланцюгової ДНК із приблизно 5100 нуклеотидів (Cotmore et al., 2014: Arch Virol.: 159(5): 1239 - 1247; Molitor et al., 1984: Virology: 137(2): 241 - 54.). Тільки мінус-ланцюг ДНК упакований у віріони. Геном вірусу кодує три капсидні білки (VP1, VP2, VP3) і один неструктурний білок (NS1). Капсид парвовірусу має діаметр приблизно 22 - 25 нанометрів і складається із субодиниць VP1 і VP2. Ці білки походять від почергово сплайсованих варіантів однієї й тієї ж молекули РНК і, таким чином, частково перекриваються в послідовності. Крім того, свинячий парвовірус демонструє високий рівень подібності послідовностей з вірусом панлейкопенії кішок, парвовірусів собак і парвовірусів гризунів (Ranz et al., 1989: J. gen. Virol.: 70: 2541 - 2553).

Хоча існують відмінності в штаммах свинячого парвовірусу, деякі є надзвичайно патогенними, інші - менш патогенними або зовсім непатогенними, коли вірус встановлюється або стає ендемічним у даній країні, виявляється, що патогенні штами поширюються серед популяції.

Інфекція свинячого парвовірусу (PPV) є поширеною причиною репродуктивної недостатності при розведенні свиней в усьому світі. Серологічні дослідження демонструють, що свинячий парвовірус поширений у всіх свинарських регіонах світу, причому до 80 % тварин демонструють сероконверсію.

Свинячий парвовірус (PPV) викликає репродуктивну недостатність у свиней, що приводить до смерті й внутрішньоутробної муміфікації й мертвонародження та інших проявів репродуктивної недостатності у вагітних свиноматок. (Joo & Johnson. 1976. Veterinary Bulletin 46, 653 - 660; Mengeling. 1978. J. Am. Vet. Med. Assoc. 172, 1291 - 1294).

PPV викликає репродуктивну недостатність, коли сприйнятливі (неімунні) свині й свиноматки інфікуються під час вагітності. Це єдиний час, коли вірус викликає захворювання. Інфікування свиней відбувається внаслідок споживання вірусу з їжею або його вдихання. Потім PPV циркулює в системі кровообігу, а у вагітних свиней проникає крізь плаценту й інфікує плоди й ембріони, що розвиваються. Після природного інфікування розвивається активний імунітет, який може тривати протягом усього життя свині. При набутті активного імунітету до вагітності поросята, що розвиваються, не піддаються небезпеці. При народженні поросята набувають материнського імунітету у молозиві свиноматки, і цей материнський імунітет зберігається до 20-тижневого віку. Чим вище рівень активного імунітету у свиноматки, тим більше материнського імунітету переходить до її поросят. Згодом може відбуватися природня інфекція PPV.

Захворювання, яке викликається PPV у поросят, часто називається SMEDI (аббревіатура для мертвонародження, муміфікації, смерті ембріона й безплідності). Якщо інфікування відбувається на 0 - 30 дні вагітності, це може привести до ембріональної смертності, у результаті чого зменшується розмір приплоду. Найбільш явною особливістю, що виникає внаслідок інфекції на 30 - 70 дні вагітності, є народження муміфікованих поросят. Муміфікація являє собою процес стерильного розщеплення тканин поросят, що гинуть у матці після початку отвердіння скелету. Інфікування PPV також пов'язане з мертвонародженням і народженням слабких поросят, якщо інфікування відбувається на пізніх стадіях вагітності. Викидень також може бути результатом інфікування PPV, однак він не є поширеною клінічною ознакою цього захворювання. У цілому інфекція PPV знижує кількість поросят, народжуваних однією свиноматкою за рік.

Наявні в цей час вакцини проти PPV роблять шляхом вирощування нативного вірусу на первинних клітинах свинячого походження або в стійких клітинних лініях. Після цього інфекційний вірус виділяють і інактивують хімічними агентами для одержання в підсумку цільноклітинної вбитої противірусної вакцини. Однак такі процеси вирощування нативного інфекційного вірусу проблематичні з погляду біозахисту й безпеки. Таким чином, існує потреба в рекомбінантних вакцинах PPV.

Субодиничні вакцини на основі рекомбінантних білків можуть мати слабку імуногенність через неправильне складання білка-мішені або неналежну презентацію перед імунною системою. Крім того, цільноклітинні вбиті вакцини представляють усі антигени нативного вірусу, тоді як у субодиничній вакцині існує обмеження конкретною амінокислотною послідовністю.

Рекомбінантні вакцини проти PPV уже описувалися в джерелах існуючого рівня техніки, однак дотепер лише цілюноклітинні вбиті вакцини випускаються серійно. Таким чином, схоже, що дотепер не були розроблені оптимальні рекомбінантні субодиничні вакцини проти PPV, які виявили б свою ефективність і безпеку. Описані на даний момент рекомбінантні субодиничні вакцини проти PPV не випробовувалися й не контролювалися в експериментах з лабораторним зараженням. Рекомбінантні субодиничні вакцини проти PPV, що пройшли оцінку, не діяли так само, як цілюноклітинні вакцини проти PPV, або рекомбінантні субодиничні вакцини проти PPV не були безпечними (демонстрували несприятливі реакції). Таким чином, зберігається потреба в рекомбінантних субодиничних вакцинах PPV, які були б високоефективними й безпечними.

Були ідентифіковані польові ізоляти свинячого парвовірусу (PPV), які генетично й антигенно відрізняються від вакцинних штамів. Вірус PPV генотипу 2, PPV-27a, є високовірулентним у вагітних свиней після провокаційного інфікування, що було продемонстровано через високу смертність серед плодів свиноматок, інфікованих PPV-27a (85 %), у порівнянні зі свиноматками, інфікованими іншими штамми PPV, наприклад, PPV-NADL-2. Однак наявні вакцини, що тепер серійно випускаються проти PPV одержують на основі інактивованих цілюновірусних препаратів штамів PPV генотипу 1, виділених близько 30 років тому (Jozwik et al 2009; Journal of General Virology; 90; 2437 - 2441). Таким чином, існує потреба в нових вакцинах, що захищають від нових високовірулентних патогенних штамів PPV, які б більш відповідали PPV у даній галузі.

Іншими джерелами існуючого рівня техніки є наступні:

У документі EP 0 551 449 A1 розкривається спосіб одержання субодиничної вакцини VP2 проти свинячого парвовірусу.

У публікації Cadar D et al. (Infection, Genetics and Evolution 2012, 12: 1163 - 1171) описується філогенез і еволюційна генетика свинячого парвовірусу в диких свиней.

У публікації Streck AF et al. (Journal of General Virology 2011, 92: 2628 - 2636) описується висока швидкість вірусної еволюції в капсидному білку свинячого парвовірусу.

Документ WO 88/02026 стосується порожніх вірусних капсидних вакцин.

У публікації Martinez C et al. (Vaccine 1992, 10(10): 684 - 690) розкривається виробництво порожніх капсид свинячого парвовірусу з високою імуногенною активністю.

У публікації Xu F et al. (Applied and Environmental Microbiology 2007, 73(21): 7041 - 7047) описується індукція імунної відповіді у мишей після внутрішньошлункового введення бактерії *Lactobacillus casei*, що виробляє білок свинячого парвовірусу VP2.

Більше того, існує потреба в нових і поліпшених вакцинах проти надзвичайно патогенних штамів PPV, які забезпечували б більш широкий захист проти різних (гетерологічних) штамів PPV (перехресний захист).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Перед описом аспектів даного винаходу слід відзначити, що застосовувані в описі й додані формулі винаходу форми однини також охоплюють посилання на множину, якщо контекст прямо не вказує на інше. Таким чином, наприклад, посилання на "антиген" включає багато антигенів, посилання на «вірус» є посиланням на один або декілька вірусів і їх еквівалентів, відомих фахівцям у даній галузі, і так далі. Якщо немає іншого визначення, усі застосовувані авторами технічні й наукові терміни мають значення в загальноприйнятому розумінні серед фахівців в галузі, до якої належить даний винахід. Хоча при практичному втіленні або випробуванні даного винаходу можуть застосовуватися будь-які способи й матеріали, подібні до описуваних авторами або еквівалентні до них, тут описуються переважні способи, обладнання й матеріали. Усі згадані авторами публікації включаються в даний опис шляхом посилання з метою опису й розкриття клітинних ліній, векторів і методологій, про яких повідомляється в публікаціях, які можуть використовуватися у зв'язку з винаходом. Жодне з положень даного опису не слід тлумачити як визнання того, що винахід не має права на протиставлення такого розкриття в силу наявності більш раннього винаходу.

Даний винахід дозволяє розв'язати проблеми, характерні для існуючого рівня техніки, і забезпечує явний прогрес відносно існуючого рівня техніки. У цілому даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2.

Перевага полягає в тому, що експериментальні дані, забезпечувані даним винаходом, виявляють, що субодична вакцина проти PPV VP2 відповідно до даного винаходу є безпечною й ефективною для профілактики віремії й інфікування плода PPV. Крім того, експериментальні дані, забезпечувані даним винаходом, виявляють, що вакцина відповідно до даного винаходу має широкий спектр захисту, оскільки вакцина захищає від гетерологічних північноамериканських, а також гетерологічних європейських штамів PPV для провокаційного зараження.

Перевага полягає в тому, що експериментальні дані, забезпечувані даним винаходом, виявляють, що субодична вакцина проти PPV VP2 відповідно до даного винаходу є настільки ж ефективною, як і цільний убитий вірус, і цей ефект був отриманий несподівано. Однак масштабних процесів інактивації (які необхідні для інактивації нативних PPV при одержанні вакцин на основі цільних убитих вірусів) можна уникнути шляхом застосування рекомбінантної субодичної вакцини, що складається з PPV VP2.

Термін "свинячий парвовірус" або "PPV" добре відомий серед фахівців у даній галузі. Однак "свинячий парвовірус" являє собою автономний вірус, що реплікується, роду парвовірус у межах родини Parvoviridae, що містить молекулу одноланцюгової ДНК. Генوم вірусу кодує три капсидні білки (VP1, VP2, VP3) і один неструктурний білок (NS1). Захворювання, яке викликається PPV у поросят, часто називається SMEDI (аббревіатура для мертвонародження, муміфікації, смерті ембріона й безплідності). Термін "свинячий парвовірус" охоплює всі можливі штами, генотипи, фенотипи й серотипи свинячого парвовірусу.

Термін "вірусний білок 2" або "VP2" стосується капсидного білку VP2 свинячого парвовірусу. Термін "вірусний білок 2" або "VP2" добре відомий серед фахівців у даній галузі.

Термін "білок", "амінокислота" і "поліпептид" застосовуються взаємозамінно. Термін "білок" стосується послідовності амінокислот, що складається із природних амінокислот, а також їх похідних. Природні амінокислоти загальновідомі серед фахівців у даній галузі й описуються в стандартних підручниках з біохімії. У межах амінокислотної послідовності амінокислотні залишки з'єднуються пептидними зв'язками. Крім того, два кінці амінокислотної послідовності вказуються як карбоксильний кінець (С-кінець) і аміно-кінець (N-кінець). Термін "білок" охоплює фактично очищені білки або білкові препарати, що додатково включають інші білки. Крім того, термін також стосується фрагментів білків. Крім того, він включає хімічно модифіковані білки. Такі модифікації можуть бути штучними модифікаціями або природними модифікаціями, такими, як фосфорилювання, глікозилювання, міристилювання й т.п.

Термін "причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2" стосується нумерації амінокислотних позицій, що належать до амінокислотної послідовності білка PPV VP2 повної довжини дикого типу. Переважно нумерація аміно-позицій згідно з даним описом вказується з посиланням на білкову послідовність PPV VP2 дикого типу, що має 579 амінокислотних залишків, включаючи метионіновий залишок в (N-кінцевій) амінокислотній позиції 1. Термін "причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2" охоплює PPV VP2 дикого типу, як вказано для прикладу в SEQ ID NO: 1 (PPV 27a VP2).

В одному аспекті даного винаходу PPV VP2 також має
в амінокислотній позиції 25 ізолейциновий залишок, та/або
в амінокислотній позиції 36 сериновий залишок, та/або
в амінокислотній позиції 37 ізолейциновий залишок.

Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, і

PPV VP2 також має

в амінокислотній позиції 25 ізолейциновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 36 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 37 ізолейциновий залишок.

В одному аспекті даного винаходу нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності, показаної в SEQ ID NO: 1. Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, і нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності, показаної в SEQ ID NO: 1.

Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності, показаної в SEQ ID NO: 1.

В одному аспекті даного винаходу PPV VP2 являє собою рекомбінантний PPV VP2.

Термін "рекомбінантний" у контексті даного опису стосується, зокрема, молекули білка, яка експресується з молекули рекомбінантної ДНК, такої, як поліпептид, утворений із застосуванням технологій рекомбінантних ДНК. Приклад таких технологій включає випадок, коли ДНК, що кодує експресований білок (наприклад, PPV VP2), вставляють у підходящий вектор експресії, переважно вектор експресії бакуловірусу, який, у свою чергу, використовують для трансфекції або, у випадку вектора експресії бакуловірусу, для інфікування клітини-хазяїна для одержання білка або поліпептиду, що кодується ДНК. Термін "рекомбінантний PPV VP2" у контексті даного опису, таким чином, зокрема, стосується молекули білка, яка експресується з молекули рекомбінантної ДНК.

В одному аспекті даного винаходу PPV VP2 являє собою експресований рекомбінантним бакуловірусом PPV VP2.

Термін "бакуловірус" або "бакуловірусна система" добре відомий серед фахівців у даній галузі. Крім того, термін "бакуловірус" докладніше пояснюється нижче.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16. Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, і

причому вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 1, або SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16 або

включає або складається з будь-якого фрагмента, який має принаймні 210, принаймні 250 або принаймні 300 суміжних амінокислотних залишків з SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16. Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

5 в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

10 причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, і

причому вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 1, або SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16 або включає або складається з будь-якого фрагмента, який має принаймні 210, принаймні 250 або принаймні 300 суміжних амінокислотних залишків з SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16. Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

20 в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

25 причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, і

причому вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 1, або SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність, яка має принаймні 90 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16. Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

40 в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

45 причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, і

вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16. Таким чином, даний винахід забезпечує вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

60 в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або
в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,
причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого
типу PPV VP2, і

5 вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну
послідовність SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 -16.

SEQ ID NO: 4 являє собою кодон-оптимізовану нуклеотидну послідовність PPV 27a VP2,
яка була піддана подальшій модифікації таким чином, щоб включати два сайти рестрикційного
ферменту ClaI (в амінокислотній позиції 25 знаходиться ізолейциновий залишок, в
10 амінокислотній позиції 36 знаходиться сериновий залишок, в амінокислотній позиції 37
знаходиться ізолейциновий залишок), щоб примикати до кодуючої ділянки VP2, що
складається із гліцинових повторів. Однак сайти рестрикційних ферментів ClaI включали таким
чином, щоб не переривати кодуючу ділянку VP2. SEQ ID NO: 2 являє собою білкову
послідовність, що відповідає SEQ ID NO: 4. SEQ ID NO: 3 являє собою кодон-оптимізовану
15 нуклеотидну послідовність PPV 27a VP2 (без сайтів рестрикційних ферментів ClaI). SEQ ID NO:
1 являє собою білкову послідовність, що відповідає SEQ ID NO: 3. SEQ ID NO: 5 - 16
представляють інші білкові послідовності PPV VP2 із сайтами рестрикційних ферментів ClaI
(SEQ ID NO: 5 - 10) або без них (SEQ ID NO: 11 - 16).

Терміни "нуклеїнова кислота" або "нуклеїновокислотна послідовність" або "нуклеотидна
20 послідовність" або "полінуклеотид" застосовуються в даному описі взаємозамінно й стосуються
полінуклеотидів, включаючи молекули ДНК, молекули РНК, молекули кДНК або похідні. Термін
охоплює одноланцюгові, а також дволанцюгові полінуклеотиди. Нуклеїнова кислота відповідно
до даного винаходу охоплює виділені полінуклеотиди (тобто, виділені із природного
середовища) і генетично модифіковані форми. Крім того, також включаються хімічно
25 модифіковані полінуклеотиди, включаючи природні модифіковані полінуклеотиди, такі, як
глікозиловані або метиловані полінуклеотиди, або штучні модифіковані, такі, як біотинізовані
полінуклеотиди. Крім того, терміни "нуклеїнова кислота" і "полінуклеотид" є взаємозамінними й
стосуються будь-якої нуклеїнової кислоти. Терміни "нуклеїнова кислота" і "полінуклеотид"
також конкретно включають нуклеїнові кислоти, які складаються із основ, що відрізняються від
30 біологічних основ (аденіну, гуаніну, тиміну, цитозину й урацилу).

Термін "ідентичність" або "ідентичність послідовностей" відомий фахівцям у даній галузі й
стосується відношення між двома або більше поліпептидними послідовностями або двома або
більше полінуклеотидними послідовностями, тобто, контрольною послідовністю й даною
послідовністю, що підлягає порівнянню з контрольною послідовністю. Ідентичність
35 послідовностей визначають шляхом порівняння даної послідовності з контрольною
послідовністю після оптимального вирівнювання послідовностей для одержання найвищого
ступеня подібності послідовностей, обумовленої шляхом співставлення між ланцюгами таких
послідовностей. Після такого вирівнювання ідентичність послідовностей установлюється на
основі співставлення відповідних позицій, наприклад, послідовності є "ідентичними" у
40 конкретній позиції, якщо ця позиція, нуклеотиди або амінокислотні залишки ідентичні. Загальну
кількість таких ідентичних позицій потім ділять на загальну кількість нуклеотидів або залишків у
контрольній послідовності для визначення відсотка ідентичності послідовностей. Ідентичність
послідовностей легко обчислюють відомими способами, включаючи, крім інших, описувані в
публікаціях Computational Molecular Biology, Lesk, A. N., ed., Oxford University Press, New York
45 (1988); Biocomputing: Informatics i Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York
(1993); Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H. G., eds., Humana
Press, New Jersey (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinge, G., Academic
Press (1987); Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M. Stockton Press,
New York (1991); і Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988), ідеї яких
50 включаються в даний опис шляхом посилання. Переважні способи визначення ідентичності
послідовностей розроблені для одержання найбільшої відповідності між досліджуваними
послідовностями. Способи визначення ідентичності послідовностей кодифіковані в
загальнодоступних комп'ютерних програмах послідовностей, що визначають ідентичність, між
даними послідовностями. Прикладами таких програм є, крім інших, пакет програм GCG
55 (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN і FASTA
(Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215: 403 - 410 (1990)). Програма BLASTX доступна на ринку
від NCBI і з інших джерел (BLAST Manual, Altschul, S. et al., NCVI NLM NIH Bethesda, MD 20894,
Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215: 403 - 410 (1990)), ідеї яких включаються в даний опис
шляхом посилання). Ці програми оптимально вирівнюють послідовності з використанням
60 штрафів за делецію за замовчуванням з метою одержання найвищого рівня ідентичності

послідовностей між даної й контрольної послідовностями. Як ілюстрація, у випадку
 полінуклеотиду, що має нуклеотидну послідовність, яка має принаймні, наприклад, 85 %,
 переважно 90 %, ще більш переважно - 95 % "ідентичності послідовностей" з контрольною
 нуклеотидною послідовністю, мається на увазі, що нуклеотидна послідовність даного
 5 полінуклеотиду є ідентичною до контрольної послідовності, за винятком того, що дана
 полінуклеотидна послідовність може включати до 15, переважно до 10, ще більш переважно -
 до 5 точкових мутацій на кожні 100 нуклеотидів контрольної нуклеотидної послідовності.
 Інакше кажучи, у полінуклеотиді, що має нуклеотидну послідовність, яка має принаймні 85 %,
 переважно 90 %, ще більш переважно - 95 % ідентичності з контрольною нуклеотидною
 10 послідовністю, до 15 %, переважно до 10 %, ще більш переважно - до 5 % нуклеотидів у
 контрольній послідовності можуть бути вилучені або заміщені іншим нуклеотидом, або певна
 кількість нуклеотидів до 15 %, переважно до 10 %, ще більш переважно - до 5 % від загальної
 кількості нуклеотидів у контрольній послідовності, може бути вставлена в контрольну
 послідовність. Ці мутації контрольної послідовності можуть мати місце в 5'- або 3'-кінцевих
 15 позиціях контрольної нуклеотидної послідовності або в будь-якому іншому місці між цими
 кінцевими позиціями, або окремими вставками серед нуклеотидів у контрольній послідовності,
 або однією або декількома суміжними групами в межах контрольної послідовності. Аналогічним
 чином, у випадку поліпептиду, що має дану амінокислотну послідовність, яка має принаймні,
 наприклад, 85 %, переважно 90 %, ще більш переважно - 95 % ідентичності послідовностей з
 20 контрольною амінокислотною послідовністю, мається на увазі, що дана амінокислотна
 послідовність поліпептиду є ідентичною до контрольної послідовності, за винятком того, що
 дана поліпептидна послідовність може включати до 15, переважно до 10, ще більш переважно -
 до 5 амінокислотних змін на кожні 100 амінокислот контрольної амінокислотної послідовності.
 Інакше кажучи, для одержання даної поліпептидної послідовності, яка має принаймні 85 %,
 переважно 90 %, ще більш переважно - 95 % ідентичності послідовності з контрольною
 25 амінокислотною послідовністю, до 15 %, переважно до 10 %, ще більш переважно - до 5 %
 амінокислотних залишків у контрольній послідовності можуть бути вилучені або заміщені
 іншою амінокислотою, або певна кількість амінокислот до 15 %, переважно до 10 %, ще більш
 переважно - до 5 % від загальної кількості амінокислотних залишків у контрольній
 30 послідовності, може бути вставлена в контрольну послідовність. Ці зміни контрольної
 послідовності можуть мати місце в аміно- або карбоксильній кінцевих позиціях контрольної
 амінокислотної послідовності або в будь-якому іншому місці між цими кінцевими позиціями, або
 окремими вставками серед залишків у контрольній послідовності, або однією або декількома
 суміжними групами в межах контрольної послідовності. Переважно позиції залишків, які не
 35 ідентичні, відрізняються консервативними амінокислотними заміщеннями. Однак консервативні
 заміщення не включаються як збіги при визначенні ідентичності послідовностей.

Терміни "ідентичність", "ідентичність послідовностей" і "відсоток ідентичності"
 застосовуються в даному описі взаємозамінно. З погляду цього винаходу встановлено, що для
 визначення відсотка ідентичності двох амінокислотних послідовностей або двох
 40 нуклеїновокислотних послідовностей послідовності вирівнюють із метою оптимального
 порівняння (наприклад, у послідовність першої амінокислоти або нуклеїнової кислоти можуть
 бути включені гепи для оптимального вирівнювання з метою співставлення із другою
 амінокислотною або нуклеїновокислотною послідовністю). Потім порівнюють амінокислоти або
 нуклеотидні залишки у відповідних амінокислотних або нуклеотидних позиціях. Коли позиція в
 45 першій послідовності зайнята тією ж амінокислотою або нуклеотидним залишком, що й
 відповідна позиція в другій послідовності, молекули в цій позиції є ідентичними. Відсоток
 ідентичності між двома послідовностями залежить від кількості ідентичних позицій, загальних
 для цих послідовностей [тобто, % ідентичності = кількість ідентичних позицій / загальна
 кількість позицій (тобто позицій, що перекриваються) x 100]. Переважно дві послідовності
 50 мають однакову довжину.

Порівняння послідовностей здійснюють по всій довжині двох порівнюваних послідовностей
 або по довжині фрагмента двох послідовностей. Як правило, порівняння здійснюють по всій
 довжині двох порівнюваних послідовностей. Однак ідентичність послідовностей може
 55 визначатися й по ділянці, наприклад, із двадцяти, п'ятдесяти, ста або більше амінокислотних
 залишків.

Фахівцям у даній галузі відомо, що існує декілька різних комп'ютерних програм для
 визначення гомології між двома послідовностями. Наприклад, порівняння послідовностей і
 визначення відсотка ідентичності між двома послідовностями здійснюють із застосуванням
 математичного алгоритму. У кращому варіанті здійснення відсоток ідентичності між двома
 60 амінокислотними або нуклеїновокислотними послідовностями визначають із застосуванням

алгоритму Нідлмана-Вунша [J. Mol. Biol. (48): 444 - 453 (1970)], включеного в програму GAP у пакеті програм Accelrys GCG (доступний за адресою <http://www.accelrys.com/products/gcg/>), із застосуванням матриці Blosum 62 або матриці PAM250, і штрафу за відкриття гена 16, 14, 12, 10, 8, 6 або 4 і штрафу за продовження гена 1, 2, 3, 4, 5 або 6. Фахівцям у даній галузі стане зрозуміло, що всі ці різні параметри дають дещо різні результати, однак загальний відсоток ідентичності двох послідовностей при застосуванні різних алгоритмів значно не міняється.

Білкові послідовності або нуклеїновокислотні послідовності відповідно до даного винаходу також можуть використовуватися як "шукана послідовність" для виконання пошуку в загальнодоступних базах даних, наприклад, для ідентифікації інших представників родини або споріднених послідовностей. Такі пошуки виконують із застосуванням програм BLASTN і BLASTP (версія 2.0) згідно з публікацією Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 - 10. Пошук білків BLAST виконують за допомогою програми BLASTP, вага = 50, довжина слова = 3, для одержання амінокислотних послідовностей, гомологічних до білкових молекул відповідно до винаходу. Для одержання вирівнювання з генами з метою порівняння застосовують Gapped BLAST, як описується в публікації Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25(17): 3389 - 3402. При застосуванні програм BLAST і Gapped BLAST використовують параметри відповідних програм (наприклад, BLASTP і BLASTN) за замовчуванням. Див. домашню сторінку Національного центру біотехнологічної інформації за адресою <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Крім того, даний винахід забезпечує імуногенну композицію, що включає PPV VP2, як описується авторами. Таким чином, даний винахід забезпечує імуногенну композицію, що включає вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2.

Термін "імуногенна композиція" стосується композиції, яка включає принаймні один антиген, що викликає імунну відповідь організму-хазяїна, якому вводять цю імуногенну композицію. Така імунна відповідь може бути клітинною та/або антитілоопосередкованою імунною відповіддю на імуногенну композицію відповідно до винаходу. Переважно імуногенна композиція викликає імунну відповідь, більш переважно - забезпечує захисний імунітет проти однієї або декількох клінічних ознак інфекції PPV. Хазяїн також описується як "суб'єкт". Переважно будь-який з описуваних або згадуваних хазяїв або суб'єктів є свинею.

Як правило, "імунна відповідь" включає, крім іншого, один або декілька з наступних ефектів: вироблення або активації антитіл, В-клітин, хелперних Т-клітин, супресорних Т-клітин та/або цитотоксичних Т-клітин та/або гамма-дельта-Т-клітин, специфічно спрямованих на антиген або антигени, включені в імуногенну композицію відповідно до винаходу. Переважно хазяїн повинен демонструвати захисну імунну відповідь або терапевтичну відповідь.

"Захисна імунна відповідь" або "захисний імунітет" демонструється через зниження або відсутність клінічних ознак, які звичайно виявляються в інфікованих хазяїв, більш швидке видужання та/або зниження тривалості інфективності або зниження титру патогену в тканинах або рідинах організму або екскрементах інфікованого хазяїна.

У випадку, якщо хазяїн демонструє захисну імунну відповідь, таку, як підвищена опірність до нової інфекції та/або зниження клінічної тяжкості захворювання, імуногенна композиція описується як "вакцина".

В одному аспекті даного винаходу імуногенну композицію рецептують для введення разовою дозою.

Об'єм разової дози визначається в інших розділах даного опису.

Імуногенну композицію переважно вводять місцево або системно. Підходящими традиційно застосовуваними шляхами введення є пероральне або парентеральне введення, таке, як інтраназальне, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне, підшкірне, а також інгаляція. Однак, залежно від характеру й способу дії сполуки, імуногенна композиція також може вводитися іншими шляхами. Однак у найбільш кращому варіанті імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

В одному аспекті даного винаходу імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок під час вагітності й лактації.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок після 30 днів вагітності, переважно після 40 днів вагітності.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція також включає фармацевтично прийнятний носій.

5 Термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-які й усі розчинники, диспергатори, покриття, стабілізатори, розріджувачі, консерванти, протимікробні й протигрибкові засоби, ізотонічні агенти, агенти, що сповільнюють адсорбцію, ад'юванти, імуностимулятори і їх комбінації.

10 "Розріджувачі" можуть включати воду, сольовий розчин, декстрозу, етанол, гліцерин і т.п. Ізотонічні агенти можуть включати, крім інших, хлорид натрію, декстрозу, маніт, сорбіт і лактозу. Стабілізатори включають, крім інших, альбумін і солі лужних металів з етилендіамінтетраоцтовою кислотою.

В одному аспекті даного винаходу фармацевтично прийнятним носієм є карбомер.

15 Переважно імуногенна композиція також може включати один або декілька інших імуномодуляторів, таких, як, наприклад, інтерлейкіни, інтерферони або інші цитокіни. Кількість і концентрація ад'ювантів і добавок, використовуваних у контексті даного винаходу, можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі.

У деяких аспектах імуногенна композиція відповідно до даного винаходу містить ад'ювант. "Ад'юванти" у контексті даного опису можуть включати гідроксид алюмінію й фосфат алюмінію, сапоніни наприклад, Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL), емульсію типу вода в маслі, емульсію типу масло у воді, емульсію типу вода в маслі у воді. Емульсія, зокрема, може бути на основі легкого рідкого вазелінового масла (згідно з вимогами Європейської фармакопеї); ізопреноїдного масла, такого, як сквалан або сквален; масла, одержуваного в результаті олігомеризації алкенів, зокрема, ізобутену або децену; складних ефірів кислот або спиртів, які містять лінійну алкільну групу, більш конкретно - рослинних олій, етилолеату, пропіленглікольди-(каприлату/капрату), гліцерилтри-(каприлату/капрату) або пропіленглікольдіолеату; складних ефірів розгалужених жирних кислот або спиртів, зокрема, складних ефірів ізостеаринової кислоти. Масло застосовують у комбінації з емульгаторами для утворення емульсії. Емульгаторами переважно є неіонні поверхово-активні речовини, зокрема, складні ефіри сорбіту, маніду (наприклад, ангідроманітолеат), гліколю, полігліцерину, пропіленгліколю й олеїнової, ізостеаринової, рицинолеїнової або гідроксистеаринової кислоти, які необов'язково є етоксилованими, і блокспівполімери поліоксипропілену-поліоксietiлену, зокрема продукти типу Pluronic, насамперед L121. Див. Hunter et al., The Theory i Practical Application of Adjuvants (Ed. Stewart-Tull, D. E. S.), John Wiley and Sons, NY, pp 51 - 94 (1995) i Todd et al., Vaccine 15: 564 - 570 (1997). Типовими ад'ювантами є емульсія SPT, описана на сторінці 147 публікації "Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach" за редакцією M. Powell and M. Newman, Plenum Press, 1995, і емульсія MF59, описана на сторінці 183 тієї ж книги.

40 Ще одним прикладом ад'юванту може бути сполука, вибрана з полімерів акрилової або метакрилової кислоти й співполімерів малеїнового ангідриду й алкенільної похідної. Оптимальними ад'ювантними сполуками є полімери акрилової або метакрилової кислоти, зшиті, зокрема, з поліалкенільними складними ефірами цукрів або багатоатомних спиртів. Ці сполуки відомі як карбомери (Pharmurgia Vol. 8, No. 2, June 1996). Фахівці в даній галузі також можуть звернутися до Патенту США № 2,909,462, у якому описуються такі акрилові полімери, зшиті з полігідроксилованою сполукою, що мають принаймні 3 гідроксильних групи, переважно не більше 8, причому атоми водню принаймні трьох гідроксилів замінені на ненасичені аліфатичні радикали, що мають принаймні 2 атоми вуглецю. Кращими радикалами є ті, які містять від 2 до 4 атомів вуглецю, наприклад, вініли, аліли й інші етиленненасичені групи. Ненасичені радикали самі можуть містити інші замісники, такі, як метил. Особливо підходящими є продукти, які продаються за назвою Carborol; (BF Goodrich, Огайо, США). Вони зшиті з алілсахарозою або з алілпентаеритритом. Серед них можна згадати Carborol 974P, 934P і 971P. Найбільш кращим є використання Carborol 971P. До співполімерів малеїнового ангідриду й алкенільної похідної належать співполімери ЕМА (Monsanto), які являють собою співполімери малеїнового ангідриду й етилену. Розчинення цих полімерів у воді веде до утворення розчину кислоти, що підлягає нейтралізації, переважно до фізіологічного рівня pH, з метою одержання розчину ад'юванта, у яку включають саму імуногенну, імунологічну або вакцинну композицію.

60 Інші підходящі ад'юванти включають, крім інших, ад'ювантну систему RIBI (Ribi Inc.), блокспівполімер (CytRx, Atlanta GA), SAF-M (Chiron, Emeryville CA), монофосфорил-ліпід А ад'ювант авридин ліпід-амін, термолабільний ентеротоксин з E. coli (рекомбінантний або

інший), холерний токсин, IMS 1314 або мураміддипептид, або природні або рекомбінантні цитокіни або їх аналоги або стимулятори вивільнення ендogenous цитокіну й ін.

Очікується, що ад'ювант може додаватися в кількості від приблизно 100 мкг до приблизно 10 мг на дозу, переважно в кількості від приблизно 100 мкг до приблизно 10 мг на дозу, більш переважно - у кількості від приблизно 500 мкг до приблизно 5 мг на дозу, ще більш переважно - у кількості від приблизно 750 мкг до приблизно 2,5 мг на дозу, і найбільш переважно - у кількості від приблизно 1 мг на дозу. В альтернативному варіанті ад'ювант може бути в концентрації від приблизно 0,01 % до 50 %, переважно в концентрації від приблизно 2 % до 30 %, більш переважно - у концентрації від приблизно 5 % до 25 %, ще більш переважно - у концентрації від приблизно 7 % до 22 %, і найбільш переважно - у концентрації від 10 % до 20 % за об'ємом готового продукту.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція включає приблизно від 0,1 мкг до 50 мкг антигену PPV VP2. Переважно імуногенна композиція включає приблизно від 0,2 мкг і 40 мкг, більш переважно - приблизно від 0,3 мкг до 30 мкг, більш переважно - приблизно від 0,4 мкг до 20 мкг, і ще більш переважно - приблизно від 0,5 мкг до 10 мкг, причому найбільш краща кількість становить 0,5 мкг, 0,75 мкг, 1 мкг, 1,25 мкг, 1,5 мкг, 2 мкг, 2,5 мкг, 3 мкг, 3,5 мкг, 4 мкг, 4,5 мкг, 5 мкг, 5,5 мкг, 6 мкг, 6,5 мкг, 7 мкг, 7,5 мкг, 8 мкг, 8,5 мкг, 9 мкг, 9,5 мкг або 10 мкг антигену PPV VP2.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція є вакциною.

Термін "вакцина" уже описувався в інших розділах даного опису. Однак у випадку, якщо хазяїн демонструє захисну імунну відповідь, наприклад, для підвищення опірності нової інфекції та/або зниження клінічної тяжкості захворювання, імуногенна композиція описується як "вакцина".

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція захищає від гомологічного та/або гетерологічного провокаційного зараження. Перевага полягає в тому, що експериментальні дані, забезпечувані даним винаходом, виявляють, що вакцина відповідно до даного винаходу має широкий спектр захисту, оскільки вакцина захищає від гетерологічних північноамериканських, а також гетерологічних європейських штамів для провокаційного зараження.

Терміни "захищає" і "профілактика" і "запобігання" застосовуються в цій заявці взаємозамінно. Ці терміни визначаються в інших розділах даного опису.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція захищає від провокаційного зараження північноамериканськими та/або європейськими ізолятами.

Термін "північноамериканські і європейські ізоляти" добре відомий серед фахівців у даній галузі. Термін "північноамериканські та/або європейські ізоляти" охоплює всі ізоляти, які були або будуть виділені в Північній Америці і Європі.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція забезпечує перехресний імунітет від північноамериканських та/або європейських ізолятів.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція ефективна для лікування та/або профілактики клінічних ознак, які викликаються інфекцією PPV у суб'єкта, який цього потребує. Терміни "лікування та/або профілактика", "клінічні ознаки" і "потребує" визначені в інших розділах цього опису.

Крім того, даний винахід забезпечує полінуклеотид, що включає нуклеотидну послідовність, яка кодує PPV VP2, як описується авторами.

Крім того, даний винахід забезпечує полінуклеотид, що включає нуклеотидну послідовність, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO: 3 або SEQ ID NO: 4.

Крім того, даний винахід забезпечує полінуклеотид, що включає або складається з нуклеотидної послідовності SEQ ID NO: 3 або SEQ ID NO: 4.

Крім того, даний винахід забезпечує вектор, що включає полінуклеотид, як описується авторами.

В одному аспекті даного винаходу вектор є вектором експресії.

В одному аспекті даного винаходу вектор є бакуловірусом.

Термін "вектор" добре відомий серед фахівців у даній галузі. Термін "вектор", відомий фахівцям у даній галузі, стосується полінуклеотидної конструкції, як правило, плазміди або вірусу, які використовують для переносу генетичного матеріалу в клітину-хазяїн. Вектори можуть бути, наприклад, вірусами, плазмідами, космідами або фагами. Вектор у контексті

даного винаходу може складатися із ДНК або РНК. У деяких варіантах здійснення вектор складається із ДНК. "Вектор експресії" являє собою вектор, здатний направляти експресію білка, кодованого одним або декількома генами, які несе вектор, коли він присутній у відповідному середовищі. Вектори переважно здатні до самостійної реплікації. Як правило, вектор експресії включає промотор транскрипції, ген і термінатор транскрипції. Експресію гена звичайно здійснюють під контролем промотору, і ген вважається "функціонально зв'язаним" із промотором.

У контексті даного опису термін "функціонально зв'язаний" застосовують для опису зв'язку між регуляторними елементами й геном або його кодуючою ділянкою. Як правило, експресію гена здійснюють під контролем одного або декількох регуляторних елементів, до яких, крім інших, ставляться, наприклад, конститутивні або індукцйбельні промотори, тканиноспецифічні регуляторні елементи й енхансери. Ген або кодуєча ділянка вважається "функціонально зв'язаним" або "функціонально з'єднаним" або "функціонально асоційованим" з регуляторними елементами в тому розумінні, що ген або кодуєча ділянка знаходиться під контролем або впливом регуляторного елемента. Наприклад, промотор вважається функціонально зв'язаним з кодуючою послідовністю, якщо промотор здійснює транскрипцію або експресію кодуєчої послідовності.

Вектори й способи одержання та/або застосування векторів (або рекомбінантів) для експресії можуть бути ідентичними або аналогічними до способів, що розкриваються в: патентах США №№ 4,603,112, 4,769,330, 5,174,993, 5,505,941, 5,338,683, 5,494,807, 4,722,848, 5,942,235, 5,364,773, 5,762,938, 5,770,212, 5,942,235, 382,425, публікаціях PCT WO 94/16716, WO 96/39491, WO 95/30018; Paoletti, "Applications of pox virus vectors to vaccination: An update," PNAS USA 93: 11349 - 11353, October 1996; Moss, "Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety," PNAS USA 93: 11341 - 11348, October 1996; Smith et al., Патенти США № 4,745,051 (рекомбінантний бакуловірус); Richardson, C. D. (Editor), Methods in Molecular Biology 39, "Baculovirus Expression Protocols" (1995 Humana Press Inc.); Smith et al., "Production of Human Beta Interferon in Insect Cells Infected with a Baculovirus Expression Vector", Molecular i Cellular Biology, December, 1983, Vol. 3, No. 12, p. 2156 - 2165; Pennock et al., "Strong i Regulated Expression of Escherichia coli B-Galactosidase in Infect Cells with a Baculovirus vector," Molecular i Cellular Biology March 1984, Vol. 4, No. 3, p. 406; EPA0 370 573; U.S. application No. 920,197, filed Oct. 16, 1986; EP patent publication No. 0 265 785; Патенти США № 4,769,331 (рекомбінантний герпесвірус); Roizman, "The function of herpes simplex virus genes: A primer for genetic engineering of novel vectors," PNAS USA 93: 11307 - 11312, October 1996; Andreansky et al., "The application of genetically engineered herpes simplex viruses to the treatment of experimental brain tumors," PNAS USA 93: 11313 - 11318, October 1996; Robertson et al., "Epstein-Barr virus vectors for gene delivery to B lymphocyte", PNAS USA 93: 11334 - 11340, October 1996; Frolov et al., "Alphavirus-based expression vectors: Strategies and application," PNAS USA 93: 11371 - 11377, October 1996; Kitson et al., J. Virol. 65, 3068 - 3075, 1991; U.S. Pat. Nos. 5,591,439, 5,552,143; WO 98/00166; акцептованих заявках США, сер. №№ 08/675,556, i 08/675,566, обидві з яких були подано 3 липня 1996 р. (рекомбінантний аденовірус); публікації Grunhaus et al., 1992, "Adenovirus as cloning vectors," Seminars in Virology (Vol. 3) p. 237 - 52, 1993; Ballay et al. EMBO Journal, vol. 4, p. 3861 - 65, Graham, Tibtech 8, 85 - 87, April, 1990; Prevec et al., J. Gen Virol. 70, 42434; PCT WO 91/11525; Felgner et al. (1994), J. Biol. Chem. 269, 2550 - 2561, Science, 259: 1745 - 49, 1993; i McClements et al., "Immunization with DNA vaccines encoding glycoprotein D or glycoprotein B, alone or in combination, induces protective immunity in animal models of herpes simplex virus-2 disease", PNAS USA 93: 11414 - 11420, October 1996; i патентах США №№ 5,591,639, 5,589,466, i 5,580,859, а також WO 90/11092, WO 93/19183, WO 94/21797, WO 95/11307, WO 95/20660; публікаціях Tang et al., Nature, and Furth et al., Analytical Biochemistry, що стосуються векторів, які експресують ДНК, i ін. Див. також публікації WO 98/33510; Ju et al., Diabetologia, 41: 736 - 739, 1998 (лентивірусна експресуюча система); Sanford et al., U.S. Pat. No. 4,945,050; Fischbach et al. (Intracel); WO 90/01543; Robinson et al., Seminars in Immunology vol. 9, pp. 271-283 (1997), (системи ДНК-векторів); Szoka et al., Патенти США № 4,394,448 (спосіб вставки ДНК у живі клітини); McCormick et al., Патенти США № 5,677,178 (застосування цитопатичних вірусів); i Патенти США № 5,928,913 (вектори для доставки генів); а також інших згаданих авторами документах.

Терміни "регуляторний елемент" і "елемент контролю експресії" застосовуються взаємозамінно й стосуються молекул нуклеїнових кислот, які впливають на експресію функціонально зв'язаної кодуєчої послідовності у конкретному організмі-хазяїні. Ці терміни застосовуються в широкому розумінні й охоплюють усі елементи, що сприяють транскрипції або регулюють її, включаючи промотори, основні елементи, необхідні для фундаментальної

взаємодії РНК-полімерази й факторів транскрипції, розташовані проти ходу транскрипції елементи, енхансери й елементи відповіді. Типовими регуляторними елементами в прокариотах є промотори, операторні послідовності й ділянки зв'язування рибосом. Регуляторні елементи, застосовувані в еукаріотичних клітинах, можуть включати, крім інших, транскрипційні й трансляційні контрольні послідовності, такі, як промотори, енхансери, сигнали сплайсингу, сигнали поліаденілування, термінатори, сигнали руйнування білка, елемент внутрішньої посадки рибосоми (IRES), 2A послідовності й т.п., які забезпечують та/або регулюють експресію кодуючої послідовності, та/або утворення кодованого поліпептиду в клітині-хазяїні.

У контексті даного опису термін "промотор" означає нуклеотидну послідовність, що забезпечує можливість зв'язування РНК-полімерази й направляє транскрипцію гена. Як правило, промотор розташований у 5'- некодуєчій ділянці гена, наближений до сайту ініціації транскрипції гена. Елементи послідовності в межах промоторів, які виконують функцію ініціації транскрипції, часто характеризуються консенсусними нуклеотидними послідовностями. Прикладами промоторів, крім інших, можуть бути промотори з бактерій, дріжджів, рослин, вірусів і ссавців (включаючи людину). Промотор може бути індукційним, репресованим та/або конститутивним. Індукційні промотори ініціюють підвищений рівень транскрипції із ДНК під їх контролем у відповідь на деякі зміни в умовах культивування, наприклад, зміну температури.

У контексті даного опису термін "енхансер" стосується типу регуляторного елемента, який може підвищувати ефективність транскрипції, незалежно від відстані або орієнтації енхансера щодо сайту початку транскрипції.

Утворення вірусного вектора може здійснюватися із застосуванням будь-яких підходящих технологій інженерії, загальновідомих серед фахівців у даній галузі, включаючи, крім інших, стандартні технології розщеплення рестрикційної ендонуклеази, лігування, трансформації, очищення плазмиди й секвенування ДНК, наприклад, як описується в публікації Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y. (1989)).

Термін "бакуловірус" добре відомий серед фахівців у даній галузі. Однак у контексті даного опису "бакуловірус" зокрема, означає систему вироблення потрібного білка в клітинах комах із застосуванням рекомбінантного бакুলовірусного вектора, призначеного для експресії вищезгаданого білка. Бакুলовірусна система експресії в цілому включає всі елементи, необхідні для досягнення експресії рекомбінантного білка в клітинах комах, і, як правило, включає інженерію бакুলовірусного вектора для експресії потрібного білка, введення підданого інженерії бакুলовірусного вектора в клітини комах, культивування клітин комах, що містять підданий інженерії бакুলовірусний вектор, у підходящому середовищі для вирощування, таким чином, щоб експресувався потрібний білок, і виділення білка. Як правило, інженерія бакুলовірусного вектора включає побудову й виділення рекомбінантних бакুলовірусів, у яких кодуєча послідовність для вибраного гена вставлена за промотором для другорядного вірусного гена, причому більшість застосовуваних у цей час бакুলовірусних систем експресії засновані на послідовності вірусу ядерного поліедрозу совки каліфорнійської люцернової (Acмnpv) ((Virology 202 (2), 586 - 605 (1994), NCBI Accession No.: NC_001623). Бакুলовірусні системи експресії загальновідомі серед фахівців у даній галузі й описувалися, наприклад, у публікаціях "Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual", David R. O'Reilly, Lois Miller, Verne Luckow, вид-во. Oxford Univ. Press (1994), "The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide", Linda A. King, R. D. Possee, вид-во. Chapman & Hall (1992). Типовий необмежувачий приклад бакুলовірусної системи для одержання рекомбінантного білка описується, наприклад, у документі WO 2006/072065 A2.

Кращі бакুলовірусні вектори включають бакুলовірус, такий, як BaculoGold (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, Calif.) або DiamondBac (Sigma Aldrich), зокрема, за умови, що продукує клітини є клітинами комах. Хоча перевага віддається бакুলовірусній системі експресії, фахівцям у даній галузі стане зрозуміло, що з погляду даного винаходу можуть застосовуватися й інші системи експресії.

Крім того, даний винахід забезпечує клітину, що включає полінуклеотид або вектор, як описується авторами. Переважно вектор є бакুলовірусом.

Термін "клітина" добре відомий серед фахівців у даній галузі. Термін "клітина" охоплює еукаріотичну клітину, таку, як клітина тварини, клітина найпростішого, рослинна клітина або грибова клітина. Переважно еукаріотична клітина є клітиною ссавця, такого, як CHO, BHK або COS, або грибовою клітиною, наприклад, *Saccharomyces cerevisiae*, або клітиною комах, наприклад, Sf9.

В одному аспекті даного винаходу клітина є клітиною комах.

“Клітина комах” у контексті даного опису означає клітину або клітинну культуру, узятую з виду комах. Особливий інтерес із погляду даного винаходу представляють клітини комах, узяті з видів *Spodoptera frugiperda* і *Trichoplusia ni*.

Переважно клітина комах, як згадано авторами, є клітиною *Spodoptera frugiperda* (Sf) або клітиною із клітинної лінії, узятої з *Spodoptera frugiperda*, більш переважно - вибраної із групи, що складається із клітини Sf9 і клітини Sf+. Відповідно, клітини комах, згадані авторами, переважно являють собою клітини *Spodoptera frugiperda* (Sf) або клітини із клітинної лінії, узятої з *Spodoptera frugiperda*, більш переважно - вибрані із групи, що складається із клітин Sf9 і клітин Sf+.

В одному аспекті даного винаходу клітину комаху вибирають із групи, до якої належать клітини Sf9 і клітини Sf+.

Крім того, даний винахід забезпечує вірусоподібну частинку, що включає PPV VP2, як описується авторами.

Термін “вірусоподібна частинка” (VLP) охоплює порожню вірусну оболонку від вірусу, що не реплікується. VLP звичайно складаються з одного або більше вірусних білків, до яких, крім інших, належать білки, що вказуються як капсиди, білки покриття, поверхні та/або оболонки, або поліпептиди, які утворюють частинки, похідні від цих білків. VLP можуть утворюватися спонтанно після рекомбінантної експресії білка у відповідній експресуючій системі. Присутність VLP після рекомбінантної експресії вірусних білків виявляють із застосуванням традиційних технологій, відомих фахівцям у даній галузі, таких, як електронна мікроскопія, рентгенівська кристалографія й т.п. Див., наприклад, Baker et al., *Biophys. J.* (1991) 60: 1445 - 1456; Hagensee et al., *J. Virol.* (1994) 68: 4503 - 4505. Наприклад, криоелектронну мікроскопію виконують на вітрифікованих водних зразках даного препарату VLP і зображення записують при відповідних умовах експозиції.

Термін “вірусоподібна частинка” (VLP) також охоплює VLP, що складаються із багатьох PPV VP2.

В одному аспекті даного винаходу вірусоподібна частинка складається з багатьох PPV VP2, як описується авторами.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб одержання PPV VP2, як описується авторами, що включає трансфекцію клітини вектором, як описується авторами.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб одержання PPV VP2, як описується авторами, що включає трансфекцію клітини, переважно клітини комах, бакуловірусом, як описується авторами.

Композиції, у випадку потреби, можуть бути представлені в упаковці або дозуючому обладнанні, яке може містити одну або декілька одиничних лікарських форм, що містять активний інгредієнт. Упакування може включати, наприклад, металеву або пластикову плівку, наприклад, блістерна упаковка. До упакування або дозуючого обладнання можуть додаватися інструкції із введення, переважно щодо введення тваринам, зокрема, свиням. До контейнера(ів) може додаватися записка у формі, що пропонується урядовим органом, що регулюють виробництво, використання або продаж фармацевтичних або біологічних продуктів, причому в записці відображається дозвіл даного органу на виробництво, використання або продаж з метою введення людині.

Таким чином, даний винахід забезпечує комплект, що включає PPV VP2 або імуногенну композицію, як описується авторами.

В одному аспекті даного винаходу комплект також включає інструкцію щодо лікування та/або профілактики захворювань свиней.

В одному аспекті даного винаходу комплект також включає інструкцію щодо лікування та/або профілактики інфекцій PPV.

В іншому аспекті даного винаходу вірус PPV відповідно до даного винаходу був інактивований, у результаті чого був отриманий цільний інактивований вірус із вірусним білком 2 (VP2), як описується авторами.

Таким чином, даний винахід також стосується інактивованого свинячого парвовірусу (PPV), що включає вірусний білок 2 (VP2), який має

в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,

причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2.

Крім того, даний винахід також стосується інактивованого свинячого парвовірусу (PPV), що включає вірусний білок 2 (VP2), який включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

Крім того, даний винахід також стосується імуногенної композиції, що включає інактивованний свинячий парвовірус (PPV), що включає вірусний білок 2 (VP2), як описується авторами.

Таким чином, даний винахід також стосується імуногенної композиції, що включає інактивованний свинячий парвовірус (PPV), що включає вірусний білок 2 (VP2), який має в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або
в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або
в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,
причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2.

Таким чином, даний винахід також стосується імуногенної композиції, що включає інактивованний свинячий парвовірус (PPV), що включає вірусний білок 2 (VP2), який включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

З погляду даного винаходу може застосовуватися будь-який традиційний спосіб інактивації. Таким чином, інактивація може виконуватися із застосуванням способів хімічної та/або фізичної обробки, які відомі фахівцям у даній галузі. Переважні способи інактивації включають додавання циклізованого бінарного етиленаміну (BEI), що включає додавання розчину 2-бромоетиленамінгідроброміду (BEA), який був циклізований до бінарного етиленаміну (BEI). Кращі додаткові засоби хімічної інактивації включають, крім інших, Triton X-100, дезоксихолат натрію, бромід цетилтриметиламонію, β -пропіолактон, тимеросал, фенол і формальдегід (формалін). Однак інактивація також може включати етап нейтралізації. Кращі засоби нейтралізації включають, крім інших, тіосульфат натрію, біосульфат натрію й т.п.

Кращі умови інактивації формаліном включають концентрацію формаліну приблизно від 0,02 % (об'єм/об'єм) до 2,0 % (об'єм/об'єм), більш переважно - приблизно від 0,1 % (об'єм/об'єм) до 1,0 % (об'єм/об'єм), ще більш переважно - приблизно від 0,15 % (об'єм/об'єм) до 0,8 % (об'єм/об'єм), ще більш переважно - приблизно від 0,16 % (об'єм/об'єм) до 0,6 % (об'єм/об'єм), і найбільш переважно приблизно від 0,2 % (об'єм/об'єм) до 0,4 % (об'єм/об'єм). Час інкубації залежить від резистентності PPV. Як правило, процес інактивації виконують доти, поки не перестане виявлятися ріст PPV у відповідній системі культивування.

Переважаю інактивованний PPV відповідно до даного винаходу інактивують формаліном, переважно із застосуванням описаної вище концентрації.

Інактивованний PPV відповідно до винаходу може бути включений у ліпосоми із застосуванням відомої технології, такий, як описується в публікаціях Nature, 1974, 252, 252 - 254 або Journal of Immunology, 1978, 120, 1109 - 13. В іншому варіанті здійснення винаходу інактивованний PPV відповідно до винаходу може бути кон'югований з підходящими біологічними сполуками, такими, як полісахариди, пептиди, білки й т.п., або їх комбінація.

Даний винахід також стосується застосування:

PPV VP2, як описується авторами,
імуногенної композиції, як описується авторами,
полінуклеотиду, як описується авторами,
вектора, як описується авторами,
клітини, як описується авторами,
бакуловірусу, як описується авторами, та/або
вірусоподібних частинок, як описується авторами,
для приготування медикаменту, переважно вакцини.

Даний винахід також стосується застосування PPV VP2, як описується авторами, або імуногенної композиції, як описується авторами, для приготування медикаменту для лікування та/або профілактики інфекції PPV, зниження, профілактики та/або лікування клінічних ознак, викликаних інфекцією PPV, та/або для лікування та/або профілактики захворювання, викликаного інфікуванням PPV.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб імунізації суб'єкта, що включає введення такому суб'єктові імуногенної композиції, як описується авторами.

Термін "імунізація" стосується активної імунізації шляхом введення імуногенної композиції суб'єктові, що підлягає імунізації, таким чином, щоб викликала імунна відповідь проти антигену, включеного в таку імуногенну композицію.

Переважно в результаті імунізації забезпечується зменшення частоти інфікування PPV у череді та/або зменшення тяжкості клінічних ознак, викликаних конкретною інфекцією PPV або пов'язаних з нею.

Крім того, результатом імунізації суб'єкта, який її потребує, імуногенними композиціями, забезпечуваними даним винаходом, є запобігання зараження суб'єкта інфекцією PPV. У ще більш кращому варіанті результатом імунізації є ефективна, тривала імунологічна відповідь проти інфекції PPV. Слід розуміти, що вищезгаданий період часу повинен тривати більше 1 місяця, переважно понад 2 місяці, більш переважно - понад 3 місяці, більш переважно - понад 4 місяці, більш переважно - понад 5 місяці, більш переважно - понад 6 місяців. Слід розуміти, що імунізація може не бути ефективною у всіх імунізованих суб'єктів. Однак термін вимагає, щоб значна частина суб'єктів у череді була ефективно імунізована.

Переважно в контексті даного винаходу передбачається черода суб'єктів, у якій у нормальних умовах, тобто, без імунізації, проявляються клінічні ознаки, що викликаються інфекцією PPV або пов'язані з нею. Чи ефективно імунізовані суб'єкти череди, можна визначити без зайвих зусиль із боку фахівців у даній галузі. Переважно імунізація вважається ефективною, якщо клінічні ознаки в принаймні 33 %, принаймні 50 %, принаймні 60 %, принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 90 %, ще більш переважно - у принаймні 95 %, найбільш переважно - в 100 % суб'єктів даної череди знижуються за частотою або тяжкістю принаймні на 10 %, більш переважно - принаймні на 20 %, ще більш переважно - принаймні на 30 %, ще більш переважно - принаймні на 40 %, ще більш переважно - принаймні на 50 %, ще більш переважно - принаймні на 60 %, ще більш переважно - принаймні на 70 %, ще більш переважно - принаймні на 80 %, ще більш переважно - принаймні на 90 %, ще більш переважно - принаймні на 95 %, найбільш переважно - на 100 %, у порівнянні із суб'єктами, які або не були імунізовані, або були імунізовані імуногенною композицією, яка була в наявності до даного винаходу, але згодом були інфіковані конкретним PPV.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб лікування та/або запобігання клінічних ознак, викликаних інфекцією PPV у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції, як описується авторами.

Як перевага, як показується в розділі прикладів даного опису, забезпечувана імуногенна композиція виявилася ефективною в лікуванні та/або запобіганні клінічних ознак, які викликаються інфекцією PPV, у суб'єкта, який цього потребує.

Термін "лікування та/або профілактика" стосується зниження частоти випадків конкретної інфекції PPV у череді та/або зниження тяжкості клінічних ознак, викликаних конкретною інфекцією PPV або пов'язаних з нею. Таким чином, термін "лікування та/або профілактика" також стосується зменшення кількості тварин у череді, інфікованих конкретним PPV (= зниження частоти випадків конкретної інфекції PPV) та/або зниження тяжкості клінічних ознак, звичайно пов'язаних з інфекцією PPV або що викликаються нею, у групі тварин, які одержали ефективну кількість імуногенної композиції, передбачену відповідно до винаходу, у порівнянні із групою тварин, які не одержували такої імуногенної композиції.

"Лікування та/або профілактика" як правило, включає введення ефективної кількості імуногенної композиції відповідно до даного винаходу суб'єктові або череді суб'єктів, які потребують такого лікування / профілактики, або для яких таке лікування / профілактика є сприятливими. Термін "лікування" стосується введення ефективної кількості імуногенної композиції після того, як суб'єкт або принаймні деякі тварини із череди вже були інфіковані таким PPV, і такі тварини вже проявляли деякі клінічні ознаки, що викликаються такою інфекцією PPV або пов'язані з нею. Термін "профілактика" стосується введення суб'єктові перед будь-яким інфікуванням такого суб'єкта PPV, або ситуацію, коли хоча б така тварина або жодна із тварин у групі тварин не проявляє ніяких клінічних ознак, які викликаються інфікуванням таким PPV, або пов'язаних з ним. Терміни "профілактика" і "запобігання" застосовуються в цій заявці взаємозамінно.

Термін "ефективна кількість" у контексті даного опису означає, крім іншого, кількість антигену, яка викликає або здатна викликати імунну відповідь у суб'єкта. Така ефективна кількість здатна знизити частоту випадків конкретної інфекції PPV у череді та/або знизити тяжкість клінічних ознак конкретної інфекції PPV.

5 Переважно клінічні ознаки знижуються за частотою або тяжкістю принаймні на 10 %, більш переважно - принаймні на 20 %, ще більш переважно - принаймні на 30 %, ще більш переважно - принаймні на 40 %, ще більш переважно - принаймні на 50 %, ще більш переважно - принаймні на 60 %, ще більш переважно - принаймні на 70 %, ще більш переважно - принаймні на 80 %, ще більш переважно - принаймні на 90 %, ще більш
10 переважно - принаймні на 95 %, найбільш переважно - на 100 %, у порівнянні із суб'єктами, які не одержували лікування або одержували імуногенну композицію, яка була в наявності до даного винаходу, але згодом були інфіковані конкретним PPV.

Термін "клінічні ознаки" у контексті даного опису стосується наявності в суб'єкта ознак інфекції PPV. Клінічні ознаки інфекції залежать від вибраного патогену. Приклади таких
15 клінічних ознак включають, крім інших, перехідну лейкопенію й репродуктивну недостатність, що характеризуються інфікуванням і загибеллю ембріона та/або плода, або їх комбінації. Приклади прямо спостережуваних клінічних ознак включають зменшений розмір приплоду, підвищену муміфікацію ембріона або плода на приплід, аутолізацію ембріона або плода, зменшений розмір ембріона або плода, зменшену вагу ембріона або плода й т.п., або їх
20 комбінації. Інші приклади таких клінічних ознак включають, крім інших, підвищену віремію, підвищене вірусне навантаження в тканинах-мішенях і крові, підвищену передачу/поширення PPV на тварин одного приплоду і т.п., або їх комбінації.

Переважно клінічні ознаки, які знижуються за частоті випадків або тяжкості в підданого лікуванню суб'єкта в порівнянні із суб'єктами, які або не піддавалися лікуванню, або
25 піддавалися лікуванню імуногенною композицією, яка була в наявності до даного винаходу, але згодом були інфіковані конкретним PPV, стосуються перехідної лейкопенії й репродуктивної недостатності, що характеризуються інфікуванням і загибеллю ембріона та/або плода, або їх комбінації.

Термін "який потребує" або "потребує" у контексті даного опису означає, що введення/лікування зв'язане зі стимулюванням або поліпшенням стану здоров'я або клінічних
30 ознак або будь-яким іншим позитивним медичним впливом на здоров'я тварин (включаючи їх ембріони або плоди), які одержують імуногенну композицію відповідно до даного винаходу.

Термін "зниження" або "знижений" або "зменшення" або "зменшувати" застосовуються в цій заявці взаємозамінно. Термін "зниження" означає, що клінічна ознака знижується принаймні на
35 10 %, більш переважно - принаймні на 20 %, ще більш переважно - принаймні на 30 %, ще більш переважно - принаймні на 40 %, ще більш переважно - принаймні на 50 %, ще більш переважно - принаймні на 60 %, ще більш переважно - принаймні на 70 %, ще більш переважно - принаймні на 80 %, ще більш переважно - принаймні на 90 %, ще більш переважно - принаймні на 95 % найбільш переважно - на 100 % у порівнянні із суб'єктами, не
40 підданими лікуванню (імунізації), але згодом інфікованими конкретним PPV.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб зниження репродуктивної недостатності в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб
включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції, як описується авторами.

45 Як перевага, як показується в розділі прикладів даного опису, забезпечувана імуногенна композиція виявилася ефективною для зниження репродуктивної недостатності.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб зниження смертності ембріона й плода в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб
включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції, як описується авторами.
50

Як перевага, як показується в розділі прикладів даного опису, забезпечувана імуногенна композиція виявилася ефективною для зниження смертності ембріона й плода.

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб активної імунізації племінних свиней (свиноматок і свинок) для захисту ембріонів і плодів від інфекції свинячого парвовірусу,
55 причому спосіб включає введення таким свиням (свиноматкам і свинкам) терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції, як описується авторами.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданий суб'єкт вибирають із групи, до якої належать свині, велика рогата худоба, кішки або собаки.

60 Переважно вищезгаданим суб'єктом є свиня. Слід розуміти, що свиню розуміють як тварину як жіночої, так і чоловічої статі. Сперма може містити PPV, тому самки й самці племінних

тварин охоплюються визначенням “свиня”. Таким чином, визначення “свиня” включає тварин чоловічої статі, таких, як кнури, а також тварин жіночої статі, таких, як свинки й свиноматки.

Термін “свинка” у контексті даного опису переважно стосується свині до й під час першої поросності / вагітності. На відміну від нього, термін “свиноматка” у контексті даного опису
5 переважно стосується свині після першого опоросу - як позитивного результату її першої поросності / вагітності.

В одному аспекті даного винаходу вищезгаданим суб'єктом є свиня, переважно свинка та/або свиноматка.

В одному аспекті даного винаходу імуногенну композицію вводять однократно.

10 Слід розуміти, що разову дозу вводять лише один раз.

Об'єм дози на суб'єкта залежить від способу вакцинації й віку суб'єкта. Переважно разова доза має загальний об'єм приблизно від 0,2 мл до 2,5 мл, більш переважно - приблизно від 0,2 мл до 2,0 мл, ще більш переважно - приблизно від 0,2 мл до 1,75 мл, ще більш переважно -
15 приблизно від 0,2 мл до 1,5 мл, ще більш переважно - приблизно від 0,4 мл до 1,25 мл, ще більш переважно - приблизно від 0,4 мл до 1,0 мл, причому найбільша перевага віддається разовій дозі 0,5 мл або 1,0 мл. Найбільш переважно разова доза має загальний об'єм 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл або 2 мл.

В одному аспекті даного винаходу імуногенну композицію вводять двома або більше дозами.

20 Як показується в розділі прикладів даного опису, забезпечувана імуногенна композиція виявилася ефективною після введення двох доз суб'єктові, який цього потребує.

Однак імуногенна композиція може вводитися двома або більше дозами, причому першу дозу вводять перед введенням другої (бустерної) дози. Переважно другу дозу вводять принаймні через 15 днів після першої дози. Більш переважно другу дозу вводять між 15 і 40
25 днями після першої дози. Ще більш переважно другу дозу вводять принаймні через 17 днів після першої дози. Ще більш переважно другу дозу вводять між 17 і 30 днями після першої дози. Ще більш переважно другу дозу вводять принаймні 19 днів після першої дози. Ще більш переважно другу дозу вводять між 19 і 25 днями після першої дози. Найбільш переважно другу дозу вводять принаймні через 21 день після першої дози. Ще більш переважно другу дозу
30 вводять приблизно через 21 день після першої дози або через 21 день після першої дози. У кращому аспекті дворазового режиму введення й першу, і другу дози імуногенної композиції вводять в однаковій кількості. Переважно кожен дозу вводять у вказаній вище переважній кількості, причому найбільш переважною є доза 1 мл або 2 мл для першої й другої дози. Крім режиму першої й другої дози, альтернативний варіант здійснення включає додаткові наступні
35 дози. Наприклад, у цих аспектах може вводитися третя, четверта або п'ята доза. Переважно наступні третю, четверту й п'яту дози в цьому режимі вводять у такій же кількості, що й першу дозу, з інтервалом часу між дозами, відповідним до часу між вищезгаданими першою й другою дозами.

Об'єм дози на суб'єкта залежить від способу вакцинації й віку суб'єкта. Переважно загальний об'єм становить приблизно від 0,2 мл до 5 мл, більш переважно - приблизно від 0,5
40 мл до 3,0 мл, ще більш переважно - приблизно від 1,0 мл до 2,5 мл, ще більш переважно - приблизно від 1,0 мл до 2,0 мл. Найбільш кращий об'єм становить 1 мл, 1,5 мл, 2 мл або 2,5 мл на дозу.

Імуногенну композицію переважно вводять місцево або системно. Підходящими традиційно застосовуваними шляхами введення є пероральне або парентеральне введення, таке, як інтраназальне, внутрішньовенне, внутрішньошкірне, черезшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне, підшкірне, а також інгаляція. Однак, залежно від характеру й способу дії сполуки, імуногенна композиція також може вводитися іншими шляхами. Наприклад, до
45 таких шляхів належать внутрішньошкірний, внутрішньовенний, внутрішньосудинний, внутрішньоартеріальний, внутрішньоочеревинний, інтратекальний, інтратрахеальний, внутрішньошкірний, інтракардіальний, внутрішньодольовий, внутрішньомозковий, внутрішньолегеневий, ректальний і вагінальний. Однак у більш кращому варіанті імуногенну композицію вводять підшкірно або внутрішньом'язово. У найбільш кращому варіанті імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

55 В одному аспекті даного винаходу вищезгадану імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

В одному аспекті даного винаходу вищезгадану імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам.

Переважно імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам принаймні 3-місячного віку, більш переважно принаймні 4-місячного віку, найбільш переважно принаймні 5-місячного віку.

В одному аспекті даного винаходу імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам принаймні 3-місячного віку.

В одному аспекті даного винаходу вищезгадану імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам перед вагітністю.

У дводозовому режимі другу дозу вищезгаданої імуногенної композиції переважно вводять свинкам та/або свиноматкам за 2, 3, 4 або 5 тижнів до спарювання / запліднення, найбільш переважно - приблизно за 3 тижні до спарювання / запліднення. Переважно першу дозу вищезгаданої імуногенної композиції вводять свинкам та/або свиноматкам за 2, 3, 4, 5 або 6 тижнів до введення другої дози, найбільш переважно - приблизно за 3 тижні до введення другої дози. Однак після застосування дводозового режиму свинок та/або свиноматок переважно повторно вакцинують кожні 3, 4, 5, 6, 7 або 8 місяців, найбільш переважно - приблизно кожні 6 місяців.

В одному аспекті даного винаходу вищезгадану імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам під час вагітності й лактації.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок під час вагітності й лактації.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок після 30 днів вагітності, переважно після 40 днів вагітності.

Переважно імуногенна композиція відповідно до даного винаходу включає від 0,1 мкг до 50 мкг, переважно від 0,25 мкг до 25 мкг, більш переважно - від 0,5 мкг до 12,5 мкг, ще більш переважно - від 0,5 мкг до 5 мкг, найбільш переважно - від 0,5 мкг до 2 мкг антигену PPV VP2. Більш переважно імуногенна композиція відповідно до даного винаходу включає антиген PPV VP2 відповідно до даного винаходу в кількості приблизно 0,25 мкг, 0,5 мкг, 0,75 мкг, 1 мкг, 1,25 мкг, 1,5 мкг, 1,75 мкг, 2 мкг, 2,25 мкг, 2,5 мкг, 2,75 мкг, 3 мкг, 3,5 мкг, 4 мкг, 4,5 мкг або 5 мкг.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція включає від 0,1 мкг до 50 мкг антигену PPV VP2, переважно від 0,5 мкг і 10 мкг антигену PPV VP2.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція захищає від гомологічного та/або гетерологічного провокаційного зараження.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція захищає від провокаційного зараження північноамериканськими та/або європейськими ізолятами.

В одному аспекті даного винаходу імуногенна композиція забезпечує перехресний імунітет від північноамериканських та/або європейських ізолятів.

В одному аспекті даного винаходу в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: знижена перехідна лейкопенія й репродуктивна недостатність, що характеризуються інфікуванням і загибеллю ембріона та/або плода, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду.

В одному аспекті даного винаходу в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: зменшений розмір приплоду, підвищена муміфікація ембріона або плода на приплід, аутолізація ембріона або плода, зменшений розмір ембріона або плода, зменшена вага ембріона або плода, підвищена віремія, підвищене вірусне навантаження в тканинах-мішенях і крові, підвищена передача / поширення PPV на тварин одного приплоду, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду.

Варіанти здійснення

Наступні пункти також описуються авторами:

1. Вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), що має в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та/або

в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок, причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2.

2. PPV VP2 за пунктом 1, який відрізняється тим, що PPV VP2 також має

в амінокислотній позиції 25 ізолейциновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 36 сериновий залишок, та/або

в амінокислотній позиції 37 ізолейциновий залишок.

3. PPV VP2 за пунктом 1 або 2, який відрізняється тим, що нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності, показаної в SEQ ID NO: 1.

4. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 3, який відрізняється тим, що PPV VP2 являє собою рекомбінантний PPV VP2.

5. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 4, який відрізняється тим, що PPV VP2 являє собою експресований рекомбінантним бакуловірусом PPV VP2.

6. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 5, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

7. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 6, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

8. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 6, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 1, або SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16 або включає або складається з будь-якого фрагмента, який має принаймні 210, принаймні 250 або принаймні 300 суміжних амінокислотних залишків з SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

9. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 6, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 включає або складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

10. PV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 9, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність, яка має принаймні 90 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

11. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 10, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

12. PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 11, який відрізняється тим, що вищезгаданий PPV VP2 кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 5 - 16.

13. Імуногенна композиція, що включає PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12.

14. Імуногенна композиція за пунктом 13, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію рецептують для введення разовою дозою.

15. Імуногенна композиція за пунктами 13 або 14, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

16. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 15, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок під час вагітності й лактації.

17. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 16, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок після 30 днів вагітності, переважно після 40 днів вагітності.

18. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 17, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція також включає фармацевтично прийнятний носій.

19. Імуногенна композиція за пунктом 18, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятним носієм є карбомер.

20. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 19, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція включає від 0,1 мкг до 50 мкг антигену PPV VP2, переважно від 0,5 мкг і 10 мкг антигену PPV VP2.

21. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 20, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція є вакциною.

22. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 21, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція захищає від гомологічного та/або гетерологічного провокаційного зараження.

5 23. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 22, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція захищає від провокаційного зараження північноамериканськими та/або європейськими ізолятами.

24. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 23, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція забезпечує перехресний імунітет від північноамериканських та/або європейських ізолятів.

10 25. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 24, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція ефективна для лікування та/або профілактики клінічних ознак, які викликаються інфекцією PPV у суб'єкта, який цього потребує.

26. Полінуклеотид, що включає послідовність, яка кодує PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12.

15 27. Полінуклеотид, що включає нуклеотидну послідовність, яка має принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, принаймні 99,1 %, принаймні 99,2 %, принаймні 99,3 %, принаймні 99,4 %, принаймні 99,5 %, принаймні 99,6 %, принаймні 99,7 %, принаймні 99,8 %, або принаймні 99,9 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO: 3 або SEQ ID NO: 4.

20 28. Полінуклеотид, що включає або складається з нуклеотидної послідовності SEQ ID NO: 3 або SEQ ID NO: 4.

29. Вектор, що включає полінуклеотид за будь-яким з пунктів з 26 по 28.

30. Вектор за пунктом 29, який відрізняється тим, що вектор є вектором експресії.

25 31. Вектор за пунктом 29 або 30, який відрізняється тим, що вектор є бакуловірусом.

32. Клітина, що включає полінуклеотид за будь-яким з пунктів з 26 по 28 або вектор за будь-яким з пунктів з 29 по 31.

33. Клітина за пунктом 32, яка відрізняється тим, що клітина є клітиною комахи.

30 34. Клітина комахи за пунктом 33, який відрізняється тим, що клітину комахи вибирають із групи, до якої належать клітини Sf9 і клітини Sf+.

35. Вірусоподібна частинка, що включає PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12.

36. Вірусоподібна частинка за пунктом 35, яка відрізняється тим, що вірусоподібна частинка складається з багатьох PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12.

35 37. Спосіб одержання PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12, що включає трансфекцію клітини вектором за будь-яким з пунктів з 29 по 31.

38. Спосіб одержання PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12, що включає трансфекцію клітини, переважно клітини комахи, бакуловірусом за пунктом 31.

39. Комплект, що включає PPV VP2 або імуногенну композицію за будь-яким з пунктів з 1 по 25.

40 40. Комплект за пунктом 39, який відрізняється тим, що комплект також включає інструкцію щодо лікування та/або профілактики захворювань свиней.

41. Комплект за пунктом 39, який відрізняється тим, що комплект також включає інструкцію щодо лікування та/або профілактики інфекції PPV.

42. Застосування:

45 PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12,
імуногенної композиції за будь-яким з пунктів з 13 по 25,
полінуклеотиду за будь-яким з пунктів з 26 по 28,
вектора за будь-яким з пунктів з 29 по 31,
клітини за будь-яким з пунктів з 32 по 34,
50 бакуловірусу за пунктом 31 та/або
вірусоподібних частинок за пунктом 35 або 36
для приготування медикаменту, переважно вакцини.

43. Застосування PPV VP2 за будь-яким з пунктів з 1 по 12 або імуногенній композиції за будь-яким з пунктів з 13 по 25 для приготування медикаменту для лікування та/або профілактики інфекції PPV, зниження, профілактики та/або лікування клінічних ознак, викликаних інфекцією PPV, та/або для лікування та/або профілактики захворювання, викликаного інфікуванням PPV.

44. Спосіб імунізації суб'єкта, що включає введення такому суб'єктові імуногенної композиції за будь-яким з пунктів з 13 по 25.

45. Спосіб лікування та/або запобігання клінічних ознак, викликаних інфекцією PPV у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за будь-яким з пунктів з 13 по 25.

46. Спосіб зниження репродуктивної недостатності в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за будь-яким з пунктів з 13 по 25.

47. Спосіб зниження смертності ембріона й плода в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за будь-яким з пунктів з 13 по 25.

48. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 47, який відрізняється тим, що вищезгаданий суб'єкт вибраний зі списку, що включає свиней, велику рогату худобу, кішок і собак.

49. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 48, який відрізняється тим, що вищезгаданим суб'єктом є свиня, переважно свинка та/або свиноматка.

50. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 49, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять однократно.

51. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 49, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять двома або більше дозами.

52. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 51, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

53. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 52, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам.

54. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 53, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам принаймні 3-місячного віку.

55. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 54, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам перед вагітністю.

56. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 54, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам під час вагітності й лактації.

57. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 56, який відрізняється тим, що імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок під час вагітності й лактації.

58. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 57, який відрізняється тим, що імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок після 30 днів вагітності, переважно після 40 днів вагітності.

59. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 58, який відрізняється тим, що імуногенна композиція включає від 0,1 мкг і 50 мкг антигену PPV VP2, переважно від 0,5 мкг і 10 мкг антигену PPV VP2.

60. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 59, який відрізняється тим, що імуногенна композиція захищає від гомологічного та/або гетерологічного провокаційного зараження.

61. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 60, який відрізняється тим, що імуногенна композиція захищає від провокаційного зараження північноамериканськими та/або європейськими ізолятами.

62. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 61, який відрізняється тим, що імуногенна композиція забезпечує перехресний імунітет від північноамериканських та/або європейських ізолятів.

63. Спосіб за будь-яким з пунктів з 44 по 62, який відрізняється тим, що в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: знижена перехідна лейкопенія й репродуктивна недостатність, що характеризуються інфікуванням і загибеллю ембріона та/або плода, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду.

64. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 44 по 63, яка відрізняється тим, що в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: зменшений розмір приплоду, підвищена муміфікація ембріона або плода на приплід, аутолізація ембріона або плода, зменшений розмір ембріона або плода, зменшена вага ембріона або плода, підвищена віремія, підвищене вірусне навантаження в тканинах-мішенях і крові, підвищена передача / поширення PPV на тварин одного приплоду, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду.

65. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 25 для застосування згідно зі способом імунізації суб'єкта, що включає введення вищезгаданої імуногенної композиції такому суб'єктові.

66. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 25 для застосування згідно зі способом лікування або запобігання клінічних ознак, що викликаються інфекцією PPV, у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості вищезгаданої імуногенної композиції.

5 67. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 25 для застосування згідно зі способом зниження репродуктивної недостатності в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості вищезгаданої імуногенної композиції.

10 68. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 25 для застосування згідно зі способом зниження смертності ембріона й плода в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості вищезгаданої імуногенної композиції.

15 69. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 68, яка відрізняється тим, що вищезгаданий суб'єкт вибраний зі списку, що включає свиней, велику рогату худобу, кішок і собак.

70. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 69, яка відрізняється тим, що вищезгаданим суб'єктом є свиня, переважно свинка та/або свиноматка.

71. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 70, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять однократно.

20 72. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 70, який відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять двома або більше дозами.

73. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 72, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять внутрішньом'язово.

25 74. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 73, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам.

75. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 74, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам принаймні 3-місячного віку.

30 76. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 75, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам перед вагітністю.

77. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 75, яка відрізняється тим, що імуногенну композицію вводять свинкам та/або свиноматкам під час вагітності й лактації.

35 78. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 77, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок під час вагітності й лактації.

40 79. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 78, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція є безпечною для свиней та/або свиноматок після 30 днів вагітності, переважно після 40 днів вагітності.

80. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 78, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція включає від 0,1 мкг і 50 мкг антигену PPV VP2, переважно від 0,5 мкг і 10 мкг антигену PPV VP2.

45 81. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 80, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція захищає від гомологічного та/або гетерологічного провокаційного зараження.

82. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 81, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція захищає від провокаційного зараження північноамериканськими та/або європейськими ізолятами.

50 83. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 82, яка відрізняється тим, що імуногенна композиція забезпечує перехресний імунітет від північноамериканських та/або європейських ізолятів.

84. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 83, яка відрізняється тим, що в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: знижена перехідна лейкопенія й репродуктивна недостатність, що характеризуються інфікуванням і загибеллю ембріона та/або плода, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду.

60 85. Імуногенна композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 65 по 84, яка відрізняється тим, що в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується

поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: зменшений розмір приплоду, підвищена муміфікація ембріона або плода на приплід, аутолізація ембріона або плода, зменшений розмір ембріона або плода, зменшена вага ембріона або плода, підвищена віремія, підвищене вірусне навантаження в тканинах-мішенях і крові, підвищена передача / поширення PPV на тварин одного приплоду, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду.

86. Спосіб активної імунізації племінних свиней (свиноматок і свинок) для захисту ембріонів і плодів від інфекції свинячого парвовірусу, причому спосіб включає введення таким свиням (свиноматкам і свинкам) терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за пунктами з 13 по 25.

87. Імуногенна композиція за будь-яким з пунктів з 13 по 25 для застосування згідно зі способом активної імунізації племінних свиней (свиноматок і свинок) для захисту ембріонів і плодів від інфекції свинячого парвовірусу, причому спосіб включає введення таким свиням (свиноматкам і свинкам) терапевтично ефективної кількості вищезгаданої імуногенної композиції.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади представлені нижче для пояснення конкретних варіантів здійснення даного винаходу. Ці приклади є лише пояснювальними, їх не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг або принципи, що лежать в основі даного винаходу.

ПРИКЛАД 1:

ПРИГОТУВАННЯ СУБОДИНИЧНОЇ ВАКЦИНИ ПРОТИ PPV

Антиген PPV VP2 вибирають для експресії в інфікованих бакуловірусом клітинах комах на основі німецького ізоляту PPV 27a. Нуклеотидну послідовність свинячого парвовірусу (PPV) 27a VP2 одержують від Genbank під номером доступу AY684871.1. Кодуюча ділянка PPV 27a VP2 є піддана зворотній трансляції й кодон-оптимізованою для *Drosophila* (SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 3). Кодон-оптимізований ген PPV 27a VP2 хімічно синтезований в Integrated DNA Technologies. Ген PPV 27a потім субклонують у бакуловірусний вектор переносу pVL1393 і спільно трансфікують з лінеаризованим остовом бакуловірусу DiamondBac® у клітини комах Sf9 для генерації рекомбінантного бакуловірусу, що містить ген PPV 27a VP2, під контролем поліедринного промотору.

При експресії в клітинах комах Sf9 PPV VP2 самоорганізується в безоболонковий VLP (дані не показані).

Антиген PPV VP2 доповнюється карбомером як ад'ювант (Carbopol).

ПРИКЛАД 2:

РАННЯ СТАДІЯ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВАКЦИНИ ПРОТИ PPV

У всіх дослідженнях на тварин тварини мають гарний стан здоров'я й аліментарний статус перед початком дослідження. Перед процедурою рандомізації проводять медичне обстеження. Нелікарський корм використовують протягом усього дослідження. Раціон харчування підбирають згідно з віком, станом і видом досліджуваної тварини відповідно до затвердженої для центру стандартної робочої процедури. Воду забезпечували *ad libitum* протягом усього дослідження.

Ціль цього дослідження провокаційної вакцинації полягає в забезпеченні доказу ефективності концепції визначення дози для перед спарюванням субодичної вакцини проти свинячого парвовірусу (PPV) (див. Приклад 1). Свинок вакцинують і осіменяють перед провокацією ізолятом живого вірулентного PPV (PPV 002346-5; північноамериканський штам) приблизно після 40 днів вагітності (dG). Плоди оцінюють на наявність інфекції PPV приблизно після 90 dG.

План дослідження описується в Таблиці 1.

Таблиця 1

План дослідження

Лікування		Вакцинація	Осіменіння	Оцінка вагітності	Провокація	Розтин
T1	Негативний контроль	2 мл на D0 прав. шия IM і 2 мл на D21 лев. шия IM	D34 - D42	D71	6 мл на D80 (~40dG) PPV 002346-5 прав. шия IM і IN	D129/130 (~90dG)
T2	PPV 10 мкг					
T3	Позитивний контроль (цільноклітинний інактивованний PPV)					
NTX	Немає	Не застосовується			Не застосовується	D79 (39dG)

NTX = Контроль без лікування / провокації; IN = інтраназальне; IM = внутрішньом'язове; dG = днів вагітності.

Використовують шістдесят сім свинок із череди, раніше випробуваної на відсутність PPV, з відсутньою історією захворювань репродуктивної системи або вакцинації проти PPV. Свинок рандомізовано розбивають по 6 експериментальних групах (Т) n=9, об'єднаних в 3 ряди, що одержують вакцинацію на D0 і стимуляцію на D21: T1 NC (негативний контроль, що одержує воду для ін'єкцій), T2 PPV 10 мкг, T3 PC (позитивний контроль; цільний, інактивованний свинячий парвовірус (PPV), *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leptospira canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. hardjo*, *L. icterohaemorrhagiae* і *L. Pomona*; серійного виробництва; застосовуються відповідно до інструкції виробника). Включають контрольних свинок, що не одержували лікування (NTX), по одній на ряд. Після вакцинації свинок синхронізують (шляхом введення Matrix®; altrenogest, Intervet Schering-Plough Animal Health; згідно з маркуванням протягом 14 послідовних днів, з D18 по D31), а потім спарювали між D35 і D42. П'ятдесят чотири з 67 свинок завагітніли. На D80 (приблизно 40 dG), NTX-свинок піддають розтину, а інших свинок інокують 6 мл штаму PPV PPV002346-5 (північноамериканський штам) у кількості $4,25 \log_{10} \text{TCID}_{50}$ на дозу (2 мл внутрішньом'язово й 2 мл у кожен ніздрю інтраназально). У свинок щотижня брали кров, за винятком періодів синхронізації й спарювання (D35 - D70). Серологічне дослідження виконують на зразках сироватки, узятих на D0, D7, D14, D21, D28 і D73; серологічне дослідження й полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (як описується в публікації Jozwik et al. 2009; Journal of General Virology, 90, 2437 - 2441) на віремію виконують на зразках сироватки, узятих на D80, D87, D94, D101, D108, D115, D122 і D128. Свинок піддають розтину на D129 або D130 (приблизно 90 dG). При розтині кожний репродуктивний тракт витягають і записують позицію плода в матці, стан плода, його розмір і вагу. Збирають зразки торакального промивання й легень кожного плода. Зразки торакального промивання збирають в асептичних умовах з кожного плода. Загалом, 3 мл стерильного PBS шляхом ін'єкції вводять у грудну порожнину за допомогою стерильної голки й шприца. Рідину відсмоктують назад у шприц і вводять у відповідну стерильну SST (пробірку для відділення сироватки) підходящого розміру. Зразки торакального промивання досліджують на наявність PPV за допомогою ПЛР і на наявність антитіла PPV за допомогою інгібування гемаглютинації (HI). Легеневу тканину зберігають у замороженому вигляді.

Віремія свинок (PPV)

Усі свинки є негативними на віремію PPV перед провокацією на D0, D73 (дані не показані) і D80 (Таблиця 2). Усі негативні контрольні тварини є віремічними на D87, і 4/7 є віремічними на D94.

Поствакцинаційні свинки T3 сероконвертуються після бустерної вакцинації. T2 виявляє серологічну відповідь на первинну вакцинацію й залишається серопозитивним після бустерної вакцинації. Контрольні свинки T1 залишаються серологічно негативними у відношенні PPV до провокації. Після провокації всі негативні контрольні свинки є віремічними на D87 (через сім днів після провокації). Одна свинка T3 є віремічною на D87. Усі інші свинки не є віремічними в ці моменти часу (див. Таблицю 2).

Свинки NTX залишалися серологічно негативними, і їх плоди були негативними на PPV згідно із ПЛР на зразках торакального промивання.

Таблиця 2

Розподіл частоти PPV-позитивних свинок (ПЛР), що одержали провокаційну дозу PPV після 40 днів вагітності (dG) на D80

Лікування / опис		День дослідження (dG = днів вагітності)							
		D80	D87	D94	D101	D108	D115	D122	D128
		dG 40	dG 47	dG 54	dG 61	dG 68	dG 75	dG 82	dG 89
T1	Негативний контроль	0/7	7/7	4/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
T2	10 мкг PPV	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
T3	Позитивний контроль (цільноклітинний інактивований PPV)	0/9	1/9	0/9	0/9	0/9	0/8	0/8	0/8
NTX	Немає	0/3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA = не застосовується.

5 Результати плодів

Усі плоди NTX вважаються нормальними згідно з розтином на D80 (Таблиця 3). При остаточному розтині на D129 і D130 22,5 % плодів T1 (негативний контроль) є нормальними, і при цьому 98,39 % плодів в T3 і 97,62 % плодів в T2 є нормальними. Середній розмір і вага плодів T1 (негативний контроль) становить 11,5 см і 168,8 г, відповідно, тоді як середній розмір і вага плодів в T2 становить 17,5 см і 590,1 г, відповідно.

Усі плоди T4 (NTX) є негативними на PPV згідно із ПЛР на зразках торакального промивання (див. Таблицю 3). Інфекція PPV підтверджується в 67/80 негативних контрольних плодів T1 (83,75 %). Шістьдесят два з 67 негативних контрольних плодів, підтверджених як інфіковані PPV, є муміями. На відміну від них, інфекція PPV підтверджується лише в 0,79 % плодів T2.

На основі визначальних параметрів ефективності, як вказується в Європейській фармакопеї (монографія 01/2008: 0965), можна дійти висновку, що всі вакцини [включаючи позитивний контроль (цільноклітинний інактивований PPV)] відповідають критеріям захисту від інфекції (>80 % плодів, негативних на PPV).

Таблиця 3

Деталі приплоду: кількість, розмір, вага й стан плодів і лабораторне підтвердження інфекції PPV (ПЛР на зразках торакального промивання).

Лікування	T1	T2	T3	T4
Опис	NC	PPV 10 мкг	Позитивний контроль (цільнокл. інактивований PPV)	NTX*
# свинок	5	8	9	3
заг. # плодів	80	126	124	44
Середн. розмір приплоду	16,0	15,8	13,8	14,7
Стан плода:				
Мумії	62	3	2	0
Нормальне	18	123	122	44
% нормальних	22,50	97,62	98,39	100,0
Середній розмір (см)	11,5	17,5	17,8	6,0
Середня вага (г)	168,8	590,1	580,3	11,9
Лабораторне підтвердження інфекції PPV:				
# PPV+ плоди	67	1	3	0
% позитивних	83,75	0,79	2,42	0,0
% захищених	16,25	99,21	97,58	

* Розтин плодів NTX після 50 днів вагітності
NC = Негативний контроль

Висновок:

Вакцина проти PPV відповідно до даного винаходу продемонструвала захист плодів після провокації вірулентним гетерологічним PPV. Результати дослідження показують, що вакцина безпечна при введенні в період перед спарюванням і ефективна для істотного зниження віремії й трансплацентарної інфекції плодів. Крім того, було продемонстровано, що вакцина захищає від гетерологічного північноамериканського штаму PPV для провокаційного зараження. Крім того, було продемонстровано, що субодичинний білок PPV VP2 є настільки ж ефективним, як і

ПРИКЛАД 3:

УСТАНОВЛЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ ІМУНІЗУЮЧОЇ ДОЗИ ВАКЦИНИ ПРОТИ PPV - ЗАХИСТ ВІД ГЕТЕРОЛОГІЧНОГО ПІВНІЧНОАМЕРИКАНСЬКОГО ШТАМУ PPV:

Ціль цього дослідження провокаційної вакцинації полягає у встановленні мінімальної імунізуючої дози (MID) для вакцини проти свинячого парвовірусу (PPV). Свинкам вводять провокуючу дозу ізоляту живого вірулентного PPV серотипу 1 (PPV 002346-5) приблизно після 40 днів вагітності (dG). Вакцина вважається ефективною, якщо $\geq 80\%$ плодів у вакцинованій групі є негативними на PPV після провокації. До підтверджувальних параметрів належать розмір, вага й стан плода, статус віремії свинок після провокації й серологічний статус свинок.

Свинок (з відсутньою історією захворювань репродуктивної системи або вакцинації від PPV) рандомізовано розбивають по експериментальних групах: T01 = негативний контроль (відповідне до продукту плацебо (PMP)) і T02 = 1,0 мкг PPV/2 мл дозу). Свинок без лікування / провокації (NTX) рандомізовано розподіляють по загонах як контрольні тварини для загального стану здоров'я.

Свинки одержують 2 мл відповідного лікарського препарату внутрішньом'язово на D0 і D21. Після вакцинації свинок спарюють між D37 і D50, а потім оцінюють стан вагітності на D74. На D81 вагітним свинкам вводять провокуючу дозу $6,77 \log_{10}$ TCID₅₀/6 мл PPV серотипу 1 внутрішньом'язово й інтраназально. У свинок щотижня беруть кров, за винятком періодів синхронізації й спарювання (D36 - D73). Аналізи інгібування гемаглютинації (HI) виконують на зразках сироватки, узятих на D7, D14, D21, D28 і D35; HI і полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (див. Приклад 2) на віремію виконують на зразках сироватки, узятих на D-3, D74, D80, D88, D95, D102 і D127. Свинок піддають розтину на D128 і D129 (приблизно 90 dG). При розтині репродуктивний тракт кожної свиноматки витягають і записують позицію плода в матці, стан плода, його розмір і вагу. Зразки торакального промивання (див. Приклад 2) збирають із кожного плода й досліджують на наявність PPV за допомогою ПЛР.

Віремія свинок (PPV)

Вакцини вважаються безпечними, оскільки у тварин не виявляється відхилень температури тіла через 24 години або 48 годин після вакцинації, аномальних місцевих реакцій, обумовлених дією вакцини, і клінічних ознак, пов'язаних з вакцинацією (дані не показані).

Усі свинки є негативними на віремію PPV перед вакцинацією, перед провокацією на D74 і на D80. Таким чином, після вакцинації клінічні ознаки, пов'язані із введенням вакцини, не спостерігаються. На D88 усі десять свинок T01 є віремічними, і всі вакциновані свинки є негативними. Усі інші зразки крові, узяті на D95, D102 і D127, є негативними на віремію PPV для всіх експериментальних груп (Таблиця 4).

Таблиця 4

Розподіл частоти PPV-позитивних свинок (ПЛР), що одержали провокаційну дозу PPV після ~40 днів вагітності (dG) на D81.

Лікування / опис		День дослідження / дні вагітності (dG)					
		D74	D80	D88	D95	D102	D127
		dG 32	dG 38	dG 46	dG 53	dG 60	dG 85
T01	Негативний контроль	0/12	0/12	10/10*	0/10	0/10	0/10
T02	PPV (1,0 мкг/дозу)	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12

* в 2 свинок було діагностовано відсутність вагітності, і, таким чином, вони були виключені із групи

Результати плодів

5 При остаточному розтині на D128 і D129, 38 % із плодів T01 (негативний контроль) знаходяться у нормальному стані, тоді як у вакцинованій групі в нормальному стані перебувають 95 % плодів. Середній розмір і вага плодів T01 (негативний контроль) становлять 14,4 см і 245,9 г, відповідно, тоді як середній розмір і вага плодів у вакцинованих свиней становить 19,3 см і 550 г, відповідно (Таблиця 5). Таким чином, вакцинована група відповідає критеріям захисту від інфекції PPV, оскільки згідно з визначальним параметром для ефективности проти PPV, установленому в Ph. Eur. 01/2008:0965, > 80 % плодів в експериментальній групі повинні бути негативними на PPV.

10 Інфекція PPV підтверджується в 113/146 негативних контрольних плодів (T01) (77 %). Однак інфекція PPV у вакцинованій групі (T02) становить усього 10 %.

Таблиця 5

Деталі приплоду: кількість, розмір, вага й стан плодів, і лабораторне підтвердження інфекції PPV (ПЛР на зразках торакального промивання)

Лікування	T01	T02
Опис	Негативний контроль	PPV 1мкг
# свинок	10	11
Загальне кількість плодів	146	148
Середн. розмір приплоду	14,6	13,5
Стан плода:		
# некротич. (%)	9 (6 %)	0 (0 %)
# мумій (%)	82 (56 %)	8 (5 %)
# нормальних (%)	55 (38 %)	140 (95 %)
Середній розмір (см)	14,4	19,3
Середня вага (г)	245,9	550,0
Лабораторне підтвердження інфекції PPV:		
# плодів з позит. торак. пром. (%)	113 (77 %)	15 (10 %)
% захищених		90 %

= кількість, % = відсоток

Висновок:

15 Субодична вакцина проти PPV VP2 відповідно до даного винаходу демонструє захист плодів після провокації вірулентним гетерологічним PPV. Результати цього дослідження виявляють, що вакцина є безпечною й ефективною для запобігання віремії у свинок і інфекція PPV у плодів при застосуванні всього 1 мкг субодичної вакцини PPV VP2. Крім того, продемонстровано, що вакцина захищає від гетерологічного північноамериканського штаму для провокаційного зараження.

ПРИКЛАД 4:

25 УСТАНОВЛЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ ІМУНІЗУЮЧОЇ ДОЗИ ВАКЦИНИ ПРОТИ PPV - ЗАХИСТ ВІД ГЕТЕРОЛОГІЧНОГО ЄВРОПЕЙСЬКОГО ШТАМУ PPV

Ціль цього дослідження полягає в оцінці початку імунітету, забезпечуваного вакциною від свинячого парвовірусу (також називаною вакциною проти PPV або PPV VP2). Крім того, безпеку й ефективність оцінюють із застосуванням плану рандомізованого, сліпого дослідження з негативним контролем, що включає вакцинацію й провокацію.

30 Свинок рандомізовано розбивають на три групи. У групах 1 і 2 свинок вакцинують двічі, із тритижневим інтервалом (на D0 і D21). Другу дозу вводять за три тижні до спарювання. Усі лікарські препарати вводять внутрішньом'язовим (IM) шляхом в об'ємі 2 мл. Група 2 одержує вакцину проти PPV, тоді як група 1 є плацебо-групою, що одержує стерильний розріджувач як контрольний продукт, і група 3 служить як строгий контроль, без якого б не було якого-небудь лікування.

Свинок синхронізують по еструсу й через три тижні після другої вакцинації штучно осіменяють. Тварини, що завагітніли, на D84 між 39-м і 42-м днями вагітності одержують провокуючу дозу вірулентного, гетерологічного штаму PPV.

На D132-135, приблизно після 90-го дня вагітності, свинок умертвляють, піддають розтину й досліджують плоди.

Таблиця 6

План дослідження

Група	1-е лікування D0 (2 мл у прав. стор. ший IM)	2-е лікування D21 (2 мл у лів. стор. ший IM)	Провокація D84 6,0 Log ₁₀ TCID _{50/6} мл) доза (~40dG) 2 мл прав. ший IM і 2 мл у кожну ніздрю інтраназально	Розтин
1 (Негативний контроль)	Контрольний продукт	Контрольний продукт	Євр. штам PPV 401/09 (198669)	D132-D135
2	PPV (1 мкг/дозу)	PPV (1 мкг/дозу)	Євр. штам PPV 401/09 (198669)	D132-D135
3 (Строгий контроль)	-	-	Без провокації	D83

Оцінка віремії PPV у свинок до й після провокації за допомогою ПЛР:

Усі тварини є негативними на PPV згідно із ПЛР на D-6 і D-1 перед вакцинацією, що відповідає критеріям включення. Після вакцинації всі тварини в групах строгого контролю й контрольного продукту є негативними на антиген PPV до провокації, і, таким чином, інфекція PPV до провокації може бути виключена.

Віремію досліджують на 7 (D90), 14 (D97) і 21 (D104) дні після провокації й у день розтину. Після провокації у вакцинованих тварин віремія не виявляється, віремія має місце тільки в невакцинованих контрольних тварин.

На D90, (через 7 днів після провокації) уже 95 % невакцинованих контрольних тварин є позитивними на PPV. На D97 60 % цих тварин усе ще мали позитивний результат, тоді як на D104 усі дослідні тварини виявилися негативними на PPV. На відміну від них, у вакцинованій групі всі тварини, випробувані на D90, D97 або D104, є негативними на PPV.

Таблиця 7

Кількість тварин з віремією після провокації

	7 днів після провокації (D90)	14 днів після провокації (D97)	21 день після провокації (D104)
Контроль	19/20 (95 %)	12/20 (60 %)	0/20
PPV	0/20	0/20	0/20

Результати плодів

Відсоток інфікованих PPV плодів становив 91,4 % у контрольній групі, але лише 4,3 % у групі PPV (див. Таблицю 8).

Таблиця 8

Відсоток позитивних плодів на групу й розмір приплоду

Група	N Кількість свинок	N Кількість плодів	N Кількість позит. плодів	% PPV- позит. (ПЛР) плодів для режиму лікування ¹	N Середній розмір приплоду	Мін. % позитивних плодів на приплід	Макс. % позитивних плодів на приплід
Контроль	19	269	246	91,4	14,2	57	100
PPV	19	231	10	4,3	12,2	0	20

1 Кіл-в PPV-позитивних плодів / Кількість плодів на групу. N Загальна кількість

Оцінка стану плодів

Усі плоди оцінювали на їх стан і розділяли на три категорії: нормальні, муміфіковані й аутолізовані.

Більшість муміфікованих і аутолізованих плодів виявляється в контрольній групі. Лише 39,8 % плодів у цій групі знаходяться у нормальному стані, тоді як у вакцинованих групах 97,4 % (PPV-група) плодів мають нормальний стан (див. Таблицю 9).

Таблиця 9

Стан плода

Група	Стан плода			
	[% нормальних]	[% аутолізованих]	[% муміфікованих]	[N (усього)]
Контроль	39,8 %	12,3 %	48,0 %	269
PPV	97,4 %	0,9 %	1,7 %	231

Висновок:

Вакцина проти PPV відповідно до даного винаходу демонструє захист плодів після провокації вірулентним гетерологічним PPV, що свідчить про те, що вакцина є безпечною й ефективною для профілактики віремії й інфікування плода PPV при застосуванні всього 1 мкг вакцини. Крім того, продемонстровано, що вакцина також захищає від гетерологічного європейського штаму для провокаційного зараження PPV. Таким чином, вакцина має широкий спектр захисту, оскільки вакцина захищає від гетерологічних північноамериканських, а також гетерологічних європейських штамів для провокаційного зараження.

Усі композиції й способи, які розкриваються й заявляються авторами, можуть бути отримані й виконані без зайвих експериментів з урахуванням представленого опису. Хоча композиції й способи згідно із даним винаходом були описані на прикладах кращих варіантів здійснення, фахівцям у даній галузі стане зрозуміла можливість внесення змін у композиції й способи й етапи або послідовність етапів описаного авторами способу без відхилення від ідеї, суті й обсягу винаходу. Більш конкретно, стане очевидно, що деякі агенти, які є хімічно й фізіологічно спорідненими, можуть заміщати описані авторами агенти при досягненні таких же або подібних результатів. Усі подібні заміщення й модифікації, що є очевидними для фахівців у даній галузі, вважаються такими, що охоплюються суттю, об'ємом і ідеєю винаходу, які визначаються представленою нижче формулою винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

<120> Вакцина проти свинячого парвовірусу

<130> 01-3228

<160> 16

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1

<211> 579

<212> PRT

<213> Свинячий парвовірус

<400> 1

Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Gly Arg Gly Ala Gly Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn
35 40 45

UA 127859 C2

	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala	
	50						55					60					
5	His	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile	His	Leu	Asn	Met	Pro	Glu	His	Glu	Thr	Tyr	
	65					70					75					80	
	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met	
					85					90					95		
10	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile	
				100					105					110			
	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu	
15				115				120					125				
	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Glu	
		130					135					140					
20	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro	
	145					150					155					160	
	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala	
					165					170					175		
25	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
				180					185					190			
	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
30				195				200					205				
	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
35	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
					245					250					255		
40	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
45			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
50	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
					325					330					335		
55	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
60			355					360					365				
	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	

	370		375		380	
	Thr Thr Ser Ser Gln Glu Leu Glu Arg Tyr Thr Phe Asn Pro Gln Ser					
	385		390		395	400
5	Lys Cys Gly Arg Ala Pro Lys Gln Gln Phe Asn Gln Gln Ser Pro Leu					
		405		410		415
10	Asn Leu Gln Asn Thr Asn Asn Gly Thr Leu Leu Pro Ser Asp Pro Ile					
		420		425		430
	Gly Gly Lys Thr Asn Met His Phe Met Asn Thr Leu Asn Thr Tyr Gly					
		435		440		445
15	Pro Leu Thr Ala Leu Asn Asn Thr Ala Pro Val Phe Pro Asn Gly Gln					
		450		455		460
20	Ile Trp Asp Lys Glu Leu Asp Thr Asp Leu Lys Pro Arg Leu His Val					
	465		470		475	480
	Thr Ala Pro Phe Val Cys Lys Asn Asn Pro Pro Gly Gln Leu Phe Val					
		485		490		495
25	Lys Ile Ala Pro Asn Leu Thr Asp Asp Phe Asn Ala Asp Ser Pro Gln					
		500		505		510
	Gln Pro Arg Ile Ile Thr Tyr Ser Asn Phe Trp Trp Lys Gly Thr Leu					
		515		520		525
30	Thr Phe Thr Ala Lys Met Arg Ser Ser Asn Met Trp Asn Pro Ile Gln					
		530		535		540
	Gln His Thr Thr Thr Ala Glu Asn Ile Gly Asn Tyr Ile Pro Thr Asn					
	545		550		555	560
35	Ile Gly Gly Ile Lys Met Phe Pro Glu Tyr Ser Gln Leu Ile Pro Arg					
		565		570		575
40	Lys Leu Tyr					
	<210> 2					
	<211> 579					
	<212> PRT					
45	<213> Свиный парвовирус					
	<400> 2					
	Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu					
	1	5		10		15
50	Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Ile Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly					
		20		25		30
	Gly Arg Gly Ser Ile Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn					
		35		40		45
55	Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala					
		50		55		60
60	His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr					
	65	70		75		80

UA 127859 C2

	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met	
					85					90					95		
5	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile	
				100					105					110			
	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu	
			115					120					125				
10	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Glu	
		130					135					140					
	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro	
	145					150					155					160	
15	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala	
				165					170						175		
	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
20				180					185					190			
	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
				195					200					205			
25	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
30	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
				245						250					255		
	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
35				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
			275					280					285				
40	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
45	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
				325						330					335		
	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
50				340					345					350			
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
			355					360					365				
55	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	
		370					375					380					
	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser	
	385					390					395					400	
60	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	

				405					410					415					
				Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile
				420					425					430					
5				Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly
				435							440				445				
				Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln
10				450					455					460					
				Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val
				465				470					475					480	
				Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val
15								485					490					495	
				Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln
								500				505					510		
20				Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu
								515				520				525			
				Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln
25								530				535			540				
				Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn
				545					550				555					560	
				Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg
30								565				570						575	
				Lys	Leu	Tyr													
35				<210>	3														
				<211>	1760														
				<212>	ДНК														
				<213>	СВИНЯЧИЙ	парвовірус													
40				<400>	3														
				ggatccgccca	ccatgtccga	gaacgtggag	cagcacaacc	cgataaacgc	aggcacagag										
60				ctgtcggcga	ctggcaatga	gagcggaggc	ggaggcggcg	gaggaggtgg	acgcggcgca										
120				ggcggagtgg	gcgtttcgac	cggaagcttc	aataatcaaa	ccgagtttca	gtacctgggc										
45				gaggggtttg	tgcggtattac	ggctcacgcg	tcccgactga	tacatctcaa	tatgccggag										
180				catgagacct	acaagcgtat	ccatgtcctg	aactcggaat	cgggcgtcgc	cggtcagatg										
240				gtccaagatg	atgctcatac	tcagatgggtg	acaccctgga	gcttgataga	tgccaacgca										
50				tggggcgtgt	ggttcaaccc	tgcggtattg	cagctgataa	gcaataacat	gacagaaatc										
300				aatttggtta	gtttcgagca	agagatattt	aatgtcgtgc	tgaaaacat	cacagagagc										
480				gccacgagcc	ccccgacgaa	gatttacaat	aacgacctga	cggcgtcctt	gatggtcgcc										
540				ttggacacaa	ataacaccct	cccgtacacc	cccgcggccc	cccgcagcga	gaccctgggc										
60				600															

660 ttttatccct ggctgcccac caagccaacg cagtatcgct actacctgag ttgtacacga
 720 aatttgaatc cgccgacata cactgggtcag tcggagcaga tcacggacag cattcaaacg
 5 780 ggcttgcaact ccgatatcat gttttacacg atagagaacg cagtacccat ccacctgctg
 840 cgtacgggag atgagttctc gaccgggtatc tatcattttg acacaaaacc cttgaaattg
 900 acgcacagtt ggcaaaccac tgcgtcgctg ggcttgcccc caaagttggt gacggaaccc
 10 960 accaccgagg gtgaccaaca cccaggcact ctccccgcag caaatacccg caagggctat
 1020 catcaaacga tcaacaatag ctataccgag gctaccgcca ttcggccagc acaggtggga
 15 1080 tacaacacac cttacatgaa ctttgaatac tccaacggcg gcccgttcct gaccccgata
 1140 gttccgaccg ccgacactca gtacaacgat gacgagccga acggcgccat caggtttacc
 1200 atgggctatc agcacggtca attgacaact tcgtcgcaag aactggaacg ctatacatc
 20 1260 aaccctcaga gtaagtgtgg ccgggcaccc aaacaacagt tcaaccagca atccccactg
 1320 aacctgcaga ataccaacaa tggcacgctg ctgccatccg atcccattgg aggaaagacc
 25 1380 aacatgcatt tcatgaacac gctgaataca tacggaccac tgaccgccct gaacaatacc
 1440 gcacccgtct tccctaattg ccagatctgg gataaagagc tggatacggg cctgaagccc
 30 1500 cgactccacg tgactgcgcc ctttgtgtgc aaaaataacc caccgggaca gttgttcgct
 1560 aaaatagccc ccaacttgac cgacgacttc aatgcagaca gccctcagca gccgcgaatc
 1620 atcacctatt cgaacttctg gtggaagggc acgctgactt tcacggctaa gatgcgctcg
 35 1680 agcaatatgt ggaacccaat ccagcaacat accacaaccg ctgaaaatat tggcaattac
 1740 atccctacga atataggcgg aataaagatg tttccggagt attcccagct cattccacgc
 40 1760 aagctgtatt aagcggccgc

 <210> 4
 <211> 1760
 <212> ДНК
 45 <213> Свиный парвовирус
 <400> 4
 60 ggatccgcca ccatgtccga gaacgtggag cagcacaacc cgataaacgc aggcacagag
 120 ctgtcggcga ctggcaatga atcgatcggc ggaggcggcg gaggagggtg acgcggatcg
 50 180 atcggagtgg gcgtttcgac cggaagcttc aataatcaaa ccgagtttca gtacctgggc
 240 gagggtttgg tgcggattac ggctcacgcg tcccgactga tacatctcaa tatgccggag
 55 300 catgagacct acaagcgtat ccatgtcctg aactcggaat cgggcgtcgc cggtcagatg
 360 gtccaagatg atgctcatac tcagatggtg acaccctgga gcttgataga tgccaacgca
 60 420 tggggcgtgt ggttcaaccc tgcggattgg cagctgataa gcaataacat gacagaaatc

aatttggtta gtttcgagca agagatattt aatgtcgtgc tgaaaacccat cacagagagc
 480
 gccacgagcc ccccgacgaa gatttacaat aacgacctga cggcgtcctt gatggtcgcc
 540
 5 ttggacacaa ataacaccct cccgtacacc cccgcggccc cccgcagcga gaccctgggc
 600
 ttttatccct ggctgcccac caagccaacg cagtatcgct actacctgag ttgtacacga
 660
 aatttgaatc cgccgacata cactggtcag tcggagcaga tcacggacag cattcaaacg
 10 720
 ggcttgact cccgatcat gttttacacg atagagaacg cagtacctat ccacctgctg
 780
 cgtacgggag atgagttctc gaccggatc tatcattttg acacaaaacc cttgaaattg
 840
 15 acgcacagtt ggcaaaccac tcgctcgctg ggcttgcccc caaagttgtt gacggaaccc
 900
 accaccgagg gtgaccaaca cccaggcact ctccccgcag caaataccg caagggctat
 960
 catcaaacga tcaacaatag ctataccgag gctaccgcca ttcggccagc acaggtggga
 20 1020
 tacaacacac cttacatgaa ctttgaatac tccaacggcg gcccgttcct gaccccgata
 1080
 gttccgaccg ccgacactca gtacaacgat gacgagccga acggcgccat caggtttacc
 1140
 25 atgggctatc agcacggtca attgacaact tcgtcgcaag aactggaacg ctatacatc
 1200
 aaccctcaga gtaagtgtgg ccgggcaccc aaacaacagt tcaaccagca atccccactg
 1260
 aacctgcaga ataccaacaa tggcacgctg ctgccatccg atcccattgg aggaaagacc
 30 1320
 aacatgcatt tcatgaacac gctgaataca tacggaccac tgaccgcctt gaacaatacc
 1380
 gcacccgtct tccctaattg ccagatctgg gataaagagc tggatacggga cctgaagccc
 1440
 35 cgactccacg tgactgcgcc ctttgtgtgc aaaaataacc caccgggaca gttgttcgtc
 1500
 aaaatagccc ccaacttgac cgacgacttc aatgcagaca gccctcagca gccgcgaatc
 1560
 atcacctatt cgaacttctg gtggaagggc acgctgactt tcacggctaa gatgcgctcg
 40 1620
 agcaatatgt ggaacccaat ccagcaacat accacaaccg ctgaaaatat tggcaattac
 1680
 atccctacga atataggcgg aataaagatg tttccggagt attcccagct cattccacgc
 1740
 45 aagctgtatt aagcggccgc
 1760

<210> 5
 <211> 579
 50 <212> PRT
 <213> СВИНЯЧИЙ парвовірус
 <400> 5
 Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu
 1 5 10 15
 55 Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Ile Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Gly Arg Gly Ser Ile Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn
 60 35 40 45

UA 127859 C2

	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala	
	50						55					60					
5	His	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile	His	Leu	Asn	Met	Pro	Glu	His	Glu	Thr	Tyr	
	65					70					75					80	
	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met	
					85					90					95		
10	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile	
				100					105					110			
	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu	
15				115				120					125				
	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Ala	
		130					135					140					
20	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro	
	145					150					155					160	
	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala	
					165					170					175		
25	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
				180					185					190			
	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
30				195				200					205				
	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Ile	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
35	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
					245					250					255		
40	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
45			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
50	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Thr	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
					325					330					335		
55	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
60			355					360					365				
	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Asp	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	

	370		375		380	
	Thr Thr Ser Ser Gln Glu Leu Glu Arg Tyr Thr Phe Asn Pro Gln Ser					
	385		390		395	400
5	Lys Cys Gly Arg Ala Pro Lys Gln Gln Phe Asn Gln Gln Ser Pro Leu					
		405		410		415
10	Asn Leu Gln Asn Thr Asn Asn Gly Thr Leu Leu Pro Ser Asp Pro Ile					
		420		425		430
	Gly Gly Lys Thr Asn Met His Phe Met Asn Thr Leu Asn Thr Tyr Gly					
		435		440		445
15	Pro Leu Thr Ala Leu Asn Asn Thr Ala Pro Val Phe Pro Asn Gly Gln					
		450		455		460
20	Ile Trp Asp Lys Glu Leu Asp Thr Asp Leu Lys Pro Arg Leu His Val					
	465		470		475	480
	Thr Ala Pro Phe Val Cys Lys Asn Asn Pro Pro Gly Gln Leu Phe Val					
		485		490		495
25	Lys Ile Ala Pro Asn Leu Thr Asp Asp Phe Asn Ala Asp Ser Pro Gln					
		500		505		510
	Gln Pro Arg Ile Ile Thr Tyr Ser Asn Phe Trp Trp Lys Gly Thr Leu					
		515		520		525
30	Thr Phe Thr Ala Lys Met Arg Ser Ser Asn Met Trp Asn Pro Ile Gln					
		530		535		540
	Gln His Thr Thr Thr Ala Glu Asn Ile Gly Asn Tyr Ile Pro Thr Asn					
	545		550		555	560
35	Ile Gly Gly Ile Arg Met Phe Pro Glu Tyr Ser Gln Leu Ile Pro Arg					
		565		570		575
40	Lys Leu Tyr					
	<210> 6					
	<211> 579					
	<212> PRT					
45	<213> Свиный парвовирус					
	<400> 6					
	Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu					
	1	5		10		15
50	Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Ile Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly					
		20		25		30
	Gly Arg Gly Ser Ile Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn					
		35		40		45
55	Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala					
		50		55		60
60	His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr					
	65	70		75		80

UA 127859 C2

	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met	
					85					90					95		
5	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile	
				100					105					110			
	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu	
			115					120					125				
10	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Glu	
		130					135					140					
	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro	
	145					150					155					160	
15	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala	
				165					170						175		
	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
20				180					185					190			
	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
			195					200					205				
25	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
30	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
				245						250					255		
	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
35				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
			275					280					285				
40	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305				310						315					320	
45	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
				325						330					335		
	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
50			340					345					350				
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
			355					360					365				
55	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	
		370					375					380					
	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser	
	385				390					395						400	
60	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	

				405					410					415		
	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile
				420					425					430		
5																
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly
			435					440					445			
10	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln
		450					455					460				
	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val
	465					470					475					480
15																
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val
					485					490					495	
	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln
				500					505					510		
20																
	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu
			515					520					525			
25	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln
		530					535					540				
	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn
	545					550					555					560
30																
	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg
					565					570					575	
	Lys	Leu	Tyr													
35																
	<210>	7														
	<211>	579														
	<212>	PRT														
	<213>	СВИНЯЧИЙ	парвовірус													
40	<400>	7														
	Met	Ser	Glu	Asn	Val	Glu	Gln	His	Asn	Pro	Ile	Asn	Ala	Gly	Thr	Glu
	1				5					10					15	
45	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Asn	Glu	Ser	Ile	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
				20					25					30		
	Gly	Arg	Gly	Ser	Ile	Gly	Val	Gly	Val	Ser	Thr	Gly	Ser	Phe	Asn	Asn
			35					40					45			
50																
	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala
		50					55					60				
	His	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile	His	Leu	Asn	Met	Pro	Glu	His	Glu	Thr	Tyr
	65					70				75						80
55																
	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met
					85					90					95	
60	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile
				100					105					110		

	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu
			115					120					125			
5	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Glu
		130					135					140				
	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro
	145					150					155					160
10	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala
					165					170					175	
	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser
15				180					185					190		
	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr
			195					200					205			
20	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr
		210					215					220				
	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser
	225					230					235					240
25	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu
					245					250					255	
	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys
30				260					265					270		
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu
			275					280					285			
35	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro
		290					295					300				
	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile
	305					310					315					320
40	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly
					325					330					335	
	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe
45				340					345					350		
	Phe	Ile	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu
			355					360					365			
50	Pro	Asn	Gly	Gly	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu
		370					375					380				
	Ile	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Val	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Arg
	385					390					395					400
55	Lys	Cys	Gly	Arg	Gly	Ala	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu
					405					410					415	
	Asn	Ile	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Ile	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile
60				420					425					430		
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Pro	Asn	Thr	Tyr	Gly

UA 127859 C2

	435	440	445
5	Pro Leu Thr Ala Val Asn Asn Thr Ala Pro Val Phe Pro Asn Gly Gln 450 455 460		
	Ile Trp Asp Lys Glu Leu Asp Thr Asp Leu Lys Pro Arg Leu His Val 465 470 475 480		
10	Thr Ala Pro Phe Val Cys Lys Asn Asn Pro Pro Gly Gln Leu Phe Val 485 490 495		
	Lys Ile Ala Pro Asn Leu Thr Asp Asp Phe Asn Ala Asp Ser Pro Gln 500 505 510		
15	Gln Pro Arg Ile Ile Thr Tyr Ser Asn Phe Trp Trp Lys Gly Thr Leu 515 520 525		
	Thr Phe Thr Ala Lys Met Arg Ser Ser Asn Met Trp Asn Pro Ile Gln 530 535 540		
20	Gln His Thr Thr Thr Ala Glu Asn Ile Gly Asn Tyr Ile Pro Thr Asn 545 550 555 560		
25	Ile Gly Gly Ile Lys Met Phe Pro Glu Tyr Ser Gln Leu Ile Pro Arg 565 570 575		
	Lys Leu Tyr		
30	<210> 8 <211> 579 <212> PRT <213> СВИНЯЧИЙ парвовірус <400> 8		
35	Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu 1 5 10 15		
	Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Ile Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly 20 25 30		
40	Gly Arg Gly Ser Ile Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn 35 40 45		
	Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala 50 55 60		
45	His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr 65 70 75 80		
50	Lys Arg Ile His Val Leu Asn Ser Glu Ser Gly Val Ala Gly Gln Met 85 90 95		
	Val Gln Asp Asp Ala His Thr Gln Met Val Thr Pro Trp Ser Leu Ile 100 105 110		
55	Asp Ala Asn Ala Trp Gly Val Trp Phe Asn Pro Ala Asp Trp Gln Leu 115 120 125		
60	Ile Ser Asn Asn Met Thr Glu Ile Asn Leu Val Ser Phe Glu Gln Ala 130 135 140		

	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro	
	145					150					155					160	
5	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala	
					165					170					175		
	Leu	His	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
				180					185					190			
10	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
			195					200					205				
	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Ile	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
15	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
20					245					250					255		
	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
				260					265					270			
25	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
30		290					295					300					
	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
35					325					330					335		
	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			
40	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
			355					360					365				
	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Asp	Tyr	Gln	His	Gly	His	Leu	
		370					375					380					
45	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser	
	385					390					395					400	
	Lys	Cys	Gly	Arg	Thr	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	
50					405					410					415		
	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile	
				420					425					430			
55	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly	
			435					440					445				
	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln	
		450					455					460					
60	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val	

	465		470		475		480									
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val
					485					490					495	
5	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln
				500					505					510		
10	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu
			515					520					525			
	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln
		530					535					540				
15	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Lys	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn
	545					550					555					560
	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg
					565					570					575	
20	Lys	Leu	Tyr													
25	<210>	9														
	<211>	579														
	<212>	PRT														
	<213>	Свинячий	парвовірус													
	<400>	9														
30	Met	Ser	Glu	Asn	Val	Glu	Gln	His	Asn	Pro	Ile	Asn	Ala	Gly	Thr	Glu
	1				5					10					15	
	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Asn	Glu	Ser	Ile	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
				20					25					30		
35	Gly	Arg	Gly	Ser	Ile	Gly	Val	Gly	Val	Ser	Thr	Gly	Ser	Phe	Asn	Asn
		35						40					45			
	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala
		50					55					60				
40	His	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile	His	Leu	Asn	Met	Pro	Glu	His	Glu	Thr	Tyr
	65					70					75					80
	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met
45					85					90					95	
	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile
			100						105					110		
50	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu
		115						120					125			
	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Glu
		130					135					140				
55	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro
	145					150					155					160
	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala
60					165					170					175	

	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
				180					185					190			
5	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
			195					200					205				
	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
10	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
					245					250					255		
15	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
20			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
25	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
					325					330					335		
30	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
35			355					360					365				
	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	
		370					375					380					
40	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser	
	385					390					395					400	
	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	
					405					410					415		
45	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile	
				420				425						430			
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Ser	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly	
50			435					440					445				
	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln	
		450					455					460					
55	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val	
	465					470					475					480	
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val	
					485					490					495		
60	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln	

UA 127859 C2

	500	505	510
	Gln Pro Arg Ile Ile Thr Tyr Ser Asn Phe Trp Trp Lys Gly Thr Leu		
5	515	520	525
	Thr Phe Thr Ala Lys Met Arg Ser Ser Asn Met Trp Asn Pro Ile Gln		
	530	535	540
10	Gln His Thr Thr Thr Ala Glu Asn Ile Gly Asn Tyr Ile Pro Thr Asn		
	545	550	555
	Ile Gly Gly Ile Lys Met Phe Pro Glu Tyr Ser Gln Leu Ile Pro Arg		
	565	570	575
15	Lys Leu Tyr		
	<210> 10		
	<211> 579		
20	<212> PRT		
	<213> Свинячий парвовірус		
	<400> 10		
	Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu		
25	1	5	10
	Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Ile Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
	20	25	30
30	Gly Arg Gly Ser Ile Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn		
	35	40	45
	Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala		
	50	55	60
35	His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr		
	65	70	75
	Lys Arg Ile His Val Leu Asn Ser Glu Ser Gly Val Ala Gly Gln Met		
40	85	90	95
	Val Gln Asp Asp Ala His Thr Gln Met Val Thr Pro Trp Ser Leu Ile		
	100	105	110
45	Asp Ala Asn Ala Trp Gly Val Trp Phe Asn Pro Ala Asp Trp Gln Leu		
	115	120	125
	Ile Ser Asn Asn Met Thr Glu Ile Asn Leu Val Ser Phe Glu Gln Glu		
50	130	135	140
	Ile Phe Asn Val Val Leu Lys Thr Ile Thr Glu Ser Ala Thr Ser Pro		
	145	150	155
55	Pro Thr Lys Ile Tyr Asn Asn Asp Leu Thr Ala Ser Leu Met Val Ala		
	165	170	175
	Leu Asp Thr Asn Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Arg Ser		
	180	185	190
60	Glu Thr Leu Gly Phe Tyr Pro Trp Leu Pro Thr Lys Pro Thr Gln Tyr		
	195	200	205

	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
	210						215					220					
5	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
					245					250					255		
10	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
15			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
20	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Thr	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
					325					330					335		
25	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
30			355					360					365				
	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	
		370					375					380					
35	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser	
	385					390					395					400	
	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	
					405					410					415		
40	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile	
				420				425						430			
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly	
45			435					440					445				
	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln	
		450				455						460					
50	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val	
	465					470					475					480	
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val	
					485					490					495		
55	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln	
				500					505					510			
	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu	
60			515					520					525				

	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln
	530						535					540				
5	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn
	545					550					555					560
	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg
					565					570					575	
10	Lys	Leu	Tyr													
	<210>	11														
15	<211>	579														
	<212>	PRT														
	<213>	СВИНЯЧИЙ	парвовірус													
	<400>	11														
20	Met	Ser	Glu	Asn	Val	Glu	Gln	His	Asn	Pro	Ile	Asn	Ala	Gly	Thr	Glu
	1				5					10					15	
	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Asn	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
				20					25					30		
25	Gly	Arg	Gly	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Val	Ser	Thr	Gly	Ser	Phe	Asn	Asn
			35					40					45			
	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala
30		50					55					60				
	His	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile	His	Leu	Asn	Met	Pro	Glu	His	Glu	Thr	Tyr
	65					70					75					80
	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met
35					85					90					95	
	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile
				100					105					110		
40	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu
			115					120					125			
	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Ala
45		130					135					140				
	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro
	145					150					155					160
	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala
50					165					170					175	
	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser
				180					185					190		
55	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr
			195					200					205			
	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Ile	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr
60		210					215					220				
	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser

UA 127859 C2

	225	230							235							240		
5	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu		
					245					250					255			
	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys		
				260					265					270				
10	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu		
				275				280				285						
15	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro		
			290			295					300							
	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Thr		
				305					310					315				
20	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly		
					325					330					335			
	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe		
				340					345					350				
25	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu		
				355				360				365						
	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Asp	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu		
				370					375					380				
30	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser		
					385					390					395			
	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu		
				405					410					415				
35	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile		
				420				425				430						
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly		
				435					440					445				
40	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln		
			450			455					460							
	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val		
				465					470					475				
50	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val		
					485					490					495			
	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln		
				500					505					510				
55	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu		
				515				520				525						
	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln		
				530					535					540				
60	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn		
					545					550					555			

	Ile Gly Gly Ile Arg Met Phe Pro Glu Tyr Ser Gln Leu Ile Pro Arg	
	565	570 575
5	Lys Leu Tyr	
	<210> 12	
	<211> 579	
10	<212> PRT	
	<213> Свинячий парвовірус	
	<400> 12	
	Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu	
	1 5 10 15	
15	Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly	
	20 25 30	
	Gly Arg Gly Ala Gly Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn	
20	35 40 45	
	Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala	
	50 55 60	
25	His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr	
	65 70 75 80	
	Lys Arg Ile His Val Leu Asn Ser Glu Ser Gly Val Ala Gly Gln Met	
	85 90 95	
30	Val Gln Asp Asp Ala His Thr Gln Met Val Thr Pro Trp Ser Leu Ile	
	100 105 110	
	Asp Ala Asn Ala Trp Gly Val Trp Phe Asn Pro Ala Asp Trp Gln Leu	
35	115 120 125	
	Ile Ser Asn Asn Met Thr Glu Ile Asn Leu Val Ser Phe Glu Gln Glu	
	130 135 140	
40	Ile Phe Asn Val Val Leu Lys Thr Ile Thr Glu Ser Ala Thr Ser Pro	
	145 150 155 160	
	Pro Thr Lys Ile Tyr Asn Asn Asp Leu Thr Ala Ser Leu Met Val Ala	
	165 170 175	
45	Leu Asp Thr Asn Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Arg Ser	
	180 185 190	
	Glu Thr Leu Gly Phe Tyr Pro Trp Leu Pro Thr Lys Pro Thr Gln Tyr	
50	195 200 205	
	Arg Tyr Tyr Leu Ser Cys Thr Arg Asn Leu Asn Pro Pro Thr Tyr Thr	
	210 215 220	
55	Gly Gln Ser Glu Gln Ile Thr Asp Ser Ile Gln Thr Gly Leu His Ser	
	225 230 235 240	
	Asp Ile Met Phe Tyr Thr Ile Glu Asn Ala Val Pro Ile His Leu Leu	
	245 250 255	
60	Arg Thr Gly Asp Glu Phe Ser Thr Gly Ile Tyr His Phe Asp Thr Lys	

UA 127859 C2

	260							265							270						
5	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu					
			275					280					285								
10	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro					
		290					295					300									
15	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile					
	305					310					315					320					
20	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly					
					325					330					335						
25	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe					
				340					345					350							
30	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu					
			355					360					365								
35	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu					
		370					375					380									
40	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser					
	385					390					395					400					
45	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu					
					405					410					415						
50	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile					
				420					425					430							
55	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly					
			435					440					445								
60	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln					
65																					
70	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val					
	465					470					475					480					
75	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val					
					485					490					495						
80	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln					
				500					505					510							
85	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu					
			515					520					525								
90	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln					
		530					535					540									
95	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn					
	545					550					555					560					
100	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg					
					565					570					575						
105	Lys	Leu	Tyr																		

<210> 13
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> СВИНЯЧИЙ парвовірус
 <400> 13
 Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Gly Arg Gly Ala Gly Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn
 35 40 45
 Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala
 50 55 60
 His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr
 65 70 75 80
 Lys Arg Ile His Val Leu Asn Ser Glu Ser Gly Val Ala Gly Gln Met
 85 90 95
 Val Gln Asp Asp Ala His Thr Gln Met Val Thr Pro Trp Ser Leu Ile
 100 105 110
 Asp Ala Asn Ala Trp Gly Val Trp Phe Asn Pro Ala Asp Trp Gln Leu
 115 120 125
 Ile Ser Asn Asn Met Thr Glu Ile Asn Leu Val Ser Phe Glu Gln Glu
 130 135 140
 Ile Phe Asn Val Val Leu Lys Thr Ile Thr Glu Ser Ala Thr Ser Pro
 145 150 155 160
 Pro Thr Lys Ile Tyr Asn Asn Asp Leu Thr Ala Ser Leu Met Val Ala
 165 170 175
 Leu Asp Thr Asn Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Arg Ser
 180 185 190
 Glu Thr Leu Gly Phe Tyr Pro Trp Leu Pro Thr Lys Pro Thr Gln Tyr
 195 200 205
 Arg Tyr Tyr Leu Ser Cys Thr Arg Asn Leu Asn Pro Pro Thr Tyr Thr
 210 215 220
 Gly Gln Ser Glu Gln Ile Thr Asp Ser Ile Gln Thr Gly Leu His Ser
 225 230 235 240
 Asp Ile Met Phe Tyr Thr Ile Glu Asn Ala Val Pro Ile His Leu Leu
 245 250 255
 Arg Thr Gly Asp Glu Phe Ser Thr Gly Ile Tyr His Phe Asp Thr Lys
 260 265 270
 Pro Leu Lys Leu Thr His Ser Trp Gln Thr Asn Arg Ser Leu Gly Leu
 275 280 285

	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
	290						295					300					
5	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
					325					330					335		
10	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			
	Phe	Ile	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
			355					360					365				
15	Pro	Asn	Gly	Gly	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	
	370						375					380					
	Ile	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Val	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Arg	
20	385					390					395					400	
	Lys	Cys	Gly	Arg	Gly	Ala	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	
					405					410					415		
25	Asn	Ile	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Ile	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile	
				420					425					430			
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Pro	Asn	Thr	Tyr	Gly	
			435					440					445				
30	Pro	Leu	Thr	Ala	Val	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln	
	450					455						460					
	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val	
35	465					470					475					480	
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val	
					485					490					495		
40	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln	
				500					505					510			
	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu	
			515					520					525				
45	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln	
	530						535					540					
	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn	
50	545					550					555					560	
	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg	
					565					570					575		
55	Lys	Leu	Tyr														
	<210>	14															
	<211>	579															
60	<212>	PRT															
	<213>	СВИНЯЧИЙ	парвовірус														

```

<400> 14
Met Ser Glu Asn Val Glu Gln His Asn Pro Ile Asn Ala Gly Thr Glu
1          5          10          15

5   Leu Ser Ala Thr Gly Asn Glu Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
      20          25          30

      Gly Arg Gly Ala Gly Gly Val Gly Val Ser Thr Gly Ser Phe Asn Asn
      35          40          45

10  Gln Thr Glu Phe Gln Tyr Leu Gly Glu Gly Leu Val Arg Ile Thr Ala
      50          55          60

      His Ala Ser Arg Leu Ile His Leu Asn Met Pro Glu His Glu Thr Tyr
15  65          70          75          80

      Lys Arg Ile His Val Leu Asn Ser Glu Ser Gly Val Ala Gly Gln Met
      85          90          95

20  Val Gln Asp Asp Ala His Thr Gln Met Val Thr Pro Trp Ser Leu Ile
      100         105         110

      Asp Ala Asn Ala Trp Gly Val Trp Phe Asn Pro Ala Asp Trp Gln Leu
25  115         120         125

      Ile Ser Asn Asn Met Thr Glu Ile Asn Leu Val Ser Phe Glu Gln Ala
      130         135         140

      Ile Phe Asn Val Val Leu Lys Thr Ile Thr Glu Ser Ala Thr Ser Pro
30  145         150         155         160

      Pro Thr Lys Ile Tyr Asn Asn Asp Leu Thr Ala Ser Leu Met Val Ala
      165         170         175

35  Leu His Thr Asn Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Arg Ser
      180         185         190

      Glu Thr Leu Gly Phe Tyr Pro Trp Leu Pro Thr Lys Pro Thr Gln Tyr
40  195         200         205

      Arg Tyr Tyr Leu Ser Cys Ile Arg Asn Leu Asn Pro Pro Thr Tyr Thr
      210         215         220

      Gly Gln Ser Glu Gln Ile Thr Asp Ser Ile Gln Thr Gly Leu His Ser
45  225         230         235         240

      Asp Ile Met Phe Tyr Thr Ile Glu Asn Ala Val Pro Ile His Leu Leu
      245         250         255

50  Arg Thr Gly Asp Glu Phe Ser Thr Gly Ile Tyr His Phe Asp Thr Lys
      260         265         270

      Pro Leu Lys Leu Thr His Ser Trp Gln Thr Asn Arg Ser Leu Gly Leu
55  275         280         285

      Pro Pro Lys Leu Leu Thr Glu Pro Thr Thr Glu Gly Asp Gln His Pro
      290         295         300

60  Gly Thr Leu Pro Ala Ala Asn Thr Arg Lys Gly Tyr His Gln Thr Ile
      305         310         315         320

```

	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly
					325					330					335	
5	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe
				340					345					350		
	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu
			355					360					365			
10	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Asp	Tyr	Gln	His	Gly	His	Leu
		370					375					380				
	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser
15	385					390					395					400
	Lys	Cys	Gly	Arg	Thr	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu
				405						410					415	
20	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile
				420					425					430		
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Asn	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly
25			435					440					445			
	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln
		450					455					460				
	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val
30	465					470					475					480
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val
					485					490					495	
35	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln
				500					505					510		
	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu
40			515					520					525			
	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln
		530					535					540				
	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Lys	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn
45	545					550					555					560
	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg
					565					570					575	
50	Lys	Leu	Tyr													
	<210>	15														
	<211>	579														
55	<212>	PRT														
	<213>	Свинячий	парвовірус													
	<400>	15														
	Met	Ser	Glu	Asn	Val	Glu	Gln	His	Asn	Pro	Ile	Asn	Ala	Gly	Thr	Glu
	1				5					10					15	
60	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Asn	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly

UA 127859 C2

	20						25						30				
5	Gly	Arg	Gly	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Val	Ser	Thr	Gly	Ser	Phe	Asn	Asn	
	35							40				45					
	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala	
	50						55					60					
10	His	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile	His	Leu	Asn	Met	Pro	Glu	His	Glu	Thr	Tyr	
	65					70					75					80	
	Lys	Arg	Ile	His	Val	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Met	
					85					90				95			
15	Val	Gln	Asp	Asp	Ala	His	Thr	Gln	Met	Val	Thr	Pro	Trp	Ser	Leu	Ile	
				100					105					110			
	Asp	Ala	Asn	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe	Asn	Pro	Ala	Asp	Trp	Gln	Leu	
			115					120					125				
20	Ile	Ser	Asn	Asn	Met	Thr	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Ser	Phe	Glu	Gln	Glu	
	130						135					140					
	Ile	Phe	Asn	Val	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro	
25	145					150					155					160	
	Pro	Thr	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val	Ala	
					165					170				175			
30	Leu	Asp	Thr	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Ser	
				180					185					190			
	Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro	Thr	Gln	Tyr	
35			195					200					205				
	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr	
		210					215					220					
40	Gly	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln	Thr	Gly	Leu	His	Ser	
	225					230					235					240	
	Asp	Ile	Met	Phe	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Val	Pro	Ile	His	Leu	Leu	
					245					250				255			
45	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr	Gly	Ile	Tyr	His	Phe	Asp	Thr	Lys	
				260					265					270			
	Pro	Leu	Lys	Leu	Thr	His	Ser	Trp	Gln	Thr	Asn	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu	
50			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Glu	Gly	Asp	Gln	His	Pro	
		290					295					300					
55	Gly	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Tyr	His	Gln	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
	Asn	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln	Val	Gly	
					325					330				335			
60	Tyr	Asn	Thr	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly	Pro	Phe	
				340					345					350			

	Leu	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn	Asp	Asp	Glu	
			355					360					365				
5	Pro	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln	His	Gly	Gln	Leu	
		370					375					380					
	Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Arg	Tyr	Thr	Phe	Asn	Pro	Gln	Ser	
10	385					390					395					400	
	Lys	Cys	Gly	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	Phe	Asn	Gln	Gln	Ser	Pro	Leu	
					405					410					415		
	Asn	Leu	Gln	Asn	Thr	Asn	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Asp	Pro	Ile	
15				420					425					430			
	Gly	Gly	Lys	Thr	Asn	Met	His	Phe	Met	Ser	Thr	Leu	Asn	Thr	Tyr	Gly	
			435					440					445				
20	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asn	Thr	Ala	Pro	Val	Phe	Pro	Asn	Gly	Gln	
		450					455					460					
	Ile	Trp	Asp	Lys	Glu	Leu	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Pro	Arg	Leu	His	Val	
25	465					470					475					480	
	Thr	Ala	Pro	Phe	Val	Cys	Lys	Asn	Asn	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Phe	Val	
					485					490					495		
	Lys	Ile	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Asp	Asp	Phe	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Gln	
30				500					505					510			
	Gln	Pro	Arg	Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	Trp	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu	
			515					520					525				
35	Thr	Phe	Thr	Ala	Lys	Met	Arg	Ser	Ser	Asn	Met	Trp	Asn	Pro	Ile	Gln	
		530					535					540					
	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Ala	Glu	Asn	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ile	Pro	Thr	Asn	
40	545					550					555					560	
	Ile	Gly	Gly	Ile	Lys	Met	Phe	Pro	Glu	Tyr	Ser	Gln	Leu	Ile	Pro	Arg	
					565					570					575		
45	Lys	Leu	Tyr														
	<210>	16															
	<211>	579															
	<212>	PRT															
50	<213>	СВИНЯЧИЙ	парвовірус														
	<400>	16															
	Met	Ser	Glu	Asn	Val	Glu	Gln	His	Asn	Pro	Ile	Asn	Ala	Gly	Thr	Glu	
	1				5					10				15			
55	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Asn	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	
				20					25					30			
	Gly	Arg	Gly	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Val	Ser	Thr	Gly	Ser	Phe	Asn	Asn	
60			35					40					45				
	Gln	Thr	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu	Gly	Glu	Gly	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Ala	

UA 127859 C2

	50					55					60					
5	His 65	Ala	Ser	Arg	Leu	Ile 70	His	Leu	Asn	Met	Pro 75	Glu	His	Glu	Thr	Tyr 80
	Lys	Arg	Ile	His	Val 85	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser 90	Gly	Val	Ala	Gly	Gln 95	Met
10	Val	Gln	Asp	Asp 100	Ala	His	Thr	Gln	Met 105	Val	Thr	Pro	Trp	Ser 110	Leu	Ile
	Asp	Ala	Asn 115	Ala	Trp	Gly	Val	Trp	Phe 120	Asn	Pro	Ala	Asp 125	Trp	Gln	Leu
15	Ile	Ser 130	Asn	Asn	Met	Thr	Glu 135	Ile	Asn	Leu	Val	Ser 140	Phe	Glu	Gln	Glu
	Ile 145	Phe	Asn	Val	Val	Leu 150	Lys	Thr	Ile	Thr	Glu 155	Ser	Ala	Thr	Ser	Pro 160
20	Pro	Thr	Lys	Ile 165	Tyr	Asn	Asn	Asp	Leu 170	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Val 175	Ala
	Leu	Asp	Thr 180	Asn	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr 185	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro 190	Arg	Ser
25	Glu	Thr	Leu 195	Gly	Phe	Tyr	Pro	Trp 200	Leu	Pro	Thr	Lys	Pro 205	Thr	Gln	Tyr
	Arg	Tyr 210	Tyr	Leu	Ser	Cys	Thr 215	Arg	Asn	Leu	Asn 220	Pro	Pro	Thr	Tyr	Thr
30	Gly 225	Gln	Ser	Glu	Gln	Ile 230	Thr	Asp	Ser	Ile	Gln 235	Thr	Gly	Leu	His	Ser 240
	Asp	Ile	Met	Phe 245	Tyr	Thr	Ile	Glu	Asn 250	Ala	Val	Pro	Ile	His 255	Leu	Leu
40	Arg	Thr	Gly 260	Asp	Glu	Phe	Ser	Thr 265	Gly	Ile	Tyr	His	Phe 270	Asp	Thr	Lys
	Pro	Leu 275	Lys	Leu	Thr	His	Ser 280	Trp	Gln	Thr	Asn 285	Arg	Ser	Leu	Gly	Leu
45	Pro 290	Pro	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu 295	Pro	Thr	Thr	Glu 300	Gly	Asp	Gln	His	Pro
	Gly 305	Thr	Leu	Pro	Ala	Ala 310	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly 315	Tyr	His	Gln	Thr	Thr 320
50	Asn	Asn	Ser	Tyr 325	Thr	Glu	Ala	Thr	Ala 330	Ile	Arg	Pro	Ala	Gln 335	Val	Gly
	Tyr	Asn	Thr 340	Pro	Tyr	Met	Asn	Phe	Glu 345	Tyr	Ser	Asn	Gly	Gly 350	Pro	Phe
55	Leu	Thr 355	Pro	Ile	Val	Pro	Thr 360	Ala	Asp	Thr	Gln	Tyr	Asn 365	Asp	Asp	Glu
	Pro 370	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg 375	Phe	Thr	Met	Gly	Tyr	Gln 380	His	Gly	Gln	Leu

	Thr Thr Ser Ser Gln Glu Leu Glu Arg Tyr Thr Phe Asn Pro Gln Ser	385	390	395	400
5	Lys Cys Gly Arg Ala Pro Lys Gln Gln Phe Asn Gln Gln Ser Pro Leu	405	410	415	
	Asn Leu Gln Asn Thr Asn Asn Gly Thr Leu Leu Pro Ser Asp Pro Ile	420	425	430	
10	Gly Gly Lys Thr Asn Met His Phe Met Asn Thr Leu Asn Thr Tyr Gly	435	440	445	
	Pro Leu Thr Ala Leu Asn Asn Thr Ala Pro Val Phe Pro Asn Gly Gln	450	455	460	
15	Ile Trp Asp Lys Glu Leu Asp Thr Asp Leu Lys Pro Arg Leu His Val	465	470	475	480
20	Thr Ala Pro Phe Val Cys Lys Asn Asn Pro Pro Gly Gln Leu Phe Val	485	490	495	
	Lys Ile Ala Pro Asn Leu Thr Asp Asp Phe Asn Ala Asp Ser Pro Gln	500	505	510	
25	Gln Pro Arg Ile Ile Thr Tyr Ser Asn Phe Trp Trp Lys Gly Thr Leu	515	520	525	
	Thr Phe Thr Ala Lys Met Arg Ser Ser Asn Met Trp Asn Pro Ile Gln	530	535	540	
30	Gln His Thr Thr Thr Ala Glu Asn Ile Gly Asn Tyr Ile Pro Thr Asn	545	550	555	560
35	Ile Gly Gly Ile Lys Met Phe Pro Glu Tyr Ser Gln Leu Ile Pro Arg	565	570	575	
	Lys Leu Tyr				

40 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Вірусний білок 2 (VP2) свинячого парвовірусу (PPV), який має:
 - в амінокислотній позиції 25 ізолейциновий залишок, та
 - в амінокислотній позиції 36 сериновий залишок, та
 - в амінокислотній позиції 37 ізолейциновий залишок, та
 - в амінокислотній позиції 228 глутаміновокислотний залишок або глутаматний залишок, та
 - в амінокислотній позиції 414 сериновий залишок, та
 - в амінокислотній позиції 419 глутаміновий залишок, та
 - в амінокислотній позиції 436 треоніновий залишок,
- 50 причому нумерація амінокислотних позицій стосується амінокислотної послідовності дикого типу PPV VP2, показаної в SEQ ID NO: 1; та який
 - I) складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 95 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2, або
 - II) кодується нуклеотидною послідовністю, що кодує амінокислотну послідовність, яка має
- 55 принаймні 95 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2.
2. Імуногенна композиція, що включає PPV VP2 за п. 1.
3. Імуногенна композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що імуногенна композиція також включає фармацевтично прийнятний носій, причому фармацевтично прийнятним носієм є карбомер.
- 60 4. Імуногенна композиція за п. 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що імуногенна композиція є вакциною.

5. Полінуклеотид, що включає послідовність, яка кодує PPV VP2 за п. 1.
6. Вектор, що включає полінуклеотид за п. 5, який **відрізняється** тим, що вектор є бакуловірусом.
7. Клітина, що включає полінуклеотид за п. 5 або вектор за п. 6.
- 5 8. Вірусоподібна частинка, що включає PPV VP2 за п. 1.
9. Спосіб одержання PPV VP2 за п. 1, що включає трансфекцію клітини вектором за п. 6.
10. Спосіб імунізації суб'єкта, що включає введення такому суб'єктові імуногенної композиції за будь-яким з пп. 2-4, причому суб'єктом є свинка або свиноматка.
11. Спосіб лікування та/або запобігання клінічним ознакам, викликаним інфекцією PPV, у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за будь-яким з пп. 2-4, а суб'єктом є свинка або свиноматка.
12. Спосіб зниження репродуктивної недостатності в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за будь-яким з пп. 2-4, а суб'єктом є свинка або свиноматка.
- 15 13. Спосіб зниження смертності ембріона й плода в суб'єкта в порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості імуногенної композиції за будь-яким з пп. 2-4, а суб'єктом є свинка або свиноматка.
- 20 14. Спосіб за будь-яким з пп. 10-13, який **відрізняється** тим, що імуногенна композиція є безпечною для свинок або свиноматок після 30 днів вагітності, переважно після 40 днів вагітності.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 10-14, який **відрізняється** тим, що імуногенна композиція захищає від гомологічного та/або гетерологічного провокаційного зараження.
- 25 16. Спосіб за будь-яким з пп. 10-15, який **відрізняється** тим, що в результаті виконання вищезгаданого способу забезпечується поліпшення параметра ефективності, вибраного із групи, до якої належать: знижена перехідна лейкопенія й репродуктивна недостатність, що характеризуються інфікуванням і загибеллю ембріона та/або плода, або їх комбінації, у порівнянні із суб'єктом неімунізованої контрольної групи того ж виду, причому суб'єктом є свинка або свиноматка.
- 30