

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 030005

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.06.29

(21) Номер заявки
201591808

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(51) Int. Cl. *C07K 14/40* (2006.01)
C07K 16/14 (2006.01)
C12N 15/31 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ

(31) 61/789,091

(56) WO-A1-2013015831

(32) 2013.03.15

WO-A2-2006036817

(33) US

(43) 2016.02.29

(86) PCT/US2014/028521

(87) WO 2014/144211 2014.09.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛОС-АНДЖЕЛЕС БИОМЕДИКАЛ
РЕСЕРЧ ИНСТИТУТ ЭТ ХАРБОР-
УКЛА МЕДИКАЛ ЦЕНТЕР;
НОВАДИГМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Ибрагим Ашраф С., Йиман Майкл Р.,
Филлер Скотт Дж., Эдвардс Джон Е.
Джр., Хениеси Джон П. Джр. (US)

(74) Представитель:

Ловцов С.В., Левчук Д.В., Саленко
А.М. (RU)

(57) В изобретении предлагаются фрагменты белков на поверхности клеток *Candida Als3* и *Hyg1* и их комбинации, пригодные в иммунизации субъекта против грибковых или бактериальных инфекций или против того или другого.

B1 |

030005 |

030005 | B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в основном относится к композициям и способам обнаружения, лечения и предупреждения инфекционных заболеваний у субъекта.

Предпосылки создания изобретения

Грибок *Candida*, третья наиболее распространенная причина инфекций кровяного русла, ассоциированных с медицинским уходом, вызывает приблизительно 60000 случаев гематологически диссеминированного кандидоза в год в Соединенных Штатах, в результате чего расходы на здравоохранение составляют миллиарды долларов. Несмотря на современную противогрибковую терапию, смертность остается недопустимо высокой. Из-за растущей частоты возникновения опасного для жизни кандидоза и большого количества неудач в лечении требуются более эффективные профилактические и терапевтические стратегии.

Летальные инфекции, вызванные устойчивыми к антибиотикам патогенными бактериями, таким как инфекции в результате *Candida*, становятся все более частыми. Кроме того, риск заражения этими летальными инфекциями очень высокий для многих пациентов из групп риска в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) из года в год, а также для солдат, дислоцированных в пограничных районах боевых действий. Виды *Acinetobacter* являются частым источником инфекции для госпитализированных пациентов и солдат, в частности, виды *Acinetobacter baumannii*. *Acinetobacter* представляет собой род грамотрицательных бактерий, принадлежащих к *Gammaproteobacteria*. Виды *Acinetobacter* способствуют минерализации ароматических соединений в почве. К сожалению, в настоящее время не существует технологий, которая предотвращает инфекции, вызванные *Acinetobacter*, за исключением стандартного мытья рук и других практик инфекционного контроля в больничных условиях.

Другие бактерии, *Staphylococcus aureus*, являются главной причиной инфекций кожи и кожной структуры, включая целлюлит и фурункулез, и является одним из наиболее распространенных причин бактериемии. Штаммы *S. aureus*, которые представляют метициллин-устойчивый (MRSA) фенотип, являются доминирующими причинами внутрибольничных и внебольничных инфекций, включая инвазивные заболевания в иммунокомпетентных организмах-хозяевах, при подавлении иммунитета (например, нейтропения, трансплантаты паренхиматозных органов или костного мозга) и унаследованных иммунных дисфункциях, проявляющихся повторяющейся кожной инфекцией (например, синдром Джоба, хронический грануломатоз). Значительное влияние MRSA на здоровье населения вызывает особую озабоченность в свете высоких показателей смертности, связанных с вызванным *S. aureus* инвазивным заболеванием даже при соответствующей антибактериальной терапии (например, 15-40% при бактериемии и эндокардите). Возрастающая частота угрожающих жизни инфекций и снижение чувствительности к антибиотикам требуют разработки эффективной вакцины, целью которой является *S. aureus*.

Соответственно, существует необходимость создания соединений и способов, которые снижают риск инфекционных заболеваний, связанных с грибковыми и бактериальными инфекциями, и обеспечивают эффективные методы лечения. Настоящее изобретение удовлетворяет такую необходимость и, кроме того, обеспечивает соответствующие преимущества.

Сущность изобретения

Ниже приводится описание фрагментов белков клеточной поверхности *Candida Als3* и *Nut1* и их комбинаций, полезных при иммунизации субъекта против грибковых или бактериальных инфекций или того и другого.

Аминокислотная последовательность нативного полипептида *C. albicans* SC5314 Als3 имеет вид:

1	MLQQYTLLIYLSVATAKTI	TGVFNSFNSLTWSNAATNY	KGPGPTWNAVLGWSLDGTS
61	ASPGDTFTLNMPCVFKFTTS	QTSVDLTAHGVKYATCQFQA	GEEFMFTSTLTCTVSNTLTP
121	SIKALGTVTLPLAFNVGGTG	SSVDEDSKCFAGTNTVTF	NDGGKKISINVDFERSNVDP
181	KGYLTDSRVIPSLNKVSTLF	VAPQCANGYTSGMTGFANTY	GDVQIDCSNIHVGITKGLND
241	WNYPVSSESFSYTKTCSSNG	IFITYKNVPAGYRPFVDAYI	SATDVNSYTLSYANEYTCAG
301	GYWQRAPFTLRWTGYRNSDA	GSNGIVIVATTRTVTDSTA	VTLPFDPNRDKTKTIEILK
361	PIPTTTITSYVGVTTSYST	KTAPIGETATVIVDIPYHTT	TTVTSKWTGTITSTTHNTP
421	TDSIDTVIVQVSPNPVTIT	TEYWSQSFAATTITGPPGN	TDTVLIREPPNHTVTITTEYW
481	SESYTTSTFTAPPGGTDSV	IIKEPPNPTVITTEYWSESY	TTTSTFTAPPGGTDSVIKE
541	PPNHTVITTEYWSQSYYTTT	TVTAPPGGIDTQLVREPPNH	TVTITTEYWSQSYYTTTIVIA
601	PPGGTDSVIREPPNPTVIT	TEYWSQSYYATTITAPPGE	TDTVLIREPPNHTVTITTEYW
661	SQSYYATTITAPPGETDTV	LIREPPNHTVITTEYWSQSF	ATTITVTAAPPGGTDTVIIRE
721	PPNHTVITTEYWSQSYYATT	TITAPPGETDTVLIREPPNH	TVTITTEYWSQSYYATTITIA
781	PPGETDTVLIREPPNPTVIT	TEYWSQSYYTTATTVTAPPGG	TDTVIIYDTMSSSEISSFSR
841	PHYTNHTLWSTTWVIETKT	ITETSCEGDKGCSWVSVSTR	IVTIPNNIETPMVTNTVDST
901	TTESTSQSPSGIFSEGVSV	ETESSTVITAQTNPSPVTTE	SEVVFTIKGNNEGPYESPS
961	TNVKSSMDENSEFTSTAAS	TSTDENETIATTGSVEASS	PISSSADETTVTTAEST
1021	SVIEQPTNNNGGKAPSATS	SPSTTTANNDSVITGTTST	NQSQSQSQYNNSDTQQTLSQ
1081	QMTSSLVSLHMLLTFDGSGS	VIQHSTWLCLGLITLSSLFI	

Выбранные фрагменты Als следующие.

Als3 (18-324).

В одном аспекте в изобретении представлен и Als3 (фрагмент аминокислоты 18-324). В частности, в данном изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

KTI	TGVFNSFNSLTWSNAATNY	KGPGPTWNAVLGWSLDGTS
ASPGDTFTLNMPCVFKFTTS	QTSVDLTAHGVKYATCQFQA	GEEFMFTSTLTCTVSNTLTP
SIKALGTVTLPLAFNVGGTG	SSVDEDSKCFAGTNTVTF	NDGGKKISINVDFERSNVDP
KGYLTDSRVIPSLNKVSTLF	VAPQCANGYTSGMTGFANTY	GDVQIDCSNIHVGITKGLND
WNYPVSSESFSYTKTCSSNG	IFITYKNVPAGYRPFVDAYI	SATDVNSYTLSYANEYTCAG
GYWQRAPFTLRWTGYRNSDA	GSNG (SEQ ID NO: 2).	

Als3 (Ser/Thr-богатая последовательность).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

PIPTTTITSYVGVTTSYST	IVIVATTTRTVTDSTA	VTLPFDPNRDKTKTIEILK
TDSIDTVIVQVP (SEQ ID NO: 3).	KTAPIGETATVIVDIPYHTT	TTVTSKWTGTITSTTHNTP

Hyr1.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены фрагменты Hyr1. Аминокислотная последовательность нативного полипептида C. albicans SC5314 Hyr1 имеет вид:

1	MKVVSNFIFTLLNLSAA	LEVVTSRIDRGGIQGFHGDV	KVHSGATWAILGTTLCSFFG
61	GLEVKGASLFIKSNDGPVL	ALNVALSTLVRPVINNGVIS	LNSKSSTSFSNFIDGGSSFT
121	NNGEIYLDSSGLVKSTAYLY	AREWTNNGLIVAYQNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNNGQICLR
181	HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNLTSVEPIHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQTFT
241	VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSLKFRIVN
301	SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
361	SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNIESSTA	IETTMNSESSTDAGSSSISQ
421	SESSSTAITSSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDGSIVS	QSESSSNALSSTEQSITSSP	
481	GQSTIYVNSTVTITSCDE	NKCTEDVVTIFTTVPCSTD	VPIITGDIPMSTSYTQRTVTS
541	TITNCDEVSCSQDVVTYTTN	VPHTTVDAATTITSTGGDN	STGGNESGSNHGPNGSTEG
601	SGNGSGAGSNEGSQSGPNNNG	SGSGSEGGSSNNNGSDSGSN	NGSGSGSNNNGSGSGSTEGLSE
661	GGSGSNEGSQSGSGSQGPVN	EGSEGGSGSNEGSNHSNEG	SGSGSGGSNNNGSGSGSQSG
721	SGSGSQSGSESGNSGSNEG	SNPGAGNGSNEGSQGSGNG	SEAGSGQGSGPNNNGSGSHN
781	DGSGSGSNQGSNPGAGSGSG	SESGSKAGSHSGSNEGAKTD	SIEGFHTESKPGFNTGAHTD
841	ATVTGNSVANPVTSTESDT	TISVTVSITSYMTGFDGKPK	PFTTVDVIPVPHSMPSNTTD
901	SSSSVPTIDTNENGSSIVTGG	KSILFGLIVSMVVLFM	

Выбранные фрагменты Hyr1 следующие.

Hyr1 (гидрофобная последовательность).

В частности, в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

TSRIDRGGIQGFGHGDVKVHS	GATWAILGTTLCFSFFGLEV	EKGASLFIKSDNGPVLALNV
ALSTLVRPVINNGVISLNSK	SSTSFSNFDIGGSSFTNNGE	IYLDSSGLVKSTAYLYAREW
TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5).		

Hyr1 (154-350).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

QNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNQICLR	
HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQTFT
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSDLFRIVN
SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIET (SEQ ID NO: 6).

Hyr1 (201-350).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQTFT	
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSDLFRIVN
SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIET (SEQ ID NO: 7).

Hyr1 (25-469).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

TSRIDRGGIQGFGHGV	KVHSGATWAILGTTLCFSFF	
GLEVEKGASLFIKSDNGPVL	ALNVALSTLVRPVINNGVIS	LNSKSSTSFSNFDIGGSSFT
NNGEIYLDSSGLVKSTAYLY	AREWTNNGLIVAYQNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNQICLR
HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQTFT
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSDLFRIVN
SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNIESSSTA	IETTMNSESSTDAGSSSISQ
SESSSTAITSSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDSGIVS	QSESSSNAL (SEQ ID NO: 8).	

Hyr1 (201-469).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQTFT	
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSDLFRIVN
SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNIESSSTA	IETTMNSESSTDAGSSSISQ
SESSSTAITSSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDSGIVS	QSESSSNAL (SEQ ID NO: 9).	

Hyr1 (Ser/Thr-богатая последовательность).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

SSYSSAATESSVVS	ESSSAVDSLTSSSLSSKSES	
SDVVSSTTNIESSSTAETT	MNSESSTDAGSSSISQSESS	STAITSSETSSSESMSASS
TTASNTSIETDSGIVSQSES	SSNAL (SEQ ID NO: 10).	

Hyr1 (154-469).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, факультативно слитый с партнером гетерологичного слияния, в котором аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

QNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNGQICLR
HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNLTSVEPTHNFY
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPTDTGILQLRADA
SRGLKNAVTDGPVNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESSDL
SVVSESSSAVDSLSSSLSS	KSESSDVVSSTTNIESSTA
SESSSTAITSSETSSSESMSASSTTASNTEIDSGIVS	IETTMNSESSTDAGSSSISQ
	QSESSSNAL (SEQ ID NO: 33).

Любой из вышеуказанных полипептидных фрагментов может продуцироваться рекомбинантно в *E.coli* или *S. cerevesiae*. Кроме того, в изобретении представлены Als3/Hyr1 слитые полипептиды и системы рекомбинантной экспрессии, продуцирующие их.

E.coli-экспрессированные слитые полипептиды Als3/Hyr1.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены фрагменты комбинаций полипептидов Als3 и Hyr1, экспрессированные в *E.coli*. В частности, эти фрагменты и линкеры, соединяющие такие фрагменты, имеют вид:

Als3.

A=	KTITGVFNSFNSLTWSNAAT	YNYKGPGPTPTWNAVLGWSLD	GTSASPGDTFTLNMPCVFKF
	TTSQTSVLDLTAHGVKYATCQ	FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT	LTPSIKALGTVTPLAFNVG
	GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT	VTFNDGGKISINVDFFERSN	VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS
	TLFVAPQCANGYTSGTMGFA	NTYGDVQIDCSNIHVGITKG	LNDWNYPVSSESFSYTKTCS
	SNGIFITYKNVPAGYRPFVD	AYISATDVNSYTLSYANEYT	CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN
	SDAGSNG (SEQ ID NO: 2).		

B=	IVIVATTRTVTDS	TTAVTTLPDFDPNRDKTKTIE	ILKPIPTTTTTSYVGVTTS
	YSTKTAPIGETATVIVDIPY	HTTTTVTSKWTGTTITSTTTH	TNPNTDSIDTVIVQVP
	ID NO: 3)		(SEQ

Hyr1.

C=	TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS	GATWAILGTTLCSSFFGLEV	EKGASLFIKSDNGPVLAALNV
	ALSTLVRPVINNGVISLNSK	SSTSFSNFDIGGSSFTNNGE	IYLDSSGLVKSTAYLYAREW
	TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)		

D=	QNQKAAGNIAF	GTAYQTITNNGQICLRHQDF	VPATKIKGTGCVTADEDTWI
	KLGNTLTSVEPTHNFYLKDS	KSSLIVHAVSSNQTFTVHGF	GNGNKLGLTLPLTGPNRDHFR
	FEYYPTDTGILQLRADAALPQY	FKIGKGYDSKLFIRVNSRGL	KNAVTDGPVNNEIPAVCL
	IPCTNGPSAPESESDLNPTT	TSSIET (SEQ ID NO: 6)	

X= присутствует или отсутствует (обозначается как -X), причем X представляет собой линкерный пептид.

Примеры слитых полипептидов следующие:

E1=	A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11)	E1(-X)=	A-B-C-D (SEQ ID NO: 12)
E2=	A-X-C-D (SEQ ID NO: 13)	E2(-X)=	A-C-D (SEQ ID NO: 14)
E3=	A-X-D (SEQ ID NO: 15)	E3(-X)=	A-D (SEQ ID NO: 16)
E4=	C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17)	E4(-X)=	C-D-A-B (SEQ ID NO: 18)
E5=	C-D-X-A (SEQ ID NO: 19)	E5(-X)=	C-D-A (SEQ ID NO: 20)
E6=	D-X-A-B (SEQ ID NO: 21)	E6(-X)=	D-A-B (SEQ ID NO: 22)
E7=	D-X-A (SEQ ID NO: 23)	E7(-X)=	D-A (SEQ ID NO: 24)

E1=A-B-X-C-D.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11),

где А представляет собой SEQ ID NO: 2;

В представляет собой SEQ ID NO: 3;
 Х отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 С представляет собой SEQ ID NO: 5 и
 D представляет собой SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, по существу, идентичен A-B-C-D (SEQ ID NO: 12). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой A-B-C-D (SEQ ID NO: 12).

E2=A-X-C-D.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-X-C-D (SEQ ID NO: 13),

где А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 Х отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен A-C-D (SEQ ID NO:

14). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой A-C-D (SEQ ID NO: 14).

E3=A-X-D.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-X-D (SEQ ID NO: 15),

где А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 Х отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен A-D (SEQ ID NO: 16).

В других вариантах осуществления полипептид представляет собой A-D (SEQ ID NO: 16).

E4=C-D-X-A-B.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17),

где С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 В представляет собой SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен C-D-A-B (SEQ ID NO:

18). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой C-D-A-B (SEQ ID NO: 18).

E5=C-D-X-A.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

C-D-X-A (SEQ ID NO: 19),

где С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид; и
 А представляет собой SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен C-D-A (SEQ ID NO:

20). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой C-D-A (SEQ ID NO: 20).

E6=D-X-A-B.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

D-X-A-B (SEQ ID NO: 21),

где D представляет собой SEQ ID NO: 6;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 А представляет собой SEQ ID NO: 2; и
 В представляет собой SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен D-A-B (SEQ ID NO:

22). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой D-A-B (SEQ ID NO: 22).

E7=D-X-A.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

D-X-A (SEQ ID NO: 23),

где D представляет собой SEQ ID NO: 6;

X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

A представляет собой SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен D-A (SEQ ID NO: 24).

В других вариантах осуществления полипептид представляет собой D-A (SEQ ID NO: 24).

S. cerevisiae-экспрессированные слитые полипептиды Als3/Hyr1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фрагментам комбинаций полипептидов Als3 и Hyr1, экспрессированных в S.cerevisiae. В частности, эти фрагменты и линкеры, соединяющие такие фрагменты, имеют вид:

Als3.

A=	KTITGVFNSFNSLTWSNAAT	YNYKPGPTPTWNAVGLGWSLD	GTSASPGDTFTLNMPVCVFKF
	TTSQTSVDLTAHGVKYATCQ	FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT	LTPSIKALGTVTPLAFNVG
	GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT	VTFNDGGKKISINVDFERSN	VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS
	TLFVAPQCANGYTSGTMGFA	NTYGDVQIDCSNIHVGITKG	LNDWNYPVSSESFSYTKTCS
	SNGIFITYKNVPAGYRPFVD	AYISATDVNSYTLSYANEYT	CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN
	SDAGSNG (SEQ ID NO: 2)		

B=	IVIVATTRTVTDS	TTAVTLPFDPNRDKTKTIE	ILKPIPTTTITSYVGVTTS
	YSTKTAPIGETATVIVDIPY	HTTTTVTSKWTGTTTSTTTTH	TNPNTDSIDTVIVQVP
ID NO: 3)			(SEQ

Hyr1.

C=	TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS	GATWAILGTTLCSFFGGLEV	EKGASLFIKSDNGPVLAALNV
	ALSTLVRPVINNGVISLNSK	SSTSFSNFIDIGGSSFTNNGE	IYLDSSGLVKSTAYLYAREW
	TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)		

D=	QNQKAAGNIAF	GTAYQTITNNNGQICLRHQDF	VPATKIKGTGCVTADEDTWI
	KLGNNTLSVEPTHNFYLNKDS	KSSLIVHAVSSNQTFVHGF	GNGNKLGLTLPLTGMRDHFR
	FEYYPDTGILQLRADALPQY	FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL	KNAVTDGPVPNNEIPAVCL
	IPCTNGPSAPESESDLNTPT	TSSIET (SEQ ID NO: 6)	

E=	SSYSSAATESSVVVS	ESSSAVDSLTSSSLSSKSES	
	SDVVSSTTNIESSTAIEITT	MNSESSTDAGSSSISQSESS	STAITSSSETSSSESMSASS
	TTASNTSIETDGSIVSQSES	SSNAL (SEQ ID NO: 10)	

X= присутствует или отсутствует, причем X представляет собой линкерный пептид.

S1=	A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11)	S1(-X)=	A-B-C-D (SEQ ID NO: 12)
S2=	A-X-C-D-E (SEQ ID NO: 25)	S2(-X)=	A-C-D-E ((SEQ ID NO: 26)
S3=	A-X-D-E (SEQ ID NO: 27)	S3(-X)=	A-D-E (SEQ ID NO: 28)
S4=	C-D-E-X-A-B (SEQ ID NO: 29)	S4(-X)=	C-D-E-A-B (SEQ ID NO: 30)
S5=	C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17)	S5(-X)=	C-D-A-B (SEQ ID NO: 18)
S6=	D-X-A-B (SEQ ID NO: 21)	S6(-X)=	D-A-B (SEQ ID NO: 22)
S7=	D-X-A (SEQ ID NO: 23)	S7(-X)=	D-A (SEQ ID NO: 24)

S1=A-B-X-C-D.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11),

где A представляет собой SEQ ID NO: 2;

Б представляет собой SEQ ID NO: 3;

X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен A-B-C-D (SEQ ID NO: 12). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой A-B-C-D (SEQ ID NO: 12).
 S2=A-X-C-D-E.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-X-C-D-E (SEQ ID NO: 25),

где А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6 и
 Е представляет собой SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен A-C-D-E (SEQ ID NO: 26). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой A-C-D-E (SEQ ID NO: 26).
 S3=A-X-D-E.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-X-D-E (SEQ ID NO: 27),

где А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6;
 Е представляет собой SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен A-D-E (SEQ ID NO: 28). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой A-D-E (SEQ ID NO: 28).
 S4=C-D-E-X-A-B.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

C-D-E-X-A-B (SEQ ID NO: 29),

где С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6;
 Е представляет собой SEQ ID NO: 10;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 В представляет собой SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен C-D-E-A-B (SEQ ID NO: 30). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой C-D-E-A-B (SEQ ID NO: 30).
 S5=C-D-X-A-B.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17),

где С представляет собой SEQ ID NO: 5;
 D представляет собой SEQ ID NO: 6;
 X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;
 А представляет собой SEQ ID NO: 2;
 В представляет собой SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен C-D-A-B (SEQ ID NO: 18). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой C-D-A-B (SEQ ID NO: 18).
 S6=D-X-A-B.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

D-X-A-B (SEQ ID NO: 21),

где D представляет собой SEQ ID NO: 6; где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид; где А представляет собой SEQ ID NO: 2; и где В представляет собой SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен D-A-B (SEQ ID NO:

22). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой D-A-B (SEQ ID NO: 22).
 S7=D-X-A.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

D-X-A (SEQ ID NO: 23),

где D представляет собой SEQ ID NO: 6;

X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

A представляет собой SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, по существу, идентичен D-A (SEQ ID NO: 24). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой D-A (SEQ ID NO: 24).

В других аспектах в настоящем изобретении представлена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует любой из полипептидов или слитых полипептидов, описанных здесь.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, включающая последовательность нуклеиновой кислоты, которая по существу идентична любой выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, которая кодирует любой из полипептидов или слитых полипептидов, описанных здесь.

Кроме того, в изобретении представлен вектор, включающий любую из молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептиды или слитые полипептиды, описанные здесь. В изобретении также представлены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты в соответствии с изобретением. Подходящие экспрессирующие векторы хорошо известны в данной области и включают векторы, способные экспрессировать нуклеиновую кислоту, функционально связанную с регуляторной последовательностью или элементом, как, например, область промотора или область энхансера, которая способна регулировать экспрессию нуклеиновой кислоты. Соответствующие векторы экспрессии включают векторы, воспроизводимые в эукариотических клетках и/или прокариотических клетках, и векторы, которые остаются эпизомальными или интегрируются в геном клетки-хозяина.

В изобретении также представлен способ экспрессии полипептида, как описан здесь, путем культивирования клеток, содержащих нуклеиновую кислоту, которая кодирует полипептид, в условиях, пригодных для экспрессии полипептида. Таким образом, предлагается способ рекомбинантного продуцирования полипептида в соответствии с настоящим изобретением путем экспрессии последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих полипептид в подходящих клетках-хозяевах. Системы экспрессии рекомбинантных ДНК, которые пригодны для продуцирования полипептидов, описаны здесь и хорошо известны в данной области. Например, описанные выше нуклеотидные последовательности могут инкорпорироваться в векторы для дальнейшей обработки. Векторы могут содержать плазмиду рекомбинантной ДНК или РНК или вирус, содержащий дискретные элементы, которые используются для введения гетерологичной ДНК в клетки либо для ее экспрессии, либо для ее репликации.

Аналогично, в настоящем изобретении представлена клетка, включающая любую из молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептиды или слитые полипептиды, описанные здесь.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ получения рекомбинантного полипептида, способ включает следующие этапы: (а) получение клетки, трансформированной молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид или слитый полипептид, описанный здесь, который может быть экспрессирован в клетке; (б) культивирование трансформированной клетки в условиях для экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты, причем культивирование приводит к экспрессии рекомбинантного полипептида; и (с) выделение рекомбинантного полипептида. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой бактерию (например, *E.coli*). В других вариантах осуществления клетка представляет собой дрожжевую клетку (например, *Saccharomyces cerevisiae*). В другом аспекте в настоящем изобретении представлен рекомбинантный полипептид, полученный в соответствии с вышеуказанным способом.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено по существу чистое антитело, которое специфически распознает и связывается с любым из полипептидов, описанных здесь.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлена антигенная композиция, включающая вышеупомянутые полипептиды и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления композиция, кроме того, включает адьювант.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ индуцирования иммунного ответа у млекопитающего против антигена, включающий введение любого из вышеупомянутых полипептидов или вышеупомянутой антигенной композиции млекопитающему (например, человеку), в котором полипептид или композиция индуцирует иммунный ответ против антигена у млекопитающего. Как правило, млекопитающему вводят разовую дозу полипептида или композиции. В некоторых вариантах осуществления млекопитающему вводят несколько доз полипептида или композиции. В некоторых вариантах осуществления вводят несколько доз по меньшей мере с интервалом один день (например, несколько доз вводят, по меньшей мере с интервалом две недели). В других вариантах осуществления композиция вводится дважды.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена вакцина, включающая иммуногенное количество любого из вышеуказанных полипептидов и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления вакцина включает смесь различных полипептидов из любых вышеуказанных полипептидов. В некоторых вариантах осуществления вакцина, кроме того, включает адьювант (Алгидрогель). Вакцина в соответствии с изобретением пригодна для вакцинации млекопитающего (например, человека) против кандидоза, бактериальной инфекции, например, вызванной *Staphylococcus* или *Acinetobacter*. Как правило, вакцину следует вводить внутримышечно, подкожно или внутрикожно. Вакцину также можно вводить внутримышечно. Вакцинация может, кроме того, включать введение бустер-дозы. Кандидоз может принимать различные формы, такие как диссеминированный кандидоз (например, гематогенно диссеминированный кандидоз) или кандидоз слизистых. Кандидоз вызывают, например, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* или *Candida tropicalis*. В некоторых вариантах осуществления вакцинация выполняется против *Acinetobacter* или *Staphylococcus*.

В других аспектах в настоящем изобретении представлен способ получения химерной вакцины, включающий следующие этапы: (а) получение фага, дрожжей или вируса; (б) введение в фаг, дрожжи или вирус молекулы нуклеиновой кислоты, которая кодирует любой из вышеупомянутых полипептидов; (с) обеспечение экспрессии полипептида в фаге, дрожжах или вирусе; (д) выделение фага, дрожжей или вируса, полученного на этапе (с), включающего экспрессированный полипептид; и (е) добавление фармацевтически приемлемого наполнителя к выделенному фагу, дрожжам или вирусу, полученным на этапе (д). В некоторых вариантах осуществления полипептид представлен на поверхности фага, дрожжей или вируса после этапа (с).

В других аспектах в настоящем изобретении представлено выделенное моноклональное антитело, которое связывается с любым из вышеупомянутых полипептидов или слитых полипептидов. Как правило, антитело человеческое или гуманизированное. Антитело может быть также химерным. Антитело может быть также получено рекомбинантными способами. Диагностическая композиция, включающая эти антитела, находится в объеме изобретения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, включающей любое из вышеупомянутых антител отдельно или в комбинации, и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает смесь антител с рядом различных специфичностей.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, включающая поликлональные антитела, которые связываются с любым из полипептидов или слитых полипептидов, описанных здесь, или которые связываются со смесью различных полипептидов из таких описанных полипептидов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения в пассивной иммунизации млекопитающего (например, млекопитающего) против кандидоза или бактериальной инфекции. Как правило, фармацевтическую композицию вводят внутримышечно, подкожно или внутрикожно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления кандидоз представляет собой диссеминированный кандидоз, например, гематогенно диссеминированный кандидоз. В других вариантах осуществления кандидоз представляет собой кандидоз слизистых. В некоторых вариантах осуществления кандидоз вызывают *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* или *Candida tropicalis*. В некоторых вариантах осуществления пассивная иммунизация выполняется против *Acinetobacter* или *Staphylococcus*.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ пассивной иммунизации млекопитающего (например, человека) против кандидоза или бактериальной инфекции, как, например, вызванные *Staphylococcus* или *Acinetobacter*, включающий введение млекопитающему эффективного количества любой из фармацевтических композиций, описанных здесь, тем самым выполняется пассивная иммунизация млекопитающего против кандидоза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят внутримышечно, подкожно или внутрикожно. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления кандидоз представляет собой кандидоз, например, гематогенно диссеминированный кандидоз. В некоторых вариантах осуществления кандидоз представляет собой кандидоз слизистых. В некоторых вариантах осуществления кандидоз вызывают *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* или *Candida tropicalis*.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

A-B-X-C-D-E (SEQ ID NO: 31),

где А отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 2;

В отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 3;

Х отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

С отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 5;

Д отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 6;

Е отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 10,

при условии, что в полипептиде присутствуют два или более из А, В, С, Д и Е.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представлена собой А-В-С-Д-Е (SEQ ID NO: 32); А-В-Х-С-Д (SEQ ID NO: 11); А-В-С-Д (SEQ ID NO: 12); А-Х-С-Д-Е (SEQ ID NO: 25); А-С-Д-Е (SEQ ID NO: 26); А-Х-С-Д (SEQ ID NO: 13); А-С-Д (SEQ ID NO: 14); А-Х-Д-Е (SEQ ID NO: 27); А-Д-Е (SEQ ID NO: 28); А-Х-Д (SEQ ID NO: 15) или А-Д (SEQ ID NO: 16).

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен выделенный полипептид, включающий последовательность, имеющую существенную идентичность относительно аминокислотной последовательности

С-Д-Е-Х-А-В (SEQ ID NO: 29),

где С отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 5;

Д отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 6;

Е отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 10;

Х отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

А отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 2;

В отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 3,

при условии, что в полипептиде присутствуют два или более из С, Д, Е, А и В.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представлена собой С-Д-Е-А-В (SEQ ID NO: 30); С-Д-Х-А-В (SEQ ID NO: 17); С-Д-А-В (SEQ ID NO: 18); D-X-A-B (SEQ ID NO: 21); D-A-B (SEQ ID NO: 22); D-X-A (SEQ ID NO: 23) или D-A (SEQ ID NO: 24).

В других аспектах в настоящем изобретении представлены композиции и способы, как описаны здесь, которые основаны, по меньшей мере частично, на предположении, что иммунный ответ, как, например, антитела и другие механизмы, нацелен на полипептид Candida HYR1 и обеспечивает защиту от Acinetobacter инфекции, например Acinetobacter baumannii. Подходы активной или пассивной иммунизации с использованием фрагмента полипептида HYR1 или белков слияния полипептида Als3/Hyr1, описанных здесь, пригодны для защиты от инфекций, вызванных грамотрицательными палочковидными бактериями, включающими, но не ограничивающимися этим, Acinetobacter baumannii. Некоторые применения композиций и способов, описанных здесь, включают пассивную вакцинацию подверженных большому риску пациентов с помощью дозы анти-HYR1 или анти-Als3/Hyr1 антитела, чтобы не допустить инфекцию Acinetobacter baumannii. Кроме того, пациентов с активной инфекцией Acinetobacter baumannii можно лечить антителами отдельно или в сочетании с другими антибактериальными агентами. Альтернативно, пациентов, которые подвергаются риску развития таких инфекций, как, например, военный персонал, можно активно вакцинировать с помощью полипептидов Hyl1 или Als3/Hyr1 или специфических полипептидов Acinetobacter baumannii, описанных здесь для предупреждения таких инфекций.

В дополнение к вакцинации субъектов, чувствительных к инфекциям Acinetobacter или Candida или к той, и другой, вакцинные композиции в соответствии с настоящим изобретением также могут использоваться для лечения, иммунотерапевтическим методом, субъектов, страдающих различными грамотрицательными бактериальными инфекциями. Соответственно, вакцины, содержащие одну или несколько композиций из полипептидов и/или антител, описанных здесь, в комбинации с адьювантами, могут действовать в целях профилактического или терапевтического лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. В одном варианте осуществления вакцины в соответствии с настоящим изобретением будут индуцировать собственную иммунную систему организма для поиска и ингибиования грамотрицательных бактерий или Candida, или тех, и других.

Вакцины в соответствии с изобретением относятся к композиции, которую можно вводить субъекту в целях его защиты от инфекционного заболевания. Вакцины защищают от заболеваний за счет индукции или усиления иммунного ответа у животного против инфекционного заболевания. Примеры инфекционных заболеваний, поддающихся лечению вакцинами в соответствии с изобретением, включают тяжелую пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кровяного русла и инфекции других частей тела. Защитой, опосредованной вакциной, может быть гуморальный и/или клеточно-опосредованный иммунитет, индуцированный в организме-хозяине, когда субъект подвергается заражению, например, или иммуногенным участком полипептида или белка, описанного здесь.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в изобретении представлен способ лечения или профилактики инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано здесь, или вакцинной композиции, как описано здесь. Например, в изобретении представлены способы лечения или профилактики инфекций, вызванных одной или несколькими грамотрицательными бактериями, которые включают бактерии рода Acinetobacter, как, например, A. baumannii, A. iwoffii, A. haemolyticus, A. calcoaceticus, A. johnsonii, A. radioresistens и A. junii, бактерии рода Haemophilus, как, например, H. aegyptius, H. aphrophilus, H. avium, H. ducreyi, H. felis, H. haemolyticus, H. influenza, H. parainfluenzae, H. paracuniculus, H. parahaemolyticus, H. pittmaniae и H. somnius, бактерии рода Bordetella, как, например, B. ansorpii, B. avium, B. bronchiseptica, B. hinzii, B. holmesii, B. parapertussis, B. pertussis, B. petrii и B. trematum, бактерии рода Salmonella, как, например, S. typhimurium, S. bongori, S. enterica subsp.

enterica, S. enterica subsp. salamae, S. arizonaе, S. enterica subsp. diarizonae, S. enterica subsp. houtenae и S. enterica subsp. indica, бактерии рода Yersina, как, например, Yersina pseudotuber, Y. alvdovae, Y. aleksiciae, Y. bercovieri, Y. enterocolitica, Y. frederiksenv, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. mollaretii, Y. pestis, Y. pseudotuberculosis, Y. rohdei и Y. ruckeri, бактерии рода Escherichia, как, например, E. albertii, E. blattae, E. coli, E. fergusonii, E. hermannii и E. vulneris, бактерии рода Pedobacter, как, например, P. heparinus, P. roseus sp. nov. и P. aquatilis sp. nov., бактерии рода Pseudomonas, как, например, P. aeruginosa, P. alcaligenes, P. mendocina, P. fluorescens, P. monteilii, P. oryzihabitans, P. luteola, P. putida, P. serarcia, P. stutzeri, P. maltophilia, P. putrefaciens, P. mallei and P. pseudomallei, бактерии рода Klebsiella, как, например, K. pneumoniae, K. planticola K. oxytoca и K. rhinoscleromatis. В других вариантах осуществления может выполняться лечение или профилактика видов Candida, как описано здесь.

Под "адьювантом" подразумевается одно или несколько веществ, которые вызывают стимуляцию иммунной системы. В данном контексте адьювант используется для повышения иммунного ответа на один или несколько вакциновых антигенов или антител. Адьювант можно вводить субъекту до введения вакцины или антитела, совместно с введением вакцины или антитела или после введения вакцины или антитела. Примеры химических соединений, используемых в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваются ими, соединения алюминия (например, квасцы, алгидрогель), масла, блок-сополимеры, иммуностимулирующие комплексы, витамины и минералы (например, витамин Е, витамин А, селен и витамин В12), Quil A (сапонины), компоненты стенок бактериальной и грибковой клетки (например, липополисахариды, липопротеины и гликопротеины), гормоны, цитокины и костимуляторные факторы.

Под "антителом" подразумеваются полные антитела, иммуноглобулины или любой антигенсвязывающий фрагмент или его одиночные цепи. Антитела, как используются здесь, могут быть от млекопитающих (например, человека или мыши), гуманизированными, химерными, рекомбинантными, полученные синтетическим путем или естественно выделенные, и могут быть, например, моноклональными или поликлональными. У большинства млекопитающих, включая человека, полные антитела имеют по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно здесь V_H) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов, C_H1, C_H2 и C_H3 и шарнирной области между C_H1 и C_H2. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно здесь V_L) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, C_L. Области V_H и V_L могут дополнительно подразделяться на участки гипервариабельности, называемые участками, определяющими комплементарность (CDR), перемежающиеся с участками, которые являются более консервативными, называемыми каркасными участками (FR). Каждая область V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки), и первого компонента (C1q) классической системы комплемента.

Антитела в соответствии с настоящим изобретением включают все известные формы антител и другие белковые матриксы со свойствами антител. Например, антитело может быть антителом человека, гуманизированным антителом, биспецифическим антителом, химерным антителом или белковым матриксом со свойствами антител, как, например, фибронектиновые или анкириновые повторы. Антитело может представлять собой Fab, Fab'₂, scFv, SMIP, диатело, нанотело, аптамеры или доменное антитело. Антитело может иметь любой из следующих изотипов: IgG (т.е. IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgM, IgA (например, IgA1, IgA2 и IgAsec), IgD или IgE.

Термин "фрагмент антитела", как используется здесь, относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном. Антигенсвязывающую функцию антитела могут выполнять фрагменты антитела полной длины, которые включают, но не ограничиваются ими: (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из V_L, V_H, C_L и C_H1 доменов; (ii) F(ab)₂ - фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из V_H и C_H1 доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из V_L и V_H доменов одного плеча антитела, (v) dAb, включающий V_H и V_L домены; (vi) dAb- фрагмент (Ward et al., Nature 341:544-546 (1989)), который состоит из V_H домена; (vii) dAb, который состоит из V_H или V_L домена; (viii) выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR); и (ix) сочетание двух или более выделенных CDR, которые могут быть факультативно соединены синтетическим линкером. Кроме того, хотя два домена фрагмента Fv, V_L и V_H, кодируются отдельными генами, они могут соединяться с использованием рекомбинантных способов синтетическим линкером, который позволяет им быть в одной белковой цепи, в которой пара областей V_L и V_H образует моновалентные молекулы (известные как одиноцепочечные Fv (scFv), см., например, Bird et al., Science 242:423-426 (1988) и Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 (1988)). Эти фрагменты антител получают с помощью обычных методов, известных специалистам в данной области, и фрагменты скринируются на пригодность так же, как и интактные антитела. Фрагменты антител могут быть получе-

ны с помощью методов рекомбинантной ДНК или путем ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов.

Под "антигеном" подразумевается молекула, с которой антитело может селективно связываться. Целевой антиген может представлять собой белок (например, антигенный пептид), карбогидрат, нуклеиновую кислоту, липид, гаптен или другое природное или синтетическое соединение. Целевой антиген может быть полипептидом или пептидом-имитатором. Антиген можно также вводить животному для генерации иммунного ответа у животного.

Под "носителем" в контексте конъюгата подразумевается фрагмент или частица, например, KLH, CRM197, столбнячный анатоксин, фаг, дрожжи, вирус, виросома или рекомбинантная вирусоподобная частица, которые подходят для связывания с полипептидом или для его представления, как описано здесь.

Под "химерным антителом" подразумевается иммуноглобулин или антитело, чьи вариабельные области вытекают из первого вида, и чьи константные области вытекают из второго вида. Химерные антитела могут быть построены, например, с помощью генной инженерии из сегментов иммуноглобулинового гена, принадлежащих к разным видам (например, от мыши и человека).

Под "химерной вакциной" подразумевается вакцина, которая включает по меньшей мере два различных антигена, например, соединенных ковалентно. Примером химерной вакцины является композиция, которая включает полипептид, представленный, например, на поверхности частицы, как например фаг, вирус, дрожжи, виросома или рекомбинантная вирусоподобная частица.

Под "конъюгатом" подразумевается соединение, которое включает полипептид в соответствии с настоящим изобретением, связанный с другим фрагментом или частицей, например, KLH, CRM197, столбнячный анатоксин, фаг, дрожжи, вирус, виросома или рекомбинантная вирусоподобная частица.

Под "консервативным замещением" в аминокислотной последовательности подразумевается замена аминокислоты на другую в рамках семейства аминокислот, которые родственны по химической природе своих боковых цепей.

Генетически кодируемые аминокислоты можно разделить на четыре семейства: кислотные (аспартат, глутамат); основные (лизин, аргинин, гистидин); неполярные (аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан); и незаряженные полярные (глицин, аспарагин, глутамин, цистein, серин, треонин, тирозин). Фенилаланин, триптофан и тирозин иногда группируют как ароматические аминокислоты. Аналогичным образом, аминокислоты также можно разделить на следующие группы: кислотные (аспартат, глутамат); основные (лизин, аргинин, гистидин); алифатические (глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, серин, треонин), причем серин и треонин факультативно группируются отдельно, как алифатический гидроксил; ароматические (фенилаланин, тирозин, триптофан); амидные (аспарагин, глутамин); и серосодержащие (цистein, метионин).

Любое изменение аминокислотной последовательности, приводящее к функциональному варианту, может быть определено путем оценки способности варианта полипептида функционировать таким же образом, как и полипептид дикого типа, с использованием стандартных методов, как, например, описанные в данном документе.

Под "диагностической композицией" подразумевается композиция, содержащая полипептид, конъюгат, вакцину или антитело в соответствии с изобретением, разработанная для применения в сочетании с диагностическим методом.

Под "эффективным количеством" в контексте пассивной иммунизации с использованием фармацевтической композиции, например, содержащей антитело, подразумевается количество фармацевтической композиции, необходимое для пассивной иммунизации клинически подходящим образом. Эффективное количество фармацевтической композиции, применяемой для осуществления на практике методов пассивной иммунизации, описанных здесь, варьируется в зависимости от способа введения, возраста, массы тела и общего состояния здоровья субъекта. В конечном счете, решение о назначении соответствующего количества и схемы дозировки принимают врачи, назначающие лечение.

Под "фланкирующей аминокислотой" подразумевается аминокислота в полипептидной последовательности, которая непосредственно примыкает к N- или C-концу конкретной определенной последовательности. Желательно, чтобы фланкирующая аминокислота присутствовала на N- и/или C-конце аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 или 2 или ее фрагмента; и более предпочтительно, чтобы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 фланкирующих аминокислот присутствовали на N- и/или C-конце аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 или 2 или ее фрагмента.

Под "белком слияния" подразумевается белок, который включает полипептид в соответствии с изобретением, например, фрагмент или вариант пептида, а также партнер слияния.

Под "партнером слияния" подразумевается гетерологичная последовательность, которая может сливаться с полипептидом или пептидом в соответствии с изобретением, например, один или несколько пептидов 3-11 или их вариантов. В данном документе описаны примеры партнеров слияния, которые включают маркеры обнаружения, стабилизирующие домены, последовательности, которые помогают продуцированию или очистке белка, или домены, которые повышают антигеннность полипептида.

Под "иммуногенным" подразумевается любое вещество, которое способно индуцировать иммунный

ответ у субъекта.

Под "иммуногенным количеством" в контексте вакцины подразумевается количество вакцины, необходимое для индуцирования иммунного ответа у субъекта клинически подходящим образом. Иммуногенное количество вакцины, применяемой для осуществления на практике методов вакцинации, описанных здесь, варьируется в зависимости от способа введения, возраста, массы тела и общего состояния здоровья субъекта. В конечном счете, решение о назначении соответствующего количества и схемы дозировки принимают врачи, назначающие лечение.

Под "выделенный" или "очищенный" подразумевается выделенный из других природных сопутствующих компонентов. Как правило, соединение (например, нуклеиновая кислота, полипептид, антитело или малая молекула), по существу, является выделенным, когда оно составляет по меньшей мере 60% по весу, не содержит белков и/или природных органических молекул, с которыми она естественно связана. Это определение также распространяется, например, на молекулу полипептида или нуклеиновой кислоты, выделенной из ее фланкирующих последовательностей (например, в отношении аминокислотной последовательности, выделенная относится к последовательности, которая не содержит фланкирующих аминокислот, с которыми последовательность естественно связана в полипептиде). В некоторых случаях, соединение является выделенным по меньшей мере на 75%, более предпочтительно по меньшей мере на 90%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 99% по весу. Выделенное соединение, например, полипептид, можно получить с помощью стандартных методов, например, путем экстракции из естественного источника (например, очистка от клеток, инфицированных бактериями *Candida*); путем экспрессии рекомбинантной нуклеиновой кислоты, кодирующей Als3 или CNA фрагмент или вариант, или их белок слияния; или путем химического синтеза полипептида. Чистоту можно измерять любым подходящим способом, например, с помощью колоночной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле или ВЭЖХ-анализа.

Под термином "связанный с" или "конъюгированный с" в контексте конъюгата подразумевается ковалентное или нековалентное взаимодействие между полипептидом и партнером-носителем или партнером слияния. Нековалентные взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, водородное связывание, ионные взаимодействия между заряженными группами, электростатическое связывание, ван-дер-ваальсовские взаимодействия, гидрофобные взаимодействия между неполярными группами, липофобные взаимодействия и притяжения, зависимые от logP.

Под "линкером", как используется здесь, подразумевается аминокислотная последовательность одной или нескольких аминокислот в длину, например, которая не расщепляется, например, путем автоРасщепления, ферментативного или химического расщепления. Линкер может включать неполярные, полярные и/или заряженные аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления линкеры включают или состоят из гибких частей, например, областей без существенной фиксированной вторичной или третичной структуры. Примерами гибких линкеров являются глицин-богатые линкеры, например, содержащие по меньшей мере 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или даже 100% остатков глицина. Линкеры могут также содержать, например, остатки серина. В некоторых случаях аминокислотная последовательность линкеров состоит только из остатков глицина и серина. Линкер может представлять собой, например, от 1 до 100 аминокислот в длину, например, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 аминокислот в длину.

Под "моноклональным антителом" подразумевается антитело, полученное из популяции по существу гомогенных антител, т.е. индивидуальных антител, составляющих популяцию, являются идентичными за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, направленными против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов с обычными (поликлональными) антителами, которые, как правило, включают различные антитела, направленные против различных детерминант (эпигенетиков), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. Моноклональные антитела можно получить с помощью любой методики, признанной в данной области, и с помощью описанных здесь методик, как, например, метод гибридом, описанный в Kohler et al., Nature 256:495 (1975), метод с трансгенными животными (например, Lonberg et al., Nature 368(6474):856-859 (1994)), метод с рекомбинантной ДНК (например, патент США 4816567) или с помощью фага, дрожжей или синтетических библиотек матриксных антител с использованием методик, описанных, например, в Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991) и Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991).

Под "молекулой нуклеиновой кислоты" подразумевается молекула, например, РНК или ДНК, имеющая последовательность двух или более ковалентно связанных, природных или модифицированных нуклеотидов. Молекула нуклеиновой кислоты может быть, например, одно- или двухцепочечной и может включать модифицированные или немодифицированные нуклеотиды или их смеси или комбинации. Различные соли, смешанные соли и формы свободной кислоты также включены.

Под "пациентом" или "субъектом" подразумевается млекопитающее, включающее, но не ограничивающееся этим, человека или других млекопитающих, как, например, корова, лошадь, собаки, овцы или кошки.

Термины "пептид", "полипептид" и "белок" используются взаимозаменяющими и относятся к любой

цепи двух или нескольких природных или неприродных аминокислот, независимо от посттрансляционной модификации (например, гликозилирование или фосфорилирование), составляющие весь или часть природного или неприродного полипептида или пептида, как описано здесь. Такие полипептиды обычно являются непрерывным и неразветвленным пептидом. Пептид представляет собой короткий полимер мономеров аминокислоты. "Белки" включают в себя один или несколько полипептидов, расположенных биологически функциональным образом. Аминокислоты, содержащие полипептиды в соответствии с изобретением, могут быть связаны пептидными связями или другими связями, например, связями сложного эфира или простого эфира. Аминокислоты, содержащие полипептиды в соответствии с изобретением, могут включать не генетически закодированные аминокислоты, природные или химически синтезированные.

Полипептид в соответствии с изобретением может также охватывать одно или несколько консервативных замещений. Консервативные замещения кодированных аминокислот включают, например, аминокислоты, принадлежащие к следующим группам: (1) неполярные аминокислоты (Gly, Ala, Val, Leu и Ile); (2) полярные нейтральные аминокислоты (Cys, Met, Ser, Thr, Asn и Gln); (3) полярные кислые аминокислоты (Asp и Glu); (4) полярные основные аминокислоты (Lys, Arg и His); и (5) ароматические аминокислоты (Phe, Trp, Тиг и His). Другие незначительные модификации также включены в полипептиды в соответствии с настоящим изобретением при условии, что полипептид сохраняет некоторые или все свои функции, как описано здесь.

Полипептиды в соответствии с изобретением могут также включать производные, аналоги и функциональные миметики, при условии, что такой полипептид сохраняет некоторые или все свои функции, как описано здесь. Например, производные могут включать химические модификации полипептида, как, например, алкилирование, ацилирование, карбамилирование, йодирование, или любую модификацию, которая порождает полипептид. Такие дериватизированные молекулы включают, например, молекулы, в которых свободные аминогруппы дериватизированы с образованием аминогидрохлоридов, р-толуол сульфонильных групп, карбобензокси групп, t-бутилоксикарбонильных групп, хлорацетильных групп или формильных групп. Свободные карбоксильные группы могут быть дериватизированы с образованием солей, метиловых и этиловых эфиров или других типов сложных эфиров или гидразидов. Свободные гидроксильные группы могут быть дериватизированы с образованием О-ацильных или О-алкильных производных. Имидазольный азот гистидина может быть дериватизирован с образованием N-имбензилгистидина. Также в качестве производных или аналогов выступают пептиды, которые содержат одно или несколько природных аминокислотных производных двадцати стандартных аминокислот, например, 4-гидроксипролин, 5-гидроксилизин, 3-метилгистидин, гомосерин, орнитин или карбоксиглутамат, и могут включать аминокислоты, не связанные пептидными связями. Полипептиды по настоящему изобретению также включают любой полипептид, имеющий одну или несколько вставок и/или делеций остатков, по отношению к последовательности полипептида, последовательность которого представлена в настоящем документе, при условии, что поддерживается иммуногенная активность, как описано здесь.

Полипептиды в соответствии с изобретением могут быть выделены с помощью различных способов, хорошо известных в данной области, например, рекомбинантных экспрессионных систем, осаждения, гель-фильтрации, ионного обмена, хроматографии с обращенной фазой и аффинной хроматографии, и тому подобное. Другие хорошо известные способы описаны в Deutscher et al., Guide to Protein Purification: Methods in Enzymology, Vol. 182, (Academic Press, (1990)). В качестве альтернативы, выделенные полипептиды в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью хорошо известных рекомбинантных способов (см. Ausubel et al., "Immunology," Short Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. Chapter 11. Page 11.1-11.29 (1999); Sambrook and Russell, "Molecular Cloning: A. Laboratory Manual," Cold Spring Harbor Laboratory (2001)). Способы и условия для биохимической очистки полипептида в соответствии с изобретением может выбирать специалист в данной области и выполнять мониторинг очистки, например, с помощью иммунологического анализа или функционального анализа.

Примером средства для получения полипептида в соответствии с изобретением является экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих полипептид в соответствии с изобретением, в подходящей клетке-хозяине, например, бактериальной клетке, дрожжевой клетке, клетке амфибий, как, например, ооцит, или клетке млекопитающего, при использовании способов, хорошо известных в данной области, и для извлечения экспрессированного полипептида, снова с использованием хорошо известных методов очистки, как описано здесь. Полипептиды в соответствии с изобретением могут быть выделены непосредственно из клеток, которые были трансформированы векторами экспрессии, как описано здесь. Полипептиды в соответствии с изобретением могут быть также получены путем химического синтеза. Методы химического синтеза полипептидов хорошо известны в данной области и коммерчески доступны.

Рекомбинантно экспрессированные полипептиды в соответствии с изобретением также могут быть экспрессированы в качестве белков слияния соответствующими партнерами слияния. Соответствующий партнер слияния может быть аминокислотной последовательностью, которая обычно не соединяется с аминокислотной последовательностью, как, например, гетерологичная последовательность, которая выполняет конкретную функцию или придает дополнительную характеристику полипептидам в соответст-

вии с изобретением. Неограничивающие примеры подходящих гетерологичных последовательностей включают детектируемый маркер, стабилизирующий домен, белок-носитель для создания антител, линкерную последовательность и последовательность, которая способствует очистке полипептида. Последовательности, которые могут способствовать очистке полипептидов в соответствии с изобретением, включают аффинные метки, такие как глутатион S-трансфераза (GST) или поли His. Таким образом, в некоторых аспектах в изобретении представлен белок слияния, имеющий полипептид, как описано здесь, сливший с гетерологичной последовательностью, белок-носитель, аффинную метку или линкерную последовательность или другие полипептиды, как описано здесь.

Как используется здесь, природная аминокислота является природной α -аминокислотой, имеющей L-конфигурацию, как, например, аминокислоты, которые обычно встречаются в природных полипептидах. Искусственная аминокислота относится к аминокислоте, обычно не встречающейся в полипептидах, например, пример природной α -аминокислоты, имеющей L-конфигурацию, а именно к аминокислоте, имеющей неприродную D-конфигурацию; или их (D,L)-изомерную смесь; или гомолог такой аминокислоты, например, β -аминокислоты, α,α -дизамещенной аминокислоты или α -аминокислоты, в которой боковая цепь аминокислоты укорочена на одну или две метиленовые группы или удлинена вплоть до 10 атомов углерода, как, например, α -аминоалкановая кислота, имеющая от 5 до включительно 10 атомов углерода в линейной цепи, незамещенную или замещенную ароматическую (α -арил или α -арил низший алкил), например, замещенный фенилаланин или фенилглицин.

Термины "фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый наполнитель" используются взаимозаменяющими и означают носитель или наполнитель, который физиологически приемлем для лечения пациента, сохраняя при этом лечебные свойства соединения, с которым он вводится. Одним из примеров вещества фармацевтически приемлемого носителя является физиологический раствор. Другие физиологически приемлемые носители и их составы известны специалистам в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, (20-е издание), под ред. А. Геннаро, 2000 г., Lippincott, Williams & Wilkins, Филадельфия, штат Пенсильвания.

Под "фармацевтической композицией" подразумевается композиция, содержащая полипептид, коньюгат, вакцину или антитело в соответствии с изобретением, которые приготовлены с фармацевтически приемлемым наполнителем и производятся или продаются при одобрении государственного регулирующего органа в рамках терапевтической схемы для лечения или профилактики заболевания или события у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, например, для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего частиц эмболы, и в системе растворителей, пригодной для внутривенного применения), для перорального введения (например, таблетки, капсулы, капли, желатиновые капсулы или сироп) или в виде любого другого препарата, описанного здесь, например, стандартной лекарственной форме.

Под термином "специфически связывается" подразумевается преимущественная ассоциация фрагмента связывания (например, антитело, фрагмент антитела, рецептор, лиганд или часть малой молекулы агента, как описано здесь) с молекулой-мишенью (например, полипептидом или коньюгатом, включающим его) или с клеткой или тканью, несущей молекулу-мишень (например, антиген клеточной поверхности, как например рецептор или лиганд), но не с нецелевыми молекулами, клетками, тканями, в которых молекула-мишень не содержится. Общепризнано, что в определенной степени неспецифическое взаимодействие может происходить между связывающим фрагментом и нецелевой молекулой (присутствующей отдельно или в сочетании с клеткой или тканью). Однако специфическое связывание может быть определено как опосредованное через специфическое узнавание молекулы-мишени. Специфическое связывание приводит к более сильной ассоциации между связывающим фрагментом (например, антитело) и молекулой-мишенью (например, полипептид или коньюгат, включающий ее), чем между связывающим фрагментом и, например, нецелевыми молекулами или другими композициями, не содержащими молекулу-мишень. Специфическое связывание обычно приводит к более чем 2-кратному, предпочтительно более чем 5-кратному, более чем к 10-кратному и наиболее предпочтительно, более чем 100-кратному увеличению количества связанного связывающего фрагмента (в единицу времени), например, с клетками или тканями, несущими молекулу-мишень или маркер, по сравнению с клетками или тканями, не содержащими такую молекулу-мишень или маркер. Связывающие фрагменты связываются с молекулой-мишенью или маркером с константой диссоциации, например, меньше 10^{-6} М, меньше 10^{-7} М, 10^{-8} М, 10^{-9} М, 10^{-10} М, 10^{-11} М или 10^{-12} М или даже меньше 10^{-13} М, 10^{-14} М или 10^{-15} М. Для специфического связывания с белком в таких условиях требуется связывающий фрагмент, который выбирается по его специфичности в отношении такого конкретного белка. Для выбора связывающих фрагментов (например, антитела), способных специфически связываться с конкретной молекулой-мишенью, подходят различные форматы анализов. Например, для выбора моноклональных антител, специфически иммунореактивных в отношении белка, обычно используются твердофазные иммunoологические анализы ELISA. Описание форматов иммуноанализа и условий, которые могут использоваться для определения специфической иммunoологической реактивности, приводится в Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York (1988).

Под "по существу идентична" подразумевается аминокислотная последовательность или нуклеинокислотная последовательность, которая обладает по меньшей мере 50% идентичностью относительно эталонной последовательности. Такая последовательность обычно идентична по меньшей мере, например, на 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% на аминокислотном уровне или нуклеинокислотном уровне относительно эталонной последовательности. В общем, для полипептидов длина сравниваемых последовательностей может составлять по меньшей мере пять аминокислот, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 или более аминокислот, вплоть до полной длины полипептида. Для нуклеиновых кислот длина сравниваемых последовательностей, как правило, может составлять по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или более нуклеотидов, вплоть до полной длины молекулы нуклеиновой кислоты. Подразумевается, что для целей определения идентичности последовательности при сравнении последовательности ДНК с последовательностью РНК тимин нуклеотид эквивалентен урацил нуклеотиду.

Как используется здесь, когда последовательность полипептида или нуклеиновой кислоты именуется как имеющая "по меньшей мере X% идентичность" относительно эталонной последовательности, это означает, что по меньшей мере X процентов аминокислот или нуклеотидов в полипептиде или нуклеиновой кислоте идентичны таковым эталонной последовательности, когда последовательности оптимально выровнены. Оптимальное выравнивание последовательностей может определяться различными способами, которые известны специалистам в данной области, например, алгоритм выравнивания Смита-Ватермана (Smith et al., J. Mol. Biol. 147:195-7, 1981) и BLAST (Средство поиска основного локального выравнивания - Basic Local Alignment Search Tool; Altschul et al., J. Mol. Biol. 215: 403-10, 1990). Эти и другие алгоритмы выравнивания доступны при использовании общедоступного компьютерного программного обеспечения, как, например, "Best Fit - наилучшее приближение" (Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics, 482-489, 1981), как встроенное в GeneMatcher PlusTM (Schwarz and Dayhoff, Atlas of Protein Sequence and Structure, Dayhoff, M.O., Ed pp 353-358, 1979), BLAST, BLAST-2, BLAST-P, BLAST-N, BLAST-X, WU-BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2, CLUSTAL или Megalign (DNASTAR). Кроме того, специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включающие любые алгоритмы, необходимые для достижения оптимального выравнивания по длине сравниваемых последовательностей.

Термины "вызванная *Staphylococcus aureus* инфекция кожи и мягких тканей", "*Staphylococcus aureus* SSTI", "вызванная *Staphylococcus aureus* инфекция кожи/структуры кожи" и "*Staphylococcus aureus* SSSI" используются здесь как взаимозаменяемые и относятся к инфекции кожи или мягких тканей (например, цепиллит, абсцесс мягких тканей, дермальный некроз, миозит или другие инфекции), вызванные бактериями *S. aureus*, проникшими в организм в месте, где кожа повреждена в результате пореза, царапины, укуса или других ран. В некоторых случаях *S. aureus* SSSI является результатом живущего на теле бактерий *S. aureus* и могут возникать спонтанно при отсутствии видимого места повреждения или раны на коже. Такие инфекции могут поражать слои кожи или более глубокие ткани, такие как мышцы и соединительная ткань (переплетающийся каркас ткани, который формирует связки, сухожилия и другие поддерживающие структуры тела). Абсцессы кожи также могут возникать на участках кожи, где организм борется с инфекцией *S. aureus*. Наиболее важные штаммы *S. aureus*, ответственные за инфекции кожи или мягких тканей, представляют собой устойчивый к антибиотикам *Staphylococcus*, известный как метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA); ванкомицин-устойчивые и даптомицин-устойчивые штаммы *S. aureus* также могут вызывать SSSI. Штамм MRSA устойчив к обычным антибиотикам. *Staphylococcus aureus* SSSI также могут быть вызваны метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Млекопитающих, которые подвергаются риску развития вызванной *S. aureus* инфекции кожи или мягких тканей, можно лечить в профилактическом режиме. В качестве альтернативы млекопитающим можно лечить при наличии симптомов вызванной *S. aureus* инфекции кожи или мягких тканей. Вакцинация, как описано здесь, уменьшает тяжесть, задерживает или предотвращает развитие симптомов. Млекопитающие подвергаются повышенному риску инфекции, если они помещены в больницу или живут в учреждении закрытого типа, подвергаются лечению антибиотиками или имеют ослабленный иммунитет, включая детей, имеющих ВИЧ/СПИД или другие заболевания, которые опасны для иммунной функции, лица, имеющие частый контакт с системой медико-санитарной помощи, имеющие хронические заболевания, как, например, диабет, рак, ВИЧ/СПИД, лица очень молодого или очень пожилого возраста, часто использующие антибиотики, имеющие открытую рану, дерматит или поражение кожи, с плохим питанием или плохой гигиеной. Среди других млекопитающих, находящихся в группе риска, это лица, живущие в жилищных условиях скученности, военнослужащие, особенно развернутых войск, спортсмены и заключенные. К другим млекопитающим из группы риска развития вызванной *S. aureus* инфекции кожи или мягких тканей относятся лица, которые ранее подвергались таким инфекциям, или лица, у которых запланирована хирургическая или инвазивная медицинская процедура или подвергавшиеся такой процедуре.

Под "молекулой-мишенью" или "клеткой-мишенью" подразумевается молекула (например, полипептид, эпитоп, антиген, рецептор или лиганд) или клетка, с которой связывающий фрагмент (например,

антитело) может специфически связываться. В некоторых случаях молекулы-мишени обнаруживаются снаружи клетки-мишени (например, белок клеточной поверхности или секретируемый белок), но молекулы-мишени могут альтернативно или также присутствовать внутри клетки-мишени.

Под "лечением" подразумевается консервативное лечение пациента с целью вылечить, улучшить, стабилизировать, уменьшить вероятность или предотвратить заболевание, патологическое состояние, расстройство или событие путем введения фармацевтической композиции. Этот термин включает в себя активное лечение, т.е. лечение, направленное именно на улучшение, или сопутствующее излечению, заболевания, патологического состояния, расстройства или события, а также включает этиотропную терапию, т.е. лечение, направленное на устранение причины сопутствующего заболевания, патологического состояния, расстройства или события. Кроме того, этот термин включает паллиативное лечение, т.е. лечение, направленное на смягчение симптомов, а не на излечение заболевания, патологического состояния, расстройства или события; симптоматическое лечение, т.е. лечение, направленное на конституциональные симптомы ассоциированного заболевания, патологического состояния, расстройства или события; профилактическое лечение, т.е. лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития соответствующего заболевания, патологического состояния, расстройства или события, например, у пациента, который еще не болен, но который подвержен или иным образом связан с риском конкретного заболевания, патологического состояния, расстройства или события; и поддерживающее лечение, т.е. лечение, применяемое в дополнение к другой специфической терапии, направленной на улучшение сопутствующего заболевания, патологического состояния, расстройства или события.

Под "вакциной", как используется здесь, подразумевается композиция, которая вызывает иммунный ответ у субъекта, которому ее вводят.

Под "вакцинировать", как используется здесь, подразумевается лечение пациента путем введения вакцины, например, для предупреждения или улучшения заболевания, патологического состояния, расстройства или события.

Под "вариантом" в контексте полипептида или его части, как описано здесь, или молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующий его, подразумевается включение замещений или изменений в аминокислотной последовательности или нуклеинокислотной последовательности, например, с получением в результате, по существу, идентичной последовательности. Полипептид, имеющий варианту последовательность, может сохранять по меньшей мере одну биологическую активность исходного полипептида, например, иммуногенную активность. Термин "вариант" включает, например, аминокислотные инсерционные производные, такие как амино и/или карбоксилконцевые сляния, а также вставки внутри последовательности одной или нескольких аминокислот. Инсерционные аминокислотные варианты представляют собой такие варианты, в которых один или несколько аминокислотных остатков вводятся в заранее определенное место в белке. Случайная вставка также возможна при подходящем скрининге полученного продукта. Делекционные варианты характеризуются удалением одной или нескольких аминокислот из последовательности. Варианты заместительной аминокислоты - это варианты, в которых по меньшей мере один остаток вставляется на его место. Когда дериватизация белка происходит путем замещения аминокислоты, аминокислоты обычно заменяются путем консервативных замещений, например, другими аминокислотами, имеющими аналогичные физико-химические свойства, как, например, гидрофобность, гидрофильность, электроотрицательность, громоздкие боковые цепи и т.п.

С точки зрения настоящего изобретения варианты также включают одно или несколько замещений, делеций и/или добавлений любого(ых) компонента(ов), природно или искусственно связанного (ых) с частью природного белка, из которого может быть получен полипептид, например, углеводы, липиды и/или другие белковоподобные фрагменты. Все эти молекулы охватывает термин "вариант".

Под "вариантной последовательностью" подразумевается аминокислотная или нуклеинокислотная последовательность варианта, как определено здесь.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и патентной формулы.

Подробное описание изобретения

Идентификация Als3 и Nut1 полипептидных фрагментов и Als3/Nut1 полипептидов сляния и других композиций, описанных здесь, обеспечивает, например, эффективное лечение и вакцинацию против кандидоза или бактериальных инфекций, например, вызванные любыми из описанных здесь.

В изобретении представлены полипептиды, например, полученные из Als3 или Nut1 или Als3/Nut1 слитых полипептидов, коньюгаты, вакцины, антитела, композиции, способы вакцинации с использованием указанного, и способы их получения, как описано более подробно ниже.

Полипептиды.

В изобретении представлены полипептиды, полученные из Als3 или Nut1. Аминокислотная последовательность rAls3 белка имеет вид:

1 KTTITGVFNSFNSLTWSNAAT YNYKGPGBTPTWNAV LGWSLDGTSASPGDTFTLNMPVCVKF
 61 TTTSQTSVDLTAHGVKYATCQFQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTPLAFNVG
 121 GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT VTFNDGGKKISINVDFERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS
 181 TLFVAPQCANGYTSGTMGFANTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSSSESFSYTKTCS
 241 SNGIFITYKNVPAGYRPFVD AYISATDVNSYTLSYANEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN
 301 SDAGSNGIVIVATTRTVTDS TTAVTTLPDFDNRDKTKTIE ILKPIPIIIITSYVGVTTS
 361 YSTKTAPEGETATVIVDIPY HTTTTIVTSKWTGTITSTTH TNPTDSIDTVIVQVP

Аминокислотная последовательность rHyr1 белка имеет вид:

1	TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS	GATWAILGTTLCSSFFGLEV
	EKGASLFIKSNDNGPVLALNV	
61	ALSTLVRPVINNGVISLNSK	SSTSFSNFDIGGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW
121	TNNGLIVAYQNQKAAGNIAF	GTAYQTITNNGQICLHQDF
	VPATKIKGTGCVTADEDTWI	
181	KLGNTILSVEPTHNFYLKDSKSSLIVHAVSSNQTFTVHGFGNGNKLGLTPLTGNDHF	FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL
241	FEYYPDGTGILQLRADALPQY	
	KNAVTDGPVPNNEIPAVCL	
301	IPCTNGPSAPESESDLNPT	TSSIEETSSYSSAATESSVVS ESSSAVDSLTSSSLSSKSES
361	SDVVSSTTNIESSTAIETT	MNSESSTDAGSSISQSESS STAITSSSETSSSESMSASS
401	TTASNTSIEITDSGIVSQES	SSNAL

В изобретении представлены полипептиды, имеющие существенную идентичность относительно любого из полипептидов, описанных здесь, включая следующие.

Als3.

A=	KTTITGVFNSFNSLTWSNAAT TTTSQTSVDLTAHGVKYATCQ GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT TLFVAPQCANGYTSGTMGFA SNGIFITYKNVPAGYRPFVD SDAGSNG (SEQ ID NO: 2).	YNYKGPGBTPTWNAV LGWSLDGTSASPGDTFTLNMPVCVKF FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTPLAFNVG VTFNDGGKKISINVDFERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS NTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSSSESFSYTKTCS AYISATDVNSYTLSYANEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN
----	---	--

B=	IVIVATTRTVTDS YSTKTAPEGETATVIVDIPY	TTAVTTLPDFDNRDKTKTIE HTTTTIVTSKWTGTITSTTH	ILKPIPIIIITSYVGVTTS TNPTDSIDTVIVQVP (SEQ ID NO: 3)
----	---------------------------------------	--	---

Hyr1.

C=	TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS ALSTLVRPVINNGVISLNSK TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)	GATWAILGTTLCSSFFGLEV SSTSFSNFDIGGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW	EKGASLFIKSNDNGPVLALNV
----	--	--	-----------------------

D=	QNQKAAGNIAF KLGNTILSVEPTHNFYLKDS FEYYPDGTGILQLRADALPQY IPCTNGPSAPESESDLNPT	GTAYQTITNNGQICLHQDF KSSLIVHAVSSNQTFTVHG FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL TSSIEET (SEQ ID NO: 6)	VPATKIKGTGCVTADEDTWI GNGNKLGLTPLTGNDHF KNAVTDGPVPNNEIPAVCL
----	---	--	--

X= присутствует или отсутствует (-X), причем X представляет собой линкерный пептид

E1=	A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11)	E1(-X)=	A-B-C-D (SEQ ID NO: 12)
E2=	A-X-C-D (SEQ ID NO: 13)	E2(-X)=	A-C-D (SEQ ID NO: 14)
E3=	A-X-D (SEQ ID NO: 15)	E3(-X)=	A-D (SEQ ID NO: 16)
E4=	C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17)	E4(-X)=	C-D-A-B (SEQ ID NO: 18)
E5=	C-D-X-A (SEQ ID NO: 19)	E5(-X)=	C-D-A (SEQ ID NO: 20)
E6=	D-X-A-B (SEQ ID NO: 21)	E6(-X)=	D-A-B (SEQ ID NO: 22)
E7=	D-X-A (SEQ ID NO: 23)	E7(-X)=	D-A (SEQ ID NO: 24)

Als3.

A=	KTITGVFNSFNSLTWSNAAT TTSQTSVDLTAHGVKYATCQ GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT TLFVAPQCANGYTSGMTGFA SNGIFITYKNVPAGYRPFVD SDAGSNG (SEQ ID NO: 2)	YNYKGPGPTWNAVGLGSLD FQAGEEFMFSTLCTCVSNT VTFNDGGKKISINVDFERSN NTYGDVQIDCSNIHVGITKG AYISATDVNSYTLSYANEYT	GTSASPGDTFTLNMPVCVF LTPSIKALGTVTLPLAFNVG VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS LNDWNYPVSSESFSYTKTC CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN
B=	IVIVATRTVTDS YSTKTAPIGETATVIVDIPY	TTAVTLPFDPNRDKTKTIE HTTTTVTSKWTGTTSTTH	ILKPIIPTTTTSYVGVTTS TNPTDSIDTVIQVP (SEQ ID NO 3)
Hyr1.	TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS ALSTLVRPVINNGVISLNSK TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)	GATWAILGTTLCSFFGGLEV SSTSFSNFDIGSSFTNNGE	EKGASLFIKSNDNPVLALNV IYLDSSGLVKSTAYLYAREW
C=	QNQKAAGNIAF KLGNTILSVEPTHNFYLKD FEYYPDTGILQLRADALPQY JPCITNGPSAPESESIDLNTPT	GTAYQTITNNQICLRRHQDF KSSLIVHAVSSNNQIFTVHG FKIGKGYDKSLFRIVNSRGL TSSIET (SEQ ID NO: 6)	VPATKIKGTGCVTADEDTWI GNGNKLGLTPLTGPNRDHF KNAVTYDGPVPNNEIPAVCL
D=	S SYSSAATESSVV SDVVSSTTNIESSSTAETT TTASNTSIETDGIVSQSES	ESSSAVDSLTSSSLSSKSES MNSESSSTDAGSSISQSESS SSNAL (SEQ ID NO: 10)	STAITSSSETSSSESMSASS
X=	присутствует или отсутствует (-X), причем X представляет собой линкерный пептид		
S1=	A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11)	S1(-X)=	A-B-C-D (SEQ ID NO: 12)
S2=	A-X-C-D-E (SEQ ID NO: 25)	S2(-X)=	A-C-D-E ((SEQ ID NO: 26)
S3=	A-X-D-E (SEQ ID NO: 27)	S3(-X)=	A-D-E (SEQ ID NO: 28)
S4=	C-D-E-X-A-B (SEQ ID NO: 29)	S4(-X)=	C-D-E-A-B (SEQ ID NO: 30)
S5=	C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17)	S5(-X)=	C-D-A-B (SEQ ID NO: 18)
S6=	D-X-A-B (SEQ ID NO: 21)	S6(-X)=	D-A-B (SEQ ID NO: 22)
S7=	D-X-A (SEQ ID NO: 23)	S7(-X)=	D-A (SEQ ID NO: 24)

В некоторых случаях модификация полипептида, как описано здесь, не существенно уменьшает биологическую активность, например иммуногенную активность, полипептида. Модифицированный полипептид может иметь или может оптимизировать характеристику полипептида, как, например, *in vivo* устойчивость, биодоступность, токсичность, иммунологическую активность, иммунологическую идентичность или свойства конъюгации.

Модификации включают модификации в результате естественных процессов, как, например, посттрансляционная обработка, или методов химической модификации, известных в данной области. Модификации могут происходить в любом участке полипептида, включая полипептидный остов, аминокислотные боковые цепи и амино- или карбокси-конец. Аналогичный тип модификации может присутствовать в такой же или в разной степени в нескольких участках в данном полипептиде, и полипептид может содержать более одного типа модификации.

Вариантный или иным образом модифицированный полипептид может также включать одну или несколько аминокислотных инсерций, делеций или замещений, либо консервативных, либо неконсервативных (например, D-аминокислоты, дезамино кислоты) в последовательности полипептида. Например, добавление одного или нескольких цистeinовых остатков к амино- или карбокси-концу любого из полипептидов в соответствии с настоящим изобретением может облегчить конъюгацию этих полипептидов. Примеры полипептидов, имеющих цистеин N- или C-конца.

Аминокислотные замещения могут быть консервативными (т.е. в котором остаток заменен другим того же общего типа или группы) или неконсервативными (т.е. в котором остаток заменен аминокислотой другого типа). Кроме того, неприродные аминокислоты могут быть замещены на природную аминокислоту (т.е. замещение неприродной консервативной аминокислоты или замещение неприродной неконсервативной аминокислоты).

Полипептиды, полученные синтетическим образом, например, с использованием способов, известных в данной области, могут включать замещения аминокислот, неприродно-кодируемых ДНК (например, неприродные или искусственная аминокислота). Примеры неприродных аминокислот включают D-

аминокислоты, аминокислоту, имеющую ацетиламинометильную группу, присоединенную к атому серы цистеина, пегилированную аминокислоту, омега аминокислоты с формулой $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, где $n=2-6$, нейтральные неполярные аминокислоты, такие как сарказин, трет-бутиловый аланин, трет-бутиловый глицин, N-метил-изолейцин и норлейцин. Фенилглицин может быть замещен на Trp, Tug или Phe; цитруллин и метионин сульфоксид являются нейтральными неполярными, цистеиновая кислота кислая, а орнитин является основным. Пролин может быть замещен гидроксипролином и может сохранять свойства, сообщающие конформацию.

Варианты могут быть получены путем замещающего мутагенеза и могут сохранять или даже увеличивать биологическую активность, например, иммуногенную активность, исходного полипептида.

Полипептиды, описанные здесь, могут быть получены, например, путем химического синтеза с использованием коммерчески доступного автоматизированного пептидного синтезатора. Синтезированный белок или полипептид может осаждаться и дополнительно очищаться, например, путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, белки и полипептиды могут быть получены с помощью рекомбинантных способов, например, хорошо известных в данной области техники.

Конъюгаты.

Полипептиды в соответствии с изобретением могут быть конъюгированы с другим фрагментом или другой частицей.

Фрагменты белка.

В некоторых случаях может быть полезно конъюгировать полипептид с белком, который является иммуногенным в видах, подлежащих иммунизации, например, гемоцианин лимфы улитки (KLH), CRM197, столбнячный антоксин, дифтерийный антоксин, сывороточный альбумин, бычий тироглобулин, ингибитор соевого трипсина или поликатион (поли-L-лизин или поли-L-аргинин), например, с использованием бифункционального или дериватизирующего агента, известного в данной области, например, малеimidобензоил сульфосукцинимид сложный эфир (конъюгация через остатки цистеина), N-гидроксисукцинимид (через остатки лизина), глутаральдегид или янтарный ангидрид.

В некоторых случаях конъюгат может представлять собой рекомбинантный белок слияния, например, для облегчения экспрессии и очистки полипептида.

Частицы для конъюгации или представления полипептидов.

В некоторых случаях полипептиды конъюгируются с частицей или представлены на поверхности частицы, например, фага, дрожжей, вируса, виросомы или рекомбинантной вирусоподобной частицы.

Например, один или несколько полипептидов могут быть конъюгированы с фагом, дрожжами или вирусной частицей, например, на поверхности частицы. В одном варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид, вставляется в фаг, дрожжи или вирусную частицу, в результате чего происходит экспрессия полипептида в фаге, дрожжах или вирусной частице, например, на поверхности частицы. Популяцию фага, дрожжей или вируса, содержащую полипептид, можно затем выделить и приготовить, например, в виде вакцины, с добавлением фармацевтически приемлемого наполнителя.

В некоторых вариантах осуществления полипептиды, описанные здесь, конъюгируются с виросомой или вирусоподобной частицей (VLP). Виросомы и VLP обычно содержат один или несколько белков из вируса, факультативно в сочетании или в составе с фосфолипидом. Они, как правило, не патогенные, нереплицируемые и в общем не содержат никакого нативного вирусного генома. Вирусные белки могут быть получены или выделены рекомбинантно из целых вирусов. Вирусные белки, пригодные для использования в виросомах или VLP, включают белки, полученные из вируса гриппа (например, HA или NA), вируса гепатита B (как, например, коровье или капсидные белки), вируса гепатита E, вируса кори, вируса Синдбиса, ротавируса, вирус афтозной лихорадки, ретровируса, вируса Норуолка, вируса папилломы человека, ВИЧ, РНК-фагов, Qβ-фага (как например, белки оболочки), GA-фага, fr-фага, AP205 фага и Tu (как, например, ретротранспозон Tu белок p 1). Виросомы рассматриваются, кроме того, например, в работе Gluck et al. (2002), Vaccine 20:B10-B16, которая включена по ссылке во всей своей полноте. Вирусоподобные частицы также рассматриваются, например, в Niikura et al. (2002), Virology 293:273-280; Lenz et al. (2001), J Immunol 166:5346-5355; Pinto et al. (2003), J Infect Dis 188:327-338; Gerber et al. (2001), Viral 75:4752-4760; WO03/024480; и WO03/024481, каждая из которых включена по ссылке во всей своей полноте.

Антитела.

В изобретении представлены моноклональные и поликлональные антитела, которые связываются с полипептидами или конъюгатами, описанными здесь.

Моноклональные антитела.

Моноклональные антитела могут быть получены, например, с помощью метода гибридом, впервые описанного авторами Kohler et al., Nature 256:495, 1975, или могут быть получены методами рекомбинантных ДНК (см., например, патент США 4816567). В методе гибридом мышь или другое подходящее животное-хозяин, как, например, хомяка или обезьяну макаки, иммунизируют, например, с использованием полипептида или конъюгата, описанного здесь, вызывая появление лимфоцитов, которые производят или способны продуцировать антитела, которые специфически связываются с полипептидом или

конъюгатом, используемым для иммунизации. В качестве альтернативы, лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*. Затем лимфоциты сливают с клетками миеломы с использованием подходящего агента для слияния, как, например, полиэтиленгликоль, с образованием клетки гибридомы (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103, Academic Press, 1986).

Клетки гибридомы, полученные таким образом, высеваются и выращиваются в подходящей культуральной среде, которая может содержать одно или несколько веществ, которые сдерживают рост или выживание неслитых исходных клеток миеломы. Например, если исходные миеломные клетки не содержат ферментную гипоксантин-гуанин-fosфорибозилтрансферазу (HGPRT или HPRT), культуральная среда для гибридом, как правило, будет включать гипоксантин, аминоптерин и тимидин (среда НАТ), вещества которой предотвращают рост HGPRT-дефицитных клеток.

Примером клеток миеломы служат клетки, которые эффективно сливаются, поддерживают стабильное продуцирование высокого уровня антител выбранными продуцирующими антитело клетками и чувствительны к среде, как, например, среда НАТ. Среди них отдельные клеточные линии миеломы, которые можно рассматривать для использования, представляют собой мышиные линии миеломы, как, например, полученные из опухолей мыши MOPC-21 и MPC-11, доступных из Центра распределения клеток Института Солка [Salk Institute Cell Distribution Center], Сан-Диего, штат Калифорния, США, и SP-2 или X63-Ag8-653 клеток, доступных из Американской коллекции типовых культур [American Type Culture Collection], Манассас, штат Вирджиния, США.

Клеточные линии миеломы человека и гетеромиеломы мыши-человека также были описаны для получения человеческих моноклональных антител (Kozbor, J. Immunol. 133:3001, 1984; Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63, Marcel Dekker, Inc., New York, 1987).

Культуральную среду, в которой выращиваются клетки гибридомы, анализируют на продуцирование моноклональных антител, направленных против антигена. Специфичность связывания моноклональных антител, продуцируемых клетками гибридомы, можно определить с помощью иммунопреципитации или анализа связывания *in vitro*, как, например, радиоиммуноанализ (RIA) или твердофазный иммunoферментный анализ (ELISA).

После идентификации гибридомных клеток, которые продуцируют антитела требуемой специфичности, аффинности и/или активности, клоны могут быть субклонированы путем ограничения процедур разведения и выращены с помощью стандартных методов (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103, Academic Press, 1986). Подходящие культуральные среды для этой цели включают, например, D-MEM или RPMI-1640 среду. Кроме того, клетки гибридомы могут быть выращены *in vivo* как асцитные опухоли у животных.

Моноклональные антитела, секретированные субклонами, соответствующим образом выделяются из культуральной среды, асцитной жидкости или сыворотки обычными способами очистки иммуноглобулинов, как, например, белок A-сефарозная, гидроксиапатитовая хроматография, гель-электрофорез, диализ или аффинная хроматография.

ДНК, кодирующая моноклональные антитела, легко выделяется и секвенируется с помощью обычных процедур (например, с использованием олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи моноклональных антител). Клетки гибридомы служат в качестве источника такой ДНК. После выделения ДНК можно поместить в экспрессирующие векторы, которые затем трансфицируются в клетки-хозяева, как, например, клетки E.coli, клетки обезьяны COS, клетки яичника китайского хомячка (CHO) или клетки миеломы, которые иным образом не продуцируют белок иммуноглобулина, с получением синтеза моноклональных антител в рекомбинантных клетках-хозяевах. Рекомбинантное продуцирование антител будет более подробно описано ниже.

В следующем варианте осуществления антитела или фрагменты антител могут быть выделены из библиотек фаговых антител, созданных с помощью методов, описанных, например, в McCafferty et al., Nature 348:552-554, 1990.

Авторами Clackson et al., Nature 352:624-628, 1991 and Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597, 1991, описано выделение мышиных и человеческих антител, соответственно, с использованием фаговых библиотек. В последующих публикациях описано продуцирование антител человека (диапазон нМ) с высокой аффинностью путем перестановки цепей (Marks et al., Bio/Technology 10:779-783, 1992), а также комбинаторная инфекция и *in vivo* рекомбинация как стратегия для конструирования очень больших фаговых библиотек (Waterhouse et al., Nucl. Acids. Res. 21:2265-2266, 1993). Таким образом, эти методы являются приемлемыми альтернативами традиционным методам моноклональных антител гибридом для выделения моноклональных антител.

ДНК также может быть модифицирована, например, путем замещения кодирующей последовательности константными доменами человеческой тяжелой и легкой цепи вместо гомологичных мышиных последовательностей (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1984) или путем ковалентного присоединения к кодирующей иммуноглобулин последовательности всей или части кодирующей последовательности для неиммуноглобулинового полипептида.

Как правило, такие неиммуноглобулиновые полипептиды заменяют константными доменами антитела, или их заменяют вариабельными доменами одного антигенсвязывающего сайта антитела для создания химерного двухвалентного антитела, включающего один антигенсвязывающий сайт, обладающий специфичностью в отношении антигена, и другой антигенсвязывающий сайт, обладающий специфичностью в отношении другого антигена.

Поликлональные антитела.

Поликлональные антитела, как правило, выращивают у животных путем многократных инъекций, например, подкожными или внутрибрюшинными инъекциями, соответствующего антигена и адьюванта. В некоторых случаях это может подходить для конъюгации полипептида с белком, который является иммуногенным в видах, подлежащих иммунизации, например, гемоцианин лимфы улитки (KLH), CRM197, столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин, сывороточный альбумин, бычий тироглобулин, ингибитор трипсина сои или поликатион (поли-L-лизин или поли-L-аргинин), например, с использованием бифункционального или дериватизирующего агента, известного в данной области, например, малеimidобензоил сульфосукцинимид сложный эфир (конъюгация через остатки цистеина), N-гидроксисукцинимид (через остатки лизина), глутараальдегид или янтарный ангидрид.

Вакцины и содержащие антитела фармацевтические композиции.

Композиции для вакцин и содержащих антитела фармацевтических композиций (собирательно "композиции"), как описано здесь, можно получить, используя стандартные химические методы и методики составления фармацевтических составов, которые легкодоступны в данной области для специалистов средней квалификации. Например, полипептиды, коньюгаты или антитела, как здесь описано, можно объединять с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями или связующими веществами. Вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты, pH-буферные вещества и т.п., могут присутствовать в наполнителе или связующем. Эти наполнители, связывающие и вспомогательные вещества, как правило, являются фармацевтическими агентами, которые не индуцируют иммунный ответ у субъекта, получающего композицию, и которые могут вводиться без неспецифической токсичности. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, но не ограничиваются ими, жидкости, как, например, вода, физиологический раствор, полиэтиленгликоль, гиалуроновая кислота, глицерин и этанол. Фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены, например, соли минеральных кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты и тому подобное; и соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, малонаты, бензоаты и т.п. Подробное описание фармацевтически приемлемых наполнителей, связующих и вспомогательных веществ приводится в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J. 1991).

Такие композиции можно получать, расфасовывать или продавать в форме, пригодной для введения болюса или для непрерывного введения. Инъецируемые композиции можно получать, расфасовывать или продавать в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, содержащих консервант. Композиции могут включать, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных связующих веществах, пасты и имплантируемые, с замедленным высвобождением или биоразлагаемые составы. Такие композиции могут, кроме того, содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включающие, но не ограничивающиеся этим, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. В одном варианте композиция для парентерального введения активный ингредиент содержится в сухой (например, в виде порошка или гранул) форме, которая восстанавливается с помощью подходящего носителя (например, стерильная апирогенная вода) перед парентеральным введением восстановленной композиции. Композиции можно получать, расфасовывать или продавать в форме стерильной инъецируемой водной или масляной суспензии или раствора. Такую суспензию или раствор можно составить по известным в данной области методикам, и она может содержать, в дополнение к активному ингредиенту, дополнительные ингредиенты, такие как диспергаторы, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные здесь. Такие стерильные инъецируемые составы можно получать с использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как вода или 1,3-бутандиол, например. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и нелетучие масла, такие как синтетическиеmono- или диглицериды.

Другие парентерально вводимые пригодные композиции включают композиции, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме, в липосомном препарате, или в качестве компонента биоразлагаемых полимерных систем. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсии, ионообменную смолу, умеренно растворимый полимер или умеренно растворимую соль.

Альтернативно, полипептиды, коньюгаты и антитела, описанные здесь, могут быть инкапсулированы, адсорбированы или связаны с носителями в виде частиц. Подходящие носители в виде частиц включают носители, полученные из полимеров полиметилметакрилата, а также как микрочастицы PLG, полученные из полиглутамина и полиглутамат-ко-гликолидов). См., например, Jeffery et al. (1993), Pharm. Res. 10:362-368. Другие системы в виде частиц и полимеры также могут использоваться, например, полимеры, такие как полилизин, полиаргинин, полиорнитин, спермин, спермидин, а также коньюгаты этих мо-

лекул.

Составленные композиции будут включать некоторое количество одного или нескольких полипептидов или конъюгатов, описанных здесь, достаточное для создания иммунологического ответа. Иммуногенное количество может легко определить специалист в данной области. Такое количество попадает в относительно широкий диапазон, который может быть определен с помощью рутинных испытаний. Композиции могут содержать от примерно 0,1 до примерно 99,9% полипептидов, конъюгатов или антител, и они могут вводиться непосредственно субъекту или, в качестве альтернативы, доставляться *ex vivo*, в клетки, полученные от субъекта, используя способы, известные специалистам в данной области.

Композиции могут включать смесь различных полипептидов, конъюгатов или антител, как описано здесь. Например, вакцины могут включать, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более различных полипептидов или конъюгатов, как описано здесь, например, содержащих или состоящих из аминокислотных последовательностей, представленных здесь, или их варианту последовательность, имеющую до трех замещений, делеций или дополнений к аминокислотной последовательности любой из аминокислотных последовательностей, представленных здесь. В одном варианте осуществления вакцина включает восемь различных полипептидов, причем аминокислотная последовательность восьми полипептидов состоит из последовательности аминокислотных последовательностей, представленных здесь. В другом варианте осуществления содержащие антитела фармацевтические композиции могут включать смесь моноклональных или поликлональных антител, например, обладающих различными специфичностями к полипептидам или конъюгатам, как описано здесь.

Вещества, которые стимулируют иммунный ответ, например, адьюванты, могут быть включены в композиции, например, в вакцины. Примеры химических соединений, используемых в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваются ими, соединения алюминия (например, квасцы, алгидрогель), масла, блок-сополимеры, иммуностимулирующие комплексы, витамины и минералы (например, витамин Е, витамин А, селен и витамин B12), Quil A (сапонины), бактериальные и грибковые компоненты клеточной стенки (например, липополисахариды, липопротеины и гликопротеины), гормоны, цитокины и костимуляторные факторы.

Способы лечения.

В изобретении представлены способы вакцинации млекопитающих против кандидоза, включающие введение животному вакцины, как описано здесь, таким образом, обеспечивая вакцинацию млекопитающего против кандидоза. Кроме того, в изобретении предлагаются способы пассивной иммунизации млекопитающих против кандидоза, включая введение млекопитающему эффективного количества фармацевтической композиции, как описано здесь, таким образом, выполняя пассивную иммунизацию млекопитающего против кандидоза. Кандидоз может включать, например, диссеминированный кандидоз, например, гематогенно-диссеминированный кандидоз, или кандидоз слизистых. В некоторых случаях, кандидоз вызывается, например, бактериями *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* или *Candida tropicalis*. Другие виды *Candida* включают *Candida lusitaniae* и *Candida stellatoidea*.

Кроме того, могут использоваться композиции и способы, описанные здесь, например, для вакцинации человека с риском развития системной инфекции *S. aureus* или инфекции кожи или мягких тканей против *S. aureus*. Во-первых, человек с риском развития инфекции, вызванной *S. aureus* или *S. aureus* SSSI, идентифицируется. Во-вторых, человеку вводят иммуногенное количество вакцины, содержащей описанный здесь полипептид, в фармацевтически приемлемом носителе с адьювантом или без адьюванта. Например, человеку вводят от одной до трех доз полипептида, описанного здесь, с содержанием от 3 и 1000 мкг полипептида на дозу, причем введение нескольких доз происходит с интервалом от двух недель до шести месяцев.

Ожидается, что после введения вакцины у человека снижается риск развития инфекции, вызванной *S. aureus* или *S. aureus* SSSI, на период продолжительностью от одного месяца до нескольких лет или более.

Таким же образом, человека, который идентифицирован как имеющий инфекцию, вызванную *S. aureus* или *S. aureus* SSSI, можно лечить путем введения иммуногенного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид 1 в фармацевтически приемлемом носителе с адьювантом или без адьюванта. Например, человеку вводят от одной до трех доз полипептида, представленного здесь, с содержанием от 3 и 1000 мкг полипептида на дозу, причем введение нескольких доз происходит с интервалом от двух недель до шести месяцев.

Опять же, ожидается, что после введения фармацевтической композиции тяжесть инфекции, вызванной *S. aureus* SSSI, у человека уменьшается.

Композиции и способы, описанные здесь, могут использоваться, например, для вакцинации видов крупного рогатого скота с риском развития системной инфекции, вызванной *S. aureus*, или даже инфекции кожи или мягких тканей, вызванной *S. aureus*, против *Staphylococcus aureus*. В частности, виды крупного рогатого скота могут подвергаться риску развития мастита, вызванного *S. aureus*. Во-первых, виды крупного рогатого скота, подверженные риску развития *S. aureus* SSSI, например мастита крупного рогатого скота, идентифицируются. Например, любой из производящих молоко представителей крупного рогатого скота может считаться подверженным риску развития мастита, вызванного *S. aureus*. Во-

вторых, видам крупного рогатого скота вводят иммуногенное количество вакцины, содержащей один или несколько полипептидов, представленных здесь, в фармацевтически приемлемой среде с адьювантом или без адьюванта. Например, видам крупного рогатого скота вводят от одной до трех доз полипептида, представленного здесь, с содержанием от 3 и 1000 мкг полипептида на дозу, причем введение нескольких доз происходит с интервалом от двух недель до шести месяцев.

Ожидается, что после введения вакцины, у видов крупного рогатого скота снижается риск развития *S. aureus* SSSI, например мастита крупного рогатого скота.

Аналогично, виды крупного рогатого скота, идентифицированные как имеющие *S. aureus* SSSI, например, маститы крупного рогатого скота, можно лечить введением иммуногенного количества фармацевтической композиции, содержащей один или несколько полипептидов, описанных здесь, в фармацевтически приемлемом носителе с адьювантом или без адьюванта. Например, видам крупного рогатого скота вводят от одной до трех доз полипептида с содержанием от 3 до 1000 мкг полипептида на дозу, причем введение несколько доз происходит с интервалом от двух недель до шести месяцев.

Ожидается, что после введения фармацевтической композиции тяжесть *S. aureus* SSSI, например мастита крупного рогатого скота, уменьшается.

Вакцины и содержащие антитела фармацевтические композиции (собирательно "композиции"), как описано здесь, можно вводить с профилактической или терапевтической целью отдельно или в сочетании с другими известными композициями, которые индуцируют защитные ответы против патогенов (например, вирусные, бактериальные, грибковые или паразитарные патогены), опухолей или рака, аллергенов, аутоиммунных расстройств или отторжения трансплантата. Например, композиции можно вводить одновременно, раздельно или последовательно, например, с другой вакциной для иммунизации, такие как вакцина, например, от гриппа, малярии, туберкулеза, оспы, кори, краснухи, эпидемического паротита, или любые другие вакцины, известные в данной области.

Композиции, как описано здесь, могут вводиться в организм млекопитающего (например, человека или другого млекопитающего, описанного здесь) с использованием множества известных путей и методов. Например, композиция может быть в виде инъекционного раствора, суспензии или эмульсии, и может вводиться с помощью внутримышечной, подкожной, внутрикожной, внутриполостной, парентеральной, эпидермальной, внутриартериальной, внутрибрюшинной или внутривенной инъекции с помощью обычной иглы и шприца или с использованием системы впрыска струи жидкости. Композиции можно также вводить местно в кожную или слизистую ткань, например, интраназально, внутритрахеально, внутрикишечно, ректально или вагинально, или в виде мелкораспыленного спрея, пригодного для респираторного или пульмонального введения. Другие способы введения включают пероральное введение, суппозитории и активные или пассивные методы чрескожной доставки.

Описанные здесь композиции могут вводиться в организм млекопитающего (например, человека или другого млекопитающего, описанного здесь) в количестве, которое совместимо с лекарственной формой и которое будет профилактически и/или терапевтически эффективным. Соответствующее эффективное количество попадает в относительно широкий диапазон, но специалист в данной области может его легко определить путем рутинных испытаний. Для определения необходимых количеств можно использовать "Physicians Desk Reference" ["Настольный справочник врача"] и "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" ["Фармакологические основы терапии"].

Профилактика или терапия может осуществляться путем одного прямого введения в один момент времени или путем многократного введения, по выбору в различные моменты времени. Введение также может обеспечиваться в одно или несколько мест. Специалисты в данной области могут регулировать дозировку и концентрацию в соответствии с конкретным маршрутом доставки. В одном варианте осуществления одна доза вводится за один раз. В альтернативном варианте осуществления количество доз вводят субъекту за один раз, но, например, в разные места. В еще одном варианте осуществления многократные дозы вводят за несколько приемов. Такие многократные дозы можно вводить отдельными порциями, т.е. несколькими введениями в разные места за один раз, или их можно вводить по отдельности, однократным введением в каждый из нескольких приемов (по выбору, в несколько мест). Может использоваться любая комбинация таких схем введения.

В одном варианте осуществления различных композиций в соответствии с изобретением могут вводиться в разные места или в разные приемы как часть той же схемы лечения.

Различные введения могут быть выполнены за один прием, в тот же день, с интервалом один, два, три, четыре, пять или шесть дней или одна, две, три, четыре или более недель. В некоторых случаях введения выполняют с интервалом 1-5 недель, например 2-4 недели, например 2, 3 или 4 недели. График и сроки таких многократных введений могут отрабатываться в отношении конкретной вакцины или фармацевтической композиции специалистом в данной области путем рутинных испытаний.

Дозировка.

Адекватная доза вакцин или содержащих антитела фармацевтических композиций, описанных здесь, может изменяться в зависимости от таких факторов как способ получения, способ введения, возраст, масса тела и пол пациента, тяжесть симптомов, время введения, путь введения, скорость выведения и чувствительность. Дозу введения, эффективную для лечения, может легко определить и диагностиро-

вать врач обычной квалификации в данной области.

Композиции могут быть приготовлены в виде препаратов в единичной дозе или в многократной дозе специалистами в данной области с использованием фармацевтически приемлемого носителя и/или наполнителя в соответствии со способом, известным в данной области.

Векторы.

В изобретении также представлены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептиды, описанные в данном документе. Подходящие векторы экспрессии хорошо известны в данной области и включают векторы, способные экспрессировать нуклеиновую кислоту, функционально связанную с регуляторной последовательностью или таким элементом, как промоторная область или энхансерная область, которая способна регулировать экспрессию нуклеиновой кислоты. Соответствующие векторы экспрессии включают векторы, реплицируемые в эукариотических клетках и/или прокариотических клетках, и векторы, которые остаются эпизомными или встраиваются в геном клетки-хозяина.

Термины "вектор", "клонирующий вектор" и "экспрессирующий вектор" означают носитель, с помощью которого нуклеиновая кислота может быть введена в клетку-хозяин. Вектор может использоваться для распространения или укрытия нуклеиновой кислоты или для полипептидной экспрессии кодируемой последовательности. В данной области известно большое число векторов, включающих, например, плазиды, фаги и вирусы. Описание примеров векторов можно найти, например, в Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 3rd Edition. Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; и Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999).

Промоторы или энхансеры, в зависимости от характера регуляции, могут быть конститтивными или регулируемыми. Регуляторные последовательности или регуляторные элементы функционально связаны с нуклеиновой кислотой в соответствии с изобретением таким образом, что физическая и функциональная зависимость между нуклеиновой кислотой и регуляторной последовательностью обеспечивает транскрипцию нуклеиновой кислоты.

Векторы, пригодные для экспрессии в эукариотических клетках, могут включать, например, регуляторные элементы, включающие ранний промотор SV40, промотор цитомегаловируса (CMV), стероид-индукцируемый промотор вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор вируса мышевого лейкоза Молони (MMLV) и тому подобное. Векторы в соответствии с изобретением могут быть использованы для субклонирования и амплификации молекулы нуклеиновой кислоты и для рекомбинантной экспрессии полипептида, как описано здесь. Вектор в соответствии с изобретением может включать, например, вирусные векторы, такие как бактериофаг, бакуловирус или ретровирус; космиды или плазиды; и, в частности, для клонирования больших молекул нуклеиновой кислоты, векторы бактериальных искусственных хромосом (BAC) и векторы искусственных дрожжевых хромосом (YAC). Такие векторы коммерчески доступны и об их применении хорошо известно в данной области. Специалисту в данной области будет известен или он может легко определить соответствующий промотор для экспрессии в конкретной клетке-хозяине.

Кроме того, в изобретении представлены рекомбинантные клетки, содержащие нуклеиновые кислоты в соответствии с изобретением. Рекомбинантные клетки генерируются путем введения в клетку-хозяин вектора, содержащего молекулу нуклеиновой кислоты. Рекомбинантные клетки подвергаются трансдукции, трансфекции или иным генетическим модификациям. Примеры клеток-хозяев, которые могут быть использованы для экспрессии рекомбинантных молекул, включают первичные клетки млекопитающих; установленные клеточные линии млекопитающих, такие как COS, CHO, HeLa, NIH3T3, HEK 293 и PC12 клетки; клетки амфибий, такие как зародыши и ооциты Xenopus; и другие клетки позвоночных. Примеры клеток-хозяев также включают клетки насекомых, такие как Drosophila, дрожжевые клетки, такие как *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces pombe* или *Pichia pastoris*, и прокариотические клетки, такие как *Escherichia coli*.

В вариантах осуществления настоящего изобретения также представлены специфические полипептиды Als3 или Hyg1 или полипептиды Als3/Hyg1, которые могут выступать в качестве антигенов для генерации иммунного ответа на *Candida*, грамотрицательные бактерии, включающие бактерии рода *Acinetobacter*, например *Acinetobacter baumannii*, а также стафилококковая бактерия.

В некоторых аспектах настоящего изобретения полипептиды в соответствии с изобретением включают по существу одну и ту же аминокислотную последовательность, представленную в любой из аминокислотных последовательностей, описанных здесь. Например, аминокислотная последовательность может иметь по меньшей мере 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентичность последовательности относительно любой из SEQ ID NO: 1-33. В других аспектах такие полипептиды являются иммуногенными и способны вызывать продуцирование анти-Als3 антитела, анти-Hyg1 антитела и Als3/Hyg1 антитела или иммуногенный ответ у субъекта.

Как описано здесь, полипептиды в соответствии с изобретением могут охватывать по существу сходные аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере примерно 65% идентичность по отношению к эталонной аминокислотной последовательности, и сохранять сравнимую функциональную и биологическую активность, характерную для эталонной аминокислотной последовательности. В

одном аспекте, полипептиды, имеющие по существу одну и ту же аминокислотную последовательность, будут иметь по меньшей мере 50 или 60% идентичность, по меньшей мере 65% идентичность, по меньшей мере 70% идентичность, по меньшей мере 75% идентичность, по меньшей мере 80% идентичность, по меньшей мере 85% идентичность, по меньшей мере 90% идентичность, по меньшей мере 95% идентичность, по меньшей мере 98% идентичность или по меньшей мере 99% идентичность. Следует признать, однако, что полипептиды, или кодирующие нуклеиновые кислоты, содержащие более низкие, чем описанные, уровни идентичности последовательности, возникающие как сплайс-варианты, или которые модифицированы консервативными аминокислотными замещениями или путем замещения вырожденных кодонов, также входят в объем настоящего изобретения.

Оценка

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения. Они никоим образом не рассчитаны на ограничение изобретения.

Способы и материалы для оценки лечения кандидоза.

Штаммы *Candida* и условия роста.

C. albicans 15663, *C. glabrata* 31028, *C. parapsilosis* 22019 и *C. tropicalis* 4243 являются клиническими изолятами кровяного русла, получены из медицинского центра Харбор UCLA. *C. krusei* 91-1159 был любезно предоставлен Michael Rinaldi, Сан-Антонио, штат Техас. Штаммы *C. albicans* CAAH-31 и THE31 - это штаммы, которые описаны в литературе. Все протестированные штаммы были выращены по стандартной методике в YPD (2% бакто-пептон, 1% дрожжевой экстракт, 2% декстроза). Плотность клеток определяли путем подсчета в гемоцитометре.

Рекомбинантные полипептиды и кроличьи поликлональные антитела.

Рекомбинантные полипептиды генерируются в соответствии со стандартными методами. Для генерации антител пептиды могут быть очищены и конъюгированы с гемоцианином лимфы улитки (KLH) перед выращиванием кроличьей антисыворотки отдельно с использованием стандартного протокола иммунизации. При исследованиях пассивной иммунизации весь IgG из смешанной сыворотки подвергается аффинной очистке с помощью Pierce белок А плюс агароза (Thermo Scientific, Рокфорд, Иллинойс) перед введением.

Протокол иммунизации и исследования на животных.

Все активные вакцинации проводятся в соответствии со стандартными методиками. Вкратце, молодых (10-12 недель) Balb/C мышей вакцинируют подкожно 30 мкг полипептида, смешанного с квасцами (2% алгидрогель; Vteptntag Biosector, Фредериксзунд, Дания) в качестве адьюванта в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) в день 0, повторно такой же дозой в день 21, а затем инфицировали через хвостовую вену в день 35. Контрольные мыши были вакцинированы только квасцами.

Чтобы проверить эффективность вакцины на мышах с ослабленным иммунитетом, мышей вакцинируют, как описано выше, перед индуцированием нейтропении путем внутрибрюшинной инъекции 200 мг/кг циклофосфамида в день -2 с последующей еще одной дозой 100 мг/кг в день +7 относительно инфекции. Этот режим заканчивается приблизительно через 10 дней лейкопенией с уменьшением числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в соответствии со стандартными методами. Как для иммунокомпетентных мышей, так и для мышей с нейтропенической инфекцией различия в выживаемости между вакцинированными и адьюvant-вакцинированными мышами сравнивают с помощью логрангового критерия.

Для пассивной иммунизации иммунный IgG вводят внутрибрюшинно ранее не получавшим лечение мышам за 2 ч до инфицирования внутривенно, используя *C. albicans*. Контрольным мышам дают согласующийся с изотипом IgG (Innovative Research, США). Дозы IgG повторяют через 3 дня после инфекции, и выживаемость мышей контролировали дважды в день.

Количественное культивирование почек от вакцинированных или контрольных мышей, подлежащих инфицированию различными видами *Candida*, выполняется в соответствии со стандартными методами. Вкратце, мышей инфицировали через хвостовую вену. Почки собирают на 3-й день после инфекции, гомогенизируют, серийно разводят в 0,85% солевом растворе, и количественно культивируют наYPD, который содержит 50 мкг/мл хлорамфеникола. Колонии подсчитывают после инкубации планшетов при 37°C в течение от 24 до 48 ч, и результаты выражают в виде log KOE на грамм инфицированного органа.

При эксперименте на грибковое бремя почки удаляют в асептических условиях у двух мышей в группе для гистопатологического исследования. Почки погружают в цинкоформалиновый фиксатор, где они находятся до начала выполнения экспертизы. Фиксированные органы обезвоживают в растворах набора спиртов повышающейся концентрации, заливают парафином и разрезают на срезы толщиной 6 мкм. Полученные срезы окрашивают метенамин-серебром по Гомори и исследуют с помощью световой микроскопии (Davis et al. (2000), Infect Immun 68: 5953-5959).

Ферментсвязанное иммunoсорбентное исследование (ELISA).

Для проверки способности полипептида индуцировать иммунный ответ титры антител образцов сыворотки собирают от вакцинированных и контрольных мышей, определяют с помощью ELISA на 96-лучочных планшетах, как описано ранее (Ibrahim et al. (2005), Infect Immun 73: 999-1005). Лунки покры-

вают пептидом при расчете 100 мкл на лунку (например, один или несколько пептидов 2-11) при 5 мкг/мл в PBS. Мышьи сыворотки инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим блокирующим этапом с использованием трис-солевого буфера (TBS; 0.01 M Tris HCl [рН 7.4], 0.15 M NaCl), содержащим 3% бычий сывороточный альбумин. Затем лунки промывают три раза с помощью TBS, содержащим 0,05% Tween 20, а затем еще трижды раствором TBS. Козье антимышьюе вторичное антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена (Sigma) добавляют при конечном разведении 1:5000 и планшет инкубируют дополнительно в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки затем промывают с помощью TBS и инкубируют с субстратом, содержащим 0,1 M цитратного буфера (рН 5,0), 50 мг о-фенилендиамина (Sigma) и 10 мкл 30% H₂O₂. Цвет проявляется в течение 30 мин, после чего реакцию завершают добавлением 10% H₂SO₄, и оптическую плотность (OD) при 490 нм определяют по счетчику титрационного микропланшета. Отрицательные контрольные лунки получали только разбавитель, и фоновое поглощение вычитается из тестовых лунок для получения окончательных показателей OD. Титр ELISA принимается за обратную величину последнего разведения сыворотки, который дал положительное показание OD (т.е. больше, чем среднее OD отрицательных контрольных образцов плюс 2 стандартных отклонения).

Анализ блокировки F(ab')₂.

Для изучения механизма защиты, опосредованной антителами анти-полипептидов (например, описанных здесь) в фагоцит-опосредованном уничтожении *C. albicans*, используются клетки HL-60, которые были дифференцированы в нейтрофилоподобный фенотип (Luo et al., (2010) J Infect Dis 201: 1718-1728). Анализ уничтожения проводится в присутствии антипептидного IgG или F(ab')₂ фрагментов, как описано ранее (Luo (2010) J Infect Dis 201: 1718-1728). Вкратце, клетки HL-60 индуцируются 2,5 мкм ретиноевой кислоты и 1,3% DMSO в течение трех дней при 37°C при 5% CO₂. Иммунные анти-Als3 или анти-Hyr1 или анти-Als3/Hyr1 полипептидные сыворотки, при желании, объединяют и общий IgG выделяют с помощью белок A агарозы (Thermo Scientific). Сыворотка, собранная от тех же кроликов перед иммунизацией полипептидами, используется в качестве контрольной сыворотки. F(ab')₂ фрагменты от иммунного или контрольного IgG очищаются с помощью комплекта препараторов Pierce F(ab')₂ в соответствии с инструкцией изготовителя. Для указания, что >95% Fc фрагмента переваривается, используют анализ SDS-PAGE. Далее, *C. Albicans* клетки, избыточно экспрессирующие или подавляющие Als3, инкубируют с 50 мкг/мл вакцинированных или контрольных F(ab')₂ фрагментов на льду в течение 45 мин. *C. Albicans*, культивированные совместно с F(ab')₂ фрагментами, инкубируют с HL-60-полученными нейтрофилами в течение 1 ч при 37°C при 5% CO₂ перед разрушением ультразвуком и количественным культивированием на YPD планшетах. Уничтожение в процентах рассчитывается путем деления числа КОЕ после скультивирования с HL-60-полученными нейтрофилами на число КОЕ от *C. albicans*, инкубированных со средами без нейтрофилоподобных клеток.

Статистический анализ.

Для определения различий времени выживаемости мышей используется непараметрический логранговый критерий. Анализ уничтожения нейтрофилов, титры антител и грибковое бремя в тканях сравнивают с помощью теста Манна-Уитни U для непарных сравнений. Корреляции вычисляются с помощью критерия суммы рангов Спирмена. Значения P<0,05 считаются существенными.

Ожидаемые результаты.

Пептиды, которые существенно повысили выживаемость и снизили грибковое бремя у иммунокомпетентных мышей, которые были заражены внутривенно *C. albicans*, считаются полезными в данном изобретении. Аналогично, полипептиды, которые статистически защищают мышей с ослабленным иммунитетом от кандидоза, полезны в данном изобретении. Мыши, защищенные от грибковой инфекции после получения очищенного IgG, нацеленного на полипептид, описанный в данном документе, в определенной дозировке, не только считаются показателем полезности стратегий пассивной иммунизации для лечения кандидоза, но и полезности полипептидного антигена, используемого для возбуждения иммунного ответа. Полипептидные вакцины, которые существенно снижают грибковое бремя в ткани у BALB/c мышей, зараженных несколькими видами *Candida*, не являющимися *albicans*, также считаются полезными в данном изобретении.

Способы и материалы для оценки лечения инфекции, вызванной *Acinetobacter*.

Рекомбинантные полипептиды, описанные здесь, получают в соответствии со стандартными методами, например, с помощью системы экспрессии *E. coli*. Рекомбинантный полипептид затем используется для активной вакцинации мышей. Мыши, например, иммунизируют только гидроксидом алюминия или рекомбинантным полипептидом, смешанным с гидроксидом алюминия (n=9) в день 0 и повторно в день 21. Вакцинированных мышей далее инфицируют бактериями *A. baumannii* в день 35. Полипептидные вакцины, обеспечивающие статистически значимую выживаемость по сравнению с контрольными мышами, считаются полезными в данном изобретении. Кроме того, проверяется измерение бактериального груза в ткани мышей, вакцинированных и инфицированных аналогично. Бактериальный груз, измеряемый по числу колониебобразующих единиц на грамм ткани, показывающий, что пробы ткани, выделенные из почек, легких и селезенки, имеют более низкий бактериальный груз по сравнению с контрольными образцами тканей, также принимается в качестве показателя полезных полипептидных вакцин.

В другом демонстрационном примере полная пассивная иммунизация против инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*, также может быть проанализирована у диабетических мышей. Очищенный IgG от восьми различных поликлональных антител вводится диабетическим мышам за 2 часа до инфицирования. Коммерчески доступный неродственный кроличий IgG вводится контрольным мышам с диабетом. Затем мышей инфицировали смертельной дозой *Acinetobacter baumannii* путем инъекции в хвостовую вену. Мыши, идентифицированные с более значительным сроком выживаемости после получения разовой дозы соответствующего IgG, чем у мышей, получивших контрольный IgG (например, - 80% выживаемости при анти-полипептидном IgG против 0% в контрольной группе, $p<0,0001$ по логранговому критерию), считаются доказательством эффективности полипептидного антигена.

Способы и материалы для оценки лечения стафилококковой инфекции.

Вкратце, для определения, защищает ли полипептид, описанный здесь, от *S. aureus*, женские особи BALB/c мышей вакцинируют полным адьювантом Фрейнда в соответствии со стандартными методами по схеме в день 0, после чего вводится бустер-доза в неполном адьюванте Фрейнда через 3 недели. Через две недели после вакцинации мышей инфицируют через хвостовую вену летальной дозой *S. aureus* штамма 67-0, который устойчив к метициллину и, как известно, вирулентный на животных моделях. Полипептиды, опосредующие улучшенную долгосрочную выживаемость у этих инфицированных мышей, считаются полезными в данном изобретении.

Полипептиды также можно тестировать на следующей мышиной модели инфекции кожи или мягких тканей. Полипептидная вакцинация оценивается в диапазоне доз по схеме алгидрогелевого адьюванта. Дозы по 3, 10, 30, 100 или 300 мкг (IM) изучаются параллельно. После первичной вакцинации (день 0) выполняется идентичная повторная вакцинация в день исследования 21. Мыши инфицируются *S. aureus* через 14 дней после бустер-дозы (день исследования 35). Для этих исследований модифицируется модель с подкожным абсцессом/абсцессом мягких тканей согласно описанному в Ding et al. (J. Bacteriol. 2008 190:7123-9) и/или Voyich et al. (J. Infect. Dis. 2006 194:1761-1770). В день исследования 35 мышей анестезировали, обрили бока и стерилизовали, ввели 2×10^7 КОЕ инокулум (без шариков или матрицы) в подкожный отдел путем инъекции (100 мкл). В каждом исследовании использовали минимум 20 мышей в контрольной группе или в группе в режиме вакцинации. Площадь/объем абсцесса затем замеряли на каждой боку мыши в течение периода исследования вплоть до 14 дней после заражения. Для этого мышей анестезировали и длина (l) и ширина (w) места повреждения оценивали с целью количественного определения площади абсцесса или дермального некроза (cm^2). Объем абсцесса (cm^3) рассчитывается по формуле для сферического эллипсоида: $[V=(\pi/6) \times l \times w^2]$. Для количественного анализа культуры в заранее выбранные периоды после инфицирования мышей гуманно умерщвляют и обрабатывают для количественного культивирования абсцессов. Каждый бок асептически рассекают, абсцесс удаляют и препарируют для культивирования. Абсцессы отдельно гомогенизируют и последовательно разводят в стерильном растворе PBS для количественного культивирования на планшетах с агаром овечьей крови. Культуры инкубируют (37°C) в течение 24 ч и полученные колонии нумеруют. Для статистического анализа различия в экспериментальных результатах сравниваются на основании оценок мощности, указывающих, что 16-20 мышей в группе дают >85% мощности с детектированием 1 log различия в КОЕ на грамм ткани, или 2 мм площади абсцесса ($\alpha = 0,05$; тест Манна-Уитни U). Р значения определяются в соответствии со стандартными методами.

Ожидаемые результаты.

Полипептидные вакцины, которые значительно снижают площадь, объем абсцесса или КОЕ плотности у мышиной модели по результатам анализа MRSA кожи или мягких тканей, считаются полезными в данном изобретении. Такие результаты считаются показателем того, что тестируемая полипептидная вакцина полезна в качестве средства предотвращения или уменьшения MRSA инфекции кожи или абсцессов или того и другого у млекопитающих.

Дополнительная оценка с использованием человеческих PMBC [мононуклеарные клетки периферической крови].

Полезные полипептидные антигены, описанные здесь, также определяют с помощью стандартных человеческих клеток PMBC. Клетки PMBC получают от лиц, вакцинированных с помощью Als3 или Hyl1 в различные моменты времени после вакцинации. Собранные PMBC хранят при -80°C и оттаивают перед использованием.

Для анализа используют планшеты ELISpot, покрытые антителами к специфическим человеческим цитокинам или хемокинам, например IFN- γ , IL-17A, IL-4 или GRO. Образцы PBMC затем активируют в культуре в течение 48 ч и распределяют в 96-луночные планшеты ELISpot по ~200000 клеток на лунку. Специфические полипептиды и/или комбинации полипептидов помещают в лунки в трех экземплярах и инкубируют в течение 48-96 ч, а затем супернатанты из каждой лунки удаляют для анализа. ELISpot планшеты разработаны для выявления формирующих пятна единиц на лунку, отражающих число клеток в лунке, которые продуцируют представляющее интерес соединение. Пептиды или комбинация пептидов, показывающие увеличение продуцирования цитокинов или хемокинов по отношению к нестимулированным PMBC, считаются полезными в данном изобретении.

Другие варианты осуществления.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в вышеприведенном описании, включены в данный документ по ссылке. Различные модификации и вариации описанных способов по настоящему изобретению будут очевидны специалистам в данной области без отступления от объема и сущности настоящего изобретения. Несмотря на то что изобретение описано в отношении конкретных вариантов осуществления, следует понимать, что заявленное изобретение не должно быть ненадлежащим образом ограничено такими конкретными вариантами осуществления. Несомненно, предполагается, что различные модификации описанных средств осуществления изобретения, которые очевидны специалистам в данной области техники, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Другие варианты осуществления приведены в патентной формуле.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ЛОС-АНДЖЕЛЕС БИОМЕДИКАЛ РЕСЕРЧ ИНСТИТУТ ЭТ ХАРБОР-УКЛА МЕДИКАЛ ЦЕН-
ТЕР
НОВАДИГМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.

<120> КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ

<130> 50665-019WO2

<140> PCT/US2014/028521

<141> 2014-03-14

<150> 61/789,091

<151> 2013-03-15

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1119

<212> PRT

<213> Candida albicans

<400> 1

Met Leu Gln Gln Tyr Thr Leu Leu Leu Ile Tyr Leu Ser Val Ala Thr
1 5 10 15

Ala Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp
20 25 30

Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp
35 40 45

Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly
50 55 60

Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser
65 70 75 80

Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys
85 90 95

030005

Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys
100 105 110

Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val
115 120 125

Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp
130 135 140

Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe
145 150 155 160

Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser
165 170 175

Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser
180 185 190

Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly
195 200 205

Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln
210 215 220

Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp
225 230 235 240

Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys
245 250 255

Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr
260 265 270

Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr
275 280 285

Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln
290 295 300

Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala
305 310 315 320

Gly Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp
325 330 335

Ser Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys
340 345 350

030005

Thr Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Thr Ile Thr
355 360 365

Thr Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro
370 375 380

Ile Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr
385 390 395 400

Thr Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr
405 410 415

His Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro
420 425 430

Ser Pro Asn Pro Thr Val Thr Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Phe
435 440 445

Ala Thr Thr Thr Ile Thr Gly Pro Pro Gly Asn Thr Asp Thr Val
450 455 460

Leu Ile Arg Glu Pro Pro Asn His Thr Val Thr Thr Glu Tyr Trp
465 470 475 480

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

Thr Asp Ser Val Ile Ile Lys Glu Pro Pro Asn Pro Thr Val Thr Thr
500 505 510

Thr Glu Tyr Trp Ser Glu Ser Tyr Thr Thr Thr Ser Thr Phe Thr Ala
515 520 525

Pro Pro Gly Gly Thr Asp Ser Val Ile Ile Lys Glu Pro Pro Asn His
530 535 540

Thr Val Thr Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Tyr Thr Thr Thr Thr
545 550 555 560

Thr Val Thr Ala Pro Pro Gly Gly Thr Asp Thr Val Leu Val Arg Glu
565 570 575

Pro Pro Asn His Thr Val Thr Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Tyr
580 585 590

Thr Thr Thr Thr Val Ile Ala Pro Pro Gly Gly Thr Asp Ser Val

030005

595 600 605

Ile Ile Arg Glu Pro Pro Asn Pro Thr Val Thr Thr Glu Tyr Trp
610 615 620

Ser Gln Ser Tyr Ala Thr Thr Thr Ile Thr Ala Pro Pro Gly Glu
625 630 635 640

Thr Asp Thr Val Leu Ile Arg Glu Pro Pro Asn His Thr Val Thr Thr
645 650 655

Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Tyr Ala Thr Thr Thr Thr Ile Thr Ala
660 665 670

Pro Pro Gly Glu Thr Asp Thr Val Leu Ile Arg Glu Pro Pro Asn His
675 680 685

Thr Val Thr Thr Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Phe Ala Thr Thr Thr
690 695 700

Thr Val Thr Ala Pro Pro Gly Gly Thr Asp Thr Val Ile Ile Arg Glu
705 710 715 720

Pro Pro Asn His Thr Val Thr Thr Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Tyr
725 730 735

Ala Thr Thr Thr Ile Thr Ala Pro Pro Gly Glu Thr Asp Thr Val
740 745 750

Leu Ile Arg Glu Pro Pro Asn His Thr Val Thr Thr Glu Tyr Trp
755 760 765

Ser Gln Ser Tyr Ala Thr Thr Thr Ile Ile Ala Pro Pro Gly Glu
770 775 780

Thr Asp Thr Val Leu Ile Arg Glu Pro Pro Asn Pro Thr Val Thr Thr
785 790 795 800

Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Tyr Thr Ala Thr Thr Val Thr Ala
805 810 815

Pro Pro Gly Gly Thr Asp Thr Val Ile Ile Tyr Asp Thr Met Ser Ser
820 825 830

Ser Glu Ile Ser Ser Phe Ser Arg Pro His Tyr Thr Asn His Thr Thr
835 840 845

030005

Leu Trp Ser Thr Thr Trp Val Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Glu Thr
850 855 860

Ser Cys Glu Gly Asp Lys Gly Cys Ser Trp Val Ser Val Ser Thr Arg
865 870 875 880

Ile Val Thr Ile Pro Asn Asn Ile Glu Thr Pro Met Val Thr Asn Thr
885 890 895

Val Asp Ser Thr Thr Glu Ser Thr Ser Gln Ser Pro Ser Gly Ile
900 905 910

Phe Ser Glu Ser Gly Val Ser Val Glu Thr Glu Ser Ser Thr Val Thr
915 920 925

Thr Ala Gln Thr Asn Pro Ser Val Pro Thr Thr Glu Ser Glu Val Val
930 935 940

Phe Thr Thr Lys Gly Asn Asn Glu Asn Gly Pro Tyr Glu Ser Pro Ser
945 950 955 960

Thr Asn Val Lys Ser Ser Met Asp Glu Asn Ser Glu Phe Thr Thr Ser
965 970 975

Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Asp Ile Glu Asn Glu Thr Ile Ala Thr
980 985 990

Thr Gly Ser Val Glu Ala Ser Ser Pro Ile Ile Ser Ser Ser Ala Asp
995 1000 1005

Glu Thr Thr Thr Val Thr Thr Thr Ala Glu Ser Thr Ser Val Ile
1010 1015 1020

Glu Gln Pro Thr Asn Asn Asn Gly Gly Gly Lys Ala Pro Ser Ala
1025 1030 1035

Thr Ser Ser Pro Ser Thr Thr Thr Ala Asn Asn Asp Ser Val
1040 1045 1050

Ile Thr Gly Thr Thr Ser Thr Asn Gln Ser Gln Ser Gln Ser Gln
1055 1060 1065

Tyr Asn Ser Asp Thr Gln Gln Thr Thr Leu Ser Gln Gln Met Thr
1070 1075 1080

Ser Ser Leu Val Ser Leu His Met Leu Thr Thr Phe Asp Gly Ser
1085 1090 1095

Gly Ser Val Ile Gln His Ser Thr Trp Leu Cys Gly Leu Ile Thr
 1100 1105 1110

Leu Leu Ser Leu Phe Ile
 1115

<210> 2
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> Candida albicans

<400> 2

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
 1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
 20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
 35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
 50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
 65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
 85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
 100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
 115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
 130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
 145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
 165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
 180 185 190

030005

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly
305

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 3

Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser Thr Thr Ala
1 5 10 15

Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr Lys Thr Ile
20 25 30

Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val
35 40 45

Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr
50 55 60

Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr His Thr Asn Pro
85 90 95

030005

Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro
100 105

<210> 4
<211> 937
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 4

Met Lys Val Val Ser Asn Phe Ile Phe Thr Ile Leu Leu Thr Leu Asn
1 5 10 15

Leu Ser Ala Ala Leu Glu Val Val Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly
20 25 30

Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp
35 40 45

Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val
50 55 60

Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu
65 70 75 80

Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn
85 90 95

Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe
100 105 110

Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp
115 120 125

Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp
130 135 140

Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly
145 150 155 160

Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln
165 170 175

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

Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn
195 200 205

030005

Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser
210 215 220

Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr
225 230 235 240

Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly
260 265 270

Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly
275 280 285

Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu
290 295 300

Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro
305 310 315 320

Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser
325 330 335

Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser
340 345 350

Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser
355 360 365

Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser
370 375 380

Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala
385 390 395 400

Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser
405 410 415

Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser
420 425 430

Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser
435 440 445

Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser
450 455 460

030005

Ser Ser Asn Ala Leu Ser Ser Thr Glu Gln Ser Ile Thr Ser Ser Pro
465 470 475 480

Gly Gln Ser Thr Ile Tyr Val Asn Ser Thr Val Thr Ser Thr Ile Thr
485 490 495

Ser Cys Asp Glu Asn Lys Cys Thr Glu Asp Val Val Thr Ile Phe Thr
500 505 510

Thr Val Pro Cys Ser Thr Asp Cys Val Pro Thr Thr Gly Asp Ile Pro
515 520 525

Met Ser Thr Ser Tyr Thr Gln Arg Thr Val Thr Ser Thr Ile Thr Asn
530 535 540

Cys Asp Glu Val Ser Cys Ser Gln Asp Val Val Thr Tyr Thr Thr Asn
545 550 555 560

Val Pro His Thr Thr Val Asp Ala Thr Thr Thr Thr Ser Thr
565 570 575

Gly Gly Asp Asn Ser Thr Gly Gly Asn Glu Ser Gly Ser Asn His Gly
580 585 590

Pro Gly Asn Gly Ser Thr Glu Gly Ser Gly Asn Gly Ser Gly Ala Gly
595 600 605

Ser Asn Glu Gly Ser Gln Ser Gly Pro Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly
610 615 620

Ser Glu Gly Gly Ser Asn Asn Gly Ser Gly Ser Asp Ser Gly Ser Asn
625 630 635 640

Asn Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Ser Thr
645 650 655

Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asn Glu Gly Ser Gln Ser Gly
660 665 670

Ser Gly Ser Gln Pro Gly Pro Asn Glu Gly Ser Glu Gly Gly Ser Gly
675 680 685

Ser Asn Glu Gly Ser Asn His Gly Ser Asn Glu Gly Ser Gly Ser Gly
690 695 700

Ser Gly Ser Gly Ser Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Ser Gly

030005

705	710	715	720
Ser Gly Ser Gly Ser Gln Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Asn Ser Gly			
725		730	735
Ser Asn Glu Gly Ser Asn Pro Gly Ala Gly Asn Gly Ser Asn Glu Gly			
740		745	750
Ser Gly Gln Gly Ser Gly Asn Gly Ser Glu Ala Gly Ser Gly Gln Gly			
755		760	765
Ser Gly Pro Asn Asn Gly Ser Gly Ser Gly His Asn Asp Gly Ser Gly			
770		775	780
Ser Gly Ser Asn Gln Gly Ser Asn Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly			
785		790	795
Ser Glu Ser Gly Ser Lys Ala Gly Ser His Ser Gly Ser Asn Glu Gly			
805		810	815
Ala Lys Thr Asp Ser Ile Glu Gly Phe His Thr Glu Ser Lys Pro Gly			
820		825	830
Phe Asn Thr Gly Ala His Thr Asp Ala Thr Val Thr Gly Asn Ser Val			
835		840	845
Ala Asn Pro Val Thr Thr Ser Thr Glu Ser Asp Thr Thr Ile Ser Val			
850		855	860
Thr Val Ser Ile Thr Ser Tyr Met Thr Gly Phe Asp Gly Lys Pro Lys			
865		870	875
Pro Phe Thr Thr Val Asp Val Ile Pro Val Pro His Ser Met Pro Ser			
885		890	895
Asn Thr Thr Asp Ser Ser Ser Val Pro Thr Ile Asp Thr Asn Glu			
900		905	910
Asn Gly Ser Ser Ile Val Thr Gly Gly Lys Ser Ile Leu Phe Gly Leu			
915		920	925
Ile Val Ser Met Val Val Leu Phe Met			
930		935	

<210> 5
<211> 129
<212> PRT
<213> Candida albicans

030005

<400> 5

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr
50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys
65 70 75 80

Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr
85 90 95

Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr
100 105 110

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr

<210> 6
<211> 197
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 6

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
20 25 30

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
35 40 45

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
50 55 60

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val

030005

65

70

75

80

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
85 90 95

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
100 105 110

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
115 120 125

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
130 135 140

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
145 150 155 160

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
165 170 175

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
180 185 190

Ser Ser Ile Glu Thr
195

<210> 7
<211> 150
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 7

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
1 5 10 15

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
20 25 30

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn
35 40 45

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
50 55 60

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala
65 70 75 80

Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe

030005

85

90

95

Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly
100 105 110

Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr
115 120 125

Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr
130 135 140

Thr Ser Ser Ile Glu Thr
145 150

<210> 8
<211> 445
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 8

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr
50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys
65 70 75 80

Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr
85 90 95

Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr
100 105 110

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr
130 135 140

Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe

030005

145	150	155	160
Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu			
165	170	175	
Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr			
180	185	190	
His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala			
195	200	205	
Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn			
210	215	220	
Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg			
225	230	235	240
Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala			
245	250	255	
Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe			
260	265	270	
Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly			
275	280	285	
Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr			
290	295	300	
Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr			
305	310	315	320
Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser			
325	330	335	
Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser			
340	345	350	
Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr			
355	360	365	
Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu			
370	375	380	
Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser			
385	390	395	400

030005

Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser
420 425 430

Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
435 440 445

<210> 9
<211> 269
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 9

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
1 5 10 15

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
20 25 30

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn
35 40 45

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
50 55 60

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala
65 70 75 80

Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe
85 90 95

Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly
100 105 110

Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr
115 120 125

Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr
130 135 140

Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser
145 150 155 160

Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser
165 170 175

030005

Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr
180 185 190

Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu
195 200 205

Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser
210 215 220

Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met
225 230 235 240

Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser
245 250 255

Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
260 265

<210> 10
<211> 119
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 10

Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser Ser Val Val Ser Glu Ser
1 5 10 15

Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser Ser Leu Ser Ser Lys Ser
20 25 30

Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr Asn Ile Glu Ser Ser Ser
35 40 45

Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu Ser Ser Thr Asp Ala Gly
50 55 60

Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Thr Ser
65 70 75 80

Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met Ser Ala Ser Ser Thr Thr
85 90 95

Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser Gly Ile Val Ser Gln Ser
100 105 110

Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
115

<210> 11
<211> 741
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> misc_feature
<222> (415)..(416)
<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 11

Lys	Thr	Ile	Thr	Gly	Val	Phe	Asn	Ser	Phe	Asn	Ser	Leu	Thr	Trp	Ser
1				5				10					15		

Asn	Ala	Ala	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Lys	Gly	Pro	Gly	Thr	Pro	Thr	Trp	Asn
					20			25				30			

Ala	Val	Leu	Gly	Trp	Ser	Leu	Asp	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Asp
					35			40				45			

Thr	Phe	Thr	Leu	Asn	Met	Pro	Cys	Val	Phe	Lys	Phe	Thr	Thr	Ser	Gln
					50			55			60				

Thr	Ser	Val	Asp	Leu	Thr	Ala	His	Gly	Val	Lys	Tyr	Ala	Thr	Cys	Gln
					65			70		75		80			

Phe	Gln	Ala	Gly	Glu	Glu	Phe	Met	Thr	Phe	Ser	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr
					85			90				95			

Val	Ser	Asn	Thr	Leu	Thr	Pro	Ser	Ile	Lys	Ala	Leu	Gly	Thr	Val	Thr
						100		105				110			

Leu	Pro	Leu	Ala	Phe	Asn	Val	Gly	Gly	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Asp	Leu
						115		120				125			

Glu	Asp	Ser	Lys	Cys	Phe	Thr	Ala	Gly	Thr	Asn	Thr	Val	Thr	Phe	Asn
						130			135			140			

Asp	Gly	Gly	Lys	Lys	Ile	Ser	Ile	Asn	Val	Asp	Phe	Glu	Arg	Ser	Asn
						145			150		155		160		

Val	Asp	Pro	Lys	Gly	Tyr	Leu	Thr	Asp	Ser	Arg	Val	Ile	Pro	Ser	Leu
						165			170			175			

Asn	Lys	Val	Ser	Thr	Leu	Phe	Val	Ala	Pro	Gln	Cys	Ala	Asn	Gly	Tyr
						180			185			190			

030005

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser
305 310 315 320

Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr
325 330 335

Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Thr Ile Thr Thr
340 345 350

Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile
355 360 365

Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr
370 375 380

Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His
385 390 395 400

Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro Thr
405 410 415

Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val Lys
420 425 430

Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys Ser

030005

435	440	445
Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile Lys 450	455	460
Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr Leu 465	470	475
480	485	490
Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys Ser 495	500	505
Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr Asn 510	515	520
Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr Ala 525	530	535
Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala Tyr 540	545	550
Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln 560	555	560
Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val 575	565	570
Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp 590	580	585
Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His 605	595	600
Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val 620	610	615
Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys 640	625	630
Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe 655	645	650
Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu 670	660	665
Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg 685	675	680

030005

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
690 695 700

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
705 710 715 720

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
725 730 735

Ser Ser Ile Glu Thr
740

<210> 12

<211> 741

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 12

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn

030005

145	150	155	160
Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu			
165	170	175	
Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr			
180	185	190	
Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile			
195	200	205	
Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp			
210	215	220	
Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser			
225	230	235	240
Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg			
245	250	255	
Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr			
260	265	270	
Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg			
275	280	285	
Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly			
290	295	300	
Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser			
305	310	315	320
Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr			
325	330	335	
Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Ile Thr Thr			
340	345	350	
Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile			
355	360	365	
Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr			
370	375	380	
Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His			
385	390	395	400

030005

Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro Thr
405 410 415

Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val Lys
420 425 430

Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys Ser
435 440 445

Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile Lys
450 455 460

Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr Leu
465 470 475 480

Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys Ser
485 490 495

Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr Asn
500 505 510

Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr Ala
515 520 525

Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala Tyr
530 535 540

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
565 570 575

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
580 585 590

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
595 600 605

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
610 615 620

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
625 630 635 640

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
645 650 655

030005

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
660 665 670

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
675 680 685

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
690 695 700

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
705 710 715 720

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
725 730 735

Ser Ser Ile Glu Thr
740

<210> 13

<211> 633

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> misc_feature

<222> (307)..(308)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 13

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr

030005

85

90

95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His
305 310 315 320

Gly Asp Val Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr
325 330 335

030005

Thr Leu Cys Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser
340 345 350

Leu Phe Ile Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala
355 360 365

Leu Ser Thr Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu
370 375 380

Asn Ser Lys Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400

Ser Phe Thr Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val
405 410 415

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu
420 425 430

Ile Val Ala Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly
435 440 445

Thr Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His
450 455 460

Gln Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr
465 470 475 480

Ala Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val
485 490 495

Glu Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile
500 505 510

Val His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly
515 520 525

Asn Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp
530 535 540

His Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg
545 550 555 560

Ala Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser
565 570 575

Lys Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr
580 585 590

Tyr Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile
 595 600 605

Pro Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn
 610 615 620

Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr
 625 630

<210> 14

<211> 633

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 14

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
 1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
 20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
 35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
 50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
 65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
 85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
 100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
 115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
 130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
 145 150 155 160

030005

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His
305 310 315 320

Gly Asp Val Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr
325 330 335

Thr Leu Cys Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser
340 345 350

Leu Phe Ile Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala
355 360 365

Leu Ser Thr Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu
370 375 380

Asn Ser Lys Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400

Ser Phe Thr Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val
405 410 415

030005

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu
420 425 430

Ile Val Ala Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly
435 440 445

Thr Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His
450 455 460

Gln Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr
465 470 475 480

Ala Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val
485 490 495

Glu Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile
500 505 510

Val His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly
515 520 525

Asn Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp
530 535 540

His Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg
545 550 555 560

Ala Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser
565 570 575

Lys Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr
580 585 590

Tyr Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile
595 600 605

Pro Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn
610 615 620

Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr
625 630

<210> 15
<211> 504
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

030005

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> misc_feature

<222> (307)..(308)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 15

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

030005

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr
305 310 315 320

Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln
325 330 335

Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala
340 345 350

Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu
355 360 365

Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val
370 375 380

His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn
385 390 395 400

Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His
405 410 415

Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala
420 425 430

Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys
435 440 445

Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr
450 455 460

Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro
465 470 475 480

Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr
485 490 495

Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr
500

<210> 16
<211> 504
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
<400> 16

Lys	Thr	Ile	Thr	Gly	Val	Phe	Asn	Ser	Phe	Asn	Ser	Leu	Thr	Trp	Ser
1				5					10					15	

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
 100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
 115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp	Gly	Gly	Lys	Lys	Ile	Ser	Ile	Asn	Val	Asp	Phe	Glu	Arg	Ser	Asn
145					150					155					160

030005

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr
305 310 315 320

Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln
325 330 335

Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala
340 345 350

Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu
355 360 365

Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val
370 375 380

His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn
385 390 395 400

Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His
405 410 415

Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala
 420 425 430

Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys
 435 440 445

Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr
 450 455 460

Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro
 465 470 475 480

Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr
 485 490 495

Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr
 500

<210> 17

<211> 741

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> misc_feature

<222> (326)..(327)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 17

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
 1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
 20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
 35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr
 50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys
 65 70 75 80

Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr

030005

85

90

95

Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr
100 105 110

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr
130 135 140

Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe
145 150 155 160

Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu
165 170 175

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
180 185 190

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
195 200 205

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn
210 215 220

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
225 230 235 240

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala
245 250 255

Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe
260 265 270

Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly
275 280 285

Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr
290 295 300

Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe
325 330 335

030005

Asn Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro
340 345 350

Gly Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr
355 360 365

Ser Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe
370 375 380

Lys Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val
385 390 395 400

Lys Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe
405 410 415

Ser Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys
420 425 430

Ala Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr
435 440 445

Gly Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr
450 455 460

Asn Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val
465 470 475 480

Asp Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser
485 490 495

Arg Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro
500 505 510

Gln Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr
515 520 525

Tyr Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr
530 535 540

Lys Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser
545 550 555 560

Tyr Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn
565 570 575

Val Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr
580 585 590

030005

Asp Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala
595 600 605

Gly Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr
610 615 620

Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr
625 630 635 640

Arg Thr Val Thr Asp Ser Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp
645 650 655

Pro Asn Arg Asp Lys Thr Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro
660 665 670

Thr Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser
675 680 685

Thr Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile
690 695 700

Pro Tyr His Thr Thr Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile
705 710 715 720

Thr Ser Thr Thr His Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val
725 730 735

Ile Val Gln Val Pro
740

<210> 18

<211> 741

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 18

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr

030005

50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys
65 70 75 80

Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr
85 90 95

Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr
100 105 110

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr
130 135 140

Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe
145 150 155 160

Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu
165 170 175

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
180 185 190

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
195 200 205

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn
210 215 220

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
225 230 235 240

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala
245 250 255

Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe
260 265 270

Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly
275 280 285

Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr
290 295 300

030005

Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Asp Leu Asn Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe
325 330 335

Asn Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro
340 345 350

Gly Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr
355 360 365

Ser Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe
370 375 380

Lys Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val
385 390 395 400

Lys Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe
405 410 415

Ser Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys
420 425 430

Ala Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr
435 440 445

Gly Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr
450 455 460

Asn Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val
465 470 475 480

Asp Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser
485 490 495

Arg Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro
500 505 510

Gln Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr
515 520 525

Tyr Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr
530 535 540

Lys Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser
545 550 555 560

Tyr Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn
 565 570 575

Val Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr
 580 585 590

Asp Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala
 595 600 605

Gly Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr
 610 615 620

Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr
 625 630 635 640

Arg Thr Val Thr Asp Ser Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp
 645 650 655

Pro Asn Arg Asp Lys Thr Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro
 660 665 670

Thr Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser
 675 680 685

Thr Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile
 690 695 700

Pro Tyr His Thr Thr Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile
 705 710 715 720

Thr Ser Thr Thr His Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val
 725 730 735

Ile Val Gln Val Pro
 740

<210> 19

<211> 633

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> misc_feature

<222> (326)..(327)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

030005

<400> 19

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr
50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys
65 70 75 80

Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr
85 90 95

Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr
100 105 110

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr
130 135 140

Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe
145 150 155 160

Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu
165 170 175

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
180 185 190

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
195 200 205

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn
210 215 220

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
225 230 235 240

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala

030005

245	250	255
Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe		
260	265	270
Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly		
275	280	285
Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr		
290	295	300
Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr		
305	310	315
Thr Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe		
325	330	335
Asn Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro		
340	345	350
Gly Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr		
355	360	365
Ser Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe		
370	375	380
Lys Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val		
385	390	395
Lys Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe		
405	410	415
Ser Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys		
420	425	430
Ala Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr		
435	440	445
Gly Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr		
450	455	460
Asn Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val		
465	470	475
Asp Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser		
485	490	495

030005

Arg Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro
500 505 510

Gln Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr
515 520 525

Tyr Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr
530 535 540

Lys Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser
545 550 555 560

Tyr Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn
565 570 575

Val Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr
580 585 590

Asp Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala
595 600 605

Gly Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr
610 615 620

Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly
625 630

<210> 20

<211> 633

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 20

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr
50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys

030005

65	70	75	80
Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr			
85		90	95
Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr			
100		105	110
Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala			
115		120	125
Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr			
130		135	140
Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe			
145	150	155	160
Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu			
165		170	175
Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr			
180		185	190
His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala			
195		200	205
Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn			
210		215	220
Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg			
225	230	235	240
Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala			
245		250	255
Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe			
260		265	270
Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly			
275		280	285
Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr			
290		295	300
Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr			
305		310	315
			320

030005

Thr Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe
325 330 335

Asn Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro
340 345 350

Gly Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr
355 360 365

Ser Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe
370 375 380

Lys Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val
385 390 395 400

Lys Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe
405 410 415

Ser Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys
420 425 430

Ala Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr
435 440 445

Gly Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr
450 455 460

Asn Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val
465 470 475 480

Asp Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser
485 490 495

Arg Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro
500 505 510

Gln Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr
515 520 525

Tyr Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr
530 535 540

Lys Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser
545 550 555 560

Tyr Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn
565 570 575

Val Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr
 580 585 590

Asp Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala
 595 600 605

Gly Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr
 610 615 620

Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly
 625 630

<210> 21

<211> 612

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> misc_feature

<222> (197)..(198)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 21

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
 1 5 10 15

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
 20 25 30

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
 35 40 45

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
 50 55 60

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
 65 70 75 80

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
 85 90 95

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
 100 105 110

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu

030005

115	120	125
Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg		
130	135	140
Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro		
145	150	155
160		
Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn		
165	170	175
Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr		
180	185	190
Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn		
195	200	205
Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly		
210	215	220
Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser		
225	230	240
Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys		
245	250	255
Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys		
260	265	270
Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser		
275	280	285
Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala		
290	295	300
Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly		
305	310	320
Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn		
325	330	335
Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp		
340	345	350
Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg		
355	360	365

030005

Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln
370 375 380

Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr
385 390 395 400

Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys
405 410 415

Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr
420 425 430

Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val
435 440 445

Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp
450 455 460

Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly
465 470 475 480

Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg
485 490 495

Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg
500 505 510

Thr Val Thr Asp Ser Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro
515 520 525

Asn Arg Asp Lys Thr Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr
530 535 540

Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr
545 550 555 560

Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro
565 570 575

Tyr His Thr Thr Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr
580 585 590

Ser Thr Thr Thr His Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile
595 600 605

Val Gln Val Pro
610

<210> 22
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 22

Gln	Asn	Gln	Lys	Ala	Ala	Gly	Asn	Ile	Ala	Phe	Gly	Thr	Ala	Tyr	Gln
1				5					10					15	

Thr	Ile	Thr	Asn	Asn	Gly	Gln	Ile	Cys	Leu	Arg	His	Gln	Asp	Phe	Val
			20					25				30			

Pro	Ala	Thr	Lys	Ile	Lys	Gly	Thr	Gly	Cys	Val	Thr	Ala	Asp	Glu	Asp
			35				40				45				

Thr	Trp	Ile	Lys	Leu	Gly	Asn	Thr	Ile	Leu	Ser	Val	Glu	Pro	Thr	His
			50				55			60					

Asn	Phe	Tyr	Leu	Lys	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Leu	Ile	Val	His	Ala	Val
65				70					75			80			

Ser	Ser	Asn	Gln	Thr	Phe	Thr	Val	His	Gly	Phe	Gly	Asn	Gly	Asn	Lys
				85				90				95			

Leu	Gly	Leu	Thr	Leu	Pro	Leu	Thr	Gly	Asn	Arg	Asp	His	Phe	Arg	Phe
				100				105			110				

Glu	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Gly	Ile	Leu	Gln	Leu	Arg	Ala	Asp	Ala	Leu
				115			120			125					

Pro	Gln	Tyr	Phe	Lys	Ile	Gly	Lys	Gly	Tyr	Asp	Ser	Lys	Leu	Phe	Arg
				130			135			140					

Ile	Val	Asn	Ser	Arg	Gly	Leu	Lys	Asn	Ala	Val	Thr	Tyr	Asp	Gly	Pro
				145			150			155			160		

Val	Pro	Asn	Asn	Glu	Ile	Pro	Ala	Val	Cys	Leu	Ile	Pro	Cys	Thr	Asn
				165				170			175				

Gly	Pro	Ser	Ala	Pro	Glu	Ser	Glu	Ser	Asp	Leu	Asn	Thr	Pro	Thr	Thr
				180				185			190				

Ser	Ser	Ile	Glu	Thr	Lys	Thr	Ile	Thr	Gly	Val	Phe	Asn	Ser	Phe	Asn
				195			200			205					

030005

Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly
210 215 220

Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys
245 250 255

Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys
260 265 270

Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser
275 280 285

Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala
290 295 300

Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly
305 310 315 320

Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn
325 330 335

Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp
340 345 350

Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg
355 360 365

Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln
370 375 380

Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr
385 390 395 400

Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys
405 410 415

Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr
420 425 430

Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val
435 440 445

Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp
450 455 460

030005

Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly
465 470 475 480

Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg
485 490 495

Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg
500 505 510

Thr Val Thr Asp Ser Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro
515 520 525

Asn Arg Asp Lys Thr Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr
530 535 540

Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr
545 550 555 560

Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro
565 570 575

Tyr His Thr Thr Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr
580 585 590

Ser Thr Thr His Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile
595 600 605

Val Gln Val Pro
610

<210> 23

<211> 504

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> misc_feature

<222> (197)..(198)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 23

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val

030005

20

25

30

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
35 40 45

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
50 55 60

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
65 70 75 80

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
85 90 95

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
100 105 110

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
115 120 125

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
130 135 140

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
145 150 155 160

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
165 170 175

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
180 185 190

Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn
195 200 205

Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly
210 215 220

Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys
245 250 255

Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys
260 265 270

030005

Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser
275 280 285

Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala
290 295 300

Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly
305 310 315 320

Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn
325 330 335

Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp
340 345 350

Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg
355 360 365

Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln
370 375 380

Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr
385 390 395 400

Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys
405 410 415

Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr
420 425 430

Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val
435 440 445

Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp
450 455 460

Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly
465 470 475 480

Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg
485 490 495

Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly
500

<210> 24
<211> 504
<212> PRT

030005

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 24

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
20 25 30

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
35 40 45

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
50 55 60

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
65 70 75 80

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
85 90 95

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
100 105 110

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
115 120 125

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
130 135 140

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
145 150 155 160

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
165 170 175

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
180 185 190

Ser Ser Ile Glu Thr Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn
195 200 205

Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly
210 215 220

030005

Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys
245 250 255

Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys
260 265 270

Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser
275 280 285

Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala
290 295 300

Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly
305 310 315 320

Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn
325 330 335

Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp
340 345 350

Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg
355 360 365

Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln
370 375 380

Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr
385 390 395 400

Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys
405 410 415

Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr
420 425 430

Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val
435 440 445

Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp
450 455 460

Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly
465 470 475 480

Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg
485 490 495

Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly
500

<210> 25
<211> 752
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> misc_feature
<222> (307)..(308)
<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 25

Lys	Thr	Ile	Thr	Gly	Val	Phe	Asn	Ser	Phe	Asn	Ser	Leu	Thr	Trp	Ser
1				5					10					15	

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
 35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val	Ser	Asn	Thr	Leu	Thr	Pro	Ser	Ile	Lys	Ala	Leu	Gly	Thr	Val	Thr
100								105					110		

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

030005

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His
305 310 315 320

Gly Asp Val Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr
325 330 335

Thr Leu Cys Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser
340 345 350

Leu Phe Ile Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala
355 360 365

Leu Ser Thr Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu
370 375 380

Asn Ser Lys Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400

Ser Phe Thr Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val

030005

405

410

415

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu
420 425 430

Ile Val Ala Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly
435 440 445

Thr Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His
450 455 460

Gln Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr
465 470 475 480

Ala Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val
485 490 495

Glu Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile
500 505 510

Val His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly
515 520 525

Asn Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp
530 535 540

His Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg
545 550 555 560

Ala Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser
565 570 575

Lys Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr
580 585 590

Tyr Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile
595 600 605

Pro Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn
610 615 620

Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala
625 630 635 640

Thr Glu Ser Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu
645 650 655

030005

Thr Ser Ser Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser
660 665 670

Ser Thr Thr Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met
675 680 685

Asn Ser Glu Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser
690 695 700

Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser
705 710 715 720

Glu Ser Met Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu
725 730 735

Thr Asp Ser Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
740 745 750

<210> 26

<211> 752

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 26

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu

030005

115	120	125
Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn 130	135	140
Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn 145	150	155
160		
Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu 165	170	175
180	185	190
Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr 195	200	205
210	215	220
Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser 225	230	235
240		
Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg 245	250	255
260	265	270
Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr 275	280	285
290	295	300
Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg 305	310	315
320		
Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly 325	330	335
340	345	350
Ser Asn Gly Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His 355	360	365
370		

030005

Leu Ser Thr Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu
370 375 380

Asn Ser Lys Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400

Ser Phe Thr Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val
405 410 415

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu
420 425 430

Ile Val Ala Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly
435 440 445

Thr Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His
450 455 460

Gln Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr
465 470 475 480

Ala Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val
485 490 495

Glu Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile
500 505 510

Val His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly
515 520 525

Asn Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp
530 535 540

His Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg
545 550 555 560

Ala Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser
565 570 575

Lys Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr
580 585 590

Tyr Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile
595 600 605

Pro Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn
610 615 620

030005

Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala
625 630 635 640

Thr Glu Ser Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu
645 650 655

Thr Ser Ser Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser
660 665 670

Ser Thr Thr Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met
675 680 685

Asn Ser Glu Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser
690 695 700

Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser
705 710 715 720

Glu Ser Met Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu
725 730 735

Thr Asp Ser Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
740 745 750

<210> 27

<211> 623

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> misc_feature

<222> (307)..(308)

<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<400> 27

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln

030005

50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

030005

Ser Asn Gly Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr
305 310 315 320

Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln
325 330 335

Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala
340 345 350

Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu
355 360 365

Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val
370 375 380

His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn
385 390 395 400

Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His
405 410 415

Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala
420 425 430

Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys
435 440 445

Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr
450 455 460

Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro
465 470 475 480

Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr
485 490 495

Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr
500 505 510

Glu Ser Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr
515 520 525

Ser Ser Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser
530 535 540

Thr Thr Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn
545 550 555 560

Ser Glu Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu
 565 570 575

Ser Ser Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu
 580 585 590

Ser Met Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr
 595 600 605

Asp Ser Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Asn Ala Leu
 610 615 620

<210> 28

<211> 623

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 28

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
 1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
 20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
 35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
 50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
 65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
 85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
 100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
 115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
 130 135 140

030005

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr
305 310 315 320

Ala Tyr Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln
325 330 335

Asp Phe Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala
340 345 350

Asp Glu Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu
355 360 365

Pro Thr His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val
370 375 380

His Ala Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn
385 390 395 400

030005

Gly Asn Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His
405 410 415

Phe Arg Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala
420 425 430

Asp Ala Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys
435 440 445

Leu Phe Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr
450 455 460

Asp Gly Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro
465 470 475 480

Cys Thr Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr
485 490 495

Pro Thr Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr
500 505 510

Glu Ser Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr
515 520 525

Ser Ser Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser
530 535 540

Thr Thr Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn
545 550 555 560

Ser Glu Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu
565 570 575

Ser Ser Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu
580 585 590

Ser Met Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr
595 600 605

Asp Ser Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
610 615 620

<210> 29

<211> 860

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(129)
 <223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (130)..(326)
 <223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (327)..(445)
 <223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (445)..(446)
 <223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выделены скрытым линкерным пептидом

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (446)..(752)
 <223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (753)..(860)
 <223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<400> 29

Thr	Ser	Arg	Ile	Asp	Arg	Gly	Gly	Ile	Gln	Gly	Phe	His	Gly	Asp	Val
1								10							15

Lys	Val	His	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Ala	Ile	Leu	Gly	Thr	Thr	Leu	Cys
									20	25				30	

Ser	Phe	Phe	Gly	Gly	Leu	Glu	Val	Glu	Lys	Gly	Ala	Ser	Leu	Phe	Ile
									35					40	45

Lys	Ser	Asp	Asn	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Leu	Asn	Val	Ala	Leu	Ser	Thr
									50	55				60	

Leu	Val	Arg	Pro	Val	Ile	Asn	Asn	Gly	Val	Ile	Ser	Leu	Asn	Ser	Lys
									65		70	75		80	

Ser	Ser	Thr	Ser	Phe	Ser	Asn	Phe	Asp	Ile	Gly	Gly	Ser	Ser	Phe	Thr
									85			90		95	

Asn	Asn	Gly	Glu	Ile	Tyr	Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Leu	Val	Lys	Ser	Thr
									100		105		110		

030005

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr
130 135 140

Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe
145 150 155 160

Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu
165 170 175

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
180 185 190

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
195 200 205

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn
210 215 220

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
225 230 235 240

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala
245 250 255

Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe
260 265 270

Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly
275 280 285

Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr
290 295 300

Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser
325 330 335

Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser
340 345 350

Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr
355 360 365

030005

Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu
370 375 380

Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser
385 390 395 400

Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser
420 425 430

Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu Lys Thr Ile
435 440 445

Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala
450 455 460

Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu
465 470 475 480

Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr
485 490 495

Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val
500 505 510

Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala
515 520 525

Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn
530 535 540

Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu
545 550 555 560

Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser
565 570 575

Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly
580 585 590

Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro
595 600 605

Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val

030005

610

615

620

Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly
625 630 635 640

Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser
645 650 655

Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro
660 665 670

Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly
675 680 685

Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val
690 695 700

Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr
705 710 715 720

Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe
725 730 735

Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly
740 745 750

Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser Thr Thr Ala
755 760 765

Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr Lys Thr Ile
770 775 780

Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val
785 790 795 800

Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr
805 810 815

Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr Val Thr
820 825 830

Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr His Thr Asn Pro
835 840 845

Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro
850 855 860

030005

<210> 30
<211> 860

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 30

Thr Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val
1 5 10 15

Lys Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys
20 25 30

Ser Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile
35 40 45

Lys Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr
50 55 60

Leu Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys
65 70 75 80

Ser Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr
85 90 95

Asn Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr
100 105 110

Ala Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala
115 120 125

Tyr Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr
130 135 140

Gln Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe
145 150 155 160

Val Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu
165 170 175

Asp Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr
180 185 190

His Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala
195 200 205

Val Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn

030005

210

215

220

Lys Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg
225 230 235 240

Phe Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala
245 250 255

Leu Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe
260 265 270

Arg Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly
275 280 285

Pro Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr
290 295 300

Asn Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser
325 330 335

Ser Val Val Ser Glu Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser
340 345 350

Ser Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr
355 360 365

Asn Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu
370 375 380

Ser Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser
385 390 395 400

Ser Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser
420 425 430

Gly Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu Lys Thr Ile
435 440 445

Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser Asn Ala Ala
450 455 460

030005

Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn Ala Val Leu
465 470 475 480

Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp Thr Phe Thr
485 490 495

Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln Thr Ser Val
500 505 510

Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln Phe Gln Ala
515 520 525

Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn
530 535 540

Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr Leu Pro Leu
545 550 555 560

Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu Glu Asp Ser
565 570 575

Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn Asp Gly Gly
580 585 590

Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn Val Asp Pro
595 600 605

Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu Asn Lys Val
610 615 620

Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Ser Gly
625 630 635 640

Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile Asp Cys Ser
645 650 655

Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp Asn Tyr Pro
660 665 670

Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser Ser Asn Gly
675 680 685

Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Val
690 695 700

Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr Leu Ser Tyr
705 710 715 720

Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg Ala Pro Phe
725 730 735

Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ser Asn Gly
740 745 750

Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser Thr Thr Thr Ala
755 760 765

Val	Thr	Thr	Leu	Pro	Phe	Asp	Pro	Asn	Arg	Asp	Lys	Thr	Lys	Thr	Ile
770						775					780				

Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Thr Ile Thr Thr Ser Tyr Val
785 790 795 800

Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile Gly Glu Thr
 805 810 815

Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr Thr Val Thr
820 825 830

Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His Thr Asn Pro
835 840 845

Thr	Asp	Ser	Ile	Asp	Thr	Val	Ile	Val	Gln	Val	Pro
850					855						860

<210> 31
<211> 860
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(307)
<223> Данная область может или не может присутствовать полностью
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (308)..(415)
<223> Данная область может или не может присутствовать полностью
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (415)..(416)
<223> Остатки в данных позициях могут быть выделены, а могут быть не выде-  
лены скрытым шрифтом подтипа.
```

-220-

<221> misc_feature
<222> (416)..(544)
<223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<220>
<221> misc_feature
<222> (545)..(741)
<223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<220>
<221> misc_feature
<222> (742)..(860)
<223> Данная область может или не может присутствовать полностью

<400> 31

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

030005

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser
305 310 315 320

Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr
325 330 335

Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Ile Thr Thr
340 345 350

Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile
355 360 365

Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr
370 375 380

Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His
385 390 395 400

Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro Thr
405 410 415

Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val Lys
420 425 430

Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys Ser
435 440 445

030005

Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile Lys
450 455 460

Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr Leu
465 470 475 480

Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys Ser
485 490 495

Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr Asn
500 505 510

Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr Ala
515 520 525

Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala Tyr
530 535 540

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
565 570 575

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
580 585 590

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
595 600 605

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
610 615 620

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
625 630 635 640

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
645 650 655

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
660 665 670

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
675 680 685

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro

030005

690

695

700

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
705 710 715 720

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
725 730 735

Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser Ser
740 745 750

Val Val Ser Glu Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser Ser
755 760 765

Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr Asn
770 775 780

Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu Ser
785 790 795 800

Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser
805 810 815

Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met Ser
820 825 830

Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser Gly
835 840 845

Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
850 855 860

<210> 32

<211> 860

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 32

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

030005

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly

030005

290

295

300

Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser
305 310 315 320

Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr
325 330 335

Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Ile Thr Thr
340 345 350

Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile
355 360 365

Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr
370 375 380

Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His
385 390 395 400

Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro Thr
405 410 415

Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val Lys
420 425 430

Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys Ser
435 440 445

Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile Lys
450 455 460

Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr Leu
465 470 475 480

Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys Ser
485 490 495

Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr Asn
500 505 510

Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr Ala
515 520 525

Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala Tyr
530 535 540

030005

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
565 570 575

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
580 585 590

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
595 600 605

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
610 615 620

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
625 630 635 640

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
645 650 655

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
660 665 670

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
675 680 685

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
690 695 700

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
705 710 715 720

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
725 730 735

Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser Ser
740 745 750

Val Val Ser Glu Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser Ser
755 760 765

Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr Asn
770 775 780

Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu Ser
785 790 795 800

030005

Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser
805 810 815

Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met Ser
820 825 830

Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser Gly
835 840 845

Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
850 855 860

<210> 33
<211> 316
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 33

Gln Asn Gln Lys Ala Ala Gly Asn Ile Ala Phe Gly Thr Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Thr Ile Thr Asn Asn Gly Gln Ile Cys Leu Arg His Gln Asp Phe Val
20 25 30

Pro Ala Thr Lys Ile Lys Gly Thr Gly Cys Val Thr Ala Asp Glu Asp
35 40 45

Thr Trp Ile Lys Leu Gly Asn Thr Ile Leu Ser Val Glu Pro Thr His
50 55 60

Asn Phe Tyr Leu Lys Asp Ser Lys Ser Ser Leu Ile Val His Ala Val
65 70 75 80

Ser Ser Asn Gln Thr Phe Thr Val His Gly Phe Gly Asn Gly Asn Lys
85 90 95

Leu Gly Leu Thr Leu Pro Leu Thr Gly Asn Arg Asp His Phe Arg Phe
100 105 110

Glu Tyr Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Leu Gln Leu Arg Ala Asp Ala Leu
115 120 125

Pro Gln Tyr Phe Lys Ile Gly Lys Gly Tyr Asp Ser Lys Leu Phe Arg
130 135 140

Ile Val Asn Ser Arg Gly Leu Lys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Pro
145 150 155 160

030005

Val Pro Asn Asn Glu Ile Pro Ala Val Cys Leu Ile Pro Cys Thr Asn
165 170 175

Gly Pro Ser Ala Pro Glu Ser Glu Ser Asp Leu Asn Thr Pro Thr Thr
180 185 190

Ser Ser Ile Glu Thr Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Ala Thr Glu Ser Ser
195 200 205

Val Val Ser Glu Ser Ser Ala Val Asp Ser Leu Thr Ser Ser Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Lys Ser Glu Ser Ser Asp Val Val Ser Ser Thr Thr Asn
225 230 235 240

Ile Glu Ser Ser Ser Thr Ala Ile Glu Thr Thr Met Asn Ser Glu Ser
245 250 255

Ser Thr Asp Ala Gly Ser Ser Ser Ile Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser
260 265 270

Thr Ala Ile Thr Ser Ser Ser Glu Thr Ser Ser Ser Glu Ser Met Ser
275 280 285

Ala Ser Ser Thr Thr Ala Ser Asn Thr Ser Ile Glu Thr Asp Ser Gly
290 295 300

Ile Val Ser Gln Ser Glu Ser Ser Ser Asn Ala Leu
305 310 315

<210> 34
<211> 415
<212> PRT
<213> Candida albicans

<400> 34

Lys Thr Ile Thr Gly Val Phe Asn Ser Phe Asn Ser Leu Thr Trp Ser
1 5 10 15

Asn Ala Ala Thr Tyr Asn Tyr Lys Gly Pro Gly Thr Pro Thr Trp Asn
20 25 30

Ala Val Leu Gly Trp Ser Leu Asp Gly Thr Ser Ala Ser Pro Gly Asp
35 40 45

Thr Phe Thr Leu Asn Met Pro Cys Val Phe Lys Phe Thr Thr Ser Gln
50 55 60

030005

Thr Ser Val Asp Leu Thr Ala His Gly Val Lys Tyr Ala Thr Cys Gln
65 70 75 80

Phe Gln Ala Gly Glu Glu Phe Met Thr Phe Ser Thr Leu Thr Cys Thr
85 90 95

Val Ser Asn Thr Leu Thr Pro Ser Ile Lys Ala Leu Gly Thr Val Thr
100 105 110

Leu Pro Leu Ala Phe Asn Val Gly Gly Thr Gly Ser Ser Val Asp Leu
115 120 125

Glu Asp Ser Lys Cys Phe Thr Ala Gly Thr Asn Thr Val Thr Phe Asn
130 135 140

Asp Gly Gly Lys Lys Ile Ser Ile Asn Val Asp Phe Glu Arg Ser Asn
145 150 155 160

Val Asp Pro Lys Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Arg Val Ile Pro Ser Leu
165 170 175

Asn Lys Val Ser Thr Leu Phe Val Ala Pro Gln Cys Ala Asn Gly Tyr
180 185 190

Thr Ser Gly Thr Met Gly Phe Ala Asn Thr Tyr Gly Asp Val Gln Ile
195 200 205

Asp Cys Ser Asn Ile His Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Asn Asp Trp
210 215 220

Asn Tyr Pro Val Ser Ser Glu Ser Phe Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Ser
225 230 235 240

Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg
245 250 255

Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr
260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg
275 280 285

Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly
290 295 300

Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser
305 310 315 320

Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr
 325 330 335

Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Ile Thr Thr
 340 345 350

Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile
 355 360 365

Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr
 370 375 380

Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His
 385 390 395 400

Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro
 405 410 415

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 95% идентичной последовательности SEQ ID NO: 6 на протяжении всей длины последовательности SEQ ID NO: 6.

2. Выделенный полипептид по п.1, отличающийся тем, что аминокислотная последовательность полипептида по меньшей мере на 97 или на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 6 на протяжении всей длины последовательности SEQ ID NO: 6 или по существу идентична последовательности SEQ ID NO: 6 на протяжении всей длины последовательности SEQ ID NO: 6.

3. Композиция, содержащая выделенный полипептид по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или наполнитель.

4. Композиция по п.3, кроме того, включающая адьювант.

5. Композиция по п.4, отличающаяся тем, что адьювант представляет собой алгидрогель.

6. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность полипептида по меньшей мере на 97% идентична последовательности SEQ ID NO: 6 на протяжении всей длины последовательности SEQ ID NO: 6.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность полипептида по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 6 на протяжении всей длины последовательности SEQ ID NO: 6.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность полипептида представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6 или по существу идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 6 на протяжении всей длины последовательности SEQ ID NO: 6.

9. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид по п.1 или 2.

10. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.9.

11. Клетка, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п.9 или вектор по п.10.

12. Способ индукции иммунного ответа у млекопитающего, включающий введение композиции по п.3 указанному млекопитающему, отличающейся тем, что указанная композиция индуцирует иммунный ответ против указанного полипептида у указанного млекопитающего.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что млекопитающему вводят разовую дозу или несколько доз указанной композиции.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанную композицию вводят по меньшей мере с интервалом один день или по меньшей мере с интервалом две недели.

15. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное млекопитающее является человеком.

16. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный способ индуцирует иммунный ответ у указанного млекопитающего против *Candida* sp., или грамотрицательных бактерий, или *S. aureus*.

17. Способ по п.12, отличающийся тем, что композицию вводят путем внутримышечного, подкож-

ного или внутрикожного введения.

18. Способ по п.12, дополнительно включающий введение бустер-дозы композиции.
19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанное млекопитающее имеет диссеминированный кандидоз или кандидоз слизистых.
20. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанный диссеминированный кандидоз представляет собой гематогенно диссеминированный кандидоз.
21. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанный *Candida* sp. представляет собой *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* или *Candida tropicalis*.
22. Способ по п.16, отличающийся тем, что грамотрицательная бактерия представляет собой *Acinetobacter*.
23. Способ получения рекомбинантного полипептида, причем способ включает следующие этапы:
 - (а) получение клетки, трансформированной молекулой нукleinовой кислоты по п.9, кодирующей полипептид, который может быть экспрессирован в клетке;
 - (б) культивирование трансформированной клетки в условиях для экспрессии молекулы нукleinовой кислоты, причем указанное культивирование приводит к экспрессии указанного рекомбинантного полипептида;
 - (с) выделение рекомбинантного полипептида.
24. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой бактерию или дрожжи.
25. Рекомбинантный полипептид, полученный способом по п.23.
26. Способ получения химерной вакцины, включающий этапы:
 - (а) обеспечение фага, дрожжей или вируса;
 - (б) введение в указанный фаг, дрожжи или вирус молекулы нукleinовой кислоты, которая кодирует полипептид по п.1 или 2;
 - (с) обеспечение экспрессии указанного полипептида в указанном фаге, дрожжах или вирусе;
 - (д) выделение указанного фага, дрожжей или вируса, полученного на этапе (с), включающего указанный экспрессированный полипептид; и
 - (е) добавление фармацевтически приемлемого наполнителя к указанному выделенному фагу, дрожжам или вирусу, полученным на этапе (д).
27. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанный полипептид представлен на поверхности указанного фага, дрожжей или вируса в результате этапа (с).
28. По существу чистое антитело, которое специфически связывается с эпитопом полипептида, имеющего аминокислотную последовательность, определенную в SEQ ID NO: 6.
29. Антитело по п.28, отличающееся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело, человеческое или гуманизированное антитело или химерное антитело, или тем, что антитело получено рекомбинантно.

