



(51) МПК  
*C07K 14/315* (2006.01)  
*A61K 38/46* (2006.01)  
*C12N 9/14* (2006.01)  
*C12N 9/52* (2006.01)  
*A61L 29/08* (2006.01)  
*A61L 29/16* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018102796, 09.05.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

09.05.2012 US 61/644,799;

13.12.2012 US 61/736,813

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
 из которой данная заявка выделена:

2014149348 09.05.2013

(43) Дата публикации заявки: 22.02.2019 Бюл. №  
 06

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,  
 строение 3, ООО "Юридическая фирма  
 Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**КОНТРАФЕКТ КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Автор(ы):

**ШУК Рэймонд (US),**

**НОВИНСКИ Роберт К. (US),**

**УИТТКАЙНД Майкл (US),**

**КХАН Бабар (US),**

**РОТОЛО Джимми (US)**

(54) **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ, РАЗРУШЕНИЕ И ОБРАБОТКА БИОПЛЕНКИ ЛИЗИНОМ  
 БАКТЕРИОФАГА**

(57) Формула изобретения

1. Способ разрушения биопленки грам-положительных бактерий, включающих одну или несколько из бактерий *Staphylococcus* или *Streptococcus*, включающий контактирование биопленки с химерным белком, включающим каталитический домен или домен связывания полипептида лизина, включающего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с каталитическим доменом или доменом связывания полипептида SEQ ID NO: 1, и являющиеся эффективным для лизиса или связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*, где указанный каталитический домен или домен связывания функционально связан с гетерологичным полипептидом, где химерный белок является эффективным для лизиса бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus* в биопленке, и биопленку эффективно диспергируют или обрабатывают.

2. Сопособ по п.1, в котором химерный белок представляет собой химерный литический фермент, содержащий каталитический домен SEQ ID NO: 1 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с каталитическим доменом полипептида SEQ ID NO: 1, и являющиеся эффективными для лизиса *Staphylococcus* и *Streptococcus*, где указанный каталитический домен функционально связан с доменом связывания другого лизина.

3. Способ по п.2, в котором каталитический домен функционально связан с доменом связывания лизина, специфичного к *Staphylococcus*, или, где каталитический домен функционально связан с доменом связывания лизина, специфичного к *Streptococcus*.

4. Способ по любому из пп.1 или 2, в котором каталитический домен содержит SEQ ID NO: 3 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 3, и биологической активностью для лизиса бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

5. Способ по п.1, в котором химерный белок представляет собой химерный литический фермент, содержащий домен связывания SEQ ID NO: 1 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с доменом связывания полипептида SEQ ID NO: 1, и являющиеся эффективными для связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*, где указанный домен связывания функционально связан с каталитическим доменом другого лизина.

6. Способ по п.5, в котором домен связывания функционально связан с каталитическим доменом лизина, специфичного к *Staphylococcus*, или где домен связывания функционально связан с каталитическим доменом лизина, специфичного к *Streptococcus*.

7. Способ по п.1 или 5, в котором домен связывания содержит SEQ ID NO: 4 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 4, и биологической активностью для связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

8. Способ по п.1, дополнительно включающий контактирование биопленки с одним или несколькими антибиотиками.

9. Способ по п.8, в котором антибиотик выбран из даптомицина, ванкомицина и линезолида.

10. Способ уменьшения популяции бактерий *Staphylococcus* или *Streptococcus* в биопленке, сформированной на медицинском устройстве, катетере или имплантате, включающий контактирование медицинского устройства, катетера или имплантата с биопленкой с химерным белком, содержащим каталитический домен или домен связывания полипептида лизина, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с каталитическим доменом или доменом связывания полипептида SEQ ID NO: 1, и обладающие эффективностью для лизиса или связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*, где указанный каталитический домен или домен связывания функционально связан с гетерологичным полипептидом, где химерный белок является эффективным для лизиса или высвобождения бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus* в биопленке.

11. Способ по п.10, в котором химерный белок представляет собой химерный литический фермент, содержащий каталитический домен SEQ ID NO: 1 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с каталитическим доменом полипептида SEQ ID NO: 1, и являющиеся эффективными для лизиса бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*, где указанный каталитический домен функционально связан с доменом связывания другого лизина.

12. Способ по п.11, в котором каталитический домен функционально связан с доменом связывания лизина, специфичного к *Staphylococcus*, или где каталитический домен функционально связан с доменом связывания лизина, специфичного к *Streptococcus*.

13. Способ по п.10 или 11, в котором каталитический домен содержит SEQ ID NO: 3 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 3, и являющиеся биологически активными для лизиса бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

14. Способ по п.10, в котором химерный белок представляет собой химерный литический фермент, содержащий связывающий домен SEQ ID NO: 1 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью, с доменом связывания полипептида SEQ ID NO: 1, и являющиеся эффективными для связывания *Staphylococcus* и *Streptococcus*,

где указанный домен связывания функционально связан с каталитическим доменом другого лизина.

15. Способ по п.14, в котором домен связывания функционально связан с каталитическим доменом лизина, специфичного к *Staphylococcus*, или, где домен связывания функционально связан с каталитическим доменом лизина, специфичного к *Streptococcus*.

16. Способ по п.10 или 14, в котором домен связывания содержит SEQ ID NO: 4 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 4, и являющиеся биологически активными для связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

17. Способ по п.10, дополнительно включающий контактирование биопленки с одним или несколькими антибиотиками.

18. Способ по п.17, в котором антибиотик выбран из даптомицина, ванкомицина и линезолида.

19. Способ по п.1 или 10, в котором бактерии *Staphylococcus* или *Streptococcus* представляют собой антибиотикоустойчивые бактерии.

20. Способ по п.19, в котором антибиотикоустойчивые бактерии выбраны из метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентных *Staphylococcus aureus* (VRSA), даптомицин-резистентных *Staphylococcus aureus* (DRSA) или линезолид-резистентных *Staphylococcus aureus* (LRSA).

21. Способ по любому из пп.1 или 10, в котором бактерии *Staphylococcus* или *Streptococcus* обладают измененной чувствительностью к антибиотику.

22. Способ по п.21, в котором бактерии представляют собой *Staphylococcus aureus*, обладающие промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA).

23. Композиция для использования в разрушении бактериальной биопленки, содержащей одну или несколько бактерий *Staphylococcus* или *Streptococcus*, включающая эффективное количество химерного литического фермента, который содержит каталитический домен или домен связывания полипептида лизина, содержащего аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO : 1 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 1, и являющиеся эффективными для лизиса или связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*, причем указанный каталитический домен функционально связан с доменом связывания другого лизина, или, где указанная область связывания функционально связана с каталитическим доменом другого лизина, и, где химерный литический фермент является эффективным для лизиса бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus* в биопленке.

24. Композиция по п.23, дополнительно включающая один или несколько антибиотиков.

25. Композиция по п.23, в которой каталитический домен содержит SEQ ID NO: 3 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 3, и являющиеся биологически активными для лизиса бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

26. Композиция по п.23, в которой домен связывания содержит SEQ ID NO: 4 или ее варианты, обладающие по меньшей мере 80% идентичностью с полипептидом SEQ ID NO: 4, и являющиеся биологически активными для связывания бактерий *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

27. Композиция по п.23, в которой биопленка включает одну или несколько бактерий *Staphylococcus* или *Streptococcus*, выбранные из *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus simulans*, *Streptococcus suis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus equi zoo*, *Streptococcus agalactiae* (GBS), *Streptococcus pyogenes* (GAS), *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus* Группы G, *Streptococcus*

Группы Е и *Streptococcus pneumoniae*.

28. Композиция по п.23, в которой бактерии в биопленке являются антибиотикоустойчивыми бактериями или обладают измененной чувствительностью к антибиотику.

29. Композиция по п.28, в которой антибиотикоустойчивые бактерии выбраны из метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентных *Staphylococcus aureus* (VRSA), даптомицин-резистентных *Staphylococcus aureus* (DRSA), линезолид-резистентных *Staphylococcus aureus* (LRSA) или *Staphylococcus aureus*, обладающих промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA).

RU 2018102796 A

RU 2018102796 A