



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07K 14/40 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)  
C07K 16/14 (2006.01)  
C07K 19/00 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
C12N 15/31 (2006.01)  
C12N 15/63 (2006.01)  
C12N 5/10 (2006.01)  
A61P 31/10 (2006.01)  
G01N 33/53 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 39/0002 (2019.05); C07K 14/40 (2019.05); C12R 1/725 (2019.05); A61K 39/104 (2019.05); C07K 14/212 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2015144090, 14.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.03.2014

Дата регистрации:  
19.03.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.03.2013 US 61/789,091

(43) Дата публикации заявки: 19.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 19.03.2020 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.10.2015

(86) Заявка РСТ:  
US 2014/028521 (14.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/144211 (18.09.2014)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, пр-кт Мира, 6, ППФ "ЮС",  
Ловцову С.В.

(72) Автор(ы):

ИБРАГИМ Ашраф С. (US),  
ЙИМАН Майкл Р. (US),  
ФИЛЛЕР Скотт Дж. (US),  
ЭДВАРДС Джон Е. Джр. (US),  
ХЕННЕСИ Джон П. Джр. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЛОС-АНДЖЕЛЕС БИОМЕДИКАЛ  
РЕСЕРЧ ИНСТИТУТ ЭТ ХАРБОР-УКЛА  
МЕДИКАЛ ЦЕНТЕР (US),  
НОВАДИГМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 7,241,613 B1, 10.07.2007. WO 2012/  
123419 A1, 20.09.2012. US 2012/237534 A1,  
20.09.2012. WO 2007/126813 A2, 08.11.2007. LUO  
GUANPINGSHENG et al. "Active and passive  
immunization with rHyr1p-N protects mice  
against hematogenously disseminated candidiasis."  
PloS one, 2011, 6(10): e25909, найдено в  
Интернет: [URL:], [найдено 04.12.2017]. BRENA  
S. (см. прод.)

## (54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к биотехнологии. Предложен выделенный полипептид, представляющий собой фрагмент белка Hyr1 *Candida albicans*, для вакцинирования млекопитающего. Указанный полипептид обладает иммуногенными свойствами не только в отношении дрожжей *Candida albicans*, но и в отношении грамотрицательных бактерий

*Acinetobacter baumannii*. Кроме того, представлены: молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая упомянутый полипептид, вектор экспрессии, клетка, способ получения полипептида, антигенная композиция и способ ее получения, а также способ индуцирования иммунного ответа. 9 н. и 14 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

et al. "Fungicidal monoclonal antibody C7 binds to *Candida albicans* Als3." *Infection and immunity*, 2007, 75(7): 3680-3682. HARRIS J.R. et al. "Alhydrogel® adjuvant, ultrasonic dispersion and protein binding: a TEM and analytical study." *Micron*, 2012, 43(2): 192-200. LIN LIN et al. "*Acinetobacter baumannii* rOmpA vaccine dose alters immune polarization and immunodominant epitopes." *Vaccine*, 2013 (available online 12 November 2012), 31(2): 313-318. БАЙДУЙСЕНОВА А.У. и др. "Устойчивость к противогрибковым препаратам *Candida* spp." *Проблемы медицинской микологии*, 2008, 10(2): 26.

RU 2 7 1 7 3 0 6 C 2

RU 2 7 1 7 3 0 6 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07K 14/40* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)  
*C07K 16/14* (2006.01)  
*C07K 19/00* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*C12N 15/31* (2006.01)  
*C12N 15/63* (2006.01)  
*C12N 5/10* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)  
*G01N 33/53* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 39/0002* (2019.05); *C07K 14/40* (2019.05); *C12R 1/725* (2019.05); *A61K 39/104* (2019.05); *C07K 14/212* (2019.05)

(21)(22) Application: 2015144090, 14.03.2014

(24) Effective date for property rights:  
14.03.2014

Registration date:  
19.03.2020

Priority:

(30) Convention priority:  
15.03.2013 US 61/789,091

(43) Application published: 19.04.2017 Bull. № 11

(45) Date of publication: 19.03.2020 Bull. № 8

(85) Commencement of national phase: 14.10.2015

(86) PCT application:  
US 2014/028521 (14.03.2014)

(87) PCT publication:  
WO 2014/144211 (18.09.2014)

Mail address:

129090, Moskva, pr-kt Mira, 6, PPF "YUS",  
Lovtsovu S.V.

(72) Inventor(s):

**IBRAHIM Ashraf S. (US),**  
**YEAMAN Michael R. (US),**  
**FILLER Scott G. (US),**  
**EDWARDS John E. Jr. (US),**  
**HENNESSEY John P. Jr. (US)**

(73) Proprietor(s):

**LOS-ANDZHELES BIOMEDIKAL RESERCH**  
**INSTITUT ET KHARBOR-UKLA MEDIKAL**  
**TSENTER (US),**  
**NOVADIGM THERAPYUTIKS, INK. (US)**

(54) **COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING FUNGAL AND BACTERIAL PATHOGENS**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: present invention relates to biotechnology. Disclosed is an isolated polypeptide which is a Hyr1 protein fragment *Candida albicans*, for mammal vaccination. Invention also discloses: a nucleic acid molecule encoding said polypeptide, an expression vector, a cell, a polypeptide production method, an

antigen composition and a method for preparing it, as well as a method for inducing an immune response.

EFFECT: said polypeptide has immunogenic properties not only in relation to yeast *Candida albicans*, but also against gram-negative bacteria *Acinetobacter baumannii*.

23 cl

## 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

5 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  
10 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.  
15 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  
20 собой род грамотрицательных бактерий, принадлежащих к *Gamma*proteobacteria. Виды *Acinetobacter* способствуют минерализации ароматических соединений в почве. К сожалению, в настоящее время не существует технологии, которая предотвращает инфекции, вызванные *Acinetobacter*, за исключением стандартного мытья рук и других практик инфекционного контроля в больничных условиях.

25 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  
30 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 гранулематоз). Значительное влияние MRSA на здоровье населения вызывает особую озабоченность в свете высоких  
35 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*.

40 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 Hyr1 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	MLQQYTLLLIYLSVATAKTI	TGVFNSFNSLTWSNAATYNY	KPGGTPTWNAVLGWSLDGTS
61	ASPGDTFTLNMPCVFKFTTS	QTSVDLTAHGVKYATCQFQA	GEEFMTFSTLTCTVSNTLTP
5 121	SIKALGTVTLPLAFNVGGTG	SSVDLEDSCFTAGTNTVTF	NDGGKKISINVDFERSNVDP
181	KGYLTDSRVIPSLNKVSTLF	VAPQCANGYTSGTMGFANTY	GDVQIDCSNIHVGITKGLND
241	WNYPVSSESFSYTKCSSNG	IFITYKNVPAGYRPFVDAI	SATDVNSYTLSYANEYTCAG
301	GYWQRAPFTLRWTGYRNSDA	GSNGIVIVATTRTVTDSTTA	VTTLPFDPNRDKTKTIEILK
361	PIPTTTITTSYVGVTTSTSYST	KTAPIGETATVIVDIPYHTT	TTVTSKWTGTITSTTTHTNP
10 421	TDSIDTVIVQVPSPNPTVTT	TEYWSQSFAATTTITGPPGN	TDTVLIREPPNHTVTTTEYW
481	SESYTTTSTFTAPPGGTDSV	IIKEPPNPTVTTTEYWSESY	TTTSTFTAPPGGTDSVIIKE
541	PPNHTVTTTEYWSQSYTTTT	TVTAPPGGTDTVLVREPPNH	TVTTTEYWSQSYTTTTTVIA
601	PPGGTDSVIIREPPNPTVTT	TEYWSQSYATTTITAPPGE	TDTVLIREPPNHTVTTTEYW
661	SQSYATTTTITAPPGETDTV	LIREPPNHTVTTTEYWSQSF	ATTTTVTAPPGGTDTVIIRE
15 721	PPNHTVTTTEYWSQSYATTT	TITAPPGETDTVLIREPPNH	TVTTTEYWSQSYATTTTIIA
781	PPGETDTVLIREPPNPTVTT	TEYWSQSYTTATTVTAPPGG	TDTVIIYDTMSSSEISSFSR
841	PHYTNHTTLWSTTWVIETKT	ITETSCEGDKGCSWVSVSTR	IVTIPNNIETPMVTNTVDST
901	TTESTSQSPSGIFSESQSVSV	ETESSTVTTAQTNPSVPTTE	SEVVFTTKGNNENGPYESPS
961	TNVKSSMDENSEFTTSTAAS	TSTDIENETIATGGSVEASS	PISSSADETTTVTTTAESE
20 1021	SVIEQPTNNNGGKAPSATS	SPSTTTTANNDVITGTTST	NQSQSQSQYNSDTQQTLSQ
1081	QMTSSLVSLHMLTTFDGSGS	VIQHSTWLCGLITLLSLFI	

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

30	KTITGVFNSFNSLTWSNAATYNY	KPGGTPTWNAVLGWSLDGTS
	ASPGDTFTLNMPCVFKFTTS	QTSVDLTAHGVKYATCQFQA
	SIKALGTVTLPLAFNVGGTG	SSVDLEDSCFTAGTNTVTF
	KGYLTDSRVIPSLNKVSTLF	VAPQCANGYTSGTMGFANTY
	WNYPVSSESFSYTKCSSNG	IFITYKNVPAGYRPFVDAI
35	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

40	IVIVATTRTVTDSTTA	VTTLPFDPNRDKTKTIEILK
	PIPTTTITTSYVGVTTSTSYST	KTAPIGETATVIVDIPYHTT
	TDSIDTVIVQVP (SEQ ID NO: 3).	TTVTSKWTGTITSTTTHTNP

45 Hyr1

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

1	MKVVSNFIFTILLTLNLSAA	LEVVTSRIDRGGIQGFHGDV	KVHSGATWAILGTTLCSSFFG
61	GLEVEKGASLFIKSDNGPVL	ALNVALSTLVRPVINNGVIS	LNSKSSTSFSNFDIGGSSFT
121	NNGEYLDSSGLVKSTAYLY	AREWTNNGLIVAYQNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNGQICLR
5 181	HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQFTT
241	VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSKLFRIVN
301	SRGLKNAVITYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
361	SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNISSSTA	IETTMNSESSTDAGSSSISQ
421	SESSSTAITSSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDSGIVS	QSESSSNALSSTEQSITSSP	
10 481	GQSTIYVNSTVTSTITSCDE	NKCTEDVVTIFTTVPCSTDC	VPTTGDIPTMSTSYTQRTVTS
541	TITNCDEVSCSQDVVYTTN	VPHTTVDATTTTTSTGGDN	STGGNESGSNHGPGNGSTEG
601	SGNGSGAGSNEGSQSGPNNG	SGSGSEGGSNNGSGSDSGSN	NGSGSGSNNGSGSGSTEGSE
661	GGSGSNEGSQSGSGSQPGPN	EGSEGGSGSNEGSNHGSNEG	SGSGSGSGSNNGSGSGSQSG
721	SGSGSQSGSESGSNSGSNEG	SNPGAGNGSNEGSQGSGNG	SEAGSGQGSGPNNGSGSGHN
15 781	DGSGSGSNQGSNPGAGSGSG	SESGSKAGSHSGSNEGAKT	SIEGFHTESKPGFNTGAHTD
841	ATVTGNSVANPVTSTESDT	TISVTVSITSYMTGFDGKPK	PFTTVDVIPVPHSMPSNTTD
901	SSSVPTIDTNENGSSIVTGG	KSILFGLIVSMVVLFM	

Выбранные фрагменты Hyr1 следующие.

Hyr1 (гидрофобная последовательность)

20 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

25 TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS GATWAILGTTLCSSFFGLEV EKGASLFIKSDNGPVLALNV  
ALSTLVRPVINNGVISLNSK SSTSFNFDIGGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW  
TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5).

Hyr1 (154-350)

30 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

35 QNQKAAG NIAFGTAYQTITNNGQICLR  
HQDFVPATKIKGTGCVTADE DTWIKLGNTILSVEPTHNFY LKDSKSSLIVHAVSSNQFTT  
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR DHFRFEYYPDTGILQLRADA LPQYFKIGKGYDSKLFRIVN  
SRGLKNAVITYDGPVPNNEIP AVCLIPCTNGPSAPESESDL NTPTTSSIET (SEQ ID NO: 6).

Hyr1 (201-350)

40 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

45 DTWIKLGNTILSVEPTHNFY LKDSKSSLIVHAVSSNQFTT  
VHGFGNGNKLGLTLPLTGNR DHFRFEYYPDTGILQLRADA LPQYFKIGKGYDSKLFRIVN  
SRGLKNAVITYDGPVPNNEIP 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

		TSRIDRGGIQGFHGDV	KVHSGATWAILGTTLCSSFFG
5	GLEVEKGASLFIKSDNGPVL	ALNVALSTLVRPVINNGVIS	LNSKSSTSFSNFDIGGSSFT
	NNGEYLDSSGLVKSTAYLY	AREWTNNGLIVAYQNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNGQICLR
	HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQFTT
	VHGFNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSKLFRIVN
	SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
10	SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNISSSTA	IETTMNESSTDAGSSSISQ
	SESSSTAITSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDSGIVS	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

15 аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

		DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQFTT
	VHGFNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSKLFRIVN
	SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
20	SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNISSSTA	IETTMNESSTDAGSSSISQ
	SESSSTAITSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDSGIVS	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

25 аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

		SSYSSAATESSVVS	ESSSAVDSLTSSSLSSKSES
	SDVVSSTTNISSSTA IETT	MNESSTDAGSSSISQSESS	STAITSSETSSSESMSASS
30	TASNTSIETDSGIVSQSES	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

35 аминокислотная последовательность полипептида состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность относительно

		QNQKAAG	NIAFGTAYQTITNNGQICLR
	HQDFVPATKIKGTGCVTADE	DTWIKLGNTILSVEPTHNFY	LKDSKSSLIVHAVSSNQFTT
	VHGFNGNKLGLTLPLTGNR	DHFRFEYYPDTGILQLRADA	LPQYFKIGKGYDSKLFRIVN
40	SRGLKNAVTYDGPVPNNEIP	AVCLIPCTNGPSAPESESDL	NTPTTSSIETSSYSSAATES
	SVVSESSSAVDSLTSSSLSS	KSESSDVVSSTTNISSSTA	IETTMNESSTDAGSSSISQ
	SESSSTAITSSETSSSESMSASSTTASNTSIETDSGIVS	QSESSSNAL (SEQ ID NO: 33).	

Любой из вышеописанных полипептидных фрагментов может продуцироваться рекомбинантно в *E. coli* или *S. cerevisiae*. Кроме того, в изобретении представлены Als3/

45 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 YNYKGGTPTWNAVLGWSLD GTSASPGDTFTLNMPCVFKF  
TTSQTSVDLTAHGVKYATCQ FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTLPLAFNVG  
GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT VTFNDGGKKISINVDFERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS  
TLFVAPQCANGYTSGMTGFA NTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSSESFSYTKTCS  
SNGIFITYKNVPAGYRPFVD AYISATDVNSYTLSEYNEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN  
SDAGSNG (SEQ ID NO: 2).

B= IVIVATTRTVTDS TTAVTTLFPDPNRDKTKTIE ILKPIPTTTITTSYVGVTTS  
YSTKTAPIGETATVIVDIPY HTTTVTSTKWTGTITSTTTH TNPTDSIDTVIVQVP (SEQ  
ID NO: 3)

### Hyr1

C= TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS GATWAILGTTLCSTFFGGLEV EKGASLFIKSDNGPVLALNV  
ALSTLVRPVINNGVISLNSK SSTSFNFDIGGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW  
TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)

D= QNQKAAGNIAF GTAYQTITNNGQICLRHQDF VPATKIKGTGCVTADEDTWI  
KLGNTILSVEPTHNFYKDS KSSLIVHAVSSNQFTVHGF GNGNKLGLTLPLTGNRDHFR  
FEYYPDTGILQLRADALPQY FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL KNAVITYDGPVPNNEIPAVCL  
IPCTNGPSAPESEDLNTPT 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 A представляет собой SEQ ID NO: 2;

где B представляет собой SEQ ID NO: 3;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

где С представляет собой SEQ ID NO: 5; и

где D представляет собой SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид по существу идентичен A-B-C-D (SEQ IDNO: 12). В других вариантах осуществления полипептид

E2= A-X-C-D

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

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

где А представляет собой SEQ ID NO: 2;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

где С представляет собой SEQ ID NO: 5; и

где 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;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид; и

где 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 IDNO: 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;

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 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 C представляет собой SEQ ID NO: 5;

где D представляет собой SEQ ID NO: 6;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид; и

где A 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;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

где A представляет собой SEQ ID NO: 2; и

где B 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;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид; и

где 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= KTITGVFNSFNLSLTWSNAAT YNYKGPPTWNAVLGWSLD GTSASPGDTFTLNMPCVFKF  
 TTSQTSVDLTAHG VKYATCQ FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTLPLAFNVG  
 GTGSSVDLEDSCFTAGTNT VTFNDGGKKISINVD FERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS  
 TLFVAPQCANGYTSGMTGFA NTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSESFSYTKTCS  
 SNGIFITYKNVPAGYRPFVD AYISATDVNSYTLSYANEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN  
 SDAGSNG (SEQ ID NO: 2)

B= IVIVATTRTVTDS TTAVTTLPFDPNRDKTKTIE ILKPIPTTTITTSYVGVTTS  
 YSTKTAPIGETATVIVDIPY HTTTTVTSKWTGTITSTTTH TNPTDSIDTVIVQVP (SEQ  
 ID NO: 3)

Hyr1

C= TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS GATWAILGTTLCSPFGGLEV EKGASLFIKSDNGPVLALNV  
 ALSTLVRPVINNGVISLNSK SSTSFNFDIGGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW  
 TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)

D= QNQKAAGNIAF GTAYQTITNNGQICLRHQDF VPATKIKGTGCVTADEDTWI  
 KLGNTILSVEPTHNFYKDS KSSLIVHAVSSNQFTVHGF GNGNKLGLTLPLTGNRDHFR  
 FEYYPDTGILQLRADALPQY FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL KNAVTYDGPVPNNEIPAVCL  
 IPCTNGPSAPESESDLNTPT TSSIET (SEQ ID NO: 6)

E= SSYSSAATESSVVS ESSSAVDLSLSSSLSSKSES  
 SDVVSSTTNISSSTAIETT MNSESSTDAGSSSISQSESS STAITSSSETSSSESMSASS  
 TTASNTSIETDSGIVSQSES 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 А представляет собой SEQ ID NO: 2;  
 где В представляет собой SEQ ID NO: 3;  
 где Х отсутствует или представляет собой линкерный пептид;  
 где С представляет собой SEQ IDNO: 5; и  
 где D представляет собой SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления полипептид по существу идентичен А-В-С-D (SEQ IDNO: 12). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой А-В-С-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

А-Х-С-D-E (SEQ ID NO: 25),

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

В некоторых вариантах осуществления полипептид по существу идентичен А-С-D-E (SEQ ID NO: 26). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой А-С-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

А-Х-D-E (SEQ ID NO: 27),

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

В некоторых вариантах осуществления полипептид по существу идентичен А-D-E (SEQ ID NO: 28). В других вариантах осуществления полипептид представляет собой А-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

С-D-E-X-A-B (SEQ ID NO: 29),

где С представляет собой SEQ ID NO: 5;  
 где D представляет собой SEQ ID NO: 6;  
 где Е представляет собой SEQ ID NO: 10;  
 где Х 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 С-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;

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 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;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид; и

где А 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 эписомальными 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, позиционированный для экспрессии в клетке; (b) 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 адъювант.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ индукции 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 адъювант (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 мукозальный кандидоз. 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: (a) получение фага, дрожжей или вируса; (b) введение в фаг, дрожжи или вирус молекулы нуклеиновой кислоты, которая кодирует любой из вышеупомянутых полипептидов; (c) обеспечение экспрессии полипептида в фаге, дрожжах или вирусе; (d) выделение фага, дрожжей или вируса, полученного на этапе (c), включающего экспрессированный полипептид; и (e) добавление фармацевтически приемлемого наполнителя к выделенному фагу, дрожжам или вирусу, полученным на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления полипептид отображается на поверхности фага, дрожжей или вируса после этапа (c).

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 внутривенно. 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 мукозальный кандидоз. 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 внутривенно. 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 мукозальный кандидоз. 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;

где В отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 3;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

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

где D отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 6; и

где Е отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 10,

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

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой A-B-C-D-E (SEQ ID NO: 32); A-B-X-C-D (SEQ ID NO: 11); A-B-C-D (SEQ ID NO: 12); A-X-C-D-E (SEQ ID NO: 25); A-C-D-E (SEQ ID NO: 26); A-X-C-D (SEQ ID NO: 13); A-C-D (SEQ ID NO: 14); A-X-D-E (SEQ ID NO: 27); A-D-E (SEQ ID NO: 28); A-X-D (SEQ ID NO: 15); или A-D (SEQ ID NO: 16).

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 отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 5;

где D отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 6;

где Е отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 10;

где X отсутствует или представляет собой линкерный пептид;

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

где В отсутствует или представляет собой SEQ ID NO: 3, при условии, что в полипептиде присутствуют два или более из С, D, E, А и В.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой C-D-E-A-B (SEQ IDNO: 30); C-D-X-A-B (SEQ ID NO: 17); C-D-A-B (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 ограничивающиеся этим, *Acinetobacter baumannii*. Некоторые применения композиций и способов описанных здесь, включают пассивную вакцинацию подверженных большому риску пациентов с помощью дозы анти-HYR1 или анти-ALs/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 Hyr1 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 и 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 адъювантами, 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 ингибирования грамотрицательных бактерий или *Candida*, или и 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 иммуногенный участок 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

вакциной 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. somnus*, 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. arizonae*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. enterica* subsp. *houtenae* и *S. enterica* subsp. *indica*, бактерии рода *Yersinia*, как например, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. aldovae*, *Y. aleksiciae*, *Y. bercovieri*, *Y. enterocolitica*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. mollaharii*, *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. oryzae*, *P. luteola*, *P. putida*, *P. cepacia*, *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 вакцинных 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 А (сапонины), компоненты стенки 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, полученными синтетическим путем или естественно выделенными, 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 переменной 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 переменной 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 amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Варибельные 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 матрицы 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 (e.g., 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. Антиген-связывающую 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 получены 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), углевод, 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, CRM 197, столбнячный анатоксин, фаг, дрожжи, вирус, виросома или

рекомбинантная вирусоподобная частица, которые подходят для связывания с полипептидом или для его отображения, 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, отображенный, 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, CRM 197, 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, цистеин, 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 (цистеин, метионин).

Любое изменение аминокислотной последовательности, приводящее к функциональному варианту, может быть определено путем оценки способности вариантного 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 С-концу конкретной определенной последовательности. Желательно, чтобы фланкирующая аминокислота присутствовала на N- и/или С-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 С-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 антигенность полипептида.

Под «иммуногенным» подразумевается любое вещество, которое способно индуцировать иммунный ответ у субъекта.

Под «иммуногенным количеством» в контексте вакцины подразумевается количество вакцины, необходимое для индукции 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 (эпитопов), 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 матричных 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 взаимозаменяемо 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, Tyr 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, иодирование, или любую модификацию, которая порождает полипептид. Такие дериватизированные молекулы включают, например, молекулы, в которых свободные аминогруппы дериватизированы с образованием амингидрохлоридов, 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-им-бензилгистидина. 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); Sam brook 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.

5 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  
10 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  
15 хорошо известны в данной области и коммерчески доступны.

Рекомбинантно экспрессированные полипептиды в соответствии с изобретением так же могут быть экспрессированы в качестве белков слияния соответствующими партнерами слияния. Соответствующий партнер слияния может быть аминокислотной последовательностью, которая обычно не соединяется с аминокислотной  
20 последовательностью, как например, гетерологичная последовательность, которая выполняет конкретную функцию или придает дополнительную характеристику полипептидам в соответствии с изобретением. Неограничивающие примеры подходящих гетерологичных последовательностей включают детектируемый маркер, стабилизирующий домен, белок-носитель для создания антител, линкерную  
25 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, слитый с  
30 гетерологичной последовательностью, белок-носитель, аффинную метку или линкерную последовательность или другие полипептиды, как описано здесь.

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

Термины «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый наполнитель» используются взаимозаменяемо 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  
45 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, конъюгат, вакцину или антитело в соответствии с изобретением, которые 5 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, 10 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 конъюгатом, включающим его) или с клеткой или тканью, несущей молекулу-мишень (например, антиген клеточной поверхности, как например 20 рецептор или лиганд), но не с нецелевыми молекулами, клетками, тканями, в которых молекула-мишень не содержится. Общеизвестно, что в определенной степени неспецифическое взаимодействие может происходить между связующим фрагментом и нецелевой молекулой (присутствующей отдельно или в сочетании с клеткой или тканью). Однако специфическое связывание может быть определено как опосредованное 25 через специфическое узнавание молекулы-мишени. Специфическое связывание приводит к более сильной ассоциации между связующим фрагментом (например, антитело) и молекулой-мишенью (например, полипептид или конъюгат, включающий ее), чем между связующим фрагментом и, например, нецелевыми молекулами или другими композициями, не содержащими молекулу-мишень. Специфическое связывание обычно 30 приводит к более чем 2-кратному, предпочтительно более чем 5-кратному, более предпочтительно, 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 35 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 40 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 иммунологические анализы ELISA. Описание 45 форматов иммуноанализа и условий, которые могут использоваться для определения специфической иммунологической 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

5 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,

10 800, 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

15 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

20 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

25 компьютерного программного обеспечения, как например, «Best Fit - наилучшее приближение» (Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics, 482-489, 1981), как встроенное в GeneMatcher Plus™ (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

30 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»,

35 «*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, целлюлит, абсцесс мягких тканей, дермальный некроз, миозит или другие инфекции), вызванные бактериями *S. aureus*, проникшими в организм в месте, где кожа повреждена в результате пореза,

40 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

45 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 бактерий *S. aureus* также могут вызывать SSSI. Штамм MRSA устойчив к обычным антибиотикам. *Staphylococcus aureus* SSSI также могут быть вызваны метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* (MSSA).

5 Млекопитающих, которые подвергаются риску развития вызванной *S. aureus* инфекции кожи или мягких тканей, можно лечить в профилактическом режиме. В качестве альтернативы млекопитающих 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 (например, полипептид, эпитоп, антиген, рецептор или лиганд) или клетка, с которой связывающий фрагмент (например, антитело) может специфически связываться. В некоторых случаях молекулы-мишени обнаруживают снаружи клетки-мишени (например, белок клеточной поверхности или секретируемый белок), но молекулы-мишени могут альтернативно или также присутствовать внутри клетки-мишени.

30 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, то есть лечение, направленное именно на улучшение, или сопутствующее излечению, заболевания,  
35 патологического состояния, расстройства или события, а также включает этиотропную терапию, то есть лечение, направленное на устранение причины сопутствующего заболевания, патологического состояния, расстройства или события. Кроме того, этот термин включает паллиативное лечение, то есть лечение, направленное на смягчение симптомов, а не на излечение заболевания, патологического состояния, расстройства  
40 или события; симптоматическое лечение, то есть лечение, направленное на конституциональные симптомы ассоциированного заболевания, патологического состояния, расстройства или события; профилактическое лечение, то есть лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития соответствующего заболевания, патологического состояния, расстройства или события,  
45 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, то есть 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 вариантную последовательность, может сохранять по меньшей мере одну биологическую активность исходного полипептида, например, иммуногенную активность. Термин «вариант» включает, например, аминокислотные инсерционные производные, такие как аминокислотные и/или карбоксилконцевые слияния, 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. Делеционные 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 тому подобное.

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 Hyr1 полипептидных фрагментов и Als3/Hyr1 полипептидов слияния 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 Hyr1 или Als3/Hyr1 слитых полипептидов, конъюгаты, 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 Hyr1.

Аминокислотная последовательность rAls3 белка имеет вид:



1 KTITGVFNSFNSLTWSNAAT YNYKGPPTPTWNAVLGWSLDGTSASPGDTFTLNMPCVFKF  
 61 TTSQTSVDLTAHGVKYATCQFQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTLPLAFNVG  
 121 GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT VTFNDGGKKISINVDFERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS  
 181 TLFVAPQCANGYTSGMTGFANTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSSSESFSYTKTCS  
 5 241 SNGIFITYKNVPAGYRPFVD AYISATDVNSYTLSYANEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN  
 301 SDAGSNGIVIVATTRTVTDS TTAVTTLPFDPNRDKTKTIE ILKPIPTTTITTSYVGVTTS  
 361 YSTKTAPIGETATVIVDIPY HTTTTVTSKWTGTITSTTTH TNPTDSIDTVIVQVP

Аминокислотная последовательность rHyr1 белка имеет вид:

10 1 TSRIDRGGIQQGFHGDVKVHS GATWAILGTTLCSSFFGGLEV  
 EKGASLFIKSDNGPVLALNV  
 61 ALSTLVRPVINNGVISLNSK SSTSFSNFDIGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW  
 121 TNNGLIVAYQNQKAAGNIAF GTAYQTITNNGQICLRHQDF  
 VPATKIKGTGCVTADEDTWI  
 15 181 KLGNTILSVEPTHNFYLKDSKSSLIVHAVSSNQFTTVHGFNGNKLGLTLPLTGNRDHFR  
 241 FEYYPDTGILQLRADALPQY FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL  
 KNAVTYDGPVPPNEIPAVCL  
 301 IPCTNGPSAPESES DLNTP TSSIETSSYSSAATESSVVS ESSSAVDSL TSSSLSSKSES  
 20 361 SDVVSSTTNISSSTAIETT MNSESSTDAGSSSISQSESS STAITSSSETSSSESMSASS  
 401 TTASNTSIETDSGIVSQSES SSNAL

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

25

30

35

40

45

Als3

A= KTITGVFNSFNSLTWSNAAT YNYKGPPTWNAVLGWSLD GTSASPGDTFTLNMPCVFKF  
 TTSQTSVDLTAHG VKYATCQ FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTLPLAFNVG  
 GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT VTFNDGGKKISINVDFERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS  
 5 TLFVAPQCANGYTS GTMGFA NTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSSESFSYTKTCS  
 SNGIFITYKNVPAGYRPFVD AYISATDVNSYTL SYANEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN  
 SDAGSNG (SEQ ID NO: 2).

10 B= IVIVATTRTVTDS TTA VTTL PFDPNRDKTKTIE ILKPIPTTTITTSYVGVTTS  
 YSTKTAPIGETATVIVDIPY H TTTT VTSKWTGTITSTTH TNPTDSIDTVIVQVP (SEQ ID NO: 3)

Hyr1

15 C= TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS GATWAILGTTLC SFFGGLEV EKGASLFIKSDNGPVLALNV  
 ALSTLVRPVINNGVISLNSK SSTSFNF DIGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW  
 TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)

20 D= QNQKAAGNIAF GTAYQTITNNGQICLRHQDF VPATKIKGTGCVTADEDTWI  
 KLGNTILSVEPTHNFY LKDS KSSLIVHAVSSNQFTVHGF GNGNKLGLTLPLTGNRDHFR  
 FEYYPDTGILQLRADALPQY FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL KNAV TYDGPVPNNEIPAVCL  
 IPCTNGPSAPESESDLNTPT TSSIET (SEQ ID NO: 6)

25 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)  
 30 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

40 A= KTITGVFNSFNSLTWSNAAT YNYKGPPTWNAVLGWSLD GTSASPGDTFTLNMPCVFKF  
 TTSQTSVDLTAHG VKYATCQ FQAGEEFMTFSTLTCTVSNT LTPSIKALGTVTLPLAFNVG  
 GTGSSVDLEDSKCFTAGTNT VTFNDGGKKISINVDFERSN VDPKGYLTDSRVIPSLNKVS  
 TLFVAPQCANGYTS GTMGFA NTYGDVQIDCSNIHVGITKG LNDWNYPVSSESFSYTKTCS  
 SNGIFITYKNVPAGYRPFVD AYISATDVNSYTL SYANEYT CAGGYWQRAPFTLRWTGYRN

SDAGSNG (SEQ ID NO: 2)

5 B= IVIVATTRTVTDS TTAVTTLPFDPNRDKTKTIE ILKPIPTTTITTSYVGVTTSS  
YSTKTAPIGETATVIVDIPY HTTTVTSTKWTGTITSTTH TNPTDSIDTVIVQVP (SEQ ID NO 3)

Hyr1

10 C= TSRIDRGGIQGFHGDVKVHS GATWAILGTTLCSTFFGGLEV EKGASLFIKSDNGPVLALNV  
ALSTLVRPVINNGVISLNSK SSTSFNSFDIGSSFTNNGE IYLDSSGLVKSTAYLYAREW  
TNNGLIVAY (SEQ ID NO: 5)

15 D= QNQKAAGNIAF GTAYQTITNNGQICLRHQDF VPATKIKGTGCVTADEDTWI  
KLGNTILSVEPTHNFYKDS KSSLIVHAVSSNQFTTVHGF GNGNKLGLTLPLTGNRDHFR  
FEYYPDTGILQLRADALPQY FKIGKGYDSKLFRIVNSRGL KNAVITYDGPVPNNEIPAVCL  
IPCTNGPSAPESEDLNTPT TSSIET (SEQ ID NO: 6)

20 E= S SYSSAATESSVVS ESSSAVDSLTSSSLSSKSES  
SDVVSSTTNIESSTAIETT MNSESSTDAGSSISQSESS STAITSSSETSSSESMSASS  
TTASNTSIETDSGIVSQSES SSNAL (SEQ ID NO: 10)

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

25 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)  
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)

35 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.

40 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 45 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,

дезаминокислоты) в последовательности полипептида. Например, добавление одного или нескольких цистеиновых 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 саркозин, 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 анатоксин, дифтерийный анатоксин, 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, малеимидобензоил 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 отображения полипептидов

В некоторых случаях полипептиды конъюгируются или отображаются на частицу, например, фаг, дрожжи, вирус, виросома или рекомбинантная вирусоподобная частица.

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, НА или NA), вируса гепатита В (как например, коровые или капсидные белки), вируса гепатита Е, вируса кори, вируса Синдбиса, ротавируса, вирус афтозной лихорадки, ретровируса, вируса Норуолка, вируса папилломы человека, ВИЧ, РНК-фагов, Q $\beta$ -фага (как, например, белки оболочки), GA-фага, fr-фага, AP205 фага и Ту (как например, ретротранспозон Ту 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; WO 03/024480; и WO 03/024481, 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.

#### Моноклиальные 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, хомяк или обезьяну макаки, иммунизируют, например, с использованием полипептида или конъюгата, описанного здесь, вызывая появление лимфоцитов, которые продуцируют 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 (Coding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103, Academic Press, 1986).

Клетки гибридомы, полученные таким образом, высевают и выращивают 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-фосфорибозилтрансферазу (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 мышинные линии миеломы, как например, полученные из опухолей мышцы 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 мышечеловека 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 иммуноферментный 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 А-сефарозная, гидроксилапатитовая 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 (СНО) 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 мышинных 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 мышинных 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 варьируемыми 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 адъюванта. 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, малеимидобензоил сульфосукцинимид сложный эфир (конъюгация через остатки цистеина), N-гидроксисукцинимид (через остатки лизина), глутаральдегид или янтарный ангидрид.

#### Вакцины и содержащие антиатела фармацевтические композиции

Композиции для вакцин и содержащих антитела фармацевтических композиций (собираательно «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, конъюгаты 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, рН-буферные вещества и т.п., могут присутствовать в наполнителе или связующем. Эти наполнители, связующие 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 тому подобное. 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 апиrogenная 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 синтетические моно- 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, конъюгаты 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 поли(лактидов) и поли(лактид-со-гликолидов). Смотри, 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 конъюгаты этих молекул.

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.

5 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 вариантную последовательность, имеющую до трех замещений, делеций  
10 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  
15 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, адъюванты, могут быть включены в композиции, например, в вакцины. Примеры химических соединений,  
20 используемых в качестве адъювантов, 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 А (сапонины), бактериальные и грибковые компоненты клеточной стенки (например, липополисахариды, липопротеины и  
25 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  
30 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,  
35 или мукозальный кандидоз. В некоторых случаях, кандидоз вызывается, например, бактериями *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* или *Candida tropicalis*. Другие виды *Candida* включают *Candida lusitanae* 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  
40 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 адъювантом или без адъюванта. Например, человеку вводят от одной до трех доз полипептида, описанного здесь, с содержанием  
45 от 3 и 1000 мг 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 адъювантом или без адъюванта. Например, человеку вводят от одной до трех доз полипептида, представленного здесь, с содержанием от 3 и 1000 мг 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 адъювантом или без адъюванта. Например, видам крупного рогатого скота вводят от одной до трех доз полипептида, представленного здесь, с содержанием от 3 и 1000 µг 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 адъювантом или без адъюванта. Например, видам крупного рогатого скота вводят от одной до трех доз полипептида с содержанием от 3 до 1000 µг полипептида на дозу, причем введение нескольких 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 (собираательно «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, отдельно 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, внутримышечной, 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, интритрахеально, интритрихально, 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, то есть 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 различные композиции 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 недели, 3 недели 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 диагностировать 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», «клонировующий вектор» и «экспрессирующий вектор» означают носитель, с помощью которого нуклеиновая кислота может быть введена в клетку-хозяин. Вектор может использоваться для распространения или укрывания нуклеиновой кислоты или для полипептидной экспрессии кодируемой последовательности. В данной области известно большое число векторов, включающих, например, плазмиды, фаги и вирусы. Описание примеров векторов можно найти, например, в Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," 3<sup>rd</sup> 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 конститутивными или регулируемые. 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-индуцируемый промотор вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор вируса мышинного 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 плазмиды; 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 Hyr1 или полипептиды Als3/Hyr1, 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 NOS: 1-33. В других аспектах такие полипептиды являются иммуногенными и способны вызывать продуцирование анти-Als3 антитела, анти-HYR1 антитела и Als3/Hyr1 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 ни коим 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* СААН-31 и ТНЕ31 - 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  $\mu$ г полипептида, смешанного с квасцами (2% алгидрогель; Brenntag 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 циклофосамида 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 адьювант-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 на YPD, который содержит 50 мг/мл хлорамфеникола. Колонии подсчитывают после инкубации планшетов при 37°C в течение от 24 до 48 ч, и результаты выражают в виде log КОЕ 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 цинко-формалиновый фиксатор, где они находятся до начала выполнения экспертизы. Фиксированные органы обезвреживают в растворах набора спиртов повышающейся концентрации, заливают парафином и разрезают на срезы толщиной 6 мм. Полученные срезы окрашивают метенамин-серебром по Гомори и исследуют с помощью световой микроскопии (Davis et al. (2000) Infect Immun 68: 5953-5959).

Фермент-связанное иммуносорбентное 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-луночных планшетах, как описано ранее (Ibrahim et al. (2005) Infect Immun 73: 999-1005). Лунки покрывают пептидом при расчете 100  $\mu$ л на лунку (например, один или несколько пептидов 2-11) при 5  $\mu$ г/мл в PBS. Мышинные сыворотки инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим блокирующим этапом с использованием Трис-солевого буфером (TBS; 0.01 М Tris HCl [pH 7.4], 0.15 М 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 антимышиное 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 М цитратного буфера (pH 5,0), 50 мг о-фенилендиамина (Sigma) и 10  $\mu$ л 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Цвет проявляется в течение 30 мин, после чего реакцию завершают добавлением 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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')<sub>2</sub>

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 анти-пептидного IgG или F(ab')<sub>2</sub> фрагментов, как описано ранее (Luo (2010) J Infect Dis 201: 1718-1728). Вкратце, клетки HL-60 индуцируются 2,5  $\mu$ м ретиноевой кислоты и 1,3% DMSO в течение трех дней при 37°C при 5% CO<sub>2</sub>. Иммунные анти-Als3 или анти-Hyr1 или анти-Als3/Hyr1 полипептидные сыворотки, при желании, объединяют и общий IgG выделяют с помощью белок А агарозы (Thermo Scientific). Сыворотка, собранная от тех же кроликов перед иммунизацией полипептидами, используется в качестве контрольной сыворотки. F(ab')<sub>2</sub> фрагменты от иммунного или контрольного IgG очищают с помощью комплекта препаратов Pierce F(ab')<sub>2</sub> 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  $\mu$ г/мл вакцинированных или контрольных F(ab')<sub>2</sub> фрагментов на льду в течение 45 мин. *C. Albicans*, культивированные совместно с F(ab')<sub>2</sub> фрагментами, инкубируют с HL-60-полученными нейтрофилами в течение 1 ч при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> перед разрушением ультразвуком и количественным культивированием на YPD планшетах. Уничтожение в процентах рассчитывается путем деления числа КОЕ после сокультивирования 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 колониеобразующих 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 адъювантом Фрейнда в соответствии со стандартными методами по схеме в день 0, после чего вводится бустер-доза в неполном адъюванте 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 мышинной модели инфекции кожи или мягких тканей. Полипептидная вакцинация оценивается в диапазоне доз по 5 схеме алгидрогелевого адъюванта. Дозы по 3, 10, 30, 100 или 300  $\mu\text{g}$  (1M) 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 10 подкожным абсцессом / абсцессом мягких тканей согласно описанию 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  $2 \times 10^7$  КОЕ инокулум (без шариков или матрицы) в подкожный отдел путем инъекции (100  $\mu\text{l}$ ). В каждом исследовании использовали минимум 20 мышей в контрольной группе или в группе в режиме вакцинации. Площадь/объем абсцесса затем измеряли на каждом 15 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 ( $\text{cm}^2$ ). Объем абсцесса ( $\text{cm}^3$ ) рассчитывается по формуле для сферического эллипсоида:  $[v = (\pi/6) \times l \times w^2]$ . Для количественного анализа культуры в заранее выбранные периоды 20 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 25 количественного культивирования на планшетах с агаром овечьей крови. Культуры инкубируют ( $37^\circ\text{C}$ ) в течение 24 часов, 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. P значения определяются в соответствии со 30 стандартными методами.

#### Ожидаемые результаты

Полипептидные вакцины, которые значительно снижают площадь, объем абсцесса или КОЕ плотности у мышинной модели по результатам анализа MRSA кожи или мягких 35 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 [моноклеарные клетки периферической крови]

40 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  $-80^\circ\text{C}$  и оттаивают перед использованием.

45 Для анализа используют планшеты ELISpot, покрытые антителами к специфическим человеческим цитокинам или хемокинам, например, IFN- $\gamma$ , IL-17A, IL-4 или GRO. Образцы PMBC затем активируют в культуре в течение 48 ч и распределяют в 96-луночные планшеты ELISpot по  $\sim 200000$  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

5 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

10 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.

15 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.

#### (57) Формула изобретения

20 1. Выделенный полипептид для вакцинирования млекопитающего против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*, состоящий из аминокислотной последовательности, имеющей идентичность последовательности по меньшей мере 97% последовательности SEQ ID NO: 6 по всей длине SEQ ID NO: 6.

25 2. Выделенный полипептид по п.1, отличающийся тем, что аминокислотная последовательность полипептида имеет по меньшей мере 99% идентичности последовательности SEQ ID NO: 6 по всей длине SEQ ID NO: 6.

3. Выделенный полипептид по п.2, отличающийся тем, что аминокислотная последовательность полипептида имеет последовательность SEQ ID NO: 6.

30 4. Молекула выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид по любому из пп.1-3, для получения полипептида, используемого для вакцинирования млекопитающего против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*.

5. Вектор экспрессии, кодирующий полипептид по любому из пп.1-3, для получения

35 полипептида, используемого для вакцинирования млекопитающего против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*.

6. Клетка, содержащая вектор экспрессии по п.5, для получения полипептида по любому из пп.1-3, используемого для вакцинирования млекопитающего против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*.

40 7. Способ получения рекомбинантного полипептида, включающий этапы:

(а) получение клетки, трансформированной вектором экспрессии по п.5;

(б) культивирование трансформированной клетки в условиях, подходящих для экспрессии рекомбинантного полипептида, отличающийся тем, что результатом

45 указанного культивирования является экспрессия указанного рекомбинантного полипептида, кодированного указанным вектором экспрессии; и

(с) выделение рекомбинантного полипептида.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанная клетка является бактериальной клеткой или клеткой дрожжей.

9. Рекомбинантный полипептид, полученный способом по п.7, для вакцинирования указанного млекопитающего против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*.

5 10. Антигенная композиция, предназначенная для вакцинирования млекопитающего против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*, содержащая от 3 мкг до 1000 мкг полипептида по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель и/или эксципиент.

11. Композиция по п.10, дополнительно содержащая адъювант.

10 12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что адъювант представляет собой Алгидрогель.

13. Способ индуцирования иммунного ответа млекопитающего против антигена, включающий введение указанному млекопитающему композиции по п.10, отличающийся тем, что указанная композиция индуцирует иммунный ответ против указанного антигена у указанного млекопитающего при вакцинировании указанного млекопитающего  
15 против инфекции, вызванной *Candida albicans* или *Acinetobacter baumannii*.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что млекопитающему вводят разовую дозу или несколько доз указанной композиции.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанную композицию вводят, по меньшей мере, с интервалом в один день или, по меньшей мере, с интервалом в две  
20 недели.

16. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанным млекопитающим является человек.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанный способ индуцирует иммунный ответ у указанного млекопитающего против *Candida albicans* и/или *Acinetobacter baumannii*.

25 18. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанная композиция вводится внутримышечно, подкожно или внутрикожно.

19. Способ по п.13, отличающийся тем, что дополнительно включает введение бустер-дозы композиции.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанное млекопитающее имеет  
30 диссеминированный кандидоз или мукозальный кандидоз.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что диссеминированный кандидоз представляет собой гематогенно-диссеминированный кандидоз.

22. Способ получения композиции по п.10, включающий этапы:

35 (а) обеспечение фага, дрожжей или вируса;

(b) введение в указанный фаг, дрожжи или вирус молекулы нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид по любому из пп.1-3;

(с) обеспечение экспрессии указанного полипептида в указанном фаге, дрожжах или вирусе;

40 (d) выделение фага, дрожжей или вируса, полученного на этапе (с), включающего указанный экспрессированный полипептид; и

(е) добавление фармацевтически приемлемого наполнителя в указанный выделенный фаг, дрожжи или вирус, полученные на этапе (d).

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанный полипептид отображается на поверхности указанного фага, дрожжей или вируса после этапа (с).

45

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ЛОС-АНДЖЕЛЕС БИОМЕДИКАЛ РЕСЕРЧ ИНСТИТУТ ЭТ ХАРБОР-УКЛА МЕДИКАЛ ЦЕНТЕР  
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

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

Страница 1

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  
 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 Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Phe  
435 440 445

Ala Thr 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 Thr Glu Tyr Trp  
465 470 475 480

Ser Glu Ser Tyr Thr 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 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 Thr Glu Tyr Trp Ser Gln Ser Tyr  
580 585 590

Thr Thr Thr Thr Thr Val Ile Ala Pro Pro Gly Gly Thr Asp Ser Val  
595 600 605

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

Ser Gln Ser Tyr Ala Thr 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	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	Thr	Glu	Tyr	Trp		
	755						760						765				
Ser	Gln	Ser	Tyr	Ala	Thr	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	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					
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	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 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  
 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 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 Val Thr  
65 70 75 80

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

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							
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				
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	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	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
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						800
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  
865 870 875 880

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 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

<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

Страница 11

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  
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  
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
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
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
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

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  
 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	
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  
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

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> 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  
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 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

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  
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  
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

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
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

## RU 2 717 306 C2

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					
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					
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					
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>  
<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
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
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
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

Страница 31

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	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
				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
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
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 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 Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile  
705 710 715 720

Thr Ser Thr 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	50	55	60	
Leu	Val	Arg	Pro	Val	Ile	Asn	Asn	Gly	Val	Ile	Ser	Leu	Asn	Ser	Lys	65	70	75	
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	
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	
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  
 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 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 Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile  
705 710 715 720

Thr Ser Thr 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

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (326)..(327)

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

&lt;400&gt; 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  
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

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> 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  
 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
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		
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
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
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
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 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 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

Страница 48

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

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 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> 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  
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

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  
<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 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

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

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  
 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

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  
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
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
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
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 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  
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
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
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
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 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

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
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
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
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 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

Страница 67

## RU 2 717 306 C2

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								
Phe	Glu	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Gly	Ile	Leu	Gln	Leu	Arg	Ala	Asp	Ala							
														250								
Leu	Pro	Gln	Tyr	Phe	Lys	Ile	Gly	Lys	Gly	Tyr	Asp	Ser	Lys	Leu	Phe							
								260						265								
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								
Thr	Ser	Ser	Ile	Glu	Thr	Ser	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr	Glu	Ser							
								325						330								
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								
Ser	Thr	Ala	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Ser	Met							
								405						410								
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							

Страница 68

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  
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 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> 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 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  
 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  
 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  
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 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 выделены  
скрытым линкерным пептидом

<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

Страница 74

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							
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
Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr				
		325		330
Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Thr Ile Thr Thr				
		340		345
Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile				
		355		360
Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr				
		370		375
Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His				
		385		390
Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro Thr				
		405		410
Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Ile Gln Gly Phe His Gly Asp Val Lys				
		420		425
Val His Ser Gly Ala Thr Trp Ala Ile Leu Gly Thr Thr Leu Cys Ser				
		435		440
Phe Phe Gly Gly Leu Glu Val Glu Lys Gly Ala Ser Leu Phe Ile Lys				
		450		455
Ser Asp Asn Gly Pro Val Leu Ala Leu Asn Val Ala Leu Ser Thr Leu				
		465		470
Val Arg Pro Val Ile Asn Asn Gly Val Ile Ser Leu Asn Ser Lys Ser				
		485		490
Ser Thr Ser Phe Ser Asn Phe Asp Ile Gly Gly Ser Ser Phe Thr Asn				
		500		505
Asn Gly Glu Ile Tyr Leu Asp Ser Ser Gly Leu Val Lys Ser Thr Ala				
		515		520
Tyr Leu Tyr Ala Arg Glu Trp Thr Asn Asn Gly Leu Ile Val Ala Tyr				
		530		535
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	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			
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  
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  
 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  
 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 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> 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

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 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

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		240
Ser Asn Gly Ile Phe Ile Thr Tyr Lys Asn Val Pro Ala Gly Tyr Arg				
		245		255
Pro Phe Val Asp Ala Tyr Ile Ser Ala Thr Asp Val Asn Ser Tyr Thr				
		260		270
Leu Ser Tyr Ala Asn Glu Tyr Thr Cys Ala Gly Gly Tyr Trp Gln Arg				
		275		285
Ala Pro Phe Thr Leu Arg Trp Thr Gly Tyr Arg Asn Ser Asp Ala Gly				
		290		300
Ser Asn Gly Ile Val Ile Val Ala Thr Thr Arg Thr Val Thr Asp Ser				
305		310		320
Thr Thr Ala Val Thr Thr Leu Pro Phe Asp Pro Asn Arg Asp Lys Thr				
		325		335
Lys Thr Ile Glu Ile Leu Lys Pro Ile Pro Thr Thr Thr Ile Thr Thr				
		340		350
Ser Tyr Val Gly Val Thr Thr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ala Pro Ile				
		355		365
Gly Glu Thr Ala Thr Val Ile Val Asp Ile Pro Tyr His Thr Thr Thr				
		370		380
Thr Val Thr Ser Lys Trp Thr Gly Thr Ile Thr Ser Thr Thr Thr His				
385		390		400
Thr Asn Pro Thr Asp Ser Ile Asp Thr Val Ile Val Gln Val Pro				
		405		415