(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 027380 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.07.31

(21) Номер заявки
201391610

(22) Дата подачи заявки
2012.04.27

(51) Int. Cl. ***A61K 31/445*** (2006.01)
A61K 39/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) НАНОНОСИТЕЛИ, ВЫРАБАТЫВАЮЩИЕ ИММУННУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ, ДЛЯ ВЫРАБАТЫВАНИЯ $CD8^+$ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК

(31) **61/480,946; 61/513,514; 61/531,147; 61/531,153; 61/531,164; 61/531,168; 61/531,175; 61/531,180; 61/531,194; 61/531,204; 61/531,209; 61/531,215**
(32) **2011.04.29; 2011.07.29; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06; 2011.09.06**
(33) **US**
(43) **2014.09.30**
(86) **PCT/US2012/035405**
(87) **WO 2012/149282 2012.11.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛЕКТА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кисимото Такаси Кеи, Фрейзер Кристофер, Мальдонадо Роберто А. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20100129439
WO-A2-2010138192
US-A1-20100151000
US-A1-20100055189
US-A1-20080160089

(57) Раскрыты способы, относящиеся к синтетическим наноносителям, и связанные с ними композиции, включающие введение эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, и иммунодепрессантов, с целью вызвать толерантные иммунные ответы на антигены, например, вырабатывание антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

027380 B1

027380 B1

Родственные заявки

Заявка на данное изобретение претендует на приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119 предварительной заявки на патент США 61/480946, поданной 29 апреля 2011 г., 61/513514, поданной 29 июля 2011 г., 61/531147, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531153, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531164, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531168, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531175, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531180, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531194, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531204, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531209, поданной 6 сентября 2011 г., 61/531215, поданной 6 сентября 2011 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылок.

Область изобретения

Данное изобретение относится к способам введения синтетических наноносителей с иммунодепрессантами и эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченными главным комплексом гистосовместимости II класса, которые вырабатывают антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, и относящимся к ним композициям. Способы позволяют путем эффективного обратного захвата антиген-презентирующими клетками сдвигать иммунный ответ в сторону развития специфичного к антигенам иммунного ответа с вырабатыванием $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

Предпосылки изобретения

Традиционные подходы к выработке иммуннодепрессии, связанной с нежелательным иммунным ответом, основаны на иммуноподавляющих препаратах широкого спектра действия. Кроме того, для поддержания иммунодепрессии терапия иммуноподавляющими препаратами обычно является пожизненной. К сожалению, использование иммуноподавляющих препаратов (иммунодепрессантов) широкого спектра действия связано с риском возникновения серьезных побочных явлений, таких как опухоли, инфекции, нефротоксичность и нарушения метаболизма. Соответственно, было бы полезным появление новых видов иммуноподавляющей терапии.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте предложен способ, включающий введение субъекту композиции, которая включает (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченными главным комплексом гистосовместимости II класса, где композиция присутствует в количестве, эффективном для вырабатывания у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. В другом аспекте предложен способ, включающий вырабатывание у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток путем введения композиции, которая содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса. В другом аспекте предложен способ, включающий введение композиции субъекту согласно ранее разработанному протоколу, применение которого способствовало вырабатыванию $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у одного или нескольких исследуемых субъектов, где композиция содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса. В одном варианте осуществления первое множество и второе множество являются одним и тем же множеством. В другом варианте осуществления первое множество и второе множество являются разными множествами.

В другом варианте осуществления способ, кроме того, включает обеспечение и идентификацию субъекта.

В другом варианте осуществления антиген представляет собой терапевтический белок, аутоантиген или аллерген или ассоциирован с воспалительным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, отторжением органа или тканей или болезнью "трансплантат против хозяина".

В другом варианте осуществления способ дополнительно включает оценку вырабатывания у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток до и/или после введения композиции.

В другом варианте осуществления субъект имеет или существует риск развития у него воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергии, отторжения органа или тканей или болезни "трансплантат против хозяина". В другом варианте осуществления субъекту проделали или будут делать трансплантацию. В другом варианте осуществления субъект имеет или существует риск развития у него нежелательного иммунного ответа на терапевтический белок, который вводят или будут вводить субъекту.

В другом варианте осуществления способ дополнительно включает введение пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка. В другом варианте осуществления субъекту вводят одну или несколько поддерживающих доз композиции, содержащей первое множество и второе множество синтетических наноносителей.

В другом варианте осуществления введение проводят путем внутривенного, внутрибрюшинного, трансмукозального, орального, подкожного, пульмонального, интраназального, внутрикожного или внутримышечного введения. В другом варианте осуществления введение проводят путем ингаляции или внутривенного, подкожного или трансмукозального введения. В другом варианте осуществления введение пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка, когда терапевтический белок представлен в виде одной или более клеток, можно проводить парентерально, внутриартериально, интраназально или внутривенно или путем инъекций в лимфатические узлы или переднюю камеру глаза или путем местного введения в орган или ткань, представляющие интерес.

В другом варианте осуществления способ дополнительно включает сбор выработанных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

В другом варианте осуществления APC иммунодепрессанты содержат статин, ингибитор mTOR, TGF-β сигнальный агент, кортикостероид, ингибитор митохондриальной функции, ингибитор p38, NF- κβ ингибитор, агонист рецептора аденозина, агонист простагландина E2, ингибитор фосфодиэстеразы-4, ингибитор деацетилазы гистонов (HDAC) или ингибитор протеасомы. В другом варианте осуществления ингибитор mTOR является рапамицином или аналогом рапамицина.

В другом варианте осуществления среднее внесенное количество иммунодепрессантов и/или антигенов на первое и/или второе множество синтетических наноносителей находится в диапазоне от 0,0001 до 50% (вес./вес.). В другом варианте осуществления среднее внесенное количество иммунодепрессантов и/или антигенов на первое и/или второе множество синтетических наноносителей находится в диапазоне от 0,1 до 10%.

В другом варианте осуществления синтетические наноносители первого множества и/или второго множества содержат липидные наночастицы, полимерные эмульсии, металлические наночастицы, эмульсии на основе ПАВ, дендримеры, бакиболлы, нанонити, вирусоподобные частицы или пептиды или частицы пептидов. В другом варианте осуществления синтетические наноносители первого множества и/или второго множества содержат липидные наночастицы. В другом варианте осуществления синтетические наноносители первого множества и/или второго множества содержат липосомы. В другом варианте осуществления синтетические наноносители первого множества и/или второго множества содержат металлические наночастицы. В другом варианте осуществления металлические наночастицы включают золотые наночастицы. В другом варианте осуществления синтетические наноносители первого множества и/или второго множества содержат полимерные наночастицы. В другом варианте осуществления полимерные наночастицы содержат полимер без концевой метоксигруппы, плюрониевый полимер. В другом варианте осуществления полимерные наночастицы содержат сложный полиэфир, сложный полиэфир, связанный с простым полиэфиром, полиаминокислоту, поликарбонат, полиацеталь, поликеталь, полисахарид, полиэтилоксазолин или полиэтиленимин. В другом варианте осуществления сложный полиэфир включает поли(молочную кислоту), поли(гликолевую кислоту), сополимер молочной и гликолевой кислот или поликапролактон. В другом варианте осуществления полимерные наночастицы содержат сложный полиэфир и сложный полиэфир, связанный с простым полиэфиром. В другом варианте осуществления полиэфир включает полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль.

В другом варианте осуществления в дисперсный состав частиц, измеренный путем динамического рассеяния светом наночастиц первого и/или второго множества, входят частицы диаметром более 100 нм. В другом варианте осуществления диаметр больше чем 150 нм. В другом варианте осуществления диаметр больше чем 200 нм. В другом варианте осуществления диаметр больше чем 250 нм. В другом варианте осуществления диаметр больше чем 300 нм. В другом дополнительном варианте осуществления соотношение размеров синтетических наноносителей первого и/или второго множества больше чем 1:1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 или 1:10.

В другом варианте осуществления способ дополнительно включает изготовление лекарственной формы, содержащей собранные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает предоставление для введения субъекту собранных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток или лекарственной формы. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает включение пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка с собранными антиген-специфическими $CD8^+$ Т-регуляторными клетками или лекарственной формой.

В другом аспекте предложена композиция, содержащая выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, полученные согласно любому из предложенных способов. В другом варианте осуществления композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель. В другом варианте осуществления композиция дополнительно включает пересаживаемый трансплантируемый материал или терапевтический белок.

В другом аспекте предложен способ, включающий (i) получение первого множества синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) получение второго множества синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченными главным комплексом гистосовместимости II класса.

В одном варианте осуществления первое множество и второе множества являются одним и тем же множеством. В другом варианте осуществления первое множество и второе множества являются разными множествами.

В другом варианте осуществления способ дополнительно включает изготовление лекарственной формы, содержащей первое множество и второе множество синтетических наноносителей. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает изготовление композиции, содержащей первое множество и второе множество синтетических наноносителей, или ее лекарственной формы, пригодной для введения субъекту. В другом варианте осуществления способ дополнительно содержит оценку вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток при использовании композиции, содержащей первое множество и второе множество синтетических наноносителей. В другом варианте осуществления композиция присутствует в количестве, эффективном для вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. В другом варианте осуществления первое множество и второе множество получаемых синтетических наноносителей определены в любых из предложенных здесь композиций и способов.

В другом аспекте предложен способ получения композиции или лекарственной формы, содержащий стадии (i) связывания первого множества синтетических наноносителей с иммунодепрессантами, и (ii) связывания второго множества синтетических наноносителей с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса. В одном варианте осуществления способ включает стадии, как определено в любом из предложенных в настоящем документе способов.

В другом аспекте предложена композиция, как определено в любом из предложенных в настоящем документе способов или композиций.

В другом аспекте предоставлена лекарственная форма любой из предложенных в данном документе композиций.

В другом аспекте предложена композиция или лекарственная форма, полученная с помощью любого из описанных в настоящем документе способа или процесса.

В другом аспекте любые из композиций или лекарственных форм, предложенных в настоящем документе, могут быть применены в лечебной терапии или для профилактики.

В другом аспекте любые из представленных в настоящем документе композиций или лекарственных форм могут быть применены в способе вырабатывания у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, лечения или профилактики аллергии, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, отторжения органа или тканей или болезни "трансплантат против хозяина" или в любом из способов, предложенных в настоящем документе.

В другом аспекте предложено применение любых из представленных в настоящем документе композиций или лекарственных форм для производства лекарственного средства для применения в способе вырабатывания у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, лечения или профилактики аллергии, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, отторжения органа или тканей или болезни "трансплантат против хозяина" или в любом из способов, предложенных в настоящем документе.

В другом аспекте предложена композиция, содержащая выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки для применения в лечебной терапии или для профилактики, причем указанные выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки получают с помощью способа, включающего стадии (a) вырабатывания у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток путем введения композиции, которая содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса; и (b) сбор выработанных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. В другом варианте осуществления композиция такова, как определено в любом из предложенных в настоящем документе способов.

В другом аспекте предложена композиция, содержащая (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса, для применения в терапевтическом лечении или профилактике. В другом варианте осуществления композиция такова, как определено в любом из предложенных в настоящем документе способов.

В другом аспекте любые из композиций или лекарственных форм, предложенных в настоящем документе, могут быть применены в лечебной терапии или для профилактики.

В другом аспекте любые из композиций или лекарственных форм, предложенных в настоящем документе, могут быть применены для стимулирования у субъекта толерантного иммунного ответа или вырабатывания у него антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

В другом аспекте предложено применение любых из композиций или лекарственных форм, предложенных в настоящем документе, могут быть применены для производства лекарственного средства

для применения с целью стимулировать у субъекта толерантный иммунный ответ или для вырабатывания у него антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

В варианте осуществления любой из композиций или способов, предложенных в данном документе, композиции в основном не содержат В-клеточные эпитопы. В варианте осуществления любой из композиций или способов, предложенных в данном документе, композиции в основном не содержат эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса.

При исполнении любых из представленных в настоящем документе композиций или вариантов осуществления антигены белковой природы включают вышеупомянутые эпитопы и могут быть связаны с синтетическими наноносителями. В другом варианте осуществления полипептиды или пептиды, которые включают не только один или несколько вышеупомянутых эпитопов, но и дополнительные аминокислоты, которые находятся с одной или обеих сторон эпитопа/ов, могут связываться с синтетическими наноносителями. В другом варианте осуществления эпитопы сами связаны с синтетическими наноносителями.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 показывает результаты анализа проточной цитометрии Т-регуляторных клеток.

Фиг. 2 демонстрирует увеличение антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток при применении композиции данного изобретения.

Подробное описание изобретения

Прежде чем давать подробное описание настоящего изобретения, следует понимать, что данное изобретение не ограничено исключительно представленными материалами или показателями процесса, так как они, безусловно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология используется в настоящем документе в целях описания лишь отдельных вариантов осуществления, и использование альтернативной терминологии для описания настоящего изобретения не ограничено.

Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитированные в настоящем документе, а также ранее или позже, включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки для всех целей.

При упоминании в этой спецификации и прилагаемых пунктах формулы изобретения единственные формы предполагают множественные определяемые объекты, если только контекст явно не предполагает иное. Например, упоминание "полимер" включает смесь двух или более одинаковых молекул или смесь молекул с разными молекулярными массами одного вида полимера, упоминание "синтетический наноноситель" относится к смеси двух или более таких синтетических наноносителей или совокупности таких синтетических наноносителей, упоминание "молекула ДНК" включает смесь двух или более таких молекул ДНК или совокупность таких молекул ДНК, упоминание "иммунодепрессант" включает смесь двух или более таких веществ или совокупность молекул иммунодепрессантов и тому подобное.

Применяемое в настоящем документе выражение "содержат" или его вариации, такие как "содержит" или "содержащий", следует читать, как указывающие на включение любого упомянутого целого (например, признака, элемента, характеристики, свойства, стадии способа/процесса или ограничения) или группы целых чисел (например, признаков, элемента, характеристик, свойств, стадий способа/процесса или ограничений), но не исключение любого другого целого или группы целых чисел. Таким образом, применяемое в настоящем документе выражение "содержащий" является включающим и не исключает дополнительные, неупомянутые целые числа или стадии способа/процесса.

В вариантах осуществления любых из приведенных в данном документе композиций и способов "содержащий" можно заменить на "по сути состоящий из" или "состоящий из". Фразу "по сути состоящий из" в данном документе применяют как предписывающую указанное(ые) целое(ые) или стадии, а также в существенной степени не влияющие на характер или функцию заявленного изобретения. Применяемое в настоящем документе выражение "состоящий" применяют для указания наличия только упомянутого целого (например, признака, элемента, характеристики, свойства, стадии способа/процесса или ограничения) или группы целых (например, признаков, элемента, характеристик, свойств, стадий способа/процесса или ограничений).

А. Введение.

Здесь предложены композиции синтетических наноносителей, которые содержат иммунодепрессанты и эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса. Такие композиции могут обеспечить толерантный иммунный ответ непосредственно в результате распознавания эпитопов, например, путем вырабатывания регуляторных клеток, перевода $CD8^+$ Т-клеток в регуляторный фенотип и т.п., а также опосредованно путем образования цитокинов, что приводит к последующим вызывающим иммунную толерантность воздействиям на другие иммунные клетки и иммунные ответы. Как показано в примерах, синтетические наноносители, как предложено в данном документе, были успешно использованы для вырабатывания $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. Вырабатывание таких клеток свидетельствует о способности композиции изобретения вызывать антиген-специфические толерантные иммунные ответы, которые могут быть полезны в лечении или профилактике разнообразных болезней, расстройств или состояний. Кроме того, композиции данного изобретения вызывают более направленные иммунные эффекты, например делая возможной адресную доставку к интересующим иммунным клеткам. Таким образом, композиции и спо-

собы помогают достичь иммунодепрессии более направленным способом. Это может быть полезным для снижения явлений, вызванных неэффективностью, и/или токсичности.

Это изобретение полезно, например, для стимулирования толерантных иммунных ответов (например, стимулирование $CD8^+$ Т-регуляторных клеток) у субъектов, которые имеют или для которых существует риск развития аллергии, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания или болезни "трансплантат против хозяина". Настоящее изобретение также полезно для стимулирования толерантного иммунного ответа у субъектов, которым проделали или будут делать трансплантацию. Настоящее изобретение также полезно для стимулирования толерантного иммунного ответа у субъектов, которым проводили, проводят или будут проводить лечение терапевтическим белком, который вызывает, или предполагается, что будет вызывать нежелательные иммунные ответы. Настоящее изобретение в некоторых своих вариантах осуществления предотвращает или подавляет нежелательные иммунные ответы, которые могут аннулировать положительный эффект от некоторых видов терапевтического лечения.

Изобретатели неожиданно обнаружили, что проблемы и ограничения, упомянутые выше, можно разрешить, применяя изобретение, описанное в настоящем документе. В частности, изобретатели неожиданно обнаружили, что возможно предложить композиции синтетических наноносителей и относящиеся к ним методы, которые приводят к толерантному иммунному ответу (например, стимулированию $CD8^+$ Т-регуляторных клеток). Способы, описанные в данном документе, включают введение субъекту композиции, которая содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса, которые вырабатывают антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки. Предпочтительно композиция присутствует в количестве, эффективном для вырабатывания у субъекта $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. В другом аспекте предложен способ, включающий вырабатывание у субъекта антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток путем введения композиции, которая содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса. В другом аспекте предложен способ, включающий введение субъекту композиции согласно ранее разработанному протоколу, применение которого способствовало вырабатыванию антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у одного или нескольких исследуемых субъектов, где композиция содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) второе множество синтетических наноносителей, связанных с эпитопами, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса.

Также субъекту могут быть введены пересаживаемые трансплантируемые материалы или терапевтические белки, как предложено в данном документе. Такие композиции можно вводить субъекту до, в сопровождении или после введения первого и второго множества синтетических наноносителей. В вариантах осуществления предложенные композиции могут быть также введены субъекту в виде одной или нескольких поддерживающих доз. В таких вариантах осуществления изобретения предоставленные композиции вводят так, чтобы вызов желаемого иммунного ответа (например, вырабатывание антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток) продолжался в течение определенного периода времени. Примеры подобных периодов времени приведены в настоящем документе.

В другом аспекте предложена композиция, содержащая выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, полученные согласно любому из предложенных способов. В еще одном аспекте также предложены композиции, содержащие первое множество и второе множество синтетических наноносителей.

В другом аспекте предложены лекарственные формы любой из композиций. Такие лекарственные формы могут быть введены субъекту, нуждающемуся в антиген-специфических толерантных иммунных ответах, таких, как вырабатывание антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

В другом аспекте предложен способ (i) получения первого множества синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами, и (ii) получения второго множества синтетических наноносителей, связанных с эпитопами антигена, ограниченными главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченными главным комплексом гистосовместимости II класса. Предпочтительно композиция является эффективной для вырабатывания у субъекта $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. В одном варианте осуществления способ, помимо того, включает получение лекарственной формы, содержащей первое и второе множества синтетических наноносителей. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает обеспечение второго множества синтетических наноносителей, содержащих эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса. В одном варианте осуществления такое обеспечение может быть выполнено путем связывания полноразмерного белка с синтетическими наноносителями. В другом варианте осуществления такое обеспечение может быть выполнено путем связывания полипептида или пептида, содержащего эпитопы, с синтетическими наноносителями. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает обеспечение второго множества синтетических наноносителей, в основном не содержащего

эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает обеспечение второго множества синтетических наноносителей, в основном не содержащего В-клеточные эпитопы. Способы для испытаний синтетических наноносителей с целью определения возможных получаемых иммунных ответов предоставлены в других разделах данного документа. Такие способы вместе с другими способами, известными специалистам в данной области, могут быть применены для обеспечения связывания синтетических наноносителей с желаемыми эпитопами. В еще одном варианте осуществления способ дополнительно включает оценку вырабатывания $CD8^+$ Т-регуляторных клеток (например, у субъекта) с помощью композиции или лекарственной формы, содержащей первое множество и второе множество синтетических наноносителей. В еще одном варианте осуществления способ дополнительно включает изготовление композиции, содержащей первое множество и второе множество синтетических наноносителей или ее лекарственной формы, пригодной для введения субъекту.

В другом аспекте также предложены композиции или лекарственные формы, полученные при помощи любого из описанных в настоящем документе способов.

Настоящее изобретение более детально будет описано ниже.

В. Определения.

"Введение" или "лечение" подразумевает предоставление вещества пациенту фармакологически полезным способом.

"Аллергены" представляют собой любые вещества, которые могут вызывать нежелательный (например, гиперчувствительный 1 типа) иммунный ответ (т.е. аллергический ответ или реакцию) у субъекта. Аллергены включают, но не ограничиваются ими, растительные аллергены (например, пыльца, аллерген амброзии), аллергены насекомых, аллергены укусов насекомых (например, аллергены укуса пчелы), животные аллергены (например, аллергены домашних животных, такие как перхоть животных или кошачий Fel d 1 антиген), латексные аллергены, плесневые аллергены, грибковые аллергены, косметические аллергены, лекарственные аллергены, пищевые аллергены, пыль, яд насекомых, вирусы, бактерии и т.п. Пищевые аллергены включают, но не ограничиваются ими, молочные аллергены, яичные аллергены, ореховые аллергены (например, арахисовый аллерген или аллергены орехов, растущих на деревьях (например, грецкие орехи, кешью и и т.п.)), рыбные аллергены, аллергены ракообразных, соевые аллергены, бобовые аллергены, семечковые аллергены или пшеничные аллергены. Аллергены укусов насекомых включают те, которые представляют собой или связаны с укусами пчел, укусами ос, укусами шершней, укусами осоподобных насекомых и т.п. Аллергены насекомых также включают аллергены клещей домашней пыли (например, Der P1 антиген) и аллергены тараканов. Лекарственные аллергены включают те, которые связаны с антибиотиками, НПВП, анастетиками и т.п. Аллергены пыльцы включают аллергены трав, аллергены деревьев, аллергены сорных трав, аллергены цветов, и т.п. Субъектов, у которых развивается нежелательный иммунный ответ или для которых существует риск его развития на любой из аллергенов, приведенных в данном документе, можно лечить, применяя любые предложенные здесь композиции и способы. Субъекты, которых можно лечить, применяя любые предложенные композиции и способы, также включают тех, у кого есть аллергия на любой из приведенных аллергенов или существует риск ее развития.

"Аллергия", на которую в данном документе также ссылаются как на "аллергическое заболевание", представляет собой состояние, при котором наблюдается нежелательная (например, гиперчувствительная 1 типа) иммунная реакция (т.е. аллергическая реакция или ответ) на вещество. Такие вещества в данном документе упоминаются как аллергены. Аллергии или аллергические заболевания включают, но не ограничиваются ими, аллергическую бронхиальную астму, поллиноз, крапивницу, экзему, аллергии на растения, аллергии на укусы пчел, аллергии на домашних животных, аллергии на латекс, аллергии на плесень, аллергии на косметические средства, пищевые аллергии, аллергические риниты или острый насморк, местные аллергические реакции, анафилаксию, атопический дерматит, реакции гиперчувствительности и другие аллергические заболевания. Аллергическая реакция может быть результатом иммунной реакции на любой аллерген. В некоторых вариантах осуществления аллергия представляет собой пищевую аллергию. Пищевые аллергии включают, не не ограничиваются ими, аллергии на молоко, аллергии на яйца, аллергии на орехи, аллергии на рыбу, аллергии на ракообразных, аллергии на сою или аллергии на пшеницу.

"Эффективное количество" в контексте композиции или лекарственной формы или введения субъекту подразумевает такое количество композиции или лекарственной формы, которое вызывает один или несколько желательных иммунных ответов у субъекта, например, вырабатывание $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество является любым количеством предложенной в данном документе композиции, которое вызывает такие желательные иммунные ответы. Это количество можно применять in vitro или in vivo. При введении in vivo количество может быть таким, что лечащий врач может убедиться в его клиническом преимуществе для субъекта, который нуждается в формировании антиген-специфической толерантности. Такие субъекты представляют собой субъекты, которые имеют или у которых существует риск развития воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергии или болезни "трансплантат против хозяина". Такие субъек-

ты также включают субъектов, которым проделали или будут делать трансплантацию. Такие субъекты включают тех, которые испытывали, испытывают или ожидается, что они будут испытывать нежелательные иммунные ответы на терапевтический белок. Другие субъекты включают тех, которые описаны в других разделах данного документа.

Эффективные количества могут включать только снижение уровня нежелательного иммунного ответа, хотя при некоторых способах они включают также и предотвращение нежелательного иммунного ответа. Эффективные количества могут также включать задержку возникновения нежелательного иммунного ответа. Эффективные количества могут также вызывать желательный иммунный ответ. Количество, являющееся эффективным, также может являться таким количеством предоставленной в настоящем документе композиции, которое вызывает желательный терапевтический ожидаемый результат или желательный терапевтический результат. Эффективные количества преимущественно в результате вызывают у субъекта толерантную иммунную реакцию на антиген. Получение любого из вышеупомянутых эффектов может наблюдаться с помощью распространенных методов.

В некоторых вариантах осуществления в любых из предоставленных композиций и способов эффективное количество является таким, при котором желательный иммунный ответ сохраняется у субъекта в течение по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 5 лет или дольше. В других вариантах осуществления любой из предоставленных композиций и способов эффективное количество таково, что вызывает измеряемый желательный иммунный ответ, например, измеряемое уменьшение иммунного ответа (например, к специфическому антигену), по меньшей мере на 1 неделю, по меньшей мере на 2 недели, по меньшей мере на 1 месяц, по меньшей мере на 2 месяца, по меньшей мере на 3 месяца, по меньшей мере на 4 месяца, по меньшей мере на 5 месяцев, по меньшей мере на 6 месяцев, по меньшей мере на 9 месяцев, по меньшей мере на 1 год, по меньшей мере на 2 года, по меньшей мере на 5 лет или больше.

Эффективные количества будут зависеть, конечно, от конкретного субъекта, подлежащего лечению; тяжести состояния, заболевания или расстройства; индивидуальных параметров пациента, включающих возраст, физическое состояние, размер и вес; продолжительность лечения; природы сопутствующей терапии (если таковая имеется); специфический путь введения и подобных факторов в пределах знания и практического опыта врача-терапевта. Эти факторы хорошо известны специалистам в настоящей области и могут предусматривать не более чем традиционное проведение исследования. В целом предпочтительно, чтобы применялась максимальная доза, т.е. наивысшая безопасная доза, в соответствии с результатами тщательной медицинской оценки. Специалисты в данной области должны понимать, однако, что пациент может настаивать на применении более низкой или приемлемой дозы по медицинским причинам или практически по любой другой причине.

В общем, дозы иммунодепрессантов и/или антигенов в композициях настоящего изобретения могут находиться в диапазоне от около 10 до около 100000 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления дозы могут находиться в диапазоне от около 0,1 до около 100 мг/кг. В других вариантах осуществления дозы могут находиться в диапазоне от около 0,1 до около 25 мг/кг, от около 25 до около 50 мг/кг, от около 50 до около 75 мг/кг или от около 75 до около 100 мг/кг. Альтернативно, дозу можно вводить на основе количества синтетических наноносителей, которые обеспечивают желаемое количество иммунодепрессантов и/или антигенов. Например, полезные дозы включают количества больше чем 10^6, 10^7, 10^8, 10^9 или 10^{10} синтетических наноносителей на одну дозу. Другие примеры полезных доз включают значения в диапазоне от около 1×10^6 до около 1×10^{10}, от около 1×10^7 до около 1×10^9 или от около 1×10^8 до около 1×10^9 синтетических наноносителей на одну дозу.

"Антиген" означает В-клеточный антиген или Т-клеточный антиген. "Тип(ы) антигенов" означает молекулы, которые имеют одинаковые или практически одинаковые антигенные характеристики. В некоторых вариантах осуществления антигены могут представлять собой белки, полипептиды, пептиды, липопротеины, гликолипиды, полинуклеотиды, полисахариды или содержатся в клетках или вырабатываются ими. В некоторых вариантах осуществления, когда, например, антигены определены или охарактеризованы соответствующим образом, антигены могут содержаться в образцах клеток или тканей, обломках клеток, клеточных экзосомах, кондиционированных средах и т.п. Антиген может быть связан с синтетическими наноносителями в той же форме, что и тот, который вызывает при своем наличии у субъекта нежелательную иммунную реакцию, но также может быть его фрагментом или его производным. Однако, если используется фрагмент или производное, желаемая иммунная реакция на форму, с которой сталкивается такой субъект, является предпочтительным результатом при использовании предложенных композиций и способов.

"Антиген-специфический" относится к любому иммунному ответу, возникающему на присутствие антигена, или части его, или вызывающему образование молекул, которые специфическим образом распознают антиген или связываются с ним. Например, если иммунный ответ представляет собой выработку антиген-специфических антител, вырабатываются антитела, которые специфически связываются с анти-

геном. В качестве другого примера, где иммунный ответ представляет собой увеличение числа и/или активность антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, увеличение числа и/или активность могут возникать в результате распознавания антигена, или его части, одного или в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости.

"Антигены, ассоциированные" с заболеванием, расстройством или состоянием, описанными в данном документе, представляют собой антигены, которые могут вызывать нежелательный иммунный ответ против, в результате или в связи с заболеванием, расстройством или состоянием; причину заболевания, расстройства или состояния (или симптом или его проявление) и/или могут вызывать нежелательный иммунный ответ, который является симптомом, результатом или проявлением заболевания, расстройства или состояния. Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления применение антигенов, ассоциированных с заболеванием, расстройством или состоянием и т.п., в композициях и способах, предложенных в данном документе, приводит к толерантному иммунному ответу на антиген и/или клеткам, которыми, на которых или в которых экспрессируется антиген. Антигены могут быть в той же форме, в которой они экспрессируются в субъекте, имеющем заболевание, расстройство или состояние, но также могут быть их фрагментом или производным. Однако, в случае их фрагмента или производного, желаемая иммунная реакция на форму, экспрессируемую у такого субъекта, является предпочтительным результатом при использовании предложенных композиций и способов.

В одном варианте осуществления антиген представляет собой антиген, ассоциированный с воспалительным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, отторжением органа или тканей или болезнью "трансплантат против хозяина". Такие антигены включают аутоантигены, такие как основной белок миелина, коллаген (например, коллаген 11 типа), хрящевой gp 39 человека, хромогранин А, gp130-RAPS, протеолипидный белок, фибрилларин, ядерные белки, ядрышковые белки (например, малый ядрышковый белок), рецептор стимулирующего фактора щитовидной железы, гистоны, гликопротеин gp 70, рибосомные белки, пируватдегидрогеназа дегидролипоамид-ацетилтрансфераза, антигены волосяного фолликула, изоформа 5 тропомиозина человека, митохондриальные белки, белки клеток поджелудочной железы β, гликопротеин олигодендроцитов миелина, инсулин, декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD), глютен и их фрагменты или производные. Другие аутоантигены представлены в табл. 1.

Антигены также включают антигены, ассоциированные с отторжением органа или тканей. Примеры таких антигенов включают, но не ограничены ими, антигены аллогенных клеток, например, антигены из экстракта аллогенных клеток, и антигены других клеток, таких, как антигены эндотелиальных клеток.

Антигены также включают антигены, ассоциированные с аллергией. Такие антигены включают антигены, описанные в других частях данного документа.

Антигены также включают антигены, ассоциированные с пересаживаемым трансплантируемым материалом. Такие антигены ассоциируются с пересаживаемым трансплантируемым материалом или с нежелательным иммунным ответом у получателя пересаживаемого трансплантируемого материала, который вызван в результате введения пересаживаемого трансплантируемого материала в получателя, который может быть представлен для распознавания клетками иммунной системы и который может вызывать нежелательный иммунный ответ. Антигены также включают антигены, ассоциированные с отторжением органа или тканей или болезнью "трансплантат против хозяина". Антигены трансплантата могут быть получены или произведены из клеток биологического материала или из информации, относящейся к пересаживаемому трансплантируемому материалу. Антигены трансплантата обычно включают белки, полипептиды, пептиды, липопротеины, гликолипиды, полинуклеотиды или содержатся в клетках или вырабатываются ими. Информация, относящаяся к пересаживаемому трансплантируемому материалу, представляет собой любую информацию о пересаживаемом трансплантируемом материале, которую можно использовать для получения или производства антигенов трансплантата. Такая информация включает информацию об антигенах, от которых ожидается, что они будут присутствовать в клетках или на клетках пересаживаемого трансплантируемого материала, такую, как информация о последовательности, типе или классе антигенов и/или главном комплексе гистосовместимости I класса, главном комплексе гистосовместимости II класса или В-клетке, их презентирующих и ограничивающих. Такая информация может также включать информацию о типе пересаживаемого трансплантируемого материала (например, аутотрансплантат, аллотрансплантат, ксенотрансплантат), молекулярном или клеточном составе трансплантируемого материала, положения на теле, из которого получен трансплантируемый материал, или на который трансплантируемый материал будет пересажен (например, целый или частичный орган, кожа, кость, нервы, сухожилие, нейроны, кровеносные сосуды, жировая ткань, роговица и т.п.).

Антигены также включают антигены, ассоциированные с терапевтическими белками, которые могут быть представлены для распознавания клетками иммунной системы, и которые могут вызывать нежелательный иммунный ответ на терапевтический белок. Антигены терапевтического белка обычно включают белки, полипептиды, пептиды, липопротеины или содержатся в или на клетках или вырабатываются ими.

Антигены могут быть антигенами, которые полностью определены или охарактеризованы. Однако в некоторых вариантах осуществления антиген не полностью определен или охарактеризован. Антигены, таким образом, также включают антигены, которые содержатся внутри образца клетки или ткани, об-

ломках клеток, клеточных экзосом или кондиционированных средах и могут быть произведены в такой форме в некоторых вариантах осуществления.

"Оценка иммунного ответа" означает любое измерение или определение уровня, присутствия или отсутствия, уменьшения, увеличения и т.д. иммунного ответа in vitro или in vivo. Подобные измерения или определения могут быть произведены на одном или нескольких образцах, полученных от субъекта. Подобные измерения могут быть произведены любым из предоставленных в настоящем документе методов или другими, известными в данной области.

Субъектом с "повышенным риском" является такой пациент, в отношении которого лечащий врач уверен, чт.е. вероятность заболевания, нарушения или состояния, как описано в настоящем документе, или есть вероятность возникновения нежелательного иммунного ответа, как описано в настоящем документе.

"Аутоиммунное заболевание" представляет собой любое заболевание, при котором иммунная система генерирует повышенный нежелательный иммунный ответ против самой себя (например, один или несколько аутоантигенов). В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание заключается в аномальном разрушении клеток тела, как части направленного против себя иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления самодеструкция проявляется в нарушении работы органа, например, толстой кишки или поджелудочной железы. Примеры аутоиммунных заболеваний описаны в других местах данного документа. Дополнительные аутоиммунные заболевания хорошо известны специалистам в данной области, и изобретение не ограничено в этом отношении.

"В среднем" в контексте настоящего документа относится к среднему арифметическому, если не указано другое.

"В-клеточный антиген" относится к любому антигену, который инициирует иммунный ответ В-клетки (например, антиген, который специфически распознается В-клеткой или ее рецептором). В некоторых вариантах осуществления антиген, который является Т-клеточным антигеном, также является В-клеточным антигеном. В других вариантах осуществления Т-клеточный антиген не является также В-клеточным антигеном. В-клеточные антигены включают белки, пептиды, малые молекулы и углеводороды, но не ограничены ими. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген содержит небелковый антиген (т.е. небелковый и непептидный антиген). В некоторых вариантах осуществления антиген В-клетки включает аутоантиген. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген получен из аллергена, аутоантигена, терапевтического белка или трансплантируемого материала или является их производным.

"Одновременно" означает введение пациенту двух или больше веществ способом, который совпадает во времени, предпочтительно в достаточном объеме, чтобы обеспечить модуляцию иммунного ответа. В вариантах осуществления одновременное введение может происходить путем введения двух или более веществ в одной и той же лекарственной форме. В других вариантах осуществления одновременное введение может включать введение двух или больше веществ в различных лекарственных формах в пределах определенного периода времени, предпочтительно в течение 1 месяца, предпочтительнее в течение 1 недели, еще более предпочтительно в 1 день или еще лучше в течение 1 ч.

"Связь" или "связанные", или "связи" (и т.п.) означает химически ассоциированные друг с другом в одну частицу (например, в функциональную группу). В некоторых вариантах осуществления связь является ковалентной, т.е. связывание происходит в присутствии ковалентной связи между частицами. При нековалентном присоединении нековалентное связывание осуществляется посредством нековалентных взаимодействий, которые включают взаимодействия зарядов, взаимодействие между антигеном и антителом, координацию металла, физическую абсорбцию, взаимодействия по типу хозяин-гость, гидрофобные взаимодействия, стэкинг-взаимодействие ТТ, водородные связи, взаимодействия Ван-дер-Ваальса, магнитные взаимодействия, электростатические взаимодействия, взаимодействия между диполями и/или их комбинации. В вариантах осуществления инкапсуляция является формой связывания.

"Деривированный" означает приготовленный из вещества или с использованием данных о веществе, но не "полученный" из вещества. Подобные вещества могут являться в значительной степени модифицированными или преобразованными формами веществ, полученных непосредственно из биологического материала. Такие вещества также могут включать вещества, полученные с использованием данных, связанных с биологическим материалом.

"Лекарственная форма" означает фармакологически и/или иммунологически активное вещество в посреднике, носителе, наполнителе или приспособлении, удобном для введения вещества пациенту.

"Инкапсулировать" означает заключать по меньшей мере часть вещества в синтетическом наноносителе. В некоторых вариантах осуществления вещество полностью находится в синтетическом наноносителе. В других способах осуществления большая часть или все вещество, которое инкапсулировано, не подвергается воздействию локального окружения, внешнего по отношению к синтетическому наноносителю. В других способах не более 50, 40, 30, 20, 10 или 5% (вес./вес.) выделяется в местную среду. Инкапсуляция отличается от абсорбции, при которой все вещество или его большая часть находится на поверхности синтетического наноносителя и остается снаружи синтетического наноносителя во внешней среде.

"Эпитоп", также известный как антигенная детерминанта, является частью антигена, которая распознается иммунной системой специфически, например, антителами, В-клетками или Т-клетками. В контексте настоящего документа "эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса", являются эпитопами, которые презентируются иммунным клеткам молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса, находящимися на клетках с ядрами, "эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса" являются эпитопами, которые презентируются иммунным клеткам молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, находящимися на антиген-презентирующих клетках (APC), например на профессиональных антиген-презентирующих иммунных клетках, таких как макрофаги, В-клетки и дендритные клетки, или на негематопоэтических клетках, таких как гепатоциты. "В-клеточные эпитопы" являются молекулярными структурами, которые распознаются антителами или В-клетками. В некоторых вариантах осуществления сам эпитоп является антигеном.

В данной области известны многие эпитопы, и некоторые примеры эпитопов, соответствующих данному изобретению, содержат эпитопы, внесенные в списки Базы данных иммунных эпитопов, но не ограничены ими (www.immuneepitope.org, Vita R., Zarebski L., Greenbaum J.A., Emami H., Hoof I., Salimi N., Damle R., Sette A., Peters B. The immune epitope database 2.0. Nucleic Acids Res. 2010 Jan; 38 (Database issue): D854-62; полный перечень которых, а также все статьи базы данных IEDB version 2.4, August 2011, и в особенности все эпитопы, упомянутые в настоящем документе, включены сюда посредством данной ссылки). Эпиопы также могут быть идентифицированы при помощи общедоступных методов, например, описанных у Wang P., Sidney J., Kim Y., Sette A., Lund O., Nielsen M., Peters B. 2010, peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules. BMC Bioinformatics 2010, 11:568; Wang P., Sidney J., Dow C., Mothé B., Sette A., Peters B. 2008. A systematic assessment of MHC class II peptide binding predictions and evaluation of a consensus approach. PLoS Comput Biol. 4(4):e1000048; Nielsen M., Lund O. 2009. NN-align. An artificial neural network-based alignment algorithm for MHC class II peptide binding prediction. BMC Bioinformatics. 10:296; Nielsen M., Lundegaard C., Lund O. 2007. Prediction of MHC class II binding affinity using SMM-align, a novel stabilization matrix alignment method. BMC Bioinformatics. 8:238; Bui H.H., Sidney J., Peters B., Sathiamurthy M., Sinichi A., Purton K.A., Mothé B.R., Chisari F.V., Watkins D.I., Sette A. 2005. Immunogenetics. 57:304-314; Sturniolo T., Bono E., Ding J., Raddrizzani L., Tuereci O., Sahin U., Braxenthaler M., Gallazzi F., Protti M.P., Sinigaglia F., Hammer J. 1999. Generation of tissue-specific and promiscuous HLA ligand databases using DNA microarrays and virtual HLA class II matrices. Nat. Biotechnol. 17(6):555-561; Nielsen M., Lundegaard C., Worning P., Lauemoller S.L., Lamberth K., Buus S., Brunak S., Lund O. 2003. Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations. Protein Sci 12:1007-1017; Bui H.H., Sidney J., Peters B., Sathiamurthy M., Sinichi A, Purton KA, Mothé BR, Chisari FV, Watkins DI, Sette A. 2005. Automated generation and evaluation of specific MHC binding predictive tools: ARB matrix applications. Immunogenetics 57:304-314; Peters B., Sette A. 2005. Generating quantitative models describing the sequence specificity of biological processes with the stabilized matrix method. BMC Bioinformatics 6:132; Chou P.Y., Fasman G.D. 1978. Prediction of the secondary structure of proteins from their amino acid sequence. Adv. Enzymol. Relat Areas Mol. Biol. 47:45-148; Emini E.A., Hughes JV, Perlow DS, Boger J. 1985. Induction of hepatitis A virus-neutralizing antibody by a virus-specific synthetic peptide. J. Virol. 55:836-839; Karplus P.A., Schulz G.E. 1985. Prediction of chain flexibility in proteins. Naturwissenschaften 72:212-213; Kolaskar A.S., Tongaonkar P.C. 1990. A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens. FEBS Lett. 276:172-174; Parker J.M., Guo D., Hodges R.S. 1986. New hydrophilicity scale derived from high-performance liquid chromatography peptide retention data: correlation of predicted surface residues with antigenicity and X-ray-derived accessible sites. Biochemistry, 25:5425-5432; Larsen J.E., Lund O., Nielsen M. 2006. Improved method for predicting linear B-cell epitopes. Immunome Res 2:2; Ponomarenko J.V., Bourne P.E. 2007. Antibody-protein interactions: benchmark datasets and prediction tools evaluation. BMC Struct. Biol. 7:64; Haste Andersen P., Nielsen M., Lund O. 2006. Prediction of residues in discontinuous B-cell epitopes using protein 3D structures. Protein Sci. 15:2558-2567; Ponomarenko J.V., Bui H., Li W., Fusseder N., Bourne P.E., Sette A., Peters B. 2008. ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. BMC Bioinformatics 9:514; Nielsen M., Lundegaard C., Blicher T., Peters B., Sette A., Justesen S., Buus S., and Lund O. 2008. PLoS ComputBiol. 4(7)e1000107. Количественные предсказания связывания пептидов с любой молекулой HLA-DR известной последовательности: NetMHCIIpan; полное содержание каждого из которых включено сюда посредством данной ссылки для описания способов или алгоритмов идентификации эпитопов.

Другие примеры эпитопов, как приведено в данном документе, включают любые из эпитопов, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса, ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, и В-клеточные эпитопы, как приведены в качестве SEQ ID NO: 1-943. Не желая быть связанными какой-либо определенной теорией, эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса, включают те, которые указаны в SEQ ID NO: 1-186, эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, включают те, которые указаны в SEQ ID NO: 187-537, а В-клеточные эпитопы включают те, которые указаны в SEQ ID NO: 538-943. Эти эпитопы включают эпитопы аллергенов, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса, эпитопы,

ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, и В-клеточные эпитопы аутоантигенов и аллергенов.

"Вызов" означает стимуляцию действия, такого как иммунный ответ (т.е. толерантный иммунный ответ), либо непосредственную, либо опосредованную, такую как при помощи третьей стороны, которая принимает действия с опорой на слова или поступки другого.

"Идентификация" является любым действием или комплексом действий, которые позволяют врачу-клиницисту определить, что пациент получит пользу от способов и композиций, предоставленных в настоящем документе. Предпочтительно идентифицированным субъектом является тот, кто нуждается в толерантных иммунных ответах, предоставленных в данном документе. Действие или комплекс действий могут являться напрямую или косвенно, такими как, но не ограниченными, независимой третьей стороной, которая принимает действия с опорой на слова или поступки другого.

"Иммунодепрессант" означает соединение, которое вызывает у APC проявление иммунодепрессивного (т.е. толерантного) эффекта. Иммунодепрессивный эффект обычно относится к продуцированию или проявлению цитокинеза или других факторов APC, которые уменьшают, ингибируют или предотвращают нежелательный иммунный ответ или которые вызывают желательный иммунный ответ. Когда APC оказывают иммунодепрессивный эффект на иммунные клетки, распознающие антиген, презентированный APC, об иммуннодепрессивном эффекте говорят, что он специфический к презентированному антигену. Подобный эффект упоминается в настоящем документе как вызывающий иммунную толерантность эффект. Не ограничиваясь какой-либо определенной теорией, считают, что иммуннодепрессивный или вызывающий иммунную толерантность эффект является результатом доставки иммунодепрессанта к APC, предпочтительно в присутствии антигена (т.е. вносимого антигена или такого, который уже присутствует in vivo). Соответственно, иммунодепрессант содержит соединения, которые обеспечивают толерантный иммунный ответ на антиген, который может быть предоставлен или не предоставлен в одной и той же или иной композиции. В одном способе иммунодепрессант заставляет APC запускать регуляторный фенотип у одной или нескольких иммунных эффекторных клеток. Например, регуляторный фенотип может характеризоваться вырабатыванием, индукцией, стимуляцией или рекрутингом Т-регуляторных клеток и т.д. Это может быть результатом конверсии $CD8^+$ Т-клеток или В-клеток в регуляторный фенотип. Это также может быть результатом индуцирования FoxP3 в других иммунных клетках, таких, как $CD4^+$ Т-клетки, макрофаги и iNKT-клетки (нативные киллеры). В одном варианте осуществления иммунодепрессант является таким, который действует на ответ APC после того, как он обработал антиген. В другом варианте осуществления иммунодепрессант не влияет на обработку антигена. В последующем варианте осуществления иммунодепрессант не является сигнальной молекулой апоптоза. В другом способе иммунодепрессант не является фосфолипидом.

Иммуносупрессоры включают, без ограничения, статины; ингибиторы mTOR, такие как рапамицин или аналог рапамицина; TGF-13 сигнальные средства; агонисты TGF-β рецептора; ингибиторы гистондеацетилазы, такие как трихостатин А; кортикостероиды; ингибиторы митохондриальной функции, такие как ротенон; ингибиторы P38; NF-κβ ингибиторы, такие как 6Bio, дексаметазон, TCPA-1, IKK VII; агонисты рецептора аденозина; агонисты простагландина E2(PGE2), такие как мизопростол; ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE4), такие как ролипрам; ингибиторы протеасомы; ингибиторы киназы; агонисты рецептора, связанного с G-белком; антагонисты рецептора, связанного с G-белком; глюкокортикоиды; ретиноиды; ингибиторы цитокина; ингибиторы рецептора цитокина; активаторы рецептора цитокина; антагонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом; агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом; ингибиторы гистондеацетилазы; ингибиторы кальциневрина; ингибиторы фосфатазы; ингибиторы PI3KB, такие как TGX-221; ингибиторы аутофагии, такие как 3-метиладенин; ингибиторы арил-углеводородного рецептора; ингибитор протеасомы I (PSI) и окисленные АТФ, такие как блокаторы рецептора P2X. Иммунодепрессанты также включают ИДО (изодецилоктилсульфалат), витамин D3, циклоспорины, такие как циклоспорин А, ингибиторы рецептора арилгидрокарбона, ресвератрол, азатиопурин (Aza), 6-меркаптопурин (6-MP), 6-тиогуанин (6-TG), FK506, санглиферин А, сальмерерол, микофенолят мофетил (MMF), аспирин и другие ингибиторы ЦОГ (циклооксигеназы), нифлумовую кислоту, эстриол и триптолид. При различных способах иммунодепрессант может содержать любой из названных агентов.

Иммунодепрессант может быть соединением, которое оказывает иммунодепрессивный (т.е. вызывающий иммунную толерантность) эффект на APC прямо или соединением, которое оказывает иммунодепрессивный (т.е. вызывающий иммунную толерантность) эффект опосредованно (т.е. будучи каким-либо образом обработанным после введения). Иммунодепрессанты, таким образом, включают неактивные формы лекарства любого из соединений, предоставленных в настоящем документе.

Иммунодепрессанты также включают нуклеиновые кислоты, которые кодируют пептиды, полипептиды или белки, предоставленные в настоящем документе, вызывающие иммунодепрессивный (т.е. вызывающий иммунную толерантность) иммунный ответ. В вариантах осуществления, таким образом, иммунодепрессант является нуклеиновой кислотой, кодирующей пептид, полипептид или белок, который вызывает иммунодепрессивный (т.е. вызывающий иммунную толерантность) иммунный ответ, и эта

нуклеиновая кислота связана с синтетическим наноносителем.

Нуклеиновая кислота может являться ДНК или РНК, такой как мРНК. В вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат комплемент, например, первичный комплемент, или вырожденный вариант (из-за вырождения генетического кода) любой из названных нуклеиновых кислот. В вариантах осуществления нуклеиновая кислота является экспрессирующим вектором, который может быть транскрибирован при перенесении в линию клеток. В вариантах осуществления экспрессирующий вектор может включать, кроме прочего, плазмиду, ретровирус или аденовирус. Нуклеиновые кислоты могут быть изолированы или синтезированы стандартными методами молекулярной биологии, методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) для получения фрагмента нуклеиновой кислоты, который затем очищают и клонируют в экспрессирующий вектор. Дополнительные методы, полезные в применении данного изобретения, можно найти в Current Protocols in Molecular Biology 2007 by John Wiley and Sons, Inc.; Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Third Edition) Joseph Sambrook, Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne, Australia; David Russell, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Cold Spring Harbor.

При различных способах иммунодепрессанты, предоставленные в настоящем документе, связаны с синтетическими наноносителями. Предпочтительно иммунодепрессант также является составляющей, которая дополняет вещество, составляющее структуру синтетического наноносителя. Например, в одном варианте осуществления, где синтетический наноноситель состоит из одного или нескольких полимеров, иммунодепрессант является соединением, которое дополняет один или несколько полимеров и связывается ими. В качестве другого примера, в одном варианте осуществления, где синтетический наноноситель состоит из одного или нескольких липидов, иммунодепрессант также является соединением, которое дополняет один или несколько полимеров и связывается ими. В вариантах осуществления, например, когда вещество синтетического наноносителя также вызывает иммунодепрессивный (т.е. вызывающий иммунную толерантность) эффект, иммунодепрессант является составляющей, дополняющей вещество синтетического наноносителя, что приводит к иммунодепрессивному (т.е. вызывающему иммунную толерантность) эффекту.

Другие примеры иммунодепрессантов включают синтетические препараты, природные вещества, антитела (е.е. антитела против CD20, CD3, CD4), биологические препараты, углеводные препараты, наночастицы, липосомы, РИНА, антисмысловые нуклеиновые кислоты, аптамеры, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты; финголимод; натализумаб; алемтузумаб; анти-CD3; такролимус (FK506) и т.п., но не ограничиваются ими, помимо того, иммунодепрессанты, известные в данной области, и в этом отношении данное изобретение не ограничено.

"Воспалительное заболевание" означает заболевание, расстройство или состояние, при котором происходит нежелательное воспаление.

"Внесенное количество" иммунодепрессанта или антигена является количеством иммунодепрессанта или антигена, связанным с синтетическим наноносителем, основанным на общей массе веществ на всем синтетическом наноносителе (вес./вес.). Как правило, внесенное количество рассчитывается в среднем на множество синтетического наноносителя. В одном варианте осуществления среднее внесенное количество иммунодепрессанта на первое множество синтетических наноносителей находится в диапазоне от 0,0001 до 50%. В другом варианте осуществления среднее внесенное количество антигена на первое и/или второе множество синтетических наноносителей находится в диапазоне от 0,0001 до 50%. В другом варианте осуществления внесенное количество иммунодепрессанта и/или антигена находится в диапазоне от 0,01 до 20%. В последующем варианте осуществления внесенное количество иммунодепрессанта и/или антигена находится в диапазоне от 0,1 до 10%. В последующем варианте осуществления внесенное количество иммунодепрессанта и/или антигена находится в диапазоне от 1 до 10%. В другом варианте осуществления среднее внесенное количество иммунодепрессанта и/или антигена составляет по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 0,2%, по меньшей мере 0,3%, по меньшей мере 0,4%, по меньшей мере 0,5%, по меньшей мере 0,6%, по меньшей мере 0,7%, по меньшей мере 0,8%, по меньшей мере 0,9%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19% или по меньшей мере 20% на множество синтетических наноносителей. В последующем варианте осуществления среднее внесенное количество иммунодепрессанта и/или антигена составляет 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20% на множество синтетических наноносителей. При некоторых вышеуказанных вариантах осуществления среднее внесенное количество иммунодепрессанта и/или антигена составляет не более 25% на популяцию синтетических наноносителей. В разных вариантах осуществления внесенное количество рассчитывали так, как описано в примерах.

В вариантах осуществления любых из предоставленных композиций и способов внесенное количество можно рассчитать следующим образом. Приблизительно 3 мг синтетических наноносителей центрифугируют, чтобы отделить надосадочную жидкость от осадка синтетического наноносителя. В осадок

добавляют ацетонитрил, обрабатывают образец ультразвуком и центрифугируют, чтобы отделить любую нерастворимую фракцию. Надосадочную жидкость и осадок исследуют методом обращенно-фазовой хроматографии, при этом показатель оптической плотности составляет 278 нм. Микрограмм (мкг), обнаруженный в осадке, используют для подсчета процента захвата (внесенного количества), мкг надосадочной жидкости и осадке используют, чтобы подсчитать общий выделенный мкг.

"Поддерживающая доза" относится к дозе, вводимой пациенту после того, как начальная доза вызвала иммунодепрессивный (например, вызывающий иммунную толерантность) ответ у субъекта, в целях поддержания желательного иммунодепрессивного (например, вызывающий иммунную толерантность) ответа. Поддерживающая доза, например, может быть такой, которая поддерживает вызывающий иммунную толерантность эффект, полученный после начальной дозы, предотвращает нежелательный иммунный ответ у субъекта или предотвращает отнесение субъекта к группе риска возникновения нежелательного иммунного ответа, включая нежелательный уровень иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза является достаточной для поддержания соответственного желательного иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза является такой дозой, которой достаточно для поддержания соответствующего уровня числа или активности $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, или для защиты от заражения агентом, которое может привести к нежелательному иммунному ответу.

"Максимальный размер синтетического наноносителя" означает наибольший размер наноносителя, измеряемый вдоль любой оси синтетического наноносителя. "Минимальный размер синтетического наноносителя" означает наименьший размер синтетического наноносителя, измеряемый вдоль любой оси синтетического наноносителя. Например, для сферического синтетического наноносителя максимальный и минимальный размеры синтетического наноносителя будут практически одинаковыми и будут равны его диаметру. Соответственно, для кубического синтетического наноносителя минимальный размер синтетического наноносителя будет наименьшим из значений его высоты, ширины или длины, а максимальный размер синтетического наноносителя будет наибольшим из значений его высоты, ширины или длины. В варианте осуществления минимальный размер по меньшей мере 75%, предпочтительнее по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90% синтетических наноносителей в образце относительно общего количества синтетических наноносителей в образце равен или больше 100 нм. В варианте осуществления максимальный размер по меньшей мере 75%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90% синтетических наноносителей в образце относительно общего количества синтетических наноносителей в образце равен или меньше 5 μм. Предпочтительно минимальный размер по меньшей мере 75%, предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% синтетических наноносителей в образце относительно общего количества синтетических наноносителей в образце больше чем 110 нм, более предпочтительно больше чем 120 нм, более предпочтительно больше чем 130 нм, и еще более предпочтительно больше чем 150 нм. Соотношение максимального и минимального размеров изобретенных синтетических наноносителей могут отличаться в зависимости от варианта осуществления изобретения. Например, характеристические отношения максимального к минимальному размеров синтетических наноносителей могут варьироваться от 1:1 до 1000000:1, предпочтительно от 1:1 до 100000:1, более предпочтительно от 1:1 до 10000:1, более предпочтительно от 1:1 до 1000:1, также более предпочтительно от 1:1 до 100:1 и еще более предпочтительно от 1:1 до 10:1. Предпочтительно, чтобы максимальный размер по меньшей мере 75%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90% синтетических наноносителей в образце, на основе общего количества синтетических наноносителей в образце, был равным или менее 3 мкм, более предпочтительно равным или менее 2 мкм, более предпочтительно равным или менее 1 мкм, более предпочтительно равным или менее 800 нм, более предпочтительно равным или менее 600 нм и еще более предпочтительно равным или менее 500 нм. В предпочтительных вариантах осуществления минимальный размер по меньшей мере 75%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90% синтетических наноносителей в образце по отношению к общему количеству синтетических наноносителей в образце равен или больше 100 нм, более предпочтительно равен или больше 120 нм, более предпочтительно равен или больше 130 нм, более предпочтительно равен или больше 140 нм, и наиболее предпочтительно равен или больше 150 нм. Измерение размеров синтетического наноносителя (например, диаметра) производят путем суспендирования синтетических наноносителей в жидкой (обычно водной) среде с использованием динамического рассеяния света (DLS) (например, используя аппарат Brookhaven ZetaPALS). Например, суспензию синтетических наноносителей можно разбавить из водного буфера в очищенную воду до достижения конечной концентрации суспензии синтетических наноносителей приблизительно от 0,01 до 0,1 мг/мл. Разбавленную суспензию можно получить непосредственно внутри или перенести в подходящую кювету для DLS-анализа. Кювету затем помещают в DLS, приводят к контролируемой температуре, а затем проверяют на наличие достаточного времени, для приобретения стабильного и воспроизводимого распределения на основе соответствующих введенных данных вязкости среды и индексов преломления образца. Затем регистрируют эффективный диаметр или среднее распределения. "Величина", или "размер", или "диаметр" синтетических наноносителей относится к среднему значению дисперсного состава частиц,

полученному при динамическом рассеянии света.

"МНС" относится к главному комплексу гистосовместимости, большой области генома или семейству генов, обнаруженных у большинства позвоночных, кодирующим молекулы главного комплекса гистосовместимости, которые проявляют фрагменты или эпитопы процессируемых белков на поверхности клетки. Презентация главного комплекса гистосовместимости: пептид на поверхности клетки позволяет исследование иммунным клеткам, обычно Т-клеткам. Существуют два общих класса молекул главного комплекса гистосовместимости: I класс и II класс. Обычно молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I находятся на поверхности клеток, содержащих ядра, и презентируют пептиды цитотоксическим Т-клеткам. Молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II находятся на поверхности определенных иммунных клеток, преимущественно макрофагов, В-клеток и дендритных клеток, совокупность которых известна под названием профессиональные APC. Наиболее известными генами области МНС являются гены подгруппы, кодирующие антиген-презентирующие белки на поверхности клеток. У человека эти гены называют антигенами лейкоцита человека (HLA).

"Не содержащий концевую метоксигруппу полимер" относится к полимеру, по меньшей мере один конец молекулы которого оканчивается группой, отличной от метоксильной группы. В некоторых вариантах осуществления у полимера есть по меньшей мере два конца молекулы, которые оканчиваются группой, отличной от метоксильной группы. В других вариантах осуществления ни один конец молекулы полимера не оканчивается метоксильной группой. "Не содержащий концевую метоксигруппу плюрониевый полимер" относится к любому полимеру, кроме линейного плюрониевго полимера, оба конца молекулы которого оканчиваются метоксильной группой. Полимерные наночастицы, как представлено в настоящем документе, включают не содержащие концевую метоксигруппу полимеры или не содержащие концевую метоксигруппу плюрониевые полимеры.

"Полученный" означает взятый непосредственно из вещества и применяемый практически без модификации и/или обработки.

"Фармацевтически приемлемый наполнитель" означает фармакологически неактивный материал, применяемый вместе с указанными синтетическими наноносителями для составления композиций по настоящему изобретению. Фармацевтически приемлемые наполнители включают ряд материалов, известных в настоящем уровне техники, в том числе, без ограничения, сахариды (такие как глюкоза, лактоза и т.п.), консерванты, такие как противомикробные средства, восстанавливающие средства, окрашивающие средства, солевой раствор (такой как фосфатно-солевой буфер) и буферы.

"Протокол" относится к любому режиму дозирования одного или нескольких веществ, вводимых пациенту. Режим дозирования может включать количество, частоту и/или способ введения. В некоторых вариантах осуществления такой протокол может быть применен при введении одной или нескольких композиций по настоящему изобретению одному или нескольким испытуемым. Иммунные ответы у этих испытуемых могут в дальнейшем быть измерены, чтобы определить, был ли протокол эффективным для уменьшения нежелательного иммунного ответа или вызова желательного иммунного ответа (т.е. стимуляции вызывающий иммунную толерантность эффекта). Любой другой терапевтический и/или профилактический эффект также может быть измерен вместо упомянутых иммунных ответов или в дополнение к ним. Дал протокол желательный эффект или нет можно определить любыми способами, предоставленными в настоящем документе, или другими, известными в данной области. Например, можно получить популяцию клеток от субъекта, которого лечат предложенной в настоящем документе композицией в соответствии со специфическим протоколом, чтобы определить, произошли ли вызов, активация, уменьшение количества и т.п. специфических иммунных клеток, цитокинов, антител и т.п. Методы, пригодные для определения присутствия и/или количества иммунных клеток, включают проточные цитометрические методы (например, FACS), и иммуногистохимические методы, но не ограничены ими. Антитела и другие связывающие агенты для специфического окрашивания иммунных клеточных маркеров применяются в промышленных масштабах. Подобные комплекты, как правило, содержат окрашивающие реагенты для множественных антигенов, которые позволяют провести FACS-анализ, сепарацию и/или количественную оценку желательной популяции клеток из их гетерогенной популяции.

"Обеспечение субъекта" является любым действием или комплексом действий, которые позволяют врачу войти в контакт с субъектом и вводить ему композицию, предоставленную выше в настоящем документе, или применять способ, описанный выше в настоящем документе. Предпочтительно субъектом является лицо, которое нуждается в толерантных иммунных ответах, предоставленных в настоящем документе. Действие или комплекс действий могут являться напрямую или косвенно, такими как, но не ограниченными, независимой третьей стороной, которая принимает действия с опорой на слова или поступки другого.

"Субъект" относится к животным, в том числе теплокровным животным, например человеку и приматам; птицам; домашним или сельскохозяйственным животным, например кошкам, собакам, овцам, козам, крупному рогатому скоту, лошадям и свиньям; лабораторным животным, например мышам, крысам и морским свинкам; рыбам; рептилиям; диким и живущим в зоопарках животным и т.п.

"Практически не содержит В-клеточные эпитопы" означает отсутствие В-клеточных эпитопов в количестве (самих клеток, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной компо-

зиции), достаточном для существенной активации ответа со стороны В-клеток. В вариантах осуществления композиция, практически не содержащая В-клеточные эпитопы, не содержит заметного количества В-клеточных эпитопов антигена. В других вариантах осуществления такая композиция может содержать заметное количество аллергена В-клеточных эпитопов, однако это количество неэффективно для заметного иммунного ответа со стороны В-клеток (самих клеток, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции), такого как вырабатывание антиген-специфических антител или увеличение числа и/или активности антиген-специфических В-клеток, и/или неэффективно для вызова заметного измеримого иммунного ответа со стороны В-клеток (самих клеток, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции). В некоторых вариантах осуществления заметный измеримый иммунный ответ В-клеток является таким, который вызывает или, вероятно, вызовет побочный эффект у субъекта. В других вариантах осуществления заметный измеримый иммунный ответ со стороны В-клеток представляет собой ответ, который имеет более высокий уровень, чем уровень такого же типа иммунного ответа (например, вырабатывание антиген-специфических антител или увеличение числа и/или активность антиген-специфических В-клеток), возникающего под контролем антигена (например, такого, который не содержит В-клеточные эпитопы антигена или не стимулирует иммунные ответы со стороны В-клеток). В некоторых вариантах осуществления заметный измеримый иммунный ответ со стороны В-клеток, например, измерение титра антитела (например, с помощью ELISA) является 2-кратным, 3-кратным, 4-кратным, 5-кратным, 6-кратным, 7-кратным, 8-кратным, 9-кратным, 10-кратным, 15-кратным, 20-кратным или больше, чем аналогичный тип ответа, полученный в контроле (например, при контрольном антигене). В других вариантах осуществления композиция, практически не содержащая В-клеточные эпитопы, вызывает появление небольшого титра антиген-специфических антител или не вызывает его появление вообще (самих клеток, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции). Такие композиции включают такие композиции, которые вызывают появление титра антитела (как значение EC_{50}) меньше чем 500, 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30, 20 или 10. В других вариантах осуществления значительный измеримый иммунный ответ со стороны В-клеток представляет собой измерение числа или увеличение числа В-клеток, которое составляет 10, 25, 50, 100% или является 2-кратным, 3-кратным, 4-кратным, 5-кратным, 6-кратным, 7-кратным, 8-кратным, 9-кратным, 10-кратным, 15-кратным, 20-кратным или больше, чем аналогичный тип ответа, полученный в контроле. Другие способы измерения ответов со стороны В-клеток известны специалистам в данной области.

В вариантах осуществления, чтобы убедиться в том, что композиция практически не содержит В-клеточных эпитопов, антигены выбирают таким образом, что они не содержат В-клеточных эпитопов, связанных с синтетическими наноносителями, представленными в настоящем документе. В других вариантах осуществления, чтобы убедиться в том, что композиция практически не содержит В-клеточных эпитопов антигена, синтетические наноносители, связанные с эпитопами антигена, производят и тестируют на иммунные ответы со стороны В-клеток (например, выработка антиген-специфических антител, увеличение числа и/или активность В-клеток). Композиции, обладающие желательными свойствами, в дальнейшем могут отбирать. В вариантах осуществления, где желательна композиция с В-клеточными эпитопами, композицию можно испытывать похожим образом, и взамен можно выбрать те, которые демонстрируют стимуляцию В-клеток или вырабатывание антиген-специфических антител и т.п. Альтернативно, для связывания с синтетическими наноносителями можно выбирать полноразмерные белки, которые содержат В-клеточные эпитопы.

"Практически не содержит эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса" означает отсутствие эпитопов, ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, в количестве (их самих, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции), достаточном для существенной активации иммунного ответа со стороны $CD4^+$ Т-клеток, специфичных к антигену. В вариантах осуществления композиция, практически не содержащая эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, не содержит определяемого количества эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса. В других вариантах осуществления такая композиция может содержать измеряемое количество эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, однако это количество неэффективно для заметного иммунного ответа со стороны $CD4^+$ Т-клеток (самих клеток, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции) или неэффективно для вызова заметного измеримого иммунного ответа со стороны $CD4^+$ Т-клеток (самих клеток, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции). В некоторых вариантах осуществления заметный измеримый иммунный ответ со стороны $CD4^+$ Т-клеток является таким, который вызывает или, вероятно, вызовет побочный эффект у субъекта. В других вариантах осуществления значительный измеримый иммунный ответ со стороны $CD4^+$ Т-клеток представляет собой ответ, который имеет более высокий уровень, чем уровень такого же типа иммунного ответа, возникающего на контрольный антиген (например, такой, который не содержит эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, или не стимулирует иммунные ответы со стороны $CD4^+$ Т-клеток). В вариантах осуществлений композиции не содержат эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса (их

самих, в контексте антигена, связанных с носителем или в составе изобретенной композиции), которые вызывают иммунный ответ со стороны антиген-специфических $CD4^+$ Т-клеток или вызывают его на нежелательном уровне.

В вариантах осуществления, чтобы убедиться в том, что композиция практически не содержит эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, антигены выбирают таким образом, чтобы они не содержали эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, для нанесения на itDC или их предшественников, как предложено в данном документе. В других вариантах осуществления, чтобы убедиться в том, что композиция практически не содержит эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, itDC или их предшественников получают и тестируют на иммунные ответы со стороны $CD4^+$ Т-клеток (например, на увеличение числа и/или активность антиген-специфических $CD4^+$ Т-клеток). Затем можно отобрать композиции, демонстрирующие желаемые свойства. В вариантах осуществления, где желательна композиция с эпитопами, ограниченными главным комплексом гистосовместимости II класса, композицию можно испытывать похожим образом, и взамен можно выбрать те, которые демонстрируют стимуляцию $CD4^+$ Т-клеток и т.п. Альтернативно, для связывания с синтетическими наноносителями можно выбирать полноразмерные белки, которые содержат эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса.

"Синтетический(ие) наноноситель(и)" относится к отвлеченному объекту, не существующему в природе, который обладает по меньшей мере одним измерением, размер которого меньше или равен 5 мкм. Наночастицы альбумина, как правило, добавляют в качестве синтетического наноносителя, однако при некоторых способах синтетические наноносители не включают наночастицы альбумина. В вариантах осуществления изобретательские синтетические наноносители не включают хитозан. В других вариантах осуществления изобретательские синтетические наноносители не включают липидные наночастицы. В других вариантах осуществления изобретательские синтетические наноносители не включают фосфолипид.

А синтетический наноноситель может являться одной основанной на липидах наночастицей (также упоминаемой в настоящем документе как липидная наночастица, т.е. большая часть составляющего ее вещества является липидом) или их совокупностью, полимерными наночастицами, металлическими наночастицами, эмульсиями на основе ПАВ, дендримерами, бакиболлами, нанонитями, вирусоподобными частицами (т.е. частицами, основой строения которых являются вирусные белки, но которые не являются инфекционными или имеют низкую инфекционность), пептидными или основанными на белках частицами (также упоминаемыми в настоящем документе как белковые частицы, т.е. частицы, большая часть составляющего вещества которых является пептидами или белками) (такие как наночастицы альбумина) и/или наночастицами, разработанными из совокупности наноматериалов, например, липидно-полимерные частицы, но не ограничивается ими. Синтетические наноносители могут иметь различные формы, в том числе сферическую, кубическую, пирамидальную, вытянутую, цилиндрическую, тороидальную и другие, но не ограничены ими. Синтетические наноносители в соответствии с изобретением имеют одну или несколько поверхностей. Например, синтетические наноносители, которые могут быть адаптированы для применения в практике настоящего изобретения, включают (1) биоразлагаемые наночастицы, как раскрыто в патенте США 5543158, Gref et al.; (2) полимерные наночастицы, как раскрыто в опубликованной заявке на патент США 20060002852, Saltzman et al.; (3) наночастицы, конструируемые литографским способом, как раскрыто в опубликованной заявке на патент США 20090028910, DeSimone et al.; (4) раскрытие сущности изобретения WO 2009/051837, von Andrian et al.; (5) наночастицы, как раскрыто в опубликованной заявке на патент США 2008/0145441, Penades et al.; (6) белковые наночастицы, как раскрыто в опубликованной заявке на патент США 20090226525, de los Rios et al.; (7) вирусоподобные частицы, как раскрыто в опубликованной заявке на патент США 20060222652, Sebbel et al.; (8) связанные с нуклеиновой кислотой вирусоподобные частицы, как раскрыто в опубликованной заявке на патент США 20060251677, Bachmann et al.; (9) вирусоподобные частицы, как описано в WO 2010/047839 A1 или WO 2009/106999 A2; (10) наноосажденные наночастицы, как раскрыто в P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles", Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010) или (11) апоптотические клетки, апоптотические тела или синтетические или полусинтетические имитаторы, раскрытые в публикации США 2002/0086049. В вариантах осуществления синтетические наноносители могут обладать соотношением размеров более 1:1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 или более 1:10.

Синтетические наноносители в соответствии с изобретением, имеющие минимальный размер равный или меньший около 100 нм, предпочтительно равный или меньший 100 нм, не содержат поверхности с гидроксильными группами, активирующими комплемент, или альтернативно содержат поверхность, которая состоит в основном из групп, активирующих комплемент, но не являющихся гидроксильными группами. В предпочтительном варианте осуществления синтетические наноносители в соответствии с изобретением, минимальный размер которых равен или меньше около 100 нм, предпочтительно равен или меньше 100 нм, не содержат поверхность, которая в значительной степени активирует комплемент, или альтернативно содержат поверхность, которая состоит преимущественно из групп, которые

не активируют комплемент в значительной степени. Более желательно, чтобы синтетические наноносители в соответствии с изобретением, имеющие минимальный размер, равный или меньший около 100 нм, предпочтительно равный или меньший 100 нм, не содержали поверхность, активирующую комплемент, или альтернативно содержали поверхность, состоящую преимущественно из групп, которые не активируют комплемент. В вариантах осуществления синтетические наноносители не включают вирусоподобные частицы. В вариантах осуществления синтетические наноносители могут иметь соотношение размеров более 1:1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 или более 1:10.

"Т-клеточный антиген" означает антиген $CD4^+$ Т-клетки или антиген $CD8^+$ Т-клетки. "Антиген $CD4^+$ Т-клетки " означает любой антиген, который распознается $CD4^+$ Т-клетками и запускает их иммунный ответ, т.е. антиген, который специфически распознается рецептором Т-клетки на поверхности $CD4^+$ Т-клетки путем презентации антигена или его части молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC). "Антиген $CD8^+$ Т-клетки" означает любой антиген, который распознается $CD8^+$ Т-клетками и запускает их иммунный ответ, т.е. антиген, который специфически распознается рецептором Т-клетки на поверхности $CD8^+$ Т-клетки путем презентации антигена или его части молекулой главного комплекса гистосовместимости I класса (ГКГ). В некоторых вариантах осуществления антиген, который является Т-клеточным антигеном, также является В-клеточным антигеном. В других вариантах осуществления Т-клеточный антиген не является также В-клеточным антигеном. Т-клеточные антигены обычно являются белкам и или пептидами.

"Терапевтический белок" относится к любому белку или белковой заместительной терапии, применяемой к субъекту и имеющей терапевтический эффект. Такие виды терапии включают белковую заместительную и белковую дополняющую терапии. Такие виды терапии также включают введение экзогенного или чужеродного белка, применение различных видов терапии антителами и клеточной терапии. Терапевтические белки включают ферменты, кофакторы ферментов, гормоны, факторы свертываемости крови, цитокин, факторы роста, моноклональные антитела и поликлональные антитела. Примеры других терапевтических белков приведены в тексте настоящего документа. Терапевтические белки могут быть образованы в клетках, на их поверхности или их посредством и получены из таких клеток и введены в форме таких клеток. В вариантах осуществления терапевтический белок образуется в клетках млекопитающих, насекомых, дрожжей, бактерий, растений, трансгенных животных клеток, трансгенных растительных клеток, на их поверхности или их посредством и т.д. Терапевтический белок может рекомбинантно образовываться в подобных клетках. Терапевтический белок может образовываться в трансформированной вирусом клетке, на ее поверхности или посредством ее. Терапевтический белок также может образовываться в аутологических клетках, трансфицированных, трансдуцированных или измененных иным способом для его экспрессии. Альтернативно терапевтический белок может быть введен в виде нуклеиновой кислоты или путем внесения нуклеиновой кислоты в вирус, вирусоподобную частицу, липосому и т.д. Альтернативно терапевтический белок можно получить из таких форм и ввести как собственно терапевтический белок. Субъекты, таким образом, включают любой субъект, который получал, получает или будет получать что-либо из вышеупомянутого. Такой субъект включает субъекты, которые получали, получают или будут получать генную терапию, аутологические клетки, трансфицированные, трансдуцированные или измененные иным способом, чтобы экспрессировать терапевтический белок, полипептид или пептид; или клетки, экспрессирующие терапевтический белок, полипептид или пептид.

"Антиген терапевтического белка" означает антиген, ассоциированный с терапевтическим белком, или его фрагмент который может быть представлен для распознавания клетками иммунной системы и которые могут вызывать нежелательный иммунный ответ (например, вырабатывание антител, специфических к терапевтическому белку) на терапевтический белок. Антигены терапевтического белка обычно включают белки, полипептиды, пептиды, липопротеины, или содержатся, или вырабатываются в или на клетках или посредством клеток.

"Толерантный иммунный ответ" означает любой иммунный ответ, ведущий к иммунодепрессии, специфической к антигену или клетке, ткани, органу и другому, экспрессирующему этот антиген. Такие иммунные ответы включают уменьшение, задержку или ингибирование нежелательного иммунного ответа, специфического к антигену или клетке, ткани, органу и другому, экспрессирующему этот антиген. Такие иммунные ответы также включают любую стимуляцию, продукцию, индукцию, стимулирование или рекрутинг желательного иммунного ответа, специфического к антигену или клетке, ткани, органу и другому, экспрессирующему этот антиген. Толерантные иммунные ответы, таким образом, включают отсутствие или уменьшение нежелательного иммунного ответа на антиген, которые могут происходить посредством участия антиген-реактивных клеток, а также в присутствии или стимуляции депрессивных клеток. Толерантные иммунные ответы, как показано в настоящем документе, включают иммунологическую толерантность. "Вызывать толерантный иммунный ответ" относится к вызову любого из вышеупомянутых иммунных ответов, специфических к антигену или клетке, ткани, органу и подобному, экспрессирующему такой антиген. Толерантный иммунный ответ может являться результатом презентирования главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса и/или презентирования В-клетками и/или презентирования CD1d и т.д.

Толерантные иммунные ответы включают любое уменьшение, задержку или ингибирование увеличения числа и/или активности $CD4^+$ Т-клеток, $CD8^+$ Т-клеток или В-клеток. Толерантные иммунные ответы также включают уменьшение вырабатывания антиген-специфических антител. Толерантные иммунные ответы также могут включать любой ответ, ведущий к стимуляции, индуцированию, выработке или рекрутингу регуляторных клеток, например $CD4^+$ Т-регуляторных клеток, $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, В-регуляторных клеток и т.д. В некоторых вариантах осуществления толерантный иммунный ответ приводит к обращению в регуляторный фенотип, характеризуемый выработкой, индуцированием, стимуляцией или рекрутингом регуляторных клеток.

Толерантные иммунные ответы также включают любой ответ, ведущий к стимуляции, вырабатыванию или рекрутингу $CD4^+$ Т-регуляторных клеток или $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. $CD4^+$ Т-регуляторные клетки могут экспрессировать фактор транскрипции FoxP3 и ингибировать воспалительные ответы или аутоиммунные воспалительные заболевания (Human regulatory T cells in autoimmune diseases. Cvetanovich G.L., Hafler D.A. Curr Opin Immunol. 2010 Dec; 22(6):753-60. Regulatory T cells and autoimmunity. Vila J., Isaacs J.D., Anderson A.E. Curr. Opin. Hematol. 2009 Jul; 16(4):274-9). Такие клетки также подавляют помощь Т-клеток В-клеткам и индуцируют толерантность как к собственным, так и к чужеродным антигенам (Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+ regulatory T-cell activation and expansion. Miyara M., Wing K., Sakaguchi S. J. Allergy Clin. Immunol. 2009 Apr; 123(4):749-55). $CD4^+$ Т-регуляторные клетки распознают антиген, когда он презентируется белкам и класса II на APC. $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, распознающие антиген, презентируемый классом I (и Qa-1), могут также подавлять помощь Т-клеток В-клеткам и приводить к активации антиген-специфической депрессии, вызывающей толерантность как к собственным, так и к чужеродным антигенам. Было показано, что нарушение взаимодействия Qa-1 с клетками $CD8^+$ Treg вызывает нарушение регуляции иммунных ответов и развитие образования аутоантител и аутоиммунной смертельной системной красной волчанки (Kim et al., Nature. 2010 Sep. 16, 467 (7313):328-32). $CD8^+$ Т-регуляторные клетки также, как было показано, ингибируют модели аутоиммунных воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит и колит ($CD4^+$ $CD25^+$ regulatory T cells in autoimmune arthritis. Oh S., Rankin A.L., Caton A.J. Immunol. Rev. 2010 Jan; 233(1):97-111. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. Boden E.K., Snapper S.B.. Curr Opin Gastroenterol. 2008 Nov; 24(6):733-41). В некоторых вариантах осуществления предоставленные композиции могут эффективно вызывать оба типа ответов ($CD4^+$ Т-регуляторные клетки и $CD8^+$ Т-регуляторные клетки). В других вариантах осуществления FoxP3 может быть индуцирован в других иммунных клетках, таких как мкрофаги, iNKT и др., и предоставленные композиции также могут вызывать один или несколько подобных ответов.

Толерантные иммунные ответы также включают, но без ограничения, индуцирование регуляторных цитокинов, таких как цитокины Treg; индуцирование ингибирующих цитокинов; ингибирование воспалительных цитокинов (например, IL-4, IL-1b, IL-5, TNF-α, IL-6, GM-CSF, IFN-γ, IL-2, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, M-CSF, С-реактивного белка, белка острой фазы, хемокинов (например, MCP-1, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, MIG, ITAC или IP-10), продуцирование противовоспалительных цитокинов (например, IL-4, IL-13, IL-10 и т.д.), хемокинов (например, CCL-2, CXCL8), протеаз (например, MMP-3, MMP-9), лейкотриенов (например, CysLT-1, CysLT-2), простагландинов (например, PGE2) или гистаминов; ингибирование ориентирования в отношении Th17, Th1 или Th2 иммунного ответа; ингибирование эффекторных клеточно-специфических цитокинов: Th17 (например, IL-17, IL-25), Th1 (IFN-γ), Th2 (например, IL-4, IL-13); ингибирование Th1-, Th2- или TH17-специфических факторов транскрипции; ингибирование пролиферации эффекторных Т-клеток; индукцию апоптоза эффекторных Т-клеток; индукцию генов, специфических для толерогенных дендритных клеток, индукцию экспрессии FoxP3, ингибирование индукции IgE или IgE-опосредованных иммунных ответов, ингибирование гуморальных иммунных ответов (например, образование антиген-специфических антител); ингибирование клеточного ответа при участии Т-хелперов; образование TGF-β и/или IL-10; ингибирование эффекторной функции аутоантител (например, ингибирование элиминации клеток, повреждения клетки или ткани или активации комплемента) и т.д.

Любой из вышеперечисленных эффектов может быть измерен in vivo на одной или нескольких животных моделях или может быть измерен in vitro. Специалисту в данной области известны подобные измерения in vivo или in vitro. Нежелательные иммунные ответы или толерантные иммунные ответы могут быть отслежены, например, при помощи методов измерения количества и/или функций иммунных клеток, тетрамерного анализа, ELISPOT, проточного цитометрического анализа экспрессии цитокина, секреции цитокина, анализа сывороточного спектра цитокина, анализа спектра экспрессии гена, анализа спектра белка, анализа маркеров поверхности клетки, ПНР-определение использования гена рецепторами иммунной клетки (см. T. Clay et al., "Assays for Monitoring Cellular Immune Response to Active Immunotherapy of Cancer" Clinical Cancer Research, 7:1127-1135 (2001)) и т.д. Нежелательные иммунные ответы или толерантные иммунные ответы могут также быть обнаружены, например, при помощи методов измерения уровней белка в плазме или сыворотке, пролиферации иммунных клеток и/или функционального анализа и т.д. В некоторых вариантах осуществления толерантные иммунные ответы могут

быть обнаружены при помощи оценки индукции FoxP3. Кроме того, в примерах более детально описаны специфические методы.

Предпочтительно, чтобы толерантные иммунные ответы приводили к ингибированию развития, прогрессирования или патологии болезней, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе. Приводят ли или нет изобретательские композиции к ингибированию развития, прогрессирования или патологии болезней, расстройств или состояний, описанных в настоящем документе, можно определить, используя животные модели болезней, расстройств или состояний. В некоторых вариантах осуществления уменьшение нежелательного иммунного ответа или вызова толерантного иммунного ответа могут быть измерены путем определения конечных клинических результатов, клинической эффективности, клинических признаков, биомаркеров заболевания и/или клинических показателей. Нежелательные иммунные ответы или толерантные иммунные ответы могут также быть измерены при помощи диагностических тестов, выявляющих присутствие или отсутствие заболевания, нарушения или состояния, как описано в данном документе. Нежелательные или желаемые иммунные ответы у субъекта могут, помимо того, быть оценены методами измерения уровней терапевтических белков и/или их функций. В вариантах осуществления способы для наблюдения или оценки нежелательных аллергических ответов включают оценку аллергического ответа у субъекта путем кожных реакций и/или выработкой аллерген-специфических антител.

В некоторых вариантах осуществления наблюдение или оценка вызова нежелательного иммунного ответа или толерантного иммунного ответа у субъекта может быть проведено до введения композиции синтетических наноносителей, предложенных в настоящем документе, и/или до введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена. В других вариантах осуществления оценка вызова нежелательного иммунного ответа или толерантного иммунного ответа у субъекта может быть проведена после введения композиции синтетических наноносителей, предложенных в настоящем документе, и/или после введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена. В некоторых вариантах осуществления оценка проводится после введения композиции синтетических наноносителей, но до введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена. В других вариантах осуществления оценка проводится после введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена, но до до введения композиции. В других вариантах осуществления оценка проводится как до введения синтетических наноносителей, так и до введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена, в то время как в еще одном варианте осуществления оценка проводится как после введения синтетических наноносителей, так и после введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена. В дополнительных вариантах осуществления оценка проводится как до, так и после введения синтетических наноносителей и/или введения пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка или воздействия аллергена. В других вариантах осуществления у субъекта проводится оценка больше чем один раз, чтобы определить, что у субъекта поддерживается желательный иммунный статус, причем субъект имеет воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, аллергию, отторжение органа или тканей или болезнь "трансплантат против хозяина", или существует риск развития у него этих заболеваний. Другие субъекты включают таких субъектов, которым проделали или будут делать трансплантацию, а также тех, которым проводили, проводят или будут проводить лечение терапевтическим белком, который вызывает или предполагается, что будет вызывать у субъектов нежелательный иммунный ответ.

Ответ антител может быть измерен путем определения титров одного или нескольких антител. "Титр антитела" означает измеримый уровень продукции антител. Методы определения титров антител известны в этой области и включают ферментсвязанный иммуносорбентный метод исследования (ELISA). В вариантах осуществления ответ антитела может быть измерен количественно, например, в виде количества антител, концентрации антител или титра. Показатели могут быть абсолютными или относительными. Методы количественного анализа ответа антитела включают методы захвата антител, методы ELISA, методы ингибирования абсорбции жидкой фазы (ILPAA), методы ракетного иммуноэлектрофореза (RIE) и методы линейного иммуноэлектрофореза (LIE). Когда ответ антитела сравнивают с ответом другого антитела по такому же количественному показателю (например, титру), предпочтительно использовать метод измерения (например, ELISA) для сравнения. Методика ELISA для измерения титра антител, например, типичная сэндвич-ELISA, может включать следующие этапы: (I) подготовка материала для иммобилизации на ELISA-планшете таким образом, что представляющее интерес целевое антитело связано с полимерным субстратом или другим подходящим материалом, (II) подготовка материала для иммобилизации в водном растворе (таком как PBS) и внесение раствора материала для иммобилизации в лунки многолуночного планшета для сенсибилизации многолуночного планшета в течение ночи, (III) тщательная промывка многолуночного планшета отмывочным буфером (таким как 0,05% Tween-20 в PBS) для удаления избытка материала для иммобилизации, (IV) блокирование неспецифического связывания планшета путем нанесения раствора разбавителя (такого как 10% фетальная бычья сыворотка в PBS), (V) вымывание блокирующего раствора/раствора разбавителя из планшета промывоч-

ным буфером, (VI) разбавление образца(ов) сыворотки, содержащего антитела и соответствующие стандарты (положительные контроли), разбавителем, как требуется для получения концентрации, которая соответствующим образом насыщает ответ ELISA, (VII) последовательное разбавление образцов плазмы на многолуночном планшете так, чтобы охватить диапазон концентраций, пригодных для получения кривой ответа ELISA, (VIII) инкубирование планшета для обеспечения связывания антитела с мишенью, (IX) промывание планшета отмывочным буфером для удаления антитела, не связанного с антигеном (X) добавление соответствующей концентрации вторичного детектирующего антитела в том же разбавителе, например, связанное с биотином детектирующее антитело, способное связывать первичное антитело, (XI) инкубирование планшета с примененным идентифицирующим антителом с последующей промывкой отмывочным буфером, (XII) добавление фермента, такого как стрептавидин-HRP (пероксидаза хрена), который связывается с биотином, расположенным на биотинилированных антителах, и инкубирование (XIII), промывание многолуночного планшета, (XIV) добавление субстрата(ов) (например, раствора TMB) в планшет (XV), добавление стоп-раствора (например, 2н. серная кислота), при завершение цветной реакции (XVI) считывание оптической плотности лунок планшета при определенной длине волны для субстрата (450 нм с вычитанием показаний при 570 нм) (XVI), использование подходящего многопараметрического построения кривой согласно данным и определение полумаксимальной эффективной концентрации (EC50) в виде концентрации на кривой, при которой достигается половина максимального значения OD для стандартов планшета.

"Пересаживаемый трансплантируемый материал" относится к биологическому материалу, такому, как клетки, ткани и органы (целиком или частично), которые могут быть введены субъекту. Пересаживаемые трансплантируемые материалы могут представлять собой аллотрансплантаты или ксенотрансплантаты, например, биологического материала, такого как орган, ткани, кожа, дифференцированные клетки (полученные или произведенные in vivo или in vitro) и т.п. В некоторых вариантах осуществления пересаживаемый трансплантируемый материал сформирован, например, из хряща, кости, внеклеточного матрикса или коллагеновых матриксов. Пересаживаемые трансплантируемые материалы могут также представлять собой клетки, суспензии клеток или клетки в тканях и органах, которые пригодны для пересадки. Трансплантируемые клетки обычно имеют терапевтическую функцию, например, функцию, которая отсутствует или недостаточна у субъекта-реципиента. Некоторые неограничивающие примеры трансплантируемых клеток представляют собой β-клетки, гепатоциты, гематопоэтические стволовые клетки, нейронные стволовые клетки, нейроны, глиальные клетки или миелинезирующие клетки. Трансплантируемые клетки могут быть немодифицированными клетками, например клетками, полученными от субъекта-донора, и используются в пересадке без каких-либо генетических или эпигенетических модификаций. В других вариантах осуществления трансплантируемые клетки могут быть модифицированными клетками, например клетками, полученными от субъекта, имеющего генетический дефект, в которых генетический дефект был устранен, или клетки, которые произведены от перепрограммированных клеток, например, дифференцированных клеток, произведенных из клеток, полученных от субъекта.

"Трансплантация" относится к процессу пересадки (переноса) трансплантируемой пересаживаемой ткани получающему ее субъекту (например, от донорного субъекта, из in vitro источника (например, дифференцированные аутологичные или гетерологичные родные или индуцированные плюрипотентные клетки)) и/или из одного расположения на теле в другое расположение на теле в одном и том же субъекте.

"Нежелательный иммунный ответ" относится к любому нежелательному иммунному ответу, который вызван воздействием антигена, вызывает или усугубляет заболевание, нарушение или состояние, как описано в настоящем документе, или их симптом, или является признаком заболевания, нарушения или состояния, как описано в настоящем документе. Такие иммунные ответы, как правило, отрицательно влияют на здоровье субъекта или являются симптоматикой негативного влияния на здоровье субъекта. Способы испытаний иммунных ответов предоставлены в данном документе или в противном случае известны специалистам в данной области техники.

C. Композиции изобретения.

Здесь предложены вызывающие иммунную толерантность способы, которые включают введение композиций синтетических наноносителей, содержащих иммунодепрессанты и эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса, что приводит к вырабатыванию $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, и относящиеся к ним композиции. Предложенные способы могут также включать введение терапевтических белков и/или пересаживаемых трансплантируемых материалов. Предложенные способы, таким образом, могут включать терапевтические белки и/или пересаживаемые трансплантируемые материалы. Композиции могут быть введены субъектам, у которых желательно вызвать толерантный иммунный ответ (например, вырабатывание $CD8^+$ Т-регуляторных клеток). Такие субъекты представляют собой субъекты, которые имеют или у которых существует риск развития воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергии или болезни "трансплантат против хозяина". Такие субъекты также включают субъектов, которым проводили, проводят или будут проводить лечение терапевтическим белком, который вызывает, или предполагается, что будет вызывать у субъектов нежелательный иммунный ответ. Такие субъекты также

включают субъектов, которым проделали или будут делать трансплантацию.

Как указано выше, синтетические наноносители разработаны так, чтобы включать иммунодепрессанты и, в некоторых вариантах осуществления, антиген, против которого желателен эффект, вызывающий иммунную толерантность. В соответствии с изобретением может применяться большое разнообразие синтетических наноносителей. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители являются сферами или сфероидами. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители имеют плоскую или пластинчатую форму. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители являются кубами или кубоидами. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители овальные или эллиптические. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители имеют форму цилиндров, конусов или пирамид.

В некоторых вариантах осуществления желательно применять множество синтетических наноносителей, относительно однородных по размеру, форме и/или составу, так что каждый синтетический наноноситель имеет аналогичные свойства. Например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% синтетических наноносителей от их общего числа могут иметь минимальный размер или максимальный размер, находящийся в пределах 5, 10 или 20% среднего диаметра или среднего размера синтетических наноносителей. В некоторых вариантах осуществления множество синтетических наноносителей может быть гетерогенной по размеру, форме и/или составу.

Синтетические наноносители могут быть твердыми, полыми и состоять из одного или нескольких слоев. В некоторых вариантах осуществления каждый слой имеет особенный состав и особенные свойства относительно другого слоя (слоев). В качестве примера, синтетические наноносители могут иметь сердцевинно-оболочное строение, при котором сердцевина является одним слоем (например, полимерной жилой), а оболочка является вторым слоем (например, билипидным слоем или одинарным слоем). Синтетические наноносители могут включать совокупность разных слоев.

В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители могут дополнительно включать один или несколько липидов. В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель может включать липосому. В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель может включать билипидный слой. В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель может включать липидный монослой. В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель может включать мицеллу. В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель может включать сердцевину, содержащую полимерную матрицу, окруженную липидным слоем (например, билипидным слоем, липидным монослоем и т.д.). В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель может включать неполимерную сердцевину (например, частицу металла, квантовую точку, керамическую частицу, костную частицу, вирусную частицу, белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и т.д.), окруженную липидным слоем (например, билипидным слоем, липидным монослоем и т.д.).

В других вариантах осуществления синтетические наноносители могут содержать частицы металла, квантовые точки, керамические частицы и т.д.. В некоторых вариантах осуществления неполимерный синтетический наноноситель является агрегатом неполимерных компонентов, например, агрегатом атомов металла (например, атомов золота).

В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители могут дополнительно содержать один или несколько амфифильных компонентов. В некоторых вариантах осуществления амфифильная составляющая может придавать синтетическим наноносителям повышенную стабильность, улучшенную однородность или повышенную вязкость. В некоторых вариантах осуществления амфифильные составляющие могут быть связаны с внутренней поверхностью липидной мембраны (например, билипидным слоем, липидным монослоем и т.д.). Многие амфифильные составляющие, известные в данной области, пригодны для применения в создании синтетических наноносителей в соответствии с настоящим изобретением. Такие амфифильные составляющие включают фосфоглицериды; фосфатидилхолины; дипальмитоил фосфатидилхолин (DPPC); диолеил фосфатидилэтаноламин (DOPE); диолеилоксипропилтриэтиламмоний (DOTMA); диолеилфосфатидилхолин; холестерол; эфир холестерола; диацилглицерин; диацилглицеринсукцинат; дифосфатидилглицерин (DPPG); гександеканол; спирты жирного ряда, такие как полиэтиленгликоль (PEG); полиоксиэтилен-9-лаурилэфир; поверхностно активные жирные кислоты, такие как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; жирные кислоты; моноглицериды жирных кислот; диглицериды жирных кислот; амиды жирных кислот; сорбитан триолеат (Span® 85) гликохолат; сорбитан монолаурат (Span® 20); полисорбат 20 (Tween® 20); полисорбат 60 (Tween® 60); полисорбат 65 (Tween® 65); полисорбат 80 (Tween® 80); полисорбат 85 (Tween® 85); полиоксилэтилен моностеарат; сурфактин; полоксомер; сорбитановый эфир жирной кислоты, например, сорбитан триолеат; лецитин; лизолецитин; фосфатидилсерин; фосфатидилинозитол; сфингомиелин; фосфатидилэтаноламин (цефалин); кардиолипин; фосфатидную кислоту; цереброзиды; дицетилфосфат; дипальмитоилфосфатидилглицерин; стеариламин; додециламин; гексадециламин; ацетилпальмитат; глицеринрицинолеат; гексадецилстерат; изопропилмиристат; тилоксапол; поли(этиленгликоль) 5000-фосфатидилэтаноламин; поли(этиленгликоль) 400-моностеарат; фосфолипиды; синтетические и/или природные детергенты с высокими ПАВ свойствами; деоксихолаты; циклодекстрины; хаотропные соли;

агенты для образования пар ионов и комбинации вышеперечисленного, но не ограничены ими. Амфифильная составляющая может состоять из смеси различных амфифильных составляющих. Специалисты в данной области поймут, что это примерный, а не исчерпывающий список веществ, проявляющих поверхностную активность. Любая амфифильная составляющая может быть использована в производстве синтетических наноносителей для применения в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители могут дополнительно содержать один или несколько углеводов. Углеводы могут быть природными или синтетическими. Углевод может быть дериватизированным природным углеводом. В некоторых вариантах осуществления углевод содержит моносахарид или дисахарид, например глюкозу, фруктозу, галактозу, рибозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, целлобиозу, маннозу, ксилозу, арабинозу, глуроновую кислоту, галактуроновую кислоту, маннуроновую кислоту, глюкозамин и нейраминовую кислоту, но не ограничен ими. В некоторых вариантах осуществления углевод является полисахаридом, включая пуллунан, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксицеллюлозу (HC), метилцеллюлозу (MC), декстран, циклодекстран, гликоген, гидроксиэитилкрахмал, каррагенан, гликон, амилозу, хитозан, N,O-карбоксиметилхитозан, альгин и альгиновую кислоту, крахмал, хитин, инулин, конджак, глюкоманнан, пустулан, гепарин, гиалуроновую кислоту, курдлан и ксантан, но не ограничен ими. В различных вариантах осуществления изобретательские синтетические наноносители не включают (или специфически исключают) углеводы, такие как полисахариды. В некоторых вариантах осуществления углевод может содержать производное углевода, например сахароспирт, включая маннитол, сорбитол, ксилитол, эритриол, мальтитол и лактиол, но не ограничиваясь ими.

В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители могут содержать один или несколько полимеров. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители включают один или несколько полимеров, которые являются не содержащими концевые метоксигруппы плюрониевыми полимерами. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% (вес./вес.) полимеров, из которых состоят синтетические наноносители, представляют собой не содержащие концевую метоксигруппу плюрониевые полимеры. В некоторых вариантах осуществления все полимеры, составляющие синтетические наноносители, являются не содержащими концевую метоксигруппу плюроновыми полимерами. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители могут включать один или несколько полимеров, которые представляют собой не содержащий концевую метоксигруппу полимер. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% (вес./вес.) полимеров, из которых состоят синтетические наноносители, представляют собой не содержащие концевую метоксигруппу полимеры. В некоторых вариантах осуществления все полимеры, из которых состоят синтетические наноносители, представляют собой не содержащие концевую метоксигруппу полимеры. В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители содержат один или несколько полимеров, которые не состоят из плюронового полимера. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 или 99% (вес./вес.) полимеров, из которых состоят синтетические наноносители, не содержат плюрониевый полимер. В некоторых вариантах осуществления все полимеры, из которых состоят синтетические наноносители, не содержат плюрониевыф полимер. В некоторых вариантах осуществления такой полимер может быть окружен слоем покрытия (например, липосомой, липидным монослоем, мицеллой и т.д.). В некоторых вариантах осуществления различные элементы синтетических наноносителей могут быть связаны с полимером.

Иммунодепрессанты и/или антигены могут быть связаны с синтетическими наноносителями рядом способов. Как правило, соединение может являться результатом образования связи между иммунодепрессантами и/или антигенами и синтетическими наноносителями. Образование этой связи может привести к присоединению иммунодепрессантов и/или антигенов к поверхности синтетических наноносителей и/или их заключению в синтетические наноносители (инкапсуляции). В некоторых вариантах осуществления, однако, иммунодепрессанты и/или антигены инкапсулируются синтетическими наноносителями скорее благодаря структуре синтетических наноносителей, чем путем присоединения к синтетическим наноносителям. В предпочтительных вариантах осуществления синтетические наноносители содержат полимер, как предоставлено в настоящем документе, и иммунодепрессанты и/или антигены, связанные с полимером.

Когда присоединение происходит в результате возникновения связи между иммунодепрессантами и/или антигенами и синтетическими наноносителями, присоединение может происходить за счет соединительной доли. Соединительная доля может являться группой, посредством которой иммунодепрессант и/или антиген соединяется с синтетическим наноносителем. Такие доли включают ковалентные связи, например амидную связь сложноэфирную связь, а также отдельные молекулы, которые связывают (ковалентно или нековалентно) иммунодепрессант и/или антиген с синтетическим наноносителем. Такие молекулы включают линкеры или полимеры или их элементарное звено. Например, соединительная доля может содержать заряженный полимер, с которым иммунодепрессант и/или антиген связываются электростатически. В качестве другого примера, соединительная доля может содержать полимер или его мо-

номер, к которым происходит ковалентное присоединение.

В предпочтительных вариантах осуществления синтетические наноносители включают полимер, как предоставлено в настоящем документе. Эти синтетические наноносители могут полностью состоять из полимера или могут состоять из смеси полимеров и других веществ.

В некоторых вариантах осуществления полимеры синтетического наноносителя соединяются, образуя полимерную матрицу. В некоторых вариантах осуществления компонент, например, иммунодепрессант или антиген может ковалентно присоединяться к одному или нескольким полимерам полимерной матрицы. В некоторых вариантах осуществления ковалентная связь образуется посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления компонент может нековалентно присоединяться к одному или нескольким полимерам полимерной матрицы. Например, в некоторых вариантах осуществления компонент может быть инкапсулирован или окружен полимерной матрицей или диспергирован в ней. Альтернативно или дополнительно компонент может быть связан с одним или несколькими полимерами полимерной матрицы гидрофобными взаимодействиями, взаимодействиями зарядов, силами Ван-дер-Ваальса и т.д. Известно большое количество традиционных полимеров и способов образования из них полимерных матриц.

Полимеры могут быть природными или искусственными (синтетическими). Полимеры могут являться гомополимерами или сополимерами, содержащими два или более мономеров. В смысле последовательности сополимеры могут быть случайными, блок-сополимерами или содержать комбинацию случайных или блочных последовательностей. Как правило, полимеры в соответствии с настоящим изобретением являются органическими полимерами.

В некоторых вариантах осуществления полимер содержит полиэфир, поликарбонат, полиамид или сложный полиэфир или их мономер. В других вариантах осуществления полимер содержит поли(этиленгликоль) (PEG), полипропиленгликоль, поли(молочную кислоту), поли(гликолевую кислоту), сополимер молочной и гликолевой кислот, или поликапролактон, или их мономер. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы полимер был биоразлагаемым. Таким образом, в этих вариантах осуществления предпочтительно, чтобы полимер включал полиэфир, такой как поли(этиленгликоль) или полипропиленгликоль или их его мономер, полимер включал блок-сополимер полиэфира и биоразлагаемый полимер, так чтобы полимер был биоразлагаемым. В других вариантах осуществления полимер не содержит исключительно полиэфир или его мономер, такой как поли(этиленгликоль) или полипропиленгликоль или его мономер.

Другие примеры полимеров, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают, но без ограничений, полиэтилены, поликарбонаты (например, поли(1,3-диоксан-2-он)), полиангидриды (например, полиангидрид себациновой кислоты), полипропилфумераты, полиамиды (например, поликапролактам), полиацетали, полиэфиры, сложные полиэфиры (например, полилактид, полигликолид, сополимер (лактида и гликолида), поликапролактон, полигидроксикислоту (например, поли(β-гидроксиалканоат))), сложные полиортоэфиры, полицианоакрилаты, поливиниловые спирты, полиуретаны, полифосфазены, полиакрилаты, полиметакрилаты, полимочевины, полистиролы и полиамины, полилизин, сополимеры (PEG и полилизина), полиэтиленимин и сополимеры (полиэтиленимина и PEG).

В некоторых вариантах осуществления полимеры согласно настоящему изобретению включают полимеры, которые были одобрены для применения у людей Правительства США (FDA) согласно 21 C.F.R. § 177.2600, включая без ограничения, следующее: сложные полиэфиры (например, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, поликапролактон, поливалеролактон, поли(1,3-диоксан-2он)); полиангидриды (например, поли(себациновый ангидрид)); простые полиэфиры (например, полиэтиленгликоль); полиуретаны; полиметакрилаты; полиакрилаты и полицианоакрилаты.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть гидрофильными. Например, полимеры могут содержать анионные группы (например, фосфатную группу, сульфатную группу, карбоксилатную группу); катионные группы (например, четвертичную аминогруппу) или полярные группы (например, гидроксильную группу, тиоловую группу, аминогруппу). В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель, содержащий гидрофильную полимерную матрицу, создает гидрофильную среду в синтетическом наноносителе. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть гидрофобными. В некоторых вариантах осуществления синтетический наноноситель, содержащий гидрофобную полимерную матрицу, создает гидрофобную среду в синтетическом наноносителе. Выбор гидрофобного или гидрофильного полимера может оказывать влияние на природу связываемых синтетическим наноносителем (например, присоединяемых) веществ.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть модифицированы одной или несколькими соединительными долями и/или функциональными группами. В соответствии с настоящим изобретением могут применяться различные соединительные доли или функциональные группы. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть модифицированы полиэтиленгликолем (PEG), углеводом и/или ацикличными полиацеталями, полученными из полисахаридов (Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301). Определенные варианты осуществления могут быть получены с применением общих идей патента США № 5543158 Gref et al. или публикации WO 2009/051837 Von Andrian et al.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть модифицированы липидом или группой жирной кислоты. В некоторых вариантах осуществления группой жирной кислоты может быть одна или несколько из масляной, капроновой, каприловой, лауриновой, миристиновой, пальмитиновой, стеариновой, арахиновой, бегеновой или лигноцериновой кислот. В некоторых вариантах осуществления группой жирной кислоты может быть одна или несколько из пальмитолеиновой, олеиновой, вакценовой линолевой, альфа-линолевой, гамма-линолевой, арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой или эруковой кислот.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут представлять собой сложные полиэфиры, включая сополимеры, содержащие элементарные звенья молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как сополимер(молочной кислоты и гликолевой кислоты) и сополимер(лактида и гликолида), обобщенно в настоящем документе имеющие название "PLGA"; и гомополимеры, содержащие элементарные звенья гликолевой кислоты, в настоящем документе имеющие название "PGA," и элементарные звенья молочной кислоты, такие как поли-L-молочная кислота, поли-D-молочная кислота, поли-D,L-молочная кислота, поли-L-лактид, поли-D-лактид и поли-D,L-лактид, обобщенно в настоящем документе имеющие название "PLA." В некоторых вариантах осуществления примерами сложных полиэфиров являются, например, полигидроксикислоты; PEG сополимеры и сополимеры лактида и гликолида (например, PLA-PEG сополимеры, PGA-PEG сополимеры, PLGA-PEG сополимеры и их производные. В некоторых вариантах осуществления сложные полиэфиры включают, например, поли(капролактон), поли(капролактон)-PEG сополимеры, поли(L-лактид-со-L-лизин), полиэстер серина, поли(4-гидрокси-L-пролин эстер), поли[α-(4-аминобутил)-L-гликолевую кислоту] и их производные.

В некоторых вариантах осуществления полимер может представлять собой PLGA. PLGA является биологически совместимым и биоразлагаемым сополимером молочной и гликолевой кислот, и различные формы PLGA характеризуются соотношением молочная кислота:гликолевая кислота. Молочная кислота может являться L-молочной кислотой, D-молочной кислотой или D,L-молочной кислотой. Степень деградации PLGA можно менять, изменяя соотношение молочная кислота:гликолевая кислота. В некоторых вариантах осуществления PLGA, используемые в соответствии с настоящим изобретением, характеризуются отношением молочная кислота:гликолевая кислота, приблизительно 85:15, приблизительно 75:25, приблизительно 60:40, приблизительно 50:50, приблизительно 40:60, приблизительно 25:75 или приблизительно 15:85.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут являться одним или несколькими акриловыми полимерами. В некоторых вариантах осуществления акриловые полимеры включают, например, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилат, цианоэтилметакрилат, сополимеры аминоалкилметакрилата, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты), сополимер метакриловой кислоты и алкиламида, поли(метилметакрилата), поли(ангидрида метакриловой кислоты), метилметакрилата, полиметакрилата, сополимер поли(метилметакрилата), полиакриламид, сополимер аминоалкилметакрилата, сополимер глицидилметакрилата, полицианоакрилата и комбинациями, содержащими один или несколько из вышеупомянутых полимеров. Акриловый полимер может содержать полностью полимеризированные сополимеры эстеров акриловой и метакриловой кислот с низким числом четвертичных аммониевых групп.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть катионными. Как правило, катионные полимеры способны конденсировать и/или защищать негативно заряженные нити нуклеиновых кислот (например, ДНК или ее производных). Аминосодержащие полимеры, такие как дендримеры поли(лизина) (Zauner et al., 1998, Adv. Drug Del. Rev., 30:97 и Kabanov et al., 1995, Bioconjugate Chem., 6:7), поли(этиленимина) (PEI; Boussif et al., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, 92:7297),и поли(амидоаминные) дендримеры (Kukowska-Latallo et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 93:4897; Tang et al., 1996, Bioconjugate Chem., 7:703; and Haensler et al., 1993, Bioconjugate Chem., 4:372) являются положительно заряженными при физиологических значениях pH, образуют с нуклеиновыми кислотами ионные пары и проводят трансфекцию во многих линиях клеток. В различных вариантах осуществления изобретательские синтетические наноносители могут не содержать (или могут исключать) катионные полимеры.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут являться способными к разложению сложными полиэфирами, несущими катионные боковые цепи (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010; Kwon et al., 1989, Macromolecules, 22:3250; Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633; и Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399). Примеры таких сложных полиэфиров включают сополимер (L-лактида и L-лизина) (Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010), сложный полиэфир серина (Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399), сложный полиэфир (4-гидрокси-L-пролина) (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; and Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc, 121:5633) и сложный полиэфир (4-гидрокси-L-пролина) (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; and Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633).

Свойства этих и других полимеров и способов их получения хорошо известны в настоящей области техники (см., например, патенты США № 6123727; 5804178; 5770417; 5736372; 5716404; 6095148; 5837752; 5902599; 5696175; 5514378; 5512600; 5399665; 5019379; 5010167; 4806621; 4638045 и 4946929;

Wang et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:9480; Lim et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:2460; Langer, 2000, Acc. Chem. Res., 33:94; Langer, 1999, J. Control. Release, 62:7; and Uhrich et al., 1999, Chem. Rev., 99:3181). В более общем смысле ряд способов для синтезирования определенных подходящих полимеров описан в Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts, Ed. by Goethals, Pergamon Press, 1980; Principles of Polymerization by Odian, John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2004; Contemporary Polymer Chemistry by Allcock et al., Prentice-Hall, 1981; Deming et al., 1997, Nature, 390:386 и в патентах США № 6506577, 6632922, 6686446 и 6818732.

В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть линейными или разветвленными. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут являться дендримерами. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть практически сшитыми друг с другом поперечными мостиками. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть практически не связанными друг с другом поперечными мостиками. В некоторых вариантах осуществления полимеры можно применять в соответствии с настоящим изобретением, не подвергая их сшиванию поперечными мостиками. Помимо того, следует понимать, что изобретательские синтетические наноносители могут содержать блок-сополимеры, привитые сополимеры, комбинации, смеси и/или продукты присоединения упомянутых или других полимеров. Специалисты в данной области поймут, что приведенный в настоящем документе список полимеров, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, является примерным, но не исчерпывающим.

Композиции в соответствии с изобретением включают синтетические наноносители в комбинации с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как консерванты, буферы, раствор солей или раствор фосфатного буфера. Композиции можно получать, используя традиционные фармацевтические составляющие и технологии для получения полезных лекарственных форм. В варианте осуществления изобретенные синтетические наноносители суспендируют в стерильном растворе соли для инъекций вместе с консервантом.

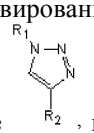
В различных вариантах осуществления при приготовлении синтетических наноносителей в роли носителей могут быть полезны методы присоединения компонентов к синтетическим наноносителям. Если компонент является малой молекулой, предпочтительно связывать компонент с полимером до присоединения синтетических наноносителей. В различных вариантах осуществления также может быть предпочтительно приготавливать синтетические наноносители с поверхностными группами, которые служат для присоединения компонента к синтетическому наноносителю, а не для присоединения компонента к полимеру в конструкции синтетических наноносителей.

В некоторых вариантах осуществления связующим звеном может являться ковалентный линкер. В различных вариантах осуществления пептиды в соответствии с изобретением могут ковалентно присоединяться к внешней поверхности посредством линкера 1,2,3-триазол, при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения азидогрупп на поверхности наноносителя к антигену или иммунодепрессанту, содержащему алкиновую группу, или при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов на поверхности наноносителя к компонентам, несущим азидогруппу. Такие реакции циклоприсоединения предпочтительнее проводить в присутствии катализатора Cu(I) с Cu(I)-лигандом и восстановителем, который восстанавливает соединение Cu(II) до каталитически активного соединения Cu(I). Это Cu(I) катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC) может также обозначаться как клик-реакция.

Кроме того, ковалентное присоединение может содержать ковалентный линкер, который содержит амидный линкер, дисульфидный линкер, тиоэфирный линкер, гидразоновый линкер, иминовый или оксимовый линкер, мочевинный или тиомочевинный линкер, имидиновый линкер, аминовый линкер и сульфонамидный линкер.

Амидный линкер образован при помощи амидной связи между амином одного компонента с карбоксильной группой другого компонента, такого как наноноситель. Амидная связь в линкере может образовываться при помощи любой из конвенционных реакций образования амидной связи с соответственно защищенными аминокислотами или компонентами и активированной карбоксильной кислотой с N-гидроксисукцинимид-активированным сложным эфиром.

Дисульфидный линкер образуется путем образования дисульфидной (S-S) связи между двумя атомами серы в форме, например, R1-S-S-R2. Дисульфидная связь может образовываться посредством тиольного обмена у компонента, содержащего тиольную/меркаптановую группу (-SH), с другой активированной тиольной группой на полимере или наноносителе, или наноносителя, содержащего тиольные/меркаптановые группы с компонентом, содержащим активированную тиольную группу.

Триазольный линкер, в частности 1,2,3-триазол в форме , где R_1 и R_2 могут представлять собой любые химические структурные единицы, образуется с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азида, прикрепленного к первому компоненту, такому как наноноситель, с концевым алкином, прикрепленным ко второму компоненту, такому как иммунодепрессант или эпитоп, или белок, полипептид или пептид, который содержит эпитоп.1,3-диполярное циклоприсоединение происходит в

присутствии или без присутствия катализатора, предпочтительно Cu(I), который связывает два компонента через 1,2,3-триазол. Это химическое взаимодействие подробно описано в работе Sharpless et al., Angew. Chem. Int. Ed. 41(14), 2596, (2002) and Meldal, et al, Chem. Rev., 2008, 108(8), 2952-3015 и обычно упоминается как клик-реакция или CuAAC.

В вариантах осуществления получают полимер, содержащий азидную или алкиновую группу, концевую относительно полимерной цепи. Этот полимер далее применяют для получения синтетического наноносителя таким образом, что большинство алкиновых и азидных групп расположены на поверхности этого наноносителя. Альтернативно синтетический наноноситель получают другим путем и последовательно функционализируют его алкиновыми или азидными группами. Компонент получают в присутствии алкина (если полимер содержит азид) или азида (если полимер содержит алкиновую группу). Затем компонент реагирует с наноносителем через 1,3-диполярное циклоприсоединение с катализатором или без него, что ковалентно связывает компонент к частице при помощи 1,4-распределенного 1,2,3-триазолового линкера.

Тиоэфирный линкер образуется путем образования сульфур-карбоновой (тиоэфирной) связи, например в форме R_1-S-R_2. Тиоэфир можно получить или посредством алкилирования тиольной/меркаптановой (-SH) группы на одном компоненте, таком, как компонент с алкилирующей группой, такой как галогенид или эпоксид, на втором компоненте, таком, как наноноситель. Тиоэфирные линкеры могут также быть образованы посредством присоединения по Михаэлю тиол/маркаптановой группы одного компонента к электронно-дефицитной алкеновой группе второго компонента, такого как полимер, содержащего малеимидную или винил-сульфоновую группу в роли акцептора Михаэля. По-другому тиоэфирные линкеры можно получить при помощи радикальной тиоленовой реакции между тиол/меркаптановой группой одного компонента и алкеновой группой второго компонента, такого как полимер или наноноситель.

Гидразоновый линкер получают посредством реакции между гидразидной группой одного компонента и альдегидной/кетоновой группой второго компонента, такого как наноноситель.

Гидразидный линкер образуется при помощи реакции между гидразидной группой одного компонента и карбоксильной группой второго компонента, такого как наноноситель. Такие реакции, как правило, осуществляют, используя тот же химизм, что и при получении амидной связи, при которой карбоновая кислота активируется активирующим реагентом.

Иминный или оксимный линкер образуется посредством реакции между аминной или N-алкоксиаминной (или аминооксиг) группой одного компонента с альдегидной или кетоновой группой второго компонента, такого как наноноситель.

Мочевинный или тиомочевинный линкер образуется посредством реакции между аминогруппой одного компонента и изоцианатной или тиоцианатной группой второго компонента, такого как наноноситель.

Амидиновый линкер образуется посредством реакции между аминогруппой одного компонента и амидоэфирной группой второго компонента, такого как наноноситель.

Аминный линкер получают при помощи реакции алкилирования аминогруппы одного компонента алкилирующей группой, например галидной, эпоксидной или сульфонат эфирной группой, второго компонента, такого как наноноситель. Альтернативно, аминный линкер также можно получить путем восстановительного аминирования аминогруппы одного компонента альдегидной или кетоновой группой второго компонента, такого как наноноситель, в присутствии приемлемого восстановителя, например, цианоборгидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия.

Сульфонамидный линкер образуется посредством реакции между аминогруппой и сульфонилгалдной (например, сульфонилхлоридной) группой второго компонента, такого как наноноситель.

Сульфоновый линкер получают посредством присоединения по Михаэлю нуклеофила к винил сульфону. На поверхности наноносителя или присоединенным к компоненту может быть как винил сульфон, так и нуклеофил.

Компонент также может быть сопряжен с наноносителем посредством нековалентных способов сопряжения. Например, негативно заряженный антиген или иммунодепрессант может быть сопряжен с позитивно заряженным наноносителем посредством электростатической адсорбции. Компонент, содержащий металлический лиганд, также может быть сопряжен с наноносителем, содержащим металлический комплекс, посредством комплекса металл-лиганд.

В различных вариантах осуществления может быть присоединен к полимеру, полимолочной кислоте-полиэтиленгликолю, до того, как произойдет агрегация синтетического наноносителя, или до образования синтетического наноносителя с реактивными или активируемыми группами на поверхности. В последнем случае компонент можно получить, используя группу, совместимую с химизмом присоединения, характерным для поверхности. В других вариантах осуществления пептидный компонент может присоединяться к VLP или липосомам посредством приемлемого линкера. Линкер представляет собой соединение или реагент, который способен соединить две молекулы вместе. В варианте осуществления линкер может представлять собой гомобифункциональный или гетеробифункциональный реагент, описываемый в Hermanson 2008. Например, VLP или липосомный синтетический наноноситель, содержа-

щий карбоксильную группу на поверхности, можно обрабатывать гомобифункциональным линкером, дигидразидом адипиновой кислоты (ADH), в присутствии EDC для образования соответствующего синтетического наноносителя с ADH-линкером. Полученный при помощи ADH-линкера синтетический наноноситель в дальнейшем сопрягают с пептидным компонентом, содержащим кислотную группу, посредством другого конца ADH-линкера на NC, чтобы вызвать сопряжение с соответствующими VLP или пептидом липосомы.

Для подробных описаний доступных способов конъюгации, см. Hermanson G.T. "Bioconjugate Techniques", 2nd Edition, Published by Academic Press, Inc., 2008. В дополнение к ковалентному присоединению компонент можно присоединять с помощью адсорбции к предварительно сформированному синтетическому наноносителю или его можно присоединять с помощью инкапсуляции во время образования синтетического наноносителя.

Любой иммунодепрессант, как предоставлено в настоящем документе, может быть связан с синтетическим наноносителем. Иммунодепрессанты включают, но не ограничены ими, статины; ингибиторы mTOR, такие как рапамицин или аналог рапамицина; TGF-β сигнальные агенты; агонисты рецептора TGF-β; ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC); кортикостероиды; ингибиторы митохондриальной функции, такие как ротенон; ингибиторы P38; агонисты NF-κβ; агонисты рецепторов аденозтина; агонисты простагландина E2; ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как ингибитор фосфодиэстеразы 4; ингибиторы протеасомы; ингибиторы киназы; агонисты рецепторов, связанных с G-белком; антагонисты рецепторов, связанных с G-белком; глюкокортикоиды; ретиноиды; ингибиторы цитокинов; ингибиторы рецепторов цитокинов; активаторы рецепторов цитокинов; антагонисты рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисомы; агонисты рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисомы; ингибиторы деацетилазы гистонов; ингибиторы кальциневрина; ингибиторы фосфатазы и оксидированных АТФ. Иммунодепрессанты также включают IDO, витамин D3, циклоспорин A, ингибиторы рецептора арилгидрокарбона, ресвератрол, азатиопурин, 6-меркаптопурин, аспирин, нифлюмовую кислоту, эстриол, триполид, интерлейкины (например, IL-1, IL-10), циклоспорин A, цитокины различных малых интерферирующих РНК или рецепторы цитокинов и подобное.

Примерами статинов могут служить аторвастатин (LIPITOR®, TORVAST®), церивастатин, флувастатин (LESCOL®, LESCOL® XL), ловастатин (MEVACOR®, ALTOCOR®, ALTOPREV®), мевастатин (COMPACTIN®), питавастатин (LIVALO®, PIAVA®), розувастатин (PRAVACHOL®, SELEKTINE®, LIPOSTAT®), розувастатин (CRESTOR®) и симвастатин (ZOCOR®, LIPEX®).

Примерами ингибиторов mTOR могут служить рапамицин его аналоги (например, CCL-779, RAD001, AP23573, C20-металлилрапамицин (C20-Marap), C16-(S)-бутилсульфонамилорапамицин (C16-BSrap), C16-(S)-3-метилиндолрапамицин (C16-iRap) (Bayle et al. Chemistry & Biology, 2006, 13:99-107)), AZD8055, BEZ235 (NVP-BEZ235), хризофановая кислота (хризофанол), дефоролимус (MK-8669), эверолимус (RAD0001), KU-0063794, PI-103, PP242, темзиролимус и WYE-354 (available from Selleck, Houston, TX, USA).

Примеры сигнальных агентов TGF-β включают лиганды TGF-β (например, активин A, GDF1, GDF11, морфогенные белки кости, узлы TGF-β) и их рецепторы (например, ACVR1B, ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, BMPR2, BMPR1A, BMPR1B, TGFβRI, TGFβRII), R-SMADS/co-SMADS (например, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD8) и ингибиторы лигандов (например, фоллистатин, ноггин, хордин, DAN, lefty, LTBP1, THBS1, декорин).

Примерами ингибиторов митохондриальной функции могут служить атрактилозид (дикалиевая соль), бонгкрековая кислолта (триаммонийная соль), карбонилцианид м-хлорфенилгидразол, карбоксиатрактилозид (например, полученный из Atractylis gummifera), CGP-37157, (-)-дегуелин (например, полученный из Mundulea sericea), F16, доменный пептид связывания II VDAC гексокиназы, олигомицин, ротенон, Ru360, SFK1 и валиномицин (например, полученный из Streptomyces fulvissimus) (EMD4Biosciences, USA).

Примерами ингибиторов P38 могут служить SB-203580 (4-(4-фторфенил)-2-(4-метилсульфинилфенил)-5-(4-пиридил)1H-имидазол), SB-239063 (транс-1-(4гидроксициклофенил)-4-(фторфенил)-5-(2-метокси-пиримилин-4-ил) имидазол), SB-220025 (5-(2амино-4-пиримидинил)-4-(4-фторфенил)-1-(4-пиперидинил) имидазол)) и ARRY-797.

Примерами ингибиторов NF (например, NK-κβ) могут служить IFRD1, 2-(1,8-нафтиридин-2-ил)-фенол, 5-аминосалициловая кислота, BAY 11-7082, BAY 11-7085, CAPE (фенетилэстер кофейной кислоты), диэтилмалеат, ингибитор IV IKK-2, IMD 0354, лактацистин, MG-132 [Z-Leu-Leu-Leu-CHO], ингибитор III активации NFκB, ингибитор II активации NFκB, JSH-23, партенолид, оксид фениларсина (PAO), PPM-18, аммонийная соль пирролидиндитиокарбаминовой кислоты, QNZ, RO 106-9920, ракагламид, рокагламид AL, рокагламид C, рокагламид I, рокагламид J, рокаглаол, (R)-MG-132, салицилат натрия, триптолид (PG490), веделолактон.

Примерами агонистов рецептора аденозина могут служить CGS-21680 и ATL-146e.

Примерами агонистов простагландина E2 могут служить E-простаноид 2 и E-простаноид 4.

Примерами ингибиторов фосфодиэстеразы (неселективных и селективных ингибиторов) могут

служить кофеин, аминофиллин, IBMX (3-изобутил-1-метилксантин), параксантин, пентоксифиллин, теобромин, теофиллин, метилированные скантины, винпоцетин, EHNA (эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)аденин), анагрелид, эноксимон (PERFAN™), милринон, левосимендон, мезембрин, ибудиласт, пикламиласт, лютеолин, дротаверин, рофлумиласт (DAXAS™, DALIRESP™), силденафил (REVATION®, VIAGRA®), тадалафил (ADCIRCA®, CIALIS®), варденафил (LEVITRA®, STAXYN®), уденафил, аванафил, икариин, 4-метилпиперазин и пиразолопиримидин-7-1.

Примерами ингибиторов протеасомы могут служить бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат и салиноспорамид А.

Примерами ингибиторов киназы могут служить бевацизумаб, BIBW 2992, цетуксимаб (ERBITUX®), иматиниб (GLEEVEC®), трастузумаб (HERCEPTIN®), гефитиниб (IRESSA®), ранибизумаб (LUCENTIS®), пегаптиниб, сорафениб, дасатиниб, сунитиниб, эрлотиниб, нилотиниб, лапатиниб, панитумумаб, вандетаниб, E7080, пазопаниб, мубритиниб.

Примерами глюкокортикоидов могут служить гидрокортизон (кортизол), кортизон ацетат, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизон ацетат (DOCA) и альдостерон.

Примерами ретиноидов могут служить ретинол, ретиналь, третиноин (ретиноевая кислота, RETIN-A®), изотретиноин ACCUTANE®, AMNESTEEM®, CLARAVIS®, SOTRET®), алитретиноин (PANRETIN®), этретинат (TEGISON™) и его метаболит ацитреин (SORIATANE®), тазаротен (TAZORAC®, AVAGE®, ZORAC®), бексаротен (TARGRETIN®) и адапален (DIFFERIN®).

Примерами ингибиторов цитокина могут служить антагонист или рецептор IL1ra, IL1, IGFBP, TNF-BF, уромодулин, альфа-2-макроглобулин, циклоспорин А, пентамидин и пентоксифиллин (PENTOPAK®, PENTOXIL®, TRENTAL®).

Примерами рецепторов или антагонистов, активируемых пролиферацией пероксисомы, могут служить GW9662, антагонист III PPARγ, G335, T0070907 (EMD4 Biosciences, США).

Примерами рецепторов или агонистов, активируемых пролиферацией пероксисомы, могут служить пиоглитазон, циглитазон, клофибрат, GW1929, GW7647, L-165,041, LY 171883, активатор PPARγ, Fmoc-Leu, троглитазон и WY-14643 (EMD4 Biosciences, США).

Примерами ингибиторов деацетилазы гистонов могут служить гидроксамовые кислоты (или гидроксаматы), такие как трихостатин А, циклические тетрапептиды (такие как трапоксин В) и депсипептиды, бензамиды, электрофильные кетоны, соединения алифатических кислот, такие как фенилбутират и вальпроевая кислота, гидроксамовые кислоты, такие как вориностат (SAHA), белиностат (PXD101), LAQ824 и панобиностат (LBH589), бензамиды, такие как энтиностат (MS-275), CI994 и моцетиностат (MGCD0103), накотинамид, производные НАД, дигидрокумарин, нафтопиранон и 2-гидроксинафальдегиды.

Примерами ингибиторов кальциневрина могут служить циклоспорин, пимекролимус, воклоспорин и такролимус.

Примерами ингибиторов фосфатазы могут служить BN82002 гидрохлорид, CP-91149, каликулин А, кантаридиновая кислота, кантаридин, циперметрин, этил-3,4-дефостатин, натриевая соль фостриецина, MAZ51, метил-3,4-дефостатин, NSC 95397, норкантаридин, аммониевая соль акадаиковой кислоты, полученная из prorocentrum concavum, окадаиковая кислота, калиевая соль акадаиковой кислоты, натриевая соль окадаиковой кислоты, фениларсиноксид, разнообразные смеси ингибиторов фосфатазы, белок фосфатаза 1С, ингибитор белка фосфатазы 2А, белок фосфатаза 2А1, протеин фосфатаза 2А2, натрий ортованадат.

В некоторых вариантах осуществления антигены, как описано в настоящем документе, также связаны с синтетическими наноносителями. В некоторых вариантах осуществления антигены связаны с одними и теми же или с различными синтетическими наноносителями, с которыми связаны иммунодепрессанты. В других вариантах осуществления антигены не связаны с синтетическими наноносителями. Эпитопы или белки, полипептиды или пептиды, которые содержат эпитопы, могут быть получены или произведены из любых антигенов, предоставленных в данном документе. Такие антигены включают те, которые описаны выше, включая антигены, ассоциированные с воспалительным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, отторжением органа или тканей или болезнью "трансплантат против хозяина" С синтетическими наноносителями могут быть связаны сами полноразмерные антигены. С синтетическими наноносителями могут быть связаны фрагменты или производные любого из вышеупомянутого, включающего эпитопы, такие как эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса.

Терапевтические белки включают, но не ограничиваются ими, инфузируемые терапевтические белки, ферменты, кофакторы ферментов, гормоны, факторы свертывания крови, цитокины и интерфероны, факторы роста, моноклональные антитела и поликлональные антитела (например, вводимые субъекту для заместительной терапии) и белки, связанные с болезнью Помпе (например, альглюкозидаза альфа, rhGAA (например, миозим и люмизим (Genzyme)). Терапевтические белки также включают белки, вовлеченные в каскад свертывания крови. Терапевтические белки включают фактор VIII, фактор VII, фак-

тор IX, фактор V, фактор фон Виллебранда, фактор фон Хельдебранта, тканевой активатор плазминогена, инсулин, гормон роста, эритропоэтин альфа, VEGF, тромбопоэтин, лизозим, антитромбин и подобные. Терапевтические белки также включают адипокины, такие как лептин и адипонектин. Другие примеры терапевтических белков описаны ниже и в тексте настоящего документа. Также включены фрагменты или производные любых из терапевтических белков, предложенных в виде эпитопа, или белка, полипептида или пептида, которые содержат эпитоп.

Примерами терапевтических белков, применяемых в ферментной заместительной терапии у субъектов, страдающих от лизосомальной болезни накопления, могут служить, но не ограничиваются ими, имиглюцераза для введения синдрома Гоше (например, церезим™), α-галактозидаза A (α-gal A) для введения болезни Фабри (например, альгазидаза бета, фабризим™), кислая α-глюкозидаза (GAA) для введения болезни Помпе (например, альглюкозидаза альфа, люмизим™, миозим™), арилсульфатаза B для введения мукополисахаридозов (например, ларонидаза, альдуразим™ идурсульфаза, элапраза™, арилсульфатаза B, наглазим™).

Примерами ферментов могут служить оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы.

Примерами гормонов могут служить мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), серотонин, тироксин (или тертаиодтиронин) (тиреоидный гормон), трийодтиронин (тиреоидный гормон), эпинефрин (или адреналин), норэпинефрин (или норадреналин), дофамин (или гормон-ингибитор пролактина), антимюллеров гормон (или фактор или гормон-ингибитор мюллерова гормона), адипонектин, адренокортикотропный гормон (или кортикотропин), ангиотензиноген и ангиотензин, антидиуретический гормон (или вазопрессин, вазопрессин аргинин), предсердный натрийуретический пептид (или атриопептин), кальцитонин, холецистокинин, кортикотропин-высвобождающий гормон, эритроэпоэтин, фолликулостимулирующий гормон, гастрин, грелин, глюкагон, глюкагоноподобный пептид (GLP-1), GIP, гонадотропин-высвобождающий гормон, гормон, высвобождающий гормон роста, хорионический гонадотропин человека, плацентарный лактоген человека, гормон роста, ингибин, инсулин, инсулиноподобный фактор роста (или соматомедин), лептин, лютеинизирующий гормон, меланоцитстимулирующий гормон, орексин, окситоцин, паратиреоидный гормон, пролактин, релаксин, секретин, соматостатин, тромбоэпоэтин, тиреостимулирующий гормон (или тиреотропин), тиреотропин-высвобождающий гормон, кортизол, альдостерон, тестостерон, дегидроэпиандростерон, андростенедион, дигидротестостерон, эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D3), кальцидиол (25-гидроксивитамин D3), простагландины, лейкотриены, простациклин, тромбоксан, пролактин-высвобождающий гормон, липотропин, нейропептид Y, гистамин, эндотелин, панкреатический полипептид, натрийуретический пептид головного мозга, ренин и энкефалин.

Примерами крови и свертываемости крови могут служить фактор I (фибриноген), фактор II (протромбин), тканевой фактор, фактор V (проакселерин, лабильный фактор), фактор VII (стабильный фактор, проконвертин), фактор VIII (антигемофилический глобулин), фактор IX (тромбопластин плазмы), фактор X (фактор Стюарта-Прауэра), фактор Xa, фактор XI, фактор XII (фактор Хагемана), фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор), фактор фон Виллебранда, прекалликреин (фактор Флетчера), высокомолекулярный кининоген (HMWK) (фактор Фитцджеральда), фибронектин, фибрин, тромбин, антитромбин III, кофактор гепарина II, белок C, белок S, белок Z, белок Z-зависимый протеазный ингибитор (ZPI), плазминоген, альфа 2-антиплазмин, тканевой активатор плазминогена (tPA), урокиназа, ингибитор-1 активатора плазминогена (PAH), ингибитор-2 активатора плазминогена (PAI2), раковый прокоагулянт и эритроэпоэтин альфа (эпоген, прокрит).

Примерами цитокинов могут служить лимфокины, интерлейкины и хемокины, цитокины типа 1, такие как IFN-γ, TGF-β, и цитокины типа 2, такие как IL-4, IL-10 и IL-13.

Примерами факторов роста могут служить адреномедуллин (AM), ангиоэпоэтин (Ang), фактор аутокринной моторики, морфогенетические белки кости (BMP), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), эпидермальный фактор роста (EGF), эритроэпоэтин (EPO), фибробластный фактор роста (FGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), фактор стимулирования образования колоний гранулоцитов (G-CSF), фактор, стимулирующий образование колоний гранулоцитов (GM-CSF), фактор дифференциации и роста д-9 (GDF9), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста производных гепацитов (HDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор стимуляции миграции, миостатин (GDF-8), фактор роста нервной ткани (NGF) и другие нейротрофины, фактор роста тромбоцитов (PDGF), тромбоэпоэтин (TPO), трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α), трансформирующий фактор роста бета(TGF-β), фактор некроза опухолей альфа (TNF-α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), сигнальный путь Wnt, плацентарный фактор роста (P1GF), [(зародышевый бычий соматотропин)] (FBS), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 и IL-7.

Примеры моноклональных антител влючают абаговомаб, абциксимаб, адалимумаб, адекатумумаб, афелимомаб, афутузумаб, алацизумаб пегол, ALD, алемтузумаб, алтумомаб пентетат, анатумомаб мафенатокс, анрукинзумаб, антитимоцитарный глобин, аполизумаб, арцитумомаб, азелизумаб, атлизумаб (тоцилизумаб), аторолимумаб, бапинеузумаб, базиликсимаб, бавитуксимаб, бектумомаб, белимумаб, бенра-

лизумаб, бертилимумаб, безилезомаб, бевацизумаб, бициромаб, биватузумаб мертанзин, блинатумомаб, брентуксимаб ведотин, бриакинумаб, канакинумаб, кантузумаб мертанзин, капромаб пендетид, катумаксомаб, целизумаб, цертолизумаб пегол, цетуксимаб, цитатузумаб богатокс, циксутумумаб, кленоликсимаб, кливатузумаб тетраксетан, конатумумаб, дацетузумаб, даклизумаб, даратумумаб, денозумаб, детумомаб, дорлимомаб аритокс, дорликсизумаб, экромексимаб, экулизумаб, эдобакомаб, эдреколомаб, эфализумаб, эфунгумаб, элотузумаб, элзилимомаб, энлимомаб пегол, эпитумомаб цитуксетан, эпратузумаб, эрлизумаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, эксбивирумаб, фанолезомаб, фаралимомаб, фарлетузумаб, фелвизумаб, фезакинумаб, фигитумумаб, фонтолизумаб, форавирумаб, фрезолимумаб, галиксимаб, гантенерумаб, гавилимомаб, гемтузумаб озогамицин, GC1008, гирентуксимаб, глембатумумаб ведотин, голимумаб, гомиликсимаб, ибализумаб, ибритумомаб тиуксетан, иговомаб, имциромаб, инфликсимаб, интетумумаб, инолимомаб, инотузумаб озогамицин, ипилимумаб, иратумумаб, келиксимаб, лабетузумаб, лебрикизумаб, лемалезомаб, лерделимумаб, лексатумумаб, либивирумаб, линтузумаб, лорвотузумаб мертанзин, лукатумумаб, лумиликсимаб, мапатумумаб, маслимомаб, матузумаб, меполизумаб, метелимумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, моролимумаб, мотавизумаб, муромонаб-CD3, наколомаб тафенатокс, наптумомаб эстафенатокс, натализумаб, небакумаб, нецитумумаб, нерелимомаб, нимотузумаб, нофетумомаб мерпентан, окрелизумаб, одулимомаб, офатумумаб, оларатумаб, омализумаб, опортузумаб монатокс, ореговомаб, отеликсизумаб, пагибаксимаб, паливизумаб, панитумумаб, панобакумаб, пасколизумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пекселизумаб, пинтумомаб, приликсимаб, притумумаб, рафивирумаб, рамуцирумаб, ранибизумаб, раксибакумаб, регавирумаб, резлизумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, ронтализумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сатумомаб пендетид, севирумаб, сибротузумаб, сифалимумаб, силтуксимаб,сиплизумаб, соланезумаб, сонепцизумаб, сонтузумаб, стамулумаб, сулезомаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, танезумаб, таплитумомаб паптокс, тефибазумаб, телимомаб аритокс, тенатумомаб, тенеликсимаб, теплизумаб, тицилимумаб (тремелимумаб), тигатузумаб, тоцилизумаб (атлизумаб), торализумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тремелимумаб, тукотузумаб целмолейкин, Тувирумаб, уртоксазумаб, устекинумаб, вапаликсимаб, ведолизумаб, велтузумаб, вепалимомаб, визилизумаб, волоциксимаб, вотумумаб, залутумумаб, занолимумаб, зиралимумаб и золимомаб аритокс.

Примерами инъекцируемых терапевтических белков или терапевтических белков, предназначенных для инфузионной терапии, являются, например, Тоцилизумаб (Roche/Actemra®), альфа-1 антитрипсин (Kamada/AAT), Хематид® (Affymax and Takeda, синтетический пептид), альбинтерферон альфа-2b (Novartis/Zalbin™), Руцин® (Pharming Group, заместительная терапия ингибитора C1), тезаморелин (Theratechnologies/Egrifta, синтетический фактор высвобождения гормона роста), окрелизумаб (Genentech, Roche и Biogen), белимумаб (GlaxoSmithKline/Benlysta®), пеглоксиказа (Savient Pharmaceuticals/Krystexxa™), талиглюцераза альфа (Protalix/Uplyso), агальсидза (Shire/Replagal®), велаглюцераза альфа (Shire).

Дополнительные терапевтические белки, полезные в соответствии с аспектами данного изобретения, будут очевидны для специалистов в данной области, и изобретение не ограничено в этом отношении.

В некоторых вариантах осуществления компонент, такой как антиген или иммунодепрессант, может быть выделены. Изолированный относится к элементу, отделенному от своей естественной среды и присутствующему в эффективном количестве для его идентификации или применения. Это означает, например, что элемент может быть (i) селективно выработан при экспрессии клонирования или (ii) очищен при помощи хроматографии или электрофореза. Выделенные элементы могут быть практически чистыми, но не обязательно. Поскольку выделенный элемент может быть примешан к фармацевтически приемлемому наполнителю в фармацевтическом препарате, элемент может составлять только небольшую долю препарата. Несмотря не это, элемент является выделенным в том смысле, что он отделен от веществ, с которыми он может быть ассоциирован в живых системах, например, изолирован от других липидов или белков. Любые предоставленные в настоящем документе элементы могут быть включены в композиции в выделенном виде.

D. Способы получения и применения композиций по настоящему изобретению и относящиеся к ним способы.

Синтетические наноносители могут быть получены с помощью ряда разнообразных способов, известных в данной области техники. Например, синтетические наноносители могут быть образованы способами, такими как нанопреципитация, потоковая фокусировка с использованием жидкостных каналов, распылительная сушка, испарение растворителя однокомпонентных и двухкомпонентных эмульсий, экстракция растворителем, разделение фаз, размалывание, микроэмульсионные процедуры, микросборка, наносборка, жертвенные слои, простая и комплексная коацервация, и другими способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. В качестве альтернативы или дополнительно, описан синтез в водном и органическом растворителе для монодисперсных полупроводниковых, проводящих, магнитных, органических и других наноматериалов (Pellegrino et al., 2005, Small, 1:48; Murray et al., 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545 and Trindade et al., 2001, Chem. Mat., 13:3843). В литературе описаны дополни-

тельные способы (см., например Doubrow, Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy", CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz et al., 1987, J. Control. Release, 5:13; Mathiowitz et al., 1987, Reactive Polymers, 6:275 и Mathiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755; US Patents 5578325 и 6007845; P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles", Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)).

Разнообразные материалы можно инкапсулировать в синтетические наноносители, если необходимо, с помощью ряда способов, включая, без ограничения, C. Astete et al., "Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles", J. Biomater. Sci. Polymer Edn, Vol. 17, No. 3, p. 247-289 (2006); K. Avgoustakis "Pegylated Poly(Lactide) and Poly(Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles: Preparation, Properties and Possible Applications in Drug Delivery", Current Drug Delivery, 1:321-333 (2004); C. Reis et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles", Nanomedicine, 2:8-21 (2006); P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles", Nanomedicine, 5(6):843-853 (2010). Другие методы, пригодные для инкапсулирования материалов в синтетические наноносители, могут применяться, без ограничения, методами, раскрытыми в патенте США 6632671, Unger October 14, 2003.

В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители получают в процессе нанопреципитации или распылительной сушки. Условия получения синтетическийхнаноносителей могут изменяться в целях получения частиц желаемого размера или свойств (например, гидрофобность, гидрофильность, внешняя морфология, "липкость", форма и т.д.). Способ получения синтетических наноносителей и условия получения (например, растворитель, температура, концентрация, скорость потока воздуха и т.д.) могут зависеть от материалов, связываемых с синтетическими наноносителями, и/или состава полимерной матрицы.

Если размер частиц, полученных любым из перечисленных способов, превышает желаемый размер, частицы могут быть калиброваны, например, при помощи фильтра.

Элементы (т.е. компоненты) изобретательских синтетических наноносителей (такие как группы, из которых состоит поверхность иммунофункции, группы-мишени, полимерные матрицы, антигены, иммунодепрессанты и т.п.) могут быть связаны со всем синтетическим наноносителем, например, одной или несколькими ковалентными связями или могут быть связаны одним или несколькими линкерами. Дополнительные методы функционализирования синтетических наноносителей могут быть адаптированы из опубликованной заявки на патент США 2006/0002852, Saltzman et al., опубликованной заявки на патент США 2009/0028910, DeSimone et al., или опубликованной международной заявке WO/2008/127532 Al, Murthy et al.

Альтернативно или дополнительно, синтетические наноносители могут быть связаны с компонентами непосредственно или опосредованно через нековалентные взаимодействия. При нековалентном присоединении нековалентное связывание осуществляется посредством нековалентных взаимодействий, которые включают взаимодействия зарядов, взаимодействие между антигеном и антителом, координацию металла, физическую абсорбцию, взаимодействия по типу хозяин-гость, гидрофобные взаимодействия, стэкинг-взаимодействие ТТ, водородные связи, взаимодействия Ван-дер-Ваальса, магнитные взаимодействия, электростатические взаимодействия, взаимодействия между диполями и/или их комбинации. Такие пары могут располагаться в определенном порядке на внешней поверхности или на внутренней поверхности синтетического наноносителя по настоящему изобретению. В вариантах осуществления инкапсуляция и/или абсорбция является формой связывания. В вариантах осуществления изобретенные синтетические наноносители могут комбинироваться с антигеном при смешивании в одной основе или системе доставки.

Популяции синтетических наноносителей могут комбинироваться в целях получения фармацевтических лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением путем использования традиционных фармацевтических методов. Они включают смешивание жидкостей, при котором одна или несколько суспензий, каждая из которых содержит одно или несколько подмножеств наноносителей, непосредственно смешивают или объединяют в одной или нескольких емкостях, содержащих растворитель. Поскольку синтетические наноносители также могут производиться или храниться в порошкообразной форме, может применяться способ смешивания сухих порошков, как и ресуспензия двух или нескольких порошкообразных веществ в общей среде. В зависимости от свойств наноносителей и их потенциалов взаимодействия, преимущество может отдаваться одному или другому пути смешивания.

Типичные изобретательские композиции, содержащие синтетические наноносители, могут содержать неорганические или органические буферы (например, натриевые или калиевые соли фосфата, ацетата, карбоната или цитрата) и агенты, регулирующие pH (например, соляная кислота, натрий или калий гидроксид, соли цитрата или ацетата, аминокислоты и их соли), антиоксидатны (например, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол), ПАВ (например, полисорбат 20, полисорбат 80, полиоксэтилен 9-10 нонилфенол, натрий дезоксихолат), стабилизаторы раствора и/или крио/лио стабилизаторы, (например, сахароза, лактоза, маннитол, трегалоза), агенты регуляции осмотичности (например, соли или сахара), антибактериальные агенты (например, бензойная кислота, фенол, гентамицин), противовспенивающие агенты (например, полидиметилсилозон), консерванты (например, тимерозал, 2-феноксиэтанол, EDTA),

стабилизаторы полиполимера и агенты регуляции вязкости (например, поливинилпирролидон, полоксамер 488, карбоксиметилцеллюлоза) и сорастворители (например, глицерин, полиэтиленгликоль, этанол).

Композиции в соответствии с изобретением включают изобретательские синтетические наноносители в комбинации с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Композиции можно получать, используя традиционные фармацевтические составляющие и технологии для получения полезных лекарственных форм. Технологии, приемлемые в практике настоящего изобретения, можно найти в Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice, Edited by Edward L. Paul, Victor A. Atiemo-Obeng, and Suzanne M. Kresta, 2004 John Wiley & Sons, Inc. и Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2-е изд., M.E. Auten, 2001, Churchill Livingstone. В варианте осуществления изобретенные синтетические наноносители суспендируют в стерильном растворе соли для инъекций вместе с консервантом.

Следует понимать, что композиции изобретения можно получать любым удобным способом, и изобретение никоим образом не ограничено композициями, которые получают описанными способами. Выбор соответствующего способа может потребовать внимания к свойствам конкретных связываемых групп.

В некоторых вариантах осуществления синтетические наноносители настоящего изобретения изготовляют в стерильных условиях или стерилизуют в конце. Это дает уверенность в том, что конечные композиции стерильны и неинфекционны и, таким образом, являются более безопасными по сравнению с нестерильными композициями. Это создает меру безопасности, поддающуюся измерению, особенно когда субъекты, получающие синтетические наноносители, имеют дефекты иммунитета, страдают от инфекции и/или являются чувствительными к инфекции. В некоторых вариантах осуществления изобретательские синтетические наноносители могут быть лиофилизированы и хранятся в виде суспензии или лиофилизированного порошка, в зависимости от стратегии формулировки по отношению к длительному хранению без потери активности.

Композиции изобретения можно вводить разнообразными способами, в том числе подкожно, интраназально, орально, внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, трансмукозально, сублингвально, ректально, через глаз, пульмонально, внутрикожно, трансдермально, чрескожно или используя комбинацию этих путей. Пути введения также включают введение путем ингаляции или пульмонального аэрозоля. Способы приготовления аэрозоля широко известны специалистам в данной области (см., например, Sciarra and Cutie, "Aerosols," in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, p. 1694-1712; включено путем ссылки).

Пересаживаемые трансплантируемые материалы или терапевтические белки, предоставленные в качестве клеточной терапии изобретения, можно вводить парентерально, внутриартериально, интраназально или внутривенно или путем инъекций в лимфатические узлы или переднюю камеру глаза или путем местного введения в интересующий орган или ткань. Введение может осуществляться путем инъекции подкожно, интратекально, интравентрикулярно, внутримышечно, внутрибрюшинно, интракоронально, интрапанкреально, внутрипеченочно или бронхиально.

Композиции изобретения можно вводить в эффективных количествах, как, например, в эффективных количествах, описанных в тексте настоящего документа. Дозировки лекарственных форм содержат различные количества множеств синтетических наноносителей и/или различные количества антигенов и/или иммунодепрессантов в соответствии с изобретением. Количество синтетических наноносителей, и/или антигенов, и/или иммунодепрессантов, присутствующих в изобретательских лекарственных формах, можно варьировать в зависимости от природы антигенов и/или иммунодепрессантов, ожидаемой терапевтической пользы и других подобных параметров. В вариантах осуществления можно проводить определение оптимальной дозы, чтобы установить оптимальное терапевтическое количество популяции синтетических наноносителей и количество антигенов и/или иммунодепрессантов, присутствующих в лекарственной форме. В вариантах осуществления синтетические наноносители, и/или антигены, и/или иммунодепрессанты присутствуют в лекарственной форме в эффективном количестве для вызова толерантного иммунного ответа на антигены при введении субъекту. Определить количества антигенов и/или иммунодепрессантов, эффективные для вызова толерантного иммунного ответа можно, применяя для субъектов традиционные методы исследования оптимального терапевтического количества. Лекарственные формы изобретения можно вводить с различной частотой. В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одного введения лекарственной формы достаточно для выработки фармакологически значимого ответа. В более предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере двух введений, по меньшей мере трех введений или по меньшей мере четырех введений лекарственной формы достаточно для выработки фармакологически значимого ответа.

Профилактическое введение композиции изобретения может быть назначено до начала болезни, расстройства или состояния, а терапевтическое введение может быть назначено после установления болезни, расстройства или состояния.

В некоторых вариантах осуществления введение синтетических наноносителей предпринимают, например, до введения терапевтического белка, или пересаживаемого трансплантируемого материала или, воздействия аллергена. В некоторых примерах осуществления изобретения синтетические наноносители вводят один или несколько раз, включая, но не ограничиваясь этим, 30, 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11,

10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 дней до введения терапевтического белка, или пересаживаемого трансплантируемого материала, или воздействия аллергена. Дополнительно или альтернативно, синтетические наноносители можно вводить субъекту после введения терапевтического белка, или пересаживаемого трансплантируемого материала, или воздействия аллергена. В некоторых примерах осуществления изобретения синтетические наноносители вводят один или несколько раз, включая, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30 или 0 дней после воздействия введения терапевтического белка, или пересаживаемого трансплантируемого материала, или воздействия аллергена.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу (например, композиции синтетического наноносителя, как предоставлено в настоящем документе) вводят субъекту после того, как первоначальное введение привело к толерантному ответу у субъекта, например, чтобы поддержать вызывающий иммунную толерантность эффект, полученный после начальной дозы, чтобы предотвратить нежелательную иммунную реакцию у субъекта, или чтобы предотвратить возникновение у субъекта риска нежелательного иммунного ответа или нежелательного уровня иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза является начальной дозой, полученной субъектом. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза меньше начальной дозы. Например, в некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет примерно 3/4, примерно 2/3, примерно 1/2, примерно 1/3, примерно 1/4, примерно 1/8, примерно 1/10, примерно 1/20, примерно 1/25, примерно 1/50, примерно 1/100, примерно 1/1000, примерно 1/10000, примерно 1/100000 или примерно 1/1000000 (вес./вес.) от начальной дозы.

Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут применяться для вызова или увеличения толерантного иммунного ответа и/или для депрессии, модулирования, направления или перенаправления нежелательного иммунного ответа в целях достижения иммунодепрессии. Композиции и способы, описываемые в данном документе, можно применять для диагностики, профилактики и/или лечения заболеваний, расстройств или состояний, при которых подавление иммунитета (например, толерантный иммунный ответ) принесет пользу в лечении. Такие заболевания, расстройства или состояния включают воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, аллергии, отторжение органа или тканей или болезнь "трансплантат против хозяина". Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут применяться в субъектах, которым проделали или будут делать трансплантацию. Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут применяться в субъектах, которым проводили, проводят или будут проводить лечение терапевтическим белком, который вызывает, или предполагается, что будет вызывать у субъектов нежелательный иммунный ответ.

Аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются этим, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, иммуноопосредованный диабет или диабет I типа, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона или неспецифический язвенный колит), системную красную волчанку, псориаз, склеродерму, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, очаговую алопецию, базедову болезнь, синдром Гийена-Барре, целиакию, синдром Шегрена, ревматическую лихорадку, гастрит, аутоиммунный атрофический гастрит, аутоиммунный гепатит, инсулит, оофорит, орхит, увеит, вызванный глазными линзами, миастению гравис, первичную микседему, злокачественную анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, болезнь Аддисона, склеродерму, синдром Гудпасчера, нефрит, например, гломерулонефрит, псориаз, пузырчатку обыкновенную, пемфигоид, симпатическую офтальмию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, идиопатическую лекопению, грануломатоз Вегенера и поли/дерматомиозит. Некоторые иллюстративные аутоиммунные заболевания, связанные с аутоантигенами, и антитела, которые предполагаются для применения в данном изобретении, описаны в табл. 1.

Таблица 1

Тип аутоантител	Аутоантитело	Аутоантиген	Аутоиммунное заболевание или расстройство
Антинуклеарные антитела	Анти-SSA/Ro аутоантитела	рибонуклеопротеины	Системная красная волчанка, неонатальная сердечная блокада, первичный синдром Шегрена
	Анти-La/SS-B аутоантитела	рибонуклеопротеины	первичный синдром Шегрена
	Антицентромерные антитела	центромера	CREST-синдром
	Антинейрональные нуклеарные антитела-2	Ri[требуется устранение неоднозначности]	Опсоклонус
	Анти-дцДНК	Двухспиральная ДНК	СКВ
	Анти-Jo1	гистидин-tRNA лигаза	Воспалительная миопатия
	Анти-SM	мяРНП основные белки	СКВ
	Антитопоизомеразные антитела	Антиизомераза I типа	Системный склероз (анти-Scl-70 антитела)
	Антигистонные антитела	гистоны	СКВ и лекарственная КВ[2]
	Анти-p62 антитела[3]	нуклеопорин 62	Первиный билиарный цирроз[3][4][5]
	Анти-sp100 антитела[4]	sp100 нуклеарный антиген	
	Анти-гликопротеин-210 антитела[5]	нуклеопорин 210 кДа	
Антитела к трансглутаминазе	Анти-tTG		Целиакия
	Анти-eTG		Герпетиформный дерматит

Анти-ганглиозидные антитела		ганглиозида GQ1B	Синдром Миллера-Фишера
		ганглиозида GD3	Острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН)
		ганглиозида GM1	Мультифокальная моторная невропатия с блоком проводимости (ММН)
Антиактиновые антитела		актин	Антиактиновые антитела при целиакии коррелировали со степенью повреждения кишечника [6][7]
Антитела печеночно-почечного микросоматического типа 1			Аутоиммунный гепатит [8]
Волчаночный антикоагулянт	Антитромбиновые антитела	тромбин	Системная красная волчанка
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела		фосфолипид	Антифосфолипидный синдром
	c-ANCA	Белки в нейтрофильной цитоплазме	Гранулематоз Вегенера
	p-ANCA	нейтрофил перинуклеарный	Микроскопический полиангиит, синдром Черджа-Стросса, системный васкулит (неспецифический)
Ревматоидный фактор		IgG	Ревматоидный артрит
Антитела к гладким мышцам		гладкие мышцы	Хронический аутоиммунный гепатит
Антитела к митохондриям		митохондрия	Первиный билиарный цирроз[9]
Анти-SRP		сигнал-распознающая частица	Полимиозит [10]
		экзосомный комплекс	Склеромиозит
		никотиновый ацетилколиновый рецептор	Миастения гравис
		Мышечно-специфическая	Миастения гравис

		киназа (MUSK)	
Анти-VGCC		потенциалзависимый кальцевый канал (P/Q-тип)	Миастенический синдром Ламберта-Итона
		тиропероксидаза (микросомальная)	Тереоидит Хашимото
		Рецептор тиреотропного гормона (TSH-рецептор)	Болезнь Грейвса
		Hu	Паранеопластический мозжечковый синдром
		Yo (мозжечковые Клетки Пуркинье)	Паранеопластический мозжечковый синдром
		амфифизин	Синдром негибкого человека, паранеопластический мозжечковый синдром
Анти-VGKC		Потенциалзависимый кальцевый канал (VGKC)	Лимбический энцефалит, Синдром Исаакса (аутоиммунная нейромиотомия)
		базальные ганглии нейронов	Хорея Сиденгами, детское аутоиммунное нейропсихиатрическое заболевание, связанное со Streptococcus (PANDAS)
		N-метил-D-аспартатный рецептор (NMDA)	Энцефалит
		декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD)	Сахарный диабет 1 типа, синдром негибкого человека
		аквапорин-4	Нейромиелит зрительного нерва (синдром Девика)

Воспалительные заболевания включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера, анкилозирующий спондилоартрит, артрит, бронхиальную астму, атеросклероз, болезнь Бехчета, хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, болезнь Крона, колит, муковисцидоз, дерматит, дивертикулит, гепатит, синдром раздраженного кишечника (СРК), красную волчанку, мышечную дистрофию, нефрит, болезнь Паркинсона, опоясывающий лишай и неспецифический язвенный колит. Воспалительные заболевания также включают, но не ограничиваются ими, например, сердечно-сосудистое заболевание, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазию, хронический холецистит, туберкулез, тереоидит Хашимото, сепсис, саркоидоз, силикоз и другие пневмокониозы и имплантированное в ране инородное тело. Как использовано в данном контексте, термин "сепсис" относится к хорошо известному клиническому синдрому, связанному с системной воспалительной реакции на микробное вторжение у хозяина. Термин "сепсис", как он используется в данном документе, относится к состоянию, которое обычно характеризуется жаром или гипотермией и учащенным дыханием, а в тяжелых случаях может привести гипотензии, дисфункции органов и даже к смерти.

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой не аутоиммунное заболевание кишечника, послеоперационные спайки, коронарную артериальную болезнь, фиброз печени, острый респираторный дистресс-синдром, острый воспалительный панкреатит, панкреатит, вызванный эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией, ожоги, атерогенез коронарных, мозговых и периферических артерий, аппендицит, холецистит, дивертикулит, висцеральные фиброзные заболевания, заживление ран, нарушения рубцевания кожи (келоидные рубцы, гидраденит, гнойные нарушения), грануломатозные расстройства (саркоидоз, первичный билиарный цирроз), бронхиальная астма, гангренозная пиодермия, синдром Свита, болезнь Бехчета, первичный склерозирующий холангит или абсцесс. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание является воспалительным

заболеванием кишечника (например, болезнь Крона или неспецифический язвенный колит).

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание. Аутоиммунное заболевание в некоторых вариантах осуществления представляет собой ревматоидный артрит, ревматическую лихорадку, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, инсулин-зависимый сахарный диабет, сахарный диабет, юношеский диабет, спонтанный аутоиммунный диабет, гастрит, аутоиммунный атрофический гастрит, аутоиммунный гепатит, тереоидит, тереоидит Хашимото, инсулит, оофорит, орхит, увеит, увеит, вызванный глазными линзами, рассеянный склероз, миастению гравис, первичную микседему, тиреотоксикоз, злокачественную анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилоартрит, саркоидоз, склеродерму, синдром Гудпасчера, синдром Гийена-Барре, болезнь Грейвса, гломерулонефрит, псориаз, пузырчатку обыкновенную, пемфигоид, экземы, буллезную пузырчатку, симпатическую офтальмию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, идиопатическую лекопению, синдром Шегрена, системный склероз, грануломатоз Вегенера, поли/дерматомиозит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, волчанку или системную красную волчанку.

Болезнь "трансплантат против хозяина" (БТПХ) является осложнением, которое может наступить после пересадки плюрипотентных клеток (например, стволовых клеток) или костного мозга, при которой трансплантируемый материал приводит к атаке на тело человека, которому была сделана пересадка. В некоторых случаях БТПХ может произойти после переливания крови. Болезнь "трансплантат против хозяина" можно подразделить на острую и хроническую формы. Острая или бурно протекающая форма заболевания (оБТПХ) обычно наблюдается в течение первых 100 дней после пересадки, и является серьезной проблемой для трансплантации вследствие связанных с ней заболеваемостью и смертностью. Хроническая форма болезни "трансплантат против хозяина" (хБТПХ) обычно наблюдается после 100 дней. Появление умеренных до тяжелых случаев хБТПХ отрицательно влияет на продолжительность долгосрочного выживания.

Примеры

Пример 1. Иммунный ответ на синтетические наноносители со связанным рапамицином с пептидом овальбумина или без него (323-339).

Материалы.

Пептид овальбумина 323-339, пептид, состоящий из 17 аминокислот, известный как эпитоп белка овальбумина Т- и В-клеток, приобретен у Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609). Рапамицин был приобретен у TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017). PLGA с соотношением лактид:гликолид 3:1 и удельной вязкостью 0,75 дл/г был приобретен у SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Код продукта 7525 DLG 7A). Поливиниловый спирт (85-89% гидролизный) был приобретен у EMD Chemicals (номер продукта 1.41350.1001).

Раствор 1: Пептид овальбумина 323-339 из расчета 20 мг/мл в разбавленном водном растворе соляной кислоты. Раствор был получен путем растворения пептида овальбумина в 0,13 М растворе соляной кислоты при комнатной температуре.

Раствор 2: Рампамицин из расчета 50 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения рапамицина в чистом метиленхлориде.

Раствор 3: PLGA из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения PLGA в чистом метиленхлориде.

Раствор 4: Поливиниловый спирт из расчета 50 мг/мл в 100 мМ фосфатном буфере, pH 8.

Способ получения синтетического наноносителя, содержащего рапамицин и овальбумин (323-339).

Сначала приготовили основную водно-масляную эмульсию. W1/O1 была получена объединением раствора 1 (0,2 мл), раствора 2 (0,2 мл) и раствора 3 (1,0 мл) в маленькой напорной трубке и обработкой ультразвуком при амплитуде 50% в течение 40 с с использованием Branson Digital Sonifier 250. Затем формировали вторичную эмульсию (W1/O1/W2), добавляя раствор 4 (3,0 мл) к первичной эмульсии W1/O1, перемешивая на вортексе 10 с и обрабатывая ультразвуком при 30% амплитуде в течение 60 с с использованием Branson Digital Sonifier 250.

Эмульсию W1/O1/W2 добавляли в мерный стакан, содержащий 70 мМ раствора фосфатного буфера с pH 8 (30 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, чтобы метиленхлорид испарился и сформировались синтетические наноносители. Часть синтетических наноносителей отмывали, поместив суспензию синтетического наноносителя в пробирку для центрифуги и центрифугируя ее при 21000×g и 4°C в течение 1 ч, удаляя надосадочную жидкость и ресуспендируя осадок в фосфатном буферном растворе солей. Процедуру отмывки повторяли, а осадок ресуспендировали в фосфатном буферном растворе солей, чтобы получить окончательную дисперсию синтетического наноносителя приблизительно 10 мг/мл.

Количества пептида и рапамицина в синтетических наноносителях определяли методом ВЭЖХ-анализа. Общую массу сухого синтетического наноносителя на мл суспензии определяли гравиметрическим методом.

Способ получения синтетического наноносителя, содержащего рапамицин.

Сначала приготовили основную водно-масляную эмульсиию. W1/O1 была получена объединением 0,13 М раствора соляной кислоты (0,2 мл), раствора 2 (0,2 мл) и раствора 3 (1,0 мл) в маленькой напорной трубке и обработкой ультразвуком при амплитуде 50% в течение 40 с с использованием Branson Digital Sonifier 250. Затем формировали вторичную эмульсию (W1/01/W2), добавляя раствор 4 (3,0 мл) к первичной эмульсии W1/O1, перемешивая на вортексе 10 с и обрабатывая ультразвуком при 30% амплитуде в течение 60 с с использованием Branson Digital Sonifier 250

Эмульсию W1/O1/W2 добавляли в мерный стакан, содержащий 70 мМ раствора фосфатного буфера с pH 8 (30 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, чтобы метиленхлорид испарился и сформировались синтетические наноносители. Часть синтетических наноносителей отмывали, поместив суспензию синтетического наноносителя в пробирку для центрифуги и центрифугируя ее при 21000×g и 4°C в течение 1 ч, удаляя надосадочную жидкость и ресуспендируя осадок в фосфатном буферном растворе солей. Процедуру отмывки повторяли, а осадок ресуспендировали в фосфатном буферном растворе солей, чтобы получить окончательную дисперсию синтетического наноносителя приблизительно 10 мг/мл.

Количество рапамицина в синтетическом наноносителе было определено при помощи ВЭЖХ-анализа. Общую массу сухого синтетического наноносителя на мл суспензии определяли гравиметрическим методом.

Способ измерения внесенного количества рапамицина.

Отобрали приблизительно 3 мг синтетических наноносителей и центрифугировали их, чтобы отделить надосадочную жидкость от осадка синтетических наноносителей. В осадок добавили ацетонитрил и обработали образец ультразвуком, чтобы удалить все нерастворимое вещество. Надосадочную жидкость и осадок инжектировали в ОФ ВЭЖХ, и уровень абсорбции составил 278 нм. Микрограммы (мкг), обнаруженные в осадке, использовали для подсчета % захвата (внесенного количества), мкг в надосадочной жидкости и в осадке использовали для подсчета общего извлеченного количества в мкг.

Способ измерения внесенного количества овальбумина (323-339).

Отобрали приблизительно 3 мг синтетических наноносителей и центрифугировали их, чтобы отделить надосадочную жидкость от осадка синтетических наноносителей. В осадок добавляли трифторэтанол и обрабатывали образец ультразвуком, чтобы растворить полимер, добавляли 0,2% трифторацетатную кислоту и центрифугировали образец, чтобы удалить все нерастворимое вещество. Надосадочную жидкость и осадок инжектировали в ОФ ВЭЖХ, и уровень абсорбции составил 215 нм. Микрограммы (мкг), обнаруженные в осадке, использовали для подсчета % захвата (внесенного количества), мкг в надосадочной жидкости и в осадке использовали для подсчета общего извлеченного количества в мкг.

Влияние вызывающих иммунную толерантность антиген-специфических дендритных клеток (Tdc) на развитие Т-регуляторных клеток.

Исследование включало использование мышей линии OTП, у которых есть рецептор трансенных Т-клеток, специфичный к иммунодоминантному овальбумину (323-339). В целях получения антиген-специфических tDC, изолировали $CD11c^+$ спленоциты и вносили пептид овальбумина (323-339) in vitro в количестве 1 μг/мл или не вносили антиген. Затем растворимый или инкапсулированный в наноноситель рапамицин добавляли к DCs на 2 ч, а затем интенсивно отмывали их, чтобы удалить из культуры свободный рапамицин. Очищенный респондер - $CD4^+CD25$-клетки изолировали от мышей OTП и вводили в tDC в соотношении Т к DC 10:1. Смесь tDC и OTП Т-клеток затем культивировали в течение 4-5 дней, а затем анализировали встречаемость Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25highFoxP3^+$) методом проточной цитометрии, как показано на фиг. 1. Области были выбраны на основе изотопического контроля.

Пример 2. Наночастицы мезопористого диоксида кремния со связанным ибупрофеном (пример возможного использования).

Сердцевины наночастиц мезопористого SiO_2 получают при помощи золь-гель процесса. Гексадецилтриметил-аммоний бромид (CTAB) (0,5 г) растворяют в деионизированной воде (500 мл), а затем добавляют 2 М водный раствор NaOH (3,5 мл) к раствору CTAB. Раствор перемешивают в течение 30 мин, а затем в раствор добавляют тетраэтоксисилан (TEOS) (2,5 мл). Полученный гель перемешивают в течение 3 ч при температуре 80°C. Образовавшийся белый осадок отделяют фильтрованием, а затем отмывают деионизированной водой и высушивают при комнатной температуре. Оставшееся ПАВ затем экстрагируют из частиц, суспендируя их в этаноловом растворе HCl в течение ночи. Частицы отмывают этанолом, центрифугируют и редисперсируют под действием ультразвука. Такую процедуру отмывки повторяют еще два раза.

Наночастицы SiO_2 затем подвергают функционализации аминогруппами с применением (3-аминопропил)триэтоксисилана (APTMS). Для этого частицы суспендируют в этаноле (30 мл) и в суспензию добавляют APTMS (50 мкл). Суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем кипятят в течение 4 ч, поддерживая постоянный объем, периодически добавляя этанол. Оставшиеся реагенты удаляют, проводя пять циклов отмывки центрифугированием и повторной дисперсией в чистом этаноле.

В отдельной реакции получают зерна золота диаметром 1-4 нм. Воду, используемую в реакциях, сначала деионизируют, а затем дистиллируют в стеклянном аппарате. Воду (45,5 мл) наливают в 100 мл круглодонную колбу. Перемешивая, добавляют 0,2 М водный NaOH (1,5 мл), затем 1% водный раствор татракис-(гидроксиметил)фосфонит хлорида (THPC) (1,0 мл). Через 2 мин после введения раствора THPC добавляют 10 мг/мл водного раствора золото-хлористо-водородной кислоты (2 мл), выдержанного по меньшей мере 15 мин. Зерна золота очищают водным диализом.

Для получения сердцевинно-оболочных наноносителей аминофункционализированные наночастицы SiO_2, полученные ранее, смешивают с зернами золота в течение 2 ч при комнатной температуре. Частицы SiO_2, связанные с золотом, отбирают центрифугированием и смешивают с водным раствором золото-хлористо-водной кислоты и бикарбонатом калия для получения оболочки из золота. Затем частицы отмывают центрифугированием и редисперсией в воде. Ибупрофен присоединяют, суспендируя частицы в растворе ибупрофена натрия (1 мг/л) в течение 72 ч. Затем свободный ибупрофен отмывают от частиц центрифугированием и редисперсией в воде.

Пример 3. Липосомы, содержащие циклоспорин А (пример возможного использования).

Липосомы получают путем гидратации тонкой пленки. 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DPPC) (32 мкмоль), холестерин (32 мкмоль) и циклоспорин А (6,4 мкмоль) растворяют в чистом хлороформе (3 мл). Полученный липидный раствор наливают в 50 мл круглодонную колбу и испаряют растворитель на вращающемся испарителе при температуре 60°C. Затем обрабатывают газообразным азотом, чтобы удалить остатки растворителя. Солевой раствор фосфатного буфера (2 мл) и пять полосок стекла добавляют в колбу и гидратируют липидную пленку, встряхивая колбу при 60°C в течение 1 ч до образования суспензии. Суспензию переносят в маленькую напорную трубку и обрабатывают ультразвуком при 60°C в течение четырех циклов из 30 с импульсов с 30 с паузой между импульсами. Затем суспензию оставляют, не тревожа, при комнатной температуре в на 2 ч для полной гидратации. Липосомы отмывают центрифугированием с последующим повторным суспендированием в свежем фосфатно-солевом буферном растворе.

Пример 4. Полимерный наноноситель, содержащий конъюгат полимера и рапамицина (пример возможного использования).

Получение PLGA-рапамицин конъюгата.

PLGA полимер с кислой концевой группой (7525 DLG1 A, кислотное число 0,46 ммоль/г, Lakeshore Biomaterials; 5 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 30 мл дихлорметана (DCM). N,N-Дициклогексилкарбомид (1,2 экв., 2,8 ммоль, 0,57 г) добавляют к рапамицину (1,0 экв., 2,3 ммоль, 2,1 г) и 4-диметиламинопиридину (DMAP) (2,0 экв., 4,6 ммоль, 0,56 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем смесь фильтруют, чтобы отделить нерастворимую дициклогексилмочевину. Фильтрат концентрируют до объема приблизительно 10 мл и добавляют к 100 мл изопропилового спирта (IPA), чтобы осадить PLGA-рапамицин конъюгат. Слой IPA удаляют, а полимер затем отмывают 50 мл IPA и 50 мл метил-т-бутилового эфира (MTBE). Полимер затем высушивают в вакууме при 35°C в течение 2 дней, чтобы получить белый твердый PLGA-рапамицин (приблизительно 6,5 г).

Получение наноносителя, содержащего PLGA-рапамицин конъюгат и пептид овальбумина (323-339).

Наноноситель, содержащий PLGA-рапамицин, получают способом, описанным в примере 1.

Растворы для получения наноносителей готовят следующим образом.

Раствор 1: Пептид овальбумина 323-339 из расчета 20 мг/мл в разбавленном водном растворе соляной кислоты. Раствор получают, растворяя пептид овальбумина в 0,13 М растворе соляной кислоты при комнатной температуре.

Раствор 2: PLGA-рампамицин из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор получают, растворяя PLGA-рапамицин в чистом метиленхлориде.

Раствор 3: PLA-PEG из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор получают, растворяя PLA-PEG в чистом метиленхлориде.

Раствор 4: Поливиниловый спирт из расчета 50 мг/мл в 100 мМ фосфатном буфере, pH 8.

Сначала готовят основную водно-масляную эмульсию. W1/O1 приготовлен комбинированием раствора 1 (0,2 мл), раствора 2 (0,75 мл) и раствора 3 (0,25 мл) в маленькой напорной трубке и обработкой ультразвуком при амплитуде 50% в течение 40 с с использованием Branson Digital Sonifier 250. Затем готовят вторичную эмульсию (W1/O1/W2), добавляя раствор 4 (3,0 мл) к первичной эмульсии W1/O1, перемешивая на вортексе 10 с и обрабатывая ультразвуком при 30% амплитуде в течение 60 с с использованием Branson Digital Sonifier 250. Эмульсию W1/O1/W2 добавляли в мерный стакан, содержащий 70 мМ pH 8 раствора фосфатного буфера (30 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, чтобы метиленхлорид испарился, и образовались наноносители. Часть синтетических наноносителей отмывали, поместив суспензию синтетического наноносителя в пробирку для центрифуги и центрифугируя ее при 75600×g и 4°C в течение 35 мин, удаляя надосадочную жидкость и ресуспендируя осадок в фосфатно-солевом буферном растворе. Процедуру отмывки повторяли, а осадок ресуспендировали в фосфатно-солевом буферном растворе, чтобы получить окончательную дисперсию синтетического нано-

носителя приблизительно 10 мг/мл.

Пример 5. Получение наноносителей с золотом (AuNC), содержащих рапамицин (пример возможного использования).

Получение HS-PEG-рапамицина.

Раствор PEG кислого дисульфида (1,0 экв.), рапамицин (2,0-2,5 экв.), DCC (2,5 экв.) и DMAP (3,0 экв.) в сухом DMF перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи. Нерастворимую дициклогексилмочевину удаляют фильтрованием, а фильтрат добавляют к изопропиловому спирту (IPA), чтобы осадить PEG-дисульфид-ди-рапамицин эстер, отмывают IPA и высушивают. Полимер затем обрабатывают трис(2-карбоксиэтил)фосфин гидрохлоридом в DMF, чтобы восстановить PEG дисульфид до тиолового эфира PEG рапамицина (HS-PEG-рапамицин). Полученный полимер отделяют путем преципитации из IPA и высушивают, как описано выше, а затем анализируют H HMR и GPC.

Получение золотых NC (AuNC).

Водн. раствор 500 мл 1 ммоль $HAuCl_4$ нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин с энергичным перемешиванием в круглодонной колбе объемом 1 л, оборудованной конденсатором. Раствор из 50 мл 40 мМ тринатрий цитрата затем быстро добавляют в перемешиваемый раствор. Полученный густо-винный раствор подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 25-30 мин, отключают подогрев и охлаждают раствор до комнатной температуры. Затем раствор фильтруют через 0,8 мкм мембранный фильтр и получают раствор AuNC. AuNC характеризуют при помощи спектроскопии в видимой области и трансмиссионной электронной микроскопии. Эти AuNC имеют диаметр, приблизительно равный 20 нм, и окружены цитратом с пиком поглощения 520 нм.

Конъюгация AuNC с HS-PEG-рапамицином.

Раствор 150 мкл HS-PEG-рапамицина (10 мкмоль в 10 ммоль pH 9,0 карбонатного буфера) добавляют к 1 мл покрытых цитратом золотых наноносителей 20 нм в диаметре (1,16 нмоль), с получением молярного соотношения тиола к золоту 2500:1. Смесь перемешивают при комнатной температуре под аргоном в течение 1 ч, с полным обменом тиола с цитратом на золотых наноносителях. AuNC с PEG-рапамицином на поверхности затем очищают центрифугированием при 12000×g в течение 30 мин. Надосадочную жидкость декантируют, а осадок, содержащий AuNC-S-PEG-рапамицин, затем отмывают 1× PBS буфером. Очищенные наноносители, содержащие золото и PEG-рапамицин, затем ресуспендируют в подходящем буфере для анализа и биопроб.

Пример 6. Сердцевинно-оболочные наноносители с золотистым мезопористым диоксидом кремния, содержащие овальбумин (пример возможного использования).

Сердцевины наночастиц мезопористого SiO_2 получают при помощи золь-гель процесса. Гексадецилтриметил-аммоний бромид (CTAB) (0,5 г) растворяют в деионизированной воде (500 мл), а затем добавляют 2 М водный раствор NaOH (3,5 мл) к раствору CTAB. Раствор перемешивают в течение 30 мин, а затем в раствор добавляют тетраэтоксисилан (TEOS) (2,5 мл). Полученный гель перемешивают в течение 3 ч при температуре 80°C. Образовавшийся белый осадок отделяют фильтрованием, а затем отмывают деионизированной водой и высушивают при комнатной температуре. Оставшийся ПАВ затем экстрагируют из частиц, суспендируя их в этаноловом растворе HCl в течение ночи. Частицы отмывают этанолом, центрифугируют и редисперсируют под действием ультразвука. Такую процедуру отмывки повторяют еще два раза.

Наночастицы SiO_2 затем подвергают функционализации аминогруппами с применением (3-аминопропил)триэтоксисилана (APTMS). Для этого частицы суспендируют в этаноле (30 мл) и в суспензию добавляют APTMS (50 мкл). Суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем кипятят в течение 4 ч, поддерживая постоянный объем, периодически добавляя этанол. Оставшиеся реагенты удаляют, проводя пять циклов отмывки центрифугированием и повторной дисперсией в чистом этаноле.

В отдельной реакции получают зерна золота диаметром 1-4 нм. Воду, используемую в реакциях, сначала деионизируют, а затем дистиллируют в стеклянном аппарате. Воду (45,5 мл) наливают в 100 мл круглодонную колбу. Перемешивая, добавляют 0,2 М водный NaOH (1,5 мл), затем 1% водный раствор татракис-(гидроксиметил)фосфонит хлорида (THPC) (1,0 мл). Через 2 мин после введения раствора THPC добавляют 10 мг/мл водного раствора золото-хлористо-водородной кислоты (2 мл), выдержанного по меньшей мере 15 мин. Зерна золота очищают водным диализом.

Для получения сердцевинно-оболочных наноносителей аминофункционализированные наночастицы SiO_2, полученные ранее, смешивают с зернами золота в течение 2 ч при комнатной температуре. Частицы SiO_2, связанные с золотом, отбирают центрифугированием и смешивают с водным раствором золото-хлористо-водной кислоты и бикарбонатом калия для получения оболочки из золота. Затем частицы отмывают центрифугированием и редисперсией в воде. Тиолированный овальбумин (полученный при обработке овальбумина 2-иминотиолан гидрохлоридом) отделяют, суспендируя частицы в растворе тиолированного овальбумина (1 мг/л) в течение 72 ч. Частицы затем отмывают из осадка 1× PBS (pH 7,4), чтобы удалить чистый белок. Полученные кремний-золотые сердцевинно-оболочные наноносители, содержащие овальбумин, затем ресуспендируют в 1× PBS для анализа и биопроб.

Пример 7. Липосомы, содержащие рапамицин и овальбумин (пример возможного использования).

Липосомы получают путем гидратации тонкой пленки. 1,2-Дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DPPC) (32 мкмоль), холестерин (32 мкмоль) и рапамицин (6,4 мкмоль) растворяют в чистом хлороформе (3 мл). Этот липидный раствор добавляли в 10-мл стеклянную пробирку и растворитель удаляли в потоке газообразного азота и обезвоживали в течение 6 ч в вакууме. Многослойные везикулы получают путем гидратации пленки 2,0 мл 25 мМ MOPS буфера pH 8,5, содержащего избыток овальбумина. Пробирку вращают на вортексе, пока липидная пленка не отслоится с поверхности пробирки. Чтобы превратить многослойные везикулы в однослойные, проделывают десять циклов замораживания (жидким азотом) и размораживания (30°C водная баня). Затем образец растворяют в 1 мл 25 мМ MOPS буфера pH 8,5. Размер полученной липосомы гомогенизируют, применяя десятикратную экструзию образца через поликарбонатные фильтры с диаметром пор 200 нм. Полученные липосомы затем используют для анализа и биопроб.

Пример 8. Полимерные наноносители, состоящие из модифицированной полиаминокислоты с поверхностно конъюгированным овальбумином (пример возможного использования).

Стадия 1. Получение поли(γ-глутаминовой кислоты) (γ-PGA), модифицированной этиловым сложным эфиром L-фенилаланина (L-PAE).

4,7 единиц моль γ-PGA (Mn=300 кДа) растворяют в 0,3н. $NaHCO_3$ водном растворе (50 мл). L-PAE (4,7 ммоль) и EDC·HCl (4,7 ммоль) добавляют в раствор и перемешивают в течение 30 мин при 4°C. Затем раствор выдерживают при комнатной температуре, перемешивая, в течение 24 ч. Низкомолекулярные вещества удаляют диализной мембраной с MWCO 50 кДа. Полученный Y-PGA-графт-L-PAE получают замораживанием-высушиванием.

Стадия 2. Получение наночастиц из γ-PGA-графт-L-PAE полимера.

Наночастицы, состоящие из γ-PGA-графт-L-PAE, получают методами преципитации и диализа. γ-PGA-графт-L-PAE (20 мг) растворили в 2 мл DMSO, а затем добавили 2 мл воды для получения полупрозрачного раствора. Раствор затем диализировали с дистиллированной водой через трубку с целлюлозной мембраной (50000 MWCO) для получения наночастиц и удаления органических растворителей в течение 72 ч при комнатной температуре. Дистиллированную воду меняли каждые 12 ч. Полученный раствор наночастиц (10 мг/мл в воде) затем используют для конъюгации антигена.

Стадия 3. Конъюгация овальбумина с γ-PGA наночастицами.

Поверхностные группы карбоксильной кислоты γ-PGA наночастиц (10 мг/мл) сначала активируются EDC и NHS (10 мг/мл каждого в фосфатном буфере, pH 5,8) в течение 2 ч при температуре окружающего воздуха. После отмывки осадка для удаления лишних EDC/NHS активированные наночастицы смешивают с 1 мл овальбумина (10 мг/мл) в солевом растворе фосфатного буфера (PBS, pH 7,4) и смесь выдерживают при 4-8°C в течение 24 ч. Полученный γ-PGA наночастицы, конъюгированные с овальбумином, дважды отмывают PBS и ресуспендируют в 5 мг/мл PBS для анализа и биопроб.

Пример 9. Эритропоэтин (EPO)-инкапсулирующие γ-PGA наночастицы (пример возможного использования).

Чтобы получить EPO-инкапсулирующие γ-PGA наночастицы, 0,25-4 мг EPO растворяют в 1 мл PBS (pH 7,4) и 1 мл γ-PGA-графт-L-PAE (10 мг/мл в DMSO) добавляют к раствору EPO. Полученный раствор центрифугируют при 14000×g в течение 15 мин и повторно промывают PBS. Полученные в результате γ-PGA наночастицы с инкапсулированным EPO затем ресуспендируют в PBS (5 мг/мл) для дальнейшего анализа и биопроб.

Пример 10. Получение золотых наноносителей (AuNC), содержащих овальбумин (пример возможного использования).

Стадия 1. Получение золотых NC (AuNC).

Водн. раствор 500 мл 1 ммоль $HAuCl_4$ нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин с энергичным перемешиванием в круглодонной колбе объемом 1 л, оборудованной конденсатором. Раствор из 50 мл 40 мМ тринатрий цитрата затем быстро добавляют в перемешиваемый раствор. Полученный густо-винный раствор подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 25-30 мин, отключают подогрев и охлаждают раствор до комнатной температуры. Затем раствор фильтруют через 0,8 мкм мембранный фильтр и получают раствор AuNC. AuNC характеризуют при помощи спектроскопии в видимой области и трансмиссионной электронной микроскопии. Эти AuNC имеют диаметр, приблизительно равный 20 нм, и окружены цитратом с пиком поглощения 520 нм.

Стадия 2. Конъюгация овальбумина с AuNC.

Раствор 150 мкл тиолированного овальбумина (10 мкмоль в 10 ммоль pH 9,0 карбонатного буфера) добавляют к 1 мл покрытых цитратом золотых наноносителей 20 нм в диаметре (1,16 нмоль), с получением молярного соотношения тиола к золоту 2500:1. Смесь перемешивают при комнатной температуре под аргоном в течение 1 ч, с полным обменом тиола с цитратом на золотых наноносителях. AuNC с овальбумином на поверхности затем очищают центрифугированием при 12000×g в течение 30 мин. Надосадочную жидкость декантируют, а осадок, содержащий AuNC-овальбумин, затем отмывают 1× PBS буфером. Очищенные золотые наноносители, содержащие овальбумин, затем ресуспендируют в подхо-

дящем буфере для анализа и биопроб.

Пример 11. Оценка толерантного иммунного ответа путем фенотипического анализа Т-клеток (пример возможного применения).

Композицию данного изобретения растворяют в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) вводят путем внутримышечной инъекции самкам крыс Lewis в 0,1-0,2 мл, содержащих 500 мкм данной композиции. Контрольная группа крыс получает 0,1-0,2 мл PBS. Через 9-10-дневный период собирают селезенку и лимфатические узлы крыс и суспензии отдельных клеток, получаемых размалыванием тканей через 40 мкм nyclon клеточный фильтр. Образцы окрашивают в PBS (1% FCS), применяя подходящее разведение соответствующих моноклональных антител. Окрашивающие йодидом пропидия клетки исключают из анализа. Образцы получают на проточном цитометре LSR2 (BD Biosciences, США) и анализируют, используя программное обеспечение FACS Diva. Экспрессию маркеров CD8, CD25 и FoxP3 анализируют на клетках. Наличие CD8+CD25+FoxP3+ клеток предполагает индукцию Т-регуляторных клеток.

Пример 12. Оценка толерантного иммунного ответа на аутоантиген in vivo (пример возможного использования).

Мышам линии Balb/c вводят аутоантиген, содержащий эпитопы, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, и оценивают уровень увеличения числа $CD8^+$ Т-регуляторных клеток. В дальнейшем композицию изобретения, содержащую аутоантиген или его часть, содержащую эпитопы, и иммунодепрессант, вводили подкожно дозозависимым образом. Уровень увеличения числа $CD8^+$ Т-регуляторных клеток снова оценивают, при этом повышение уровня свидетельствует о толерантном иммунном ответе.

Пример 13. In vivo индукция желаемого иммунного ответа против пересаживаемых клеток костного мозга (пример возможного использования).

Множество по меньшей мере 10 синтетических наноносителей, содержащих иммунодепрессант и антигены, полученные из или произведенные на основе клеток костного мозга вводят подкожно субъекту за четыре недели до проведения субъекту пересадки костного мозга. После получения трансплантата субъектом возникновение желаемого иммунного ответа у субъекта оценивают один раз в день в течение первой недели после получения трансплантата, а затем раз в неделю с течение следующих трех недель, а затем раз в месяц в течение следующих 11 месяцев. В качестве части процедуры оценки измеряют количество $CD8^+$ Т-регуляторных клеток и сравнивают с количеством $CD8^+$ Т-регуляторных клеток до введения трансплантата костного мозга или синтетических наноносителей субъекту. В течение первого года субъекту раз в два месяца вводят поддерживающую дозу синтетических наноносителей. Ожидается, что у субъекта будет наблюдаться более высокий или желаемый уровни содержания $CD8^+$ Т-регуляторных клеток, специфических к трансплантату костного мозга.

Пример 14. Выделение $CD8^+$ Т-регуляторных (T_{regs}) клеток субъекта после введения наноносителей (пример возможного использования).

$CD8^+$ T_{regs} выделяют из биологических проб, например, из периферической крови, полученных у субъекта после введения субъекту синтетических наноносителей (NCs), как описано в данном документе. Обычно биологические пробы берут у субъекта после после периода времени, достаточного для того, чтобы введенные наноносители индуцировали $CD8^+$ T_{regs}. $CD8^+$ T_{regs} выделяют из биологической пробы, например, цельной крови, путем отрицательного и/или положительного отбора.

Например, клеточную фракцию цельной крови получают центрифугированием, а эритроциты лизируют, используя буферный раствор лизиса эритроцитов. После лизиса мононуклеарные клетки периферической крови обеднены $CD4^+$ клетками, включая $CD4^+$ Т-клетки. В дальнейшем $CD8^+$ T_{regs} обогащают путем положительного отбора CD8, FOXP3 и/или CD25.

$CD8^+FOXP3^+CD25^+$ T_{regs} часто представляют собой $CD127^{lo}$ или $CD127^-(CD127^{lo/-})$. CD127, α-цепь IL-7 рецептора, экспрессируется на большинстве зрелых Т-клеток и играет важную роль в увеличении их числа и дифференциации. Однако Т-регуляторные клетки, CD127 отсутствуют или экспрессируются на очень низкий уровнях, и его экспрессия находится в обратной зависимости от экспрессии FoxP3. Таким образом, CD127 используют в некоторых вариантах осуществления в качестве дополнительного маркера для того, чтобы отличить регуляторные Т-клетки от активированных Т-клеток. В таких вариантах осуществления отрицательный отбор в отношении CD127 проводят для обогащения $CD8^+$ T_{regs}-клетками.

В некоторых вариантах осуществления выделение $CD8^+CD25^+CD127^{lo/-}$ Т-регуляторных клеток выполняют с помощью коктейля из биотинилированных антител и магнитных шариков с антибиотином для снижения содержания клеток, не являющихся $CD8^+$ и $CD127^{high}$ клетками, а CD25 биотинилированные антитела и магнитные шарики с антибиотином используют для последующего положительного отбора $CD8^+CD25^+CD127^{lo/-}$ клеток. Обычно выделенные таким образом клетки представляют собой $FOXP3^+$, таким образом представляя собой $CD8^+$ T_{regs}.

Пример 15. Оценка эффектов от наноносителей с антигенами и иммунодепрессантами.

Наноносители.

Пептид овальбумина 323-339, пептид, состоящий из 17 аминокислот, известный как Т- и В-клеточный эпитоп белка овальбумина, приобретен у Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609). PLGA с соотношением лактид:гликолид 3:1 и удельной вязкостью 0,75 дл/г был приобретен у SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Код продукта 7525 DLG 7A). Был синтезирован PLA-PEG блок-сополимер с PEG-блоком приблизительно 5000 Да и PLA-блоком приблизительно 20000 Да. Поливиниловый спирт (85-89% гидролизный) был приобретен у EMD Chemicals (номер продукта 1.41350.1001).

Растворы были приготовлены следующим образом.

Раствор 1: Пептид овальбумина 323-339 из расчета 20 мг/мл в разбавленном водном растворе соляной кислоты. Раствор был получен путем растворения пептида овальбумина в 0,13 М растворе соляной кислоты при комнатной температуре.

Раствор 2: PLGA из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения PLGA в чистом метиленхлориде.

Раствор 3: PLA-PEG из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения PLA-PEG в чистом метиленхлориде.

Раствор 4: Поливиниловый спирт из расчета 50 мг/мл в 100 мМ фосфатном буфере, pH 8.

Сначала приготовили основную водно-масляную эмульсиию. W1/O1 была получена объединением раствора 1 (0,2 мл), раствора 2 (0,75 мл) и раствора 3 (0,25 мл) в маленькой напорной трубке и обработкой ультразвуком в течение 40 с при амплитуде 50% с использованием Branson Digital Sonifier 250. Затем формировали вторичную эмульсию (W1/O1/W2), добавляя раствор 4 (3,0 мл) к первичной эмульсии W1/O1, перемешивая на вортексе 10 сек и обрабатывая ультразвуком в течение 60 с при 30% амплитуде с использованием Branson Digital Sonifier 250.

Эмульсию W1/O1/W2 добавляли в мерный стакан, содержащий 70 мМ раствора фосфатного буфера (30 мл) с pH 8, и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, чтобы метиленхлорид испарился и сформировались синтетические наноносители. Часть синтетических наноносителей отмывали, поместив суспензию синтетического наноносителя в пробирку для центрифуги и центрифугируя ее при 75600×g и 4°C в течение 35 мин, удаляя надосадочную жидкость и ресуспендируя осадок в фосфатно-солевом буфере. Процедуру отмывки повторили, и осадок ресуспендировали в забуференном фосфатом физиологическом растворе для окончательной дисперсии наноносителей около 10 мг/мл.

Размер наноносителя определяли методом динамического рассеяния света. Количество пептида в наноносителе было определено при помощи ВЭЖХ-анализа. Общую массу сухого синтетического наноносителя в 1 мл суспензии определяли гравиметрическим методом (табл. 2).

Таблица 2

Наноноситель	Эффективный диаметр (нм)	Содержание пептида (% вес/вес)
1	234	2,1

Пептид овальбумина 323-339, пептид, состоящий из 17 аминокислот, известный как Т- и В-клеточный эпитоп белка овальбумина, приобретен у Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609). Рапамицин был приобретен у TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017). PLGA с соотношением лактид:гликолид 3:1 и удельной вязкостью 0,75 дл/г был приобретен у SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Код продукта 7525 DLG 7A). Был синтезирован PLA-PEG блок-сополимер с PEG-блоком приблизительно 5000 Да и PLA-блоком приблизительно 20000 Да. Поливиниловый спирт (85-89% гидролизный) был приобретен у EMD Chemicals (номер продукта 1.41350.1001).

Растворы были приготовлены следующим образом.

Раствор 1: Пептид овальбумина 323-339 из расчета 20 мг/мл в разбавленном водном растворе соляной кислоты. Раствор был получен путем растворения пептида овальбумина в 0,13 М растворе соляной кислоты при комнатной температуре.

Раствор 2: Рампамицин из расчета 50 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения рапамицина в чистом метиленхлориде.

Раствор 3: PLGA из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения PLGA в чистом метиленхлориде.

Раствор 4: PLA-PEG из расчета 100 мг/мл в метиленхлориде. Раствор был получен путем растворения PLA-PEG в чистом метиленхлориде.

Раствор 5: Поливиниловый спирт из расчета 50 мг/мл в 100 мМ фосфатном буфере, pH 8.

Сначала приготовили основную водно-масляную эмульсию. Эмульсия O/W была получена смешиванием раствора 1 (0,2 мл), раствора 2 (0,2 мл), раствора 3 (0,75 мл) и раствора 4 (0,25 мл) в маленькой напорной трубке и обработкой ультразвуком в течение 40 с при амплитуде 50% с использованием

Branson Digital Sonifier 250. Затем формировали вторичную эмульсию (W1/O1/W2), добавляя раствор 5 (3,0 мл) к первичной эмульсии W1/O1, перемешивая на вортексе 10 с и обрабатывая ультразвуком в течение 60 с при 30% амплитуде с использованием Branson Digital Sonifier 250.

Эмульсию W1/O1/W2 добавляли в мерный стакан, содержащий 70 мМ раствора фосфатного буфера (30 мл) с pH 8, и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, чтобы метиленхлорид испарился и сформировались синтетические наноносители. Часть синтетических наноносителей отмывали, поместив суспензию синтетического наноносителя в пробирку для центрифуги и центрифугируя ее при 21000×g и 4°C в течение 45 мин, удаляя надосадочную жидкость и ресуспендируя осадок в фосфатно-солевом буфере. Процедуру отмывки повторили, и осадок ресуспендировали в забуференном фосфатом физиологическом растворе для окончательной дисперсии наноносителей около 10 мг/мл.

Размер наноносителя определяли методом динамического рассеяния света. Количества пептида и рапамицина в наноносителе определяли ВЭЖХ-анализом. Общую массу сухого синтетического наноносителя в 1 мл суспензии определяли гравиметрическим методом (табл. 3).

Таблица 3

Идентификация наноносителя	Эффективный диаметр (нм)	Содержание рапамицина (% вес/вес)	Содержание пептида (% вес/вес)
2	227	9,0	2,5

Значения размеров синтетического наноносителя получали с помощью динамического рассеяния света (DLS). Суспензию синтетических наноносителей разбавляли очищенной водой до достижения конечной концентрации суспензии синтетических наноносителей приблизительно от 0,01 до 0,1 мг/мл. Разбавленную суспензию получали непосредственно внутри кюветы, пригодной для DLS-анализа. Кювету затем помещают в прибор ZetaPALS, Brookhaven Instruments Corp., приводят равновесной температуре 25°C, а затем сканируют в течение достаточного времени для получения стабильного и воспроизводимого распределения на основе соответствующих введенных данных для вязкости среды и индексов преломления образца. Затем регистрируют эффективный диаметр или среднее значение распределения.

Иммунизация.

Наноносители размораживали и выдерживали на воздухе. Начальные растворы представляли собой 10× раствор реакционной смеси и затем были разбавлены до концентрации 100 мкг/мл в $OVA_{323-339}$ или 1× раствор. Этот 1× раствор использовали для инъекций 200 мкл на одно внутривенное введение. Животных иммунизировали белком OVA (OVA) и лечили пептидом $OVA_{323-339}$. Иммунизацию производили следующим образом: 10 мкг OVA+ 4 мг Alum внутрибрюшинно в 400 мкл каждой иммунологически интактной самке мыши Balb/C. Экспериментальные группы состояли из 5 животных каждая. Клетки селезенки рестимулировали антигеном, используя CFSE или CTO, чтобы определить количество Ag-специфической пролиферации.

Измерение $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

Встречаемость овальбумин-реактивных $CD8^+$ Т-клеток, выделяющих IL-10, определяли проточной цитометрией. Спленоциты культивировали в полной питательной среде при 37°C, 5% CO_2 с белком овальбумином в течение 3 дней. На 3-й день клетки испытывали на их способность выделять различные цитокины путем внутриклеточного окрашивания, используя стандартные методы и наборы для анализа. Вкратце, клетки рестимулировали с использованием форбол миристат ацетата (PMA) и иономицина в течение 2 ч и транспортировку белка блокировали в течение еще 4 ч. Неспецифическое связывание антител было заблокировано применением анти-CD16/32 антитела, а затем клетки окрашивали конъюгированными антителами, направленно распознающими CD8, TCR, CD122 и CXCR5. После фиксации с использованием параформальдегида клетки сделали проницаемыми для обеспечения проникновения в них моноклональных антител и маркировки внутриклеточных эпитопов (цитокинов). Определяли долю CD8+TCR+CD122+CXCR5+IL-10+ клеток.

Результаты.

Фиг. 2 демонстрирует эффективность наноносителей при вырабатывании $CD8^{++}$ Т-клеток в пробах лаважа, полученных от животных объектов после введения синтетических наноносителей, содержащих $OVA_{323-339}$ и иммунодепрессант.

Пример 16. Оценка эффектов от наноносителей с антигенами и иммунодепрессантами (пример возможного использования).

Наноносители.

Наноносители готовили аналогичными образом с примером выше (пример 15), используя пептид, ограниченный главным комплексом гистосовместимости I класса SINFEKL (SEQ ID NO: 944) вместо пептида овальбумин.

Иммунизация.

Наноносители размораживают и выдерживают до равновесного состояния. Начальные растворы представляют собой 10× раствор реакционной смеси, а затем их разбавляют до концентрации 100 мкг/мл

в пептиде, или 1× раствор. Этот 1× раствор используют для инъекций 200 мкл на одно внутривенное введение. Животных иммунизируют белком, содержащим пептид, и лечат пептидом. Иммунизацию производят следующим образом: 10 мкг пептида + 4 мг Alum внутрибрюшинно в 400 мкл каждой иммунологически интактной самке мыши Balb/C. Экспериментальные группы состоят из 5 животных каждая. Клетки селезенки рестимулируют антигеном, используя CFSE или CTO, чтобы определить количество Ag-специфической пролиферации.

Измерение $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

Встречаемость белок-реактивных $CD8^+$ Т-клеток, выделяющих IL-10, рассчитывают путем проточной цитометрии. Спленоциты культивируют в полной питательной среде при 37°C, 5% CO_2 с белком в течение 3 дней. На 3-й день клетки испытывают на их способность выделять различные цитокины путем внутриклеточного окрашивания, используя стандартные методы и наборы для анализа. Вкратце, клетки рестимулируют с использованием форбол миристат ацетата (PMA) и иономицина в течение 2 ч и транспортировку белка блокируют в течение еще 4 ч. Неспецифическое связывание антител блокируют применением анти-CD16/32 антитела, а затем клетки окрашивают конъюгированными антителами, направленно распознающими CD8, TCR, CD122 и CXCR5. После фиксации параформальдегидом клетки делают проницаемыми для обеспечения проникновения в них моноклональных антител и маркировки внутриклеточных эпитопов (цитокинов). Определяют долю CD8+TCR+CD122+CXCR5+IL-10+ клеток.

Перечень последовательностей

<110> Selecta Biosciences, Inc.
Fraser, Christopher
Kishimoto, Takashi
Maldonado, Roberto

<120> НАНОНОСИТЕЛИ, ВЫРАБАТЫВАЮЩИЕ ИММУННУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ, ДЛЯ ВЫРАБАТЫВАНИЯ CD8+ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК

<130> S1681.70048WO00

<150> US 61/480,946
<151> 2011-04-29

<150> US 61/513,514
<151> 2011-07-29

<150> US 61/531,147
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,153
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,164
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,168
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,175
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,180
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,194
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,204
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,209
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,215
<151> 2011-09-06

<160> 944

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника корового белка аггрекана Homo sapiens

<400> 1

Ala Gly Met Asp Met Cys Ser Ala Gly Trp Leu Ala Asp Arg Ser Val
1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 2
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника корового белка аггрекана Homo sapiens

<400> 2

Glu Asp Ser Glu Ala Thr Leu Glu Val Val Val Lys Gly Ile Val Phe
1 5 10 15

His Tyr

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника корового белка аггрекана Homo sapiens

<400> 3

Ser Arg Val Ser Lys Glu Lys Glu Val Val Leu Leu Val Ala Thr Glu
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 4
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника корового белка аггрекана Homo sapiens

<400> 4

Val Val Leu Leu Val Ala Thr Glu Gly Arg Val Arg Val Asn Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Gln

<210> 5
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника корового белка аггрекана Homo sapiens

<400> 5

Val Val Val Lys Gly Ile Val Phe His Tyr Arg Ala Ile Ser Thr Arg
1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника коллагена альфа-2 VI типа изоформы 2C2 Homo sapiens

<400> 6

Asp Arg Ala Ser Phe Ile Lys Asn Leu
1 5

<210> 7
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 7

Ala Ser Ser Thr Ile Ile Lys Glu Gly Ile Asp Arg Thr Val Leu Gly
1 5 10 15

Ile Leu Val Ser
20

<210> 8
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 8

Ala Ser Thr Pro Thr Lys Leu Gln Glu Ser Leu Leu Lys Lys Leu Gly
1 5 10 15

Ser Asn Thr Tyr
20

<210> 9
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 9

Asp Arg Thr Val Leu Gly Ile Leu Val Ser Tyr Gln Ile Lys Val Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser
20

<210> 10
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 10

Glu Phe Ala Arg His Asn Leu Lys Asp Ala Gly Glu Ala Glu Glu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Asp Lys
20

<210> 11
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 11

Glu Pro Asn His Val Ile Phe Lys Lys Ile Ser Arg Asp Lys Ser Val
1 5 10 15

Thr Ile Tyr Leu
20

<210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 12

Phe Glu Val Lys Ala Phe Ala Thr Asp Ser Thr Asp Ala Glu Glu Asp
1 5 10 15

Lys Ile Pro Lys
20

<210> 13
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 13

Gly Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val Pro
1 5 10 15

Phe Arg Leu Met
20

<210> 14
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 14

Gly Lys Ile Lys His Glu Asp Thr Asn Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ile
1 5 10 15

Lys Glu Gly Ile
20

<210> 15
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 15

Gly Asn Arg Asp Tyr Ile Asp His Val Ser Gln Val Gln Pro Val Asp
1 5 10 15

Gly Val Val Leu
20

<210> 16
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 16

Lys Pro Val Ala Met Glu Glu Ala Gln Glu Lys Val Pro Pro Asn Ser
1 5 10 15

Thr Leu Thr Lys
20

<210> 17
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 17

Lys Val Pro Pro Asn Ser Thr Leu Thr Lys Thr Leu Thr Leu Leu Pro
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asn
20

<210> 18
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 18

Leu Leu Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe
1 5 10 15

Pro Asp Tyr Leu
20

<210> 19
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 19

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro
1 5 10 15

Pro Val Gly Ala
20

<210> 20
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 20

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

Phe Lys Lys Ile
20

<210> 21
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 21

Asn Arg Glu Arg Arg Gly Ile Ala Leu Asp Gly Lys Ile Lys His Glu
1 5 10 15

Asp Thr Asn Leu
20

<210> 22
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 22

Pro Cys Ser Val Met Leu Gln Pro Ala Pro Gln Asp Ser Gly Lys Ser
1 5 10 15

Cys Gly Val Asp
20

<210> 23
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 23

Pro Phe Leu Leu Thr Phe Pro Asp Tyr Leu Pro Cys Ser Val Met Leu
1 5 10 15

Gln Pro Ala Pro
20

<210> 24
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 24

Gln Asp Ser Gly Lys Ser Cys Gly Val Asp Phe Glu Val Lys Ala Phe
1 5 10 15

Ala Thr Asp Ser
20

<210> 25
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 25

Gln Val Gln Pro Val Asp Gly Val Val Leu Val Asp Pro Asp Leu Val
1 5 10 15

Lys Gly Lys Lys
20

<210> 26
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 26

Arg Val Gln Val Tyr Pro Pro Val Gly Ala Ala Ser Thr Pro Thr Lys
1 5 10 15

Leu Gln Glu Ser
20

<210> 27
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 27

Ser Arg Asp Lys Ser Val Thr Ile Tyr Leu Gly Asn Arg Asp Tyr Ile
1 5 10 15

Asp His Val Ser
20

<210> 28
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 28

Thr Leu Thr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Asn Asn Arg Glu Arg Arg Gly
1 5 10 15

Ile Ala Leu Asp
20

<210> 29
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 29

Val Ala Thr Glu Val Pro Phe Arg Leu Met His Pro Gln Pro Glu Asp
1 5 10 15

Pro Ala Lys Glu
20

<210> 30
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 30

Val Asp Pro Asp Leu Val Lys Gly Lys Lys Val Tyr Val Thr Leu Thr
1 5 10 15

Cys Ala Phe Arg
20

<210> 31
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 31

Val Val Leu Tyr Ser Ser Asp Tyr Tyr Val Lys Pro Val Ala Met Glu
1 5 10 15

Glu Ala Gln Glu
20

<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аррестина Homo sapiens

<400> 32

Tyr Gln Ile Lys Val Lys Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu
1 5 10 15

Thr Ser Ser Glu
20

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цепи B, структуры инсулина Homo sapiens

<400> 33

Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg
1 5

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цепи B, структуры инсулина Homo sapiens

<400> 34

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп шаперонина (HSP60) Homo sapiens

<400> 35

Gln Met Arg Pro Val Ser Arg Val Leu
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-3(IV) цепи коллагена Homo sapiens

<400> 36

Gly Ser Pro Ala Thr Trp Thr Thr Arg
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника изоформы 1 альфа 1 цепи коллагена II типа Homo sapiens

<400> 37

Ala Arg Gly Gln Pro Gly Val Met Gly
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ДНК-топоизомеразы 1 Homo sapiens

<400> 38

Lys Met Leu Asp His Glu Tyr Thr Thr
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп эзрина Homo sapiens

<400> 39

Glu Tyr Thr Ala Lys Ile Ala Leu Leu
1 5

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп эзрина Homo sapiens

<400> 40

Leu Asn Ile Tyr Glu Lys Asp Asp Lys Leu
1 5 10

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 2 глиального фибриллярного кислого белка Homo sapiens

<400> 41

Asn Leu Ala Gln Asp Leu Ala Thr Val

1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 2 глиального фибриллярного кислого белка Homo sapiens

<400> 42

Gln Leu Ala Arg Gln Gln Val His Val
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глюкагонового рецептора Homo sapiens

<400> 43

Arg Arg Arg Trp His Arg Trp Arg Leu
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глюкозо-6-фосфатазы, каталитический, родственный Homo sapiens

<400> 44

Phe Leu Trp Ser Val Phe Trp Leu Ile
1 5

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 1 Homo sapiens

<400> 45

Asn Met Phe Thr Tyr Glu Ile Ala Pro Val Phe Val Leu Met Glu
1 5 10 15

<210> 46
<211> 13

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 46

Ile Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys
1 5 10

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 47

Asn Phe Phe Arg Met Val Ile Ser Asn Pro Ala Ala Thr
1 5 10

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 48

Phe Leu Gln Asp Val Met Asn Ile Leu
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 49

Leu Leu Gln Glu Tyr Asn Trp Glu Leu
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 50

Arg Met Met Glu Tyr Gly Thr Thr Met Val
1 5 10

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 51

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val Val
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 52

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu
1 5 10

<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 53

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys
1 5 10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 54

Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly
1 5 10

<210> 55
<211> 10

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 55

Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu
1 5 10

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 56

Met Ile Ala Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 57

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys
1 5

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 58

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu
1 5 10

<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 59

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys
1 5 10

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 60

Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 61

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 62

Glu Leu Ala Glu Tyr Leu Tyr Asn Ile
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 63

Ile Leu Met His Cys Gln Thr Thr Leu
1 5

<210> 64
<211> 11

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 27кДа белка теплового шока 1 Homo sapiens

<400> 64

Gln Leu Ser Ser Gly Val Ser Glu Ile Arg His
1 5 10

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника B-27 альфа цепи HLA антигена гистосовместимости I класса Homo sapiens

<400> 65

Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника B-7 альфа цепи HLA антигена гистосовместимости I класса Homo sapiens

<400> 66

Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu
1 5

<210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника B-7 альфа цепи HLA антигена гистосовместимости I класса Homo sapiens

<400> 67

Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr
1 5 10

<210> 68
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп HLA-B27 Homo sapiens

<400> 68

Ala Leu Asn Glu Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr
1 5 10

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-B27 Homo sapiens

<400> 69

Leu Leu Arg Gly Tyr His Gln Asp Ala Tyr
1 5 10

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-B27 Homo sapiens

<400> 70

Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val
1 5 10 15

<210> 71
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-B27 Homo sapiens

<400> 71

Trp Asp Arg Glu Thr Gln Ile Cys Lys Ala Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп инсулина Homo sapiens

<400> 72

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala Phe
1 5 10

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп инсулина Homo sapiens

<400> 73

Leu Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп инсулина Homo sapiens

<400> 74

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu
1 5 10

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 75

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 76

His Leu Val Clu Ala Leu Tyr Leu Val
1 5

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 77

Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln
1 5 10

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 78

Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 79

Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 80

Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
1 5 10

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 81

Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 82

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu
1 5

<210> 83
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 83

Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 84

Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys
1 5

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 85

Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu
1 5 10

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 86

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr
1 5 10

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 87

Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
1 5 10

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника островкового амилоидного полипептида Homo sapiens

<400> 88

Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala Leu
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника островкового амилоидного полипептида Homo sapiens

<400> 89

Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 белка, родственного островково-специфической глюкозо-6-фосфатазе Homo sapiens

<400> 90

Phe Leu Trp Ser Val Phe Met Leu Ile
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 белка, родственного островково-специфической глюкозо-6-фосфатазе Homo sapiens

<400> 91

Phe Leu Phe Ala Val Gly Phe Tyr Leu
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 белка, родственного островково-специфической глюкозо-6-фосфатазе Homo sapiens

<400> 92

Leu Asn Ile Asp Leu Leu Trp Ser Val
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 белка, родственного островково-специфической глюкозо-6-фосфатазе Homo sapiens

<400> 93

Val Leu Phe Gly Leu Gly Phe Ala Ile
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 белка, родственного островково-специфической глюкозо-6-фосфатазе Homo sapiens

<400> 94

Asn Leu Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 белка, родственного островково-специфической глюкозо-6-фосфатазе Homo sapiens

<400> 95

Tyr Leu Leu Leu Arg Val Leu Asn Ile
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 96

Ala Leu Gln Lys Ala Lys Gln Asp Leu
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 97

Asp Ala Lys Asn Lys Leu Glu Gly Leu
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 98

Gly Ala Ser Gly Val Gly Ser Gly Leu
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 99

Lys Ala Lys Gln Asp Leu Ala Arg Leu
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 100

Lys Leu Glu Gly Leu Glu Asp Ala Leu
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 101

Asn Met Gln Asp Leu Val Glu Asp Leu
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 102

Arg Leu Leu Lys Glu Tyr Gln Glu Leu
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина 6C Homo sapiens

<400> 103

Trp Tyr Gln Thr Lys Tyr Glu Glu Leu
1 5

<210> 104
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 104

Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu Thr Leu Ala Arg Thr Asp Leu Glu
1 5 10 15

Met Gln Ile Glu
20

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 105

Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 106

Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val Lys Ile
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 107

Ala Arg Thr Asp Leu Glu Met Gln Ile

1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 108

Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 109

Asp Val Asn Gly Leu Arg Arg Val Leu
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 110

Gly Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu
1 5

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 111

Ile Ser Ser Val Leu Ala Gly Ala Ser Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 112

Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 113

Gln Ile Glu Gly Leu Lys Glu Glu Leu
1 5

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 114

Arg Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val
1 5 10

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 115

Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val
1 5

<210> 116
<211> 8

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 116

Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala
1 5

<210> 117
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кератина, типа I цитоскелетного 17 (цитокератина 17) (K17) (CK 17) (версии 2) Homo sapiens

<400> 117

Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu
1 5 10 15

Glu Val Lys Ile
20

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп маспина Homo sapiens

<400> 118

Gly Leu Glu Lys Ile Glu Lys Gln Leu
1 5

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп маспина Homo sapiens

<400> 119

Met Gly Asn Ile Asp Ser Ile Asn Cys Lys
1 5 10

<210> 120
<211> 9
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп маспина Homo sapiens

<400> 120

Tyr Ser Leu Lys Leu Ile Lys Arg Leu
1 5

<210> 121
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 121

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr
20

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 122

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 123

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val
1 5

<210> 124
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 124

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 125
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 125

His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser
1 5 10 15

His Gly Arg Thr
20

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 126

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro
1 5 10 15

Ser Gln Gly Lys
20

<210> 127
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 127

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr Met

20

<210> 128
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 128

Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu
1 5 10 15

Gly Gly Arg Asp
20

<210> 129
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 129

Arg Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala
1 5 10 15

His Lys Gly

<210> 130
<211> 38
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 130

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe Leu Pro Arg His
20 25 30

Arg Asp Thr Gly Ile Leu
35

<210> 131
<211> 9

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 131

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met
1 5

<210> 132
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 132

Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro
1 5 10 15

Gly Phe Gly Tyr
20

<210> 133
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 133

Phe Gly Gly Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys Asp Ser
1 5 10 15

His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser
20 25 30

His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val
35 40

<210> 134
<211> 40
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 134

Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro

1 5 10 15

Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys
20 25 30

Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln
35 40

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка А, родственного МНС класса I Homo sapiens

<400> 135

Ala Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп основного белка миелина Homo sapiens

<400> 136

Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп основного белка миелина Homo sapiens

<400> 137

Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe
1 5

<210> 138
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп основного белка миелина Homo sapiens

<400> 138

Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser Pro
1 5 10 15

Met Ala Arg

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп основного белка миелина Homo sapiens

<400> 139

Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Gln
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миелинового протеолипидного белка Homo sapiens

<400> 140

Phe Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миелинового протеолипидного белка Homo sapiens

<400> 141

Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника миелин-ассоциированного гликопротеина Homo sapiens

<400> 142

Leu Met Trp Ala Lys Ile Gly Pro Val
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника миелин-ассоциированного гликопротеина Homo sapiens

<400> 143

Ser Leu Leu Leu Glu Leu Glu Glu Val
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника миелин-ассоциированного гликопротеина Homo sapiens

<400> 144

Val Leu Phe Ser Ser Asp Phe Arg Ile
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тяжелой цепи миозина скелетных мышц, взрослого типа 2 (тяжелой цепи IIa миозина) (MyHC-IIa) Homo sapiens

<400> 145

Glu Phe Gln Lys Met Arg Arg Asp Leu
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тяжелой цепи миозина скелетных мышц, взрослого типа 2 (тяжелой цепи IIa миозина) (MyHC-IIa) Homo sapiens

<400> 146

Lys Met Arg Arg Asp Leu Glu Glu Ala
1 5

<210> 147

<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп пероксиредоксина-2 изоформы a Homo sapiens

<400> 147

Glu Val Lys Leu Ser Asp Tyr Lys Gly Lys Tyr Val
1 5 10

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 148

His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala
1 5 10

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 149

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 150

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu
1 5

<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 151

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10

<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 152

Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu
1 5 10

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 153

Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys
1 5 10

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника проинсулина Homo sapiens

<400> 154

Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Trp Gly
1 5 10

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-
подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 155

Leu Leu Pro Pro Leu Leu Glu His Leu
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 156

Ser Leu Ala Ala Gly Val Lys Leu Leu
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 157

Ser Leu Ser Pro Leu Gln Ala Glu Leu
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 158

Ala Leu Thr Ala Val Ala Glu Glu Val
1 5

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 159

Ser Leu Tyr His Val Tyr Glu Val Asn Leu
1 5 10

<210> 160
<211> 9
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 160

Thr Ile Ala Asp Phe Trp Gln Met Val
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 161

Val Ile Val Met Leu Thr Pro Leu Val
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 162

Met Val Trp Glu Ser Gly Cys Thr Val
1 5

<210> 163
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 163

Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val
1 5 10

<210> 164
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 164

Phe Met Ser Asp Lys Pro Leu His Leu Ala Val Ser Leu Asn Lys Glu
1 5 10 15

Ile Tyr Phe His
20

<210> 165
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 165

Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys Asn Asp Val Asp Glu
1 5 10 15

<210> 166
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 166

Gly Glu Pro Ile Pro Val Thr Val Thr Val Thr Asn Asn Thr Glu Lys
1 5 10 15

Thr Val Lys Lys
20

<210> 167
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 167

His Pro Gln Pro Glu Asp Pro Ala Lys Glu Ser Tyr Gln Asp Ala Asn
1 5 10 15

Leu Val Phe Glu
20

<210> 168
<211> 20

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 168

Ile Lys Ala Phe Val Glu Gln Val Ala Asn Val Val Leu Tyr Ser Ser
1 5 10 15

Asp Tyr Tyr Val
20

<210> 169
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 169

Lys Ser Ser Val Arg Leu Leu Ile Arg Lys Val Gln His Ala Pro Leu
1 5 10 15

Glu Met Gly Pro
20

<210> 170
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 170

Gln Pro Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro
1 5 10 15

Leu His Leu Ala
20

<210> 171
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 171

Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg His Asn

1 5 10 15

Leu Lys Asp Ala
20

<210> 172
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 172

Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu
1 5 10 15

Leu Ile Arg Lys
20

<210> 173
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 173

Thr Asn Asn Thr Glu Lys Thr Val Lys Lys Ile Lys Ala Phe Val Glu
1 5 10 15

Gln Val Ala Asn
20

<210> 174
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 174

Val Gln His Ala Pro Leu Glu Met Gly Pro Gln Pro Arg Ala Glu Ala
1 5 10 15

Ala Trp Gln Phe
20

<210> 175
<211> 20

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 175

Val Ser Leu Asn Lys Glu Ile Tyr Phe His Gly Glu Pro Ile Pro Val
1 5 10 15

Thr Val Thr Val
20

<210> 176
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 176

Val Tyr Val Thr Leu Thr Cys Ala Phe Arg Tyr Gly Gln Glu Asp Ile
1 5 10 15

Asp Val Ile Gly
20

<210> 177
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 177

Tyr Gly Gln Glu Asp Ile Asp Val Ile Gly Leu Thr Phe Arg Arg Asp
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Ser
20

<210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп SSA белка SS-56 Homo sapiens

<400> 178

Tyr Thr Cys Pro Leu Cys Arg Ala Pro Val

1 5 10

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп стероид-21-гидроксилазы Homo sapiens

<400> 179

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu
1 5

<210> 180
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп стероид-21-гидроксилазы Homo sapiens

<400> 180

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu Phe Val Val Leu Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Gln Ala Phe Thr
20

<210> 181
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп стероид-21-гидроксилазы Homo sapiens

<400> 181

Ile Lys Asp Asp Asn Leu Met Pro Ala Tyr Tyr Lys Cys Ile Gln Glu
1 5 10 15

Val Leu Lys Thr
20

<210> 182
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп стероид-21-гидроксилазы Homo sapiens

<400> 182

Ile Arg Asp Ser Met Glu Pro Val Val Glu Gln Leu Thr Gln Glu Phe
1 5 10 15

Cys Glu Arg Met
20

<210> 183
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V бета цепи 13.1 Т-клеточного рецептора Homo sapiens

<400> 183

Leu Gly Arg Ala Gly Leu Thr Tyr
1 5

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп трансальдолазы 1 Homo sapiens

<400> 184

Leu Leu Phe Ser Phe Ala Gln Ala Val
1 5

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рецептора 1 вазоактивного интестинального полипептида Homo sapiens

<400> 185

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рецептора 1 вазоактивного интестинального полипептида Homo sapiens

<400> 186

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu

1 5

<210> 187
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 2S белка 1 Arachis hypogaea

<400> 187

Ala His Ala Ser Ala Arg Gln Gln Trp Glu Leu Gln Gly Asp Arg Arg
1 5 10 15

Cys Gln Ser Gln
20

<210> 188
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 2S белка 1 Arachis hypogaea

<400> 188

Ala Lys Leu Thr Ile Leu Val Ala Leu Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15

His Ala Ser Ala
20

<210> 189
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 2S белка 1 Arachis hypogaea

<400> 189

Ala Leu Gln Gln Ile Met Glu Asn Gln Ser Asp Arg Leu Gln Gly Arg
1 5 10 15

Gln Gln Glu

<210> 190
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп 2S белка 1 Arachis hypogaea

<400> 190

Ala Asn Leu Arg Pro Cys Glu Gln His Leu Met Gln Lys Ile Gln Arg
1 5 10 15

Asp Glu Asp Ser
20

<210> 191
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 2S белка 1 Arachis hypogaea

<400> 191

Cys Asn Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met Cys Glu
1 5 10 15

Ala Leu Gln Gln
20

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 5-гидрокситриптаминового рецептора 2C (5-HT-2C) (серотонинового рецептора 2C) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5HT-1C) Homo sapiens

<400> 192

Pro Arg Gly Thr Met Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys
1 5 10 15

<210> 193
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 193

Asp Gln Gly Thr Cys Leu Leu Leu Thr Glu Val Ala
1 5 10

<210> 194
<211> 14
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 194

Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val
1 5 10

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 195

Gly Glu Arg Ile Thr Lys Met Thr Glu Gly Leu Ala Lys
1 5 10

<210> 196
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 196

Pro Gly Glu Trp Arg Ile Ile Tyr Ala Ala Ala Asp Asn Lys
1 5 10

<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 197

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys
1 5

<210> 198
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 198

Val Ala Lys Arg Gln Glu Gly Tyr Val Tyr Val Leu
1 5 10

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 199

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val
1 5 10

<210> 200
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 200

Asp Gln Gly Thr Cys Leu Leu Leu Thr Glu Val Ala
1 5 10

<210> 201
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 201

Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val
1 5 10

<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 202

Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val Pro Asn
1 5 10 15

<210> 203
<211> 13
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 203

Gly Glu Arg Ile Thr Lys Met Thr Glu Gly Leu Ala Lys
1 5 10

<210> 204
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 204

Pro Gly Glu Trp Arg Ile Ile Tyr Ala Ala Ala Asp Asn Lys
1 5 10

<210> 205
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 205

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys
1 5

<210> 206
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 206

Val Ala Lys Arg Gln Glu Gly Tyr Val Tyr Val Leu
1 5 10

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Bos d 2Bos taurus

<400> 207

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val
1 5 10

<210> 208
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Cry j 2 Cryptomeria japonica

<400> 208

Asp Ile Phe Ala Ser Lys Asn Phe His Leu Gln Lys Asn
1 5 10

<210> 209
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Cry j 2 Cryptomeria japonica

<400> 209

Gly Ile Ile Ala Ala Tyr Gln Asn Pro Ala Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 210
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Cry j 2 Cryptomeria japonica

<400> 210

Lys Leu Thr Ser Gly Lys Ile Ala Ser Cys Leu Asn
1 5 10

<210> 211
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Cry j 2 Cryptomeria japonica

<400> 211

Gln Phe Ala Lys Leu Thr Gly Phe Thr Leu Met Gly
1 5 10

<210> 212
<211> 8
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 212

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys
1 5

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

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 213

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5 10 15

<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 214

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5 10

<210> 215
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 215

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys
1 5

<210> 216
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 216

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5 10 15

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 217

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5 10

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 218

Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5

<210> 219
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 219

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg
1 5 10

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Mag Dermatophagoides farinae

<400> 220

Pro Arg Leu Ser Trp His Gln Tyr Thr Lys Arg Asp Ser Arg Glu
1 5 10 15

<210> 221
<211> 15

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Mag Dermatophagoides farinae

<400> 221

Thr Val Asp Leu Ile Ser Pro Val Thr Lys Arg Ala Ser Leu Lys
1 5 10 15

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 222

Ala Trp Tyr Tyr Val Pro Leu Gly Thr Gln Tyr Thr Asp Ala Pro Ser
1 5 10 15

Phe Ser

<210> 223
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 223

Asp Ala Tyr Pro Ser Gly Ala Trp Tyr Tyr Val Pro Leu Gly Thr Gln
1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 224
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 224

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Ala Met Glu Asp Ile Lys
1 5 10 15

Gln Met

<210> 225
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 225

Glu Asp Ile Lys Gln Met
1 5

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 226

Glu Pro Met Ile Gly Val Asn Gln Glu Leu Ala Tyr
1 5 10

<210> 227
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 227

Glu Pro Met Ile Gly Val Asn Gln Glu Leu Ala Tyr Phe Tyr Pro Glu
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 228
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Ara h 2.01 Arachis hypogaea

<400> 228

Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met Cys Glu Ala Leu
1 5 10 15

Gln

<210> 229
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Ara h 2.01 Arachis hypogaea

<400> 229

Ser Gln Leu Glu Arg Ala Asn Leu Arg Pro Cys Glu Gln His Leu Met
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника Cry j 1 Cryptomeria japonica

<400> 230

Gly Ala Thr Arg Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ser Gly Asn
1 5 10 15

<210> 231
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника Cry j 1 Cryptomeria japonica

<400> 231

Ile Phe Ser Gly Asn Met Asn Ile Lys Leu Lys Met Pro Met Tyr Ile
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Lys
20

<210> 232
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника Cry j 1 Cryptomeria japonica

<400> 232

Lys Met Pro Met Tyr Ile Ala Gly Tyr Lys Thr Phe Asp Gly Arg Gly
1 5 10 15

Ala Gln Val Tyr
20

<210> 233
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника Cry j 1 Cryptomeria japonica

<400> 233

Leu Gly His Asp Asp Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr
1 5 10 15

Val Ala Phe Asn
20

<210> 234
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника Cry j 1 Cryptomeria japonica

<400> 234

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

Asn Val Glu

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 235

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys
1 5 10

<210> 236
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 236

Gly Leu Phe Gly Arg Lys Thr Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 237

Lys Ile Gly Pro Glu Leu His Gly Leu
1 5

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 238

Leu Lys Ala Gly Glu Gly Asn Lys Ile Gly Pro Glu
1 5 10

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 239

Leu Lys Lys Pro Lys Asp Arg Asn Asp Leu Ile
1 5 10

<210> 240
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Der f 2 Dermatophagoides farinae

<400> 240

Gly Leu Glu Ile Asp Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe
1 5 10 15

Val Lys

<210> 241
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Der f 2 Dermatophagoides farinae

<400> 241

Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Val Lys Cys Pro Leu Val
1 5 10 15

Lys Gly Gln Gln
20

<210> 242
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Der p 1Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 242

Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn
1 5 10 15

Lys Ile Arg

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Der p 1Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 243

Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 244
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина Ctt 3-1 Chironomus thummi

<400> 244

Phe Ala Gly Lys Asp Leu Glu Ser Ile Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu
1 5 10 15

Thr His Ala Asn
20

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина Ctt 3-1 Chironomus thummi

<400> 245

Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg
1 5 10

<210> 246
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина Ctt 3-1 Chironomus thummi

<400> 246

Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg Ile Val Gly Phe
1 5 10 15

Phe Ser Lys Ile Ile
20

<210> 247
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 247

Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu
1 5 10 15

Asp Thr Phe Phe Gly
20

<210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 248

Phe Ala Gly Lys Asp Leu Glu Ser Ile Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu
1 5 10 15

Ile His Ala Asn
20

<210> 249
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 249

Val Asn Thr Phe Val Ala Ser His Lys Pro Arg Gly Val Thr His Asp
1 5 10 15

Gln Leu Asn Asn Phe
20

<210> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 250

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys
1 5

<210> 251
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 251

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys Phe Thr Gln Phe Ala Gly Lys Asp
1 5 10 15

Leu Glu Ser Ile Lys
20

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 252

Ala Glu Ala Ala Trp
1 5

<210> 253
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 253

Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu Asp Thr Phe Phe Gly Met Ile
1 5 10 15

Phe Ser Lys Met
20

<210> 254
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 254

Ala Gly Phe Val Ser Tyr Met Lys
1 5

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника богатого глицином структурного белка 1.8 клеточной стенки Phaseolus vulgaris

<400> 255

Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly

1 5 10 15

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена группы V Phl p 5 Phleum pratense

<400> 256

Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена группы V Phl p 5 Phleum pratense

<400> 257

Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn Ala Ile Lys Ala Gly
1 5 10 15

<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена группы V Phl p 5 Phleum pratense

<400> 258

Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile
1 5 10 15

<210> 259
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена группы V Phl p 5 Phleum pratense

<400> 259

Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn
1 5 10 15

<210> 260
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена группы V Phl p 5 Phleum pratense

<400> 260

Pro Lys Gly Gly Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser
1 5 10 15

<210> 261
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка KIAA1224 Homo sapiens

<400> 261

Asp Leu Glu Ser Tyr Leu Gln Leu Asn Cys Glu Arg Gly Thr Trp Arg
1 5 10 15

<210> 262
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника Lep D 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 262

Lys Gly Glu Ala Leu Asp Phe Asn Tyr Gly Met Thr Ile Pro Ala
1 5 10 15

<210> 263
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника липид-транспортирующего белка
Corylus avellana

<400> 263

Ala Gly Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val Asn Ile Pro
1 5 10

<210> 264
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника липид-транспортирующего белка
Corylus avellana

<400> 264

Ala Lys Gly Ile Ala Gly Leu Asn Pro Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника липид-транспортирующего белка Corylus avellana

<400> 265

Cys Gly Val Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Pro Ser
1 5 10

<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника липид-транспортирующего белка Corylus avellana

<400> 266

Cys Lys Gly Val Arg Ala Val Asn Asp Ala Ser Arg
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника липид-транспортирующего белка Corylus avellana

<400> 267

Cys Val Leu Tyr Leu Lys Asn Gly Gly Val Leu Pro
1 5 10

<210> 268
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп липокалина 1 (преальбумина слезы) Homo sapiens

<400> 268

Lys Pro Val Arg Gly Val Lys Leu Val Gly Arg Asp Pro Lys Asn Asn
1 5 10 15

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Mag3 Dermatophagoides farinae

<400> 269

Glu Phe Asn Thr Glu Phe Thr Ile His Ala Asp Lys Asn Asn Leu
1 5 10 15

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Mag3 Dermatophagoides farinae

<400> 270

Phe Thr Ile His Ala Asp Lys Asn Asn Leu Lys Met His Met Asp
1 5 10 15

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Mag3 Dermatophagoides farinae

<400> 271

Lys Met His Met Asp Phe Pro Asn Val Phe Gln Ala Asp Leu Thr
1 5 10 15

<210> 272
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Api g 1 Apium graveolens

<400> 272

Ala Leu Phe Lys Ala Leu Glu Ala Tyr Leu Ile Ala Asn
1 5 10

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп главного аллергена Api g 1 Apium graveolens

<400> 273

Asp Ala Val Val Pro Glu Glu Asn Ile Lys Tyr Ala
1 5 10

<210> 274
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Api g 1 Apium graveolens

<400> 274

Asp Ile Leu Leu Gly Phe Ile Glu Ser Ile Glu Asn
1 5 10

<210> 275
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Api g 1 Apium graveolens

<400> 275

Gly Gly Ser Ile Cys Lys Thr Thr Ala Ile Phe His
1 5 10

<210> 276
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Api g 1 Apium graveolens

<400> 276

Gly Val Gln Thr His Val Leu Glu Leu Thr Ser Ser
1 5 10

<210> 277
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Asp f 2 Aspergillus fumigatus

<400> 277

Phe Gly Asn Arg Pro Thr Met Glu Ala Val Gly Ala Tyr Asp Val
1 5 10 15

<210> 278
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Asp f 2 Aspergillus fumigatus

<400> 278

Met Glu Ala Val Gly Ala Tyr Asp Val Ile Val Asn Gly Asp Lys
1 5 10 15

<210> 279
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Can f 1 Canis lupus familiaris

<400> 279

Ala Leu Glu Asp Phe Arg Glu Phe Ser Arg Ala Lys Gly Leu Asn Gln
1 5 10 15

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Can f 1 Canis lupus familiaris

<400> 280

Asp Gln Glu Val Pro Glu Lys Pro Asp Ser Val Thr Pro Met Ile Leu
1 5 10 15

<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cor a 1.0401 Corylus avellana

<400> 281

Ala Gly Lys Glu Lys Ala Ala Gly Leu Phe Lys Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 12

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cor a 1.0401 Corylus avellana

<400> 282

Ala Gly Leu Phe Lys Ala Val Glu Ala Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cor a 1.0401 Corylus avellana

<400> 283

Ala Pro Gln His Phe Thr Ser Ala Glu Asn Leu Glu
1 5 10

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cor a 1.0401 Corylus avellana

<400> 284

Ala Arg Leu Phe Lys Ser Phe Val Leu Asp Ala Asp
1 5 10

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cor a 1.0401 Corylus avellana

<400> 285

Glu Ile Asp His Ala Asn Phe Lys Tyr Cys Tyr Ser
1 5 10

<210> 286
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Dau c 1 Daucus carota

<400> 286

Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Ile Ala Asn
1 5 10

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Equ c 1 Equus caballus

<400> 287

Asp Gly Tyr Asn Val Phe Arg Ile Ser Glu Phe Glu Asn Asp Glu His
1 5 10 15

<210> 288
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Equ c 1 Equus caballus

<400> 288

Asp Lys Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro
1 5 10 15

<210> 289
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Equ c 1 Equus caballus

<400> 289

Asp Leu Thr Lys Ile Asp Arg Cys Phe Gln Leu Arg Gly Asn Gly Val
1 5 10 15

<210> 290
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Equ c 1 Equus caballus

<400> 290

Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro Asp Val
1 5 10 15

<210> 291
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Equ c 1 Equus caballus

<400> 291

Asp Val Ser Pro Glu Ile Lys Glu Glu Phe Val Lys Ile Val Gln Lys
1 5 10 15

<210> 292
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена I Felis catus

<400> 292

Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys Val Asp Ala Lys Met Thr Glu
1 5 10 15

Glu

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена I Felis catus

<400> 293

Arg Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu
1 5 10 15

Gln

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена I Felis catus

<400> 294

Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln Val Ala Gln Tyr Lys Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 295
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 295

Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln
1 5 10 15

Val

<210> 296
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 296

Glu Ile Cys Pro Ala Val Lys Arg Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly
1 5 10 15

Thr

<210> 297
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 297

Glu Gln Val Ala Gln Tyr Lys Ala Leu Pro Val Val Leu Glu Asn Ala
1 5 10 15

<210> 298
<211> 17

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 298

Lys Ala Leu Pro Val Val Leu Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys
1 5 10 15

Val

<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 299

Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln Val Ala Gln
1 5 10 15

Tyr

<210> 300
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 300

Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu
1 5 10 15

<210> 301
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 301

Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

<210> 302
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Mal d 1 Malus x domestica

<400> 302

Gly Leu Phe Lys Leu Ile Glu Ser Tyr Leu Lys Asp His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 303
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Pru av 1 Prunus avium

<400> 303

Asn Leu Phe Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Leu Lys Gly His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 304
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного латексного аллергена Hev b 5 Hevea brasiliensis

<400> 304

Ala Ala Pro Ala Glu Gly Glu Lys Pro Ala Glu Glu Glu Lys Pro Ile
1 5 10 15

Thr Glu Ala Ala
20

<210> 305
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного латексного аллергена Hev b 5 Hevea brasiliensis

<400> 305

Ala Glu Glu Glu Lys Pro Ile Thr Glu Ala Ala Glu Thr Ala Thr Thr
1 5 10 15

Glu Val Pro Val
20

<210> 306
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного латексного аллергена Hev b 5 Hevea brasiliensis

<400> 306

Ala Pro Ala Glu Pro Glu Ala Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys Ala Glu
1 5 10 15

Glu Val Glu Lys
20

<210> 307
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного латексного аллергена Hev b 5 Hevea brasiliensis

<400> 307

Ala Pro Glu Ala Asp Gln Thr Thr Pro Glu Glu Lys Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Glu Pro Val Ala
20

<210> 308
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного латексного аллергена Hev b 5 Hevea brasiliensis

<400> 308

Ala Ser Glu Gln Glu Thr Ala Asp Ala Thr Pro Glu Lys Glu Glu Pro
1 5 10 15

Thr Ala Ala Pro
20

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Der p 1 фекалий клеща

Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 309

Tyr Ala Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg
1 5 10

<210> 310
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Der p 1 фекалий клеща
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 310

Ala Leu Ala Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys
1 5 10 15

Asp Leu Asp

<210> 311
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена пыльцы Olea europaea

<400> 311

Glu Asp Ile Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln
1 5 10 15

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

Phe Ile Pro
35

<210> 312
<211> 31
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена пыльцы Olea europaea

<400> 312

Gly Ala Ser Leu Arg Leu Gln Cys Lys Asp Lys Glu Asn Gly Asp Val
1 5 10 15

Thr Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu Tyr Ser
20 25 30

<210> 313
<211> 34
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена пыльцы Olea europaea

<400> 313

Gly Thr Thr Arg Thr Val Asn Pro Leu Gly Phe Phe Lys Lys Glu Ala
1 5 10 15

Leu Pro Lys Cys Ala Gln Val Tyr Asn Lys Leu Gly Met Tyr Pro Pro
20 25 30

Asn Met

<210> 314
<211> 53
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена пыльцы Olea europaea

<400> 314

Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu Ile
1 5 10 15

Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp Ala
20 25 30

Lys Pro Ser Leu Lys Phe Lys Leu Asn Thr Val Asn Gly Thr Thr Arg
35 40 45

Thr Val Asn Pro Leu
50

<210> 315
<211> 33
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена пыльцы Olea europaea

<400> 315

Met Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu

1 5 10 15

Ile Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp
20 25 30

Ala

<210> 316
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Art v 1 пыльцы Artemisia vulgaris
<400> 316

Ala Gly Gly Ser Pro Ser Pro Pro Ala Asp Gly Gly
1 5 10

<210> 317
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Art v 1 пыльцы Artemisia vulgaris
<400> 317

Ala Gly Ser Lys Leu Cys Glu Lys Thr Ser Lys Thr
1 5 10

<210> 318
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Art v 1 пыльцы Artemisia vulgaris

<400> 318

Cys Asp Lys Lys Cys Ile Glu Trp Glu Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 319
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Art v 1 пыльцы Artemisia vulgaris

<400> 319

Asp Gly Gly Ser Pro Pro Pro Pro Ala Asp Gly Gly
1 5 10

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Art v 1 пыльцы Artemisia vulgaris

<400> 320

Glu Lys Thr Ser Lys Thr Tyr Ser Gly Lys Cys Asp
1 5 10

<210> 321
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 321

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly
1 5 10

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 322

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu
1 5 10 15

<210> 323
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 323

Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu
1 5 10

<210> 324
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 324

Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala Pro Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ser Ser Val
20

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 325

Ala Ile Ser Ser Val Glu Asn Ile Glu Gly Asn Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 326

Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser
1 5 10 15

<210> 327
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-F/I пыльцы Betula pendula

<400> 327

Gly Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser
1 5 10 15

<210> 328
<211> 20
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Cha o 1 пыльцы Chamaecyparis obtusa

<400> 328

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Ser Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Asn Pro Thr
20

<210> 329
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Cha o 1 пыльцы Chamaecyparis obtusa

<400> 329

Ala Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Asn His Phe Phe Asn His His
1 5 10 15

Lys Val Met Leu
20

<210> 330
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Cha o 1 пыльцы Chamaecyparis obtusa

<400> 330

Cys Ala Asn Trp Val Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly
1 5 10 15

Ala Tyr Phe Val
20

<210> 331
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Cha o 1 пыльцы Chamaecyparis obtusa

<400> 331

Asp Ala Ile Thr Met Arg Asn Val Thr Asp Val Trp Ile Asp His Asn
1 5 10 15

Ser Leu Ser Asp
20

<210> 332
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Cha o 1 пыльцы Chamaecyparis obtusa

<400> 332

Asp Ala Asn Trp Asp Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val
1 5 10 15

Gly Phe Gly Ser
20

<210> 333
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cyn d 1 пыльцы Cynodon dactylon

<400> 333

Ala Ile Gly Asp Lys Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala Thr Tyr Gly Asn
1 5 10 15

Lys Trp Leu Glu
20

<210> 334
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cyn d 1 пыльцы Cynodon dactylon

<400> 334

Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys Glu Pro Val Glu Cys Ser Gly Glu Pro
1 5 10 15

Val Leu Val Lys
20

<210> 335
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cyn d 1 пыльцы Cynodon dactylon

<400> 335

Asp His Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Pro Pro Phe
1 5 10 15

Asp Gly Met Thr
20

<210> 336
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cyn d 1 пыльцы Cynodon dactylon

<400> 336

Glu Gly Gly Ala His Leu Val Gln Asp Asp Val Ile Pro Ala Asn Trp
1 5 10 15

Lys Pro Asp Thr
20

<210> 337
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cyn d 1 пыльцы Cynodon dactylon

<400> 337

Phe Lys Asp Gly Leu Gly Cys Gly Ala Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys
1 5 10 15

Glu Pro Val Glu
20

<210> 338
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Phl p 4 пыльцы

Phleum pratense

<400> 338

Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys
1 5 10 15

<210> 339
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 339

Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp
1 5 10 15

<210> 340
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 340

Asn Ser Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr
1 5 10 15

<210> 341
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного белка мочи Rattus norvegicus

<400> 341

Ala Ser Asn Lys Arg Glu Lys Ile Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val
1 5 10 15

Phe Met Gln His
20

<210> 342
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника главного белка мочи Rattus norvegicus

<400> 342

Asp Ile Lys Glu Lys Phe Ala Lys Leu Cys Glu Ala His Gly Ile Thr
1 5 10 15

Arg Asp Asn Ile
20

<210> 343
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного белка мочи Rattus norvegicus

<400> 343

Glu Glu Ala Ser Ser Thr Arg Gly Asn Leu Asp Val Ala Lys Leu Asn
1 5 10 15

Gly Asp Trp Phe
20

<210> 344
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного белка мочи Rattus norvegicus

<400> 344

Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val Phe Met Gln His Ile Asp Val Leu
1 5 10 15

Glu Asn Ser Leu
20

<210> 345
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного белка мочи Rattus norvegicus

<400> 345

Glu Asn Ser Leu Gly Phe Lys Phe Arg Ile Lys Glu Asn Gly Glu Cys

1 5 10 15

Arg Glu Leu Tyr
20

<210> 346
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der f 2
Dermatophagoides farinae

<400> 346

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu
1 5 10 15

Asn Val Val Val Thr
20

<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der f 2
Dermatophagoides farinae

<400> 347

Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 348
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der f 2
Dermatophagoides farinae

<400> 348

Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu
1 5 10 15

Ile Lys Ala Ser Leu
20

<210> 349
<211> 45
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der f 2 Dermatophagoides farinae

<400> 349

Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys
1 5 10 15

Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp Asn Gly Val
20 25 30

Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg Asp
35 40 45

<210> 350
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der f 2 Dermatophagoides farinae

<400> 350

Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu
1 5 10 15

Ile Asp Val

<210> 351
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп клещевого аллергена группы 2 Der p 2 Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 351

Ala Ser Ile Asp Gly Leu Gly Val Asp Val Pro Gly Ile Asp
1 5 10

<210> 352
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп клещевого аллергена группы 2 Der p 2 Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 352

Phe Glu Ala Val Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 353
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп клещевого аллергена группы 2 Der p 2 Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 353

Arg Gly Lys Pro Pro Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Val Gln Asn
1 5 10 15

Thr

<210> 354
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2 Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 354

Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 355
<211> 27
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2 Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 355

Cys Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn
1 5 10 15

Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val
20 25

<210> 356
<211> 26
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 356

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu
1 5 10 15

Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met Gly
20 25

<210> 357
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 357

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys
1 5 10 15

<210> 358
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 358

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15

Leu Val Pro Gly
20

<210> 359
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 359

Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 360
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена Lep d 2 группы 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 360

Asp His Gly Val Met Ala Cys Gly Thr Val His Gly Gln Val Glu
1 5 10 15

<210> 361
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена Lep d 2 группы 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 361

Gly Cys Lys Phe Ile Lys Cys Pro Val Lys Lys Gly Glu Ala Leu
1 5 10 15

<210> 362
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена Lep d 2 группы 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 362

Gly Glu Lys Met Thr Leu Glu Ala Lys Phe Ala Ala Asn Gln Asp
1 5 10 15

<210> 363
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена Lep d 2 группы 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 363

Gly Glu Val Thr Glu Leu Asp Ile Thr Gly Cys Ser Gly Asp Thr
1 5 10 15

<210> 364
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена Lep d 2 группы 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 364

Gly Lys Met Thr Phe Lys Asp Cys Gly His Gly Glu Val Thr Glu
1 5 10 15

<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тяжелого полипептида нейрофиламента (NF-H) (триплетногой H белка нейрофиламента) (200 кДа белка нейрофиламента) Homo sapiens

<400> 365

Tyr Gln Glu Ala Ile Gln Gln Leu Asp Ala Glu Leu Arg Asn Thr Lys
1 5 10 15

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1 Prunus persica

<400> 366

Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val
1 5 10

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1 Prunus persica

<400> 367

Ala Cys Cys Asn Gly Ile Arg Asn Val Asn
1 5 10

<210> 368
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1
Prunus persica

<400> 368

Ala Pro Cys Ile Pro Tyr Val Arg Gly Gly
1 5 10

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1
Prunus persica

<400> 369

Ile Arg Asn Val Asn Asn Leu Ala Arg Thr
1 5 10

<210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1
Prunus persica

<400> 370

Ile Ser Ala Ser Thr Asn Cys Ala Thr Val Lys
1 5 10

<210> 371
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1
Prunus persica

<400> 371

Asn Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Gln
1 5 10

<210> 372
<211> 10
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овальбумина Gallus gallus

<400> 372

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys Val
1 5 10

<210> 373
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овальбумина Gallus gallus

<400> 373

Gly Ser Ile Gly Ala Ala Ser Met Glu Phe
1 5 10

<210> 374
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овальбумина Gallus gallus

<400> 374

Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser Met Ala Ser Glu Lys Met Lys Ile
1 5 10 15

Leu Glu

<210> 375
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овальбумина Gallus gallus

<400> 375

Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg Cys Val
1 5 10 15

Ser Pro

<210> 376
<211> 13

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овальбумина Gallus gallus

<400> 376

Ile Met Ser Ala Leu Ala Met Val Tyr Leu Gly Ala Lys
1 5 10

<210> 377
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника овомукоида Gallus gallus

<400> 377

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys
1 5 10

<210> 378
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника овомукоида Gallus gallus

<400> 378

Ala Thr Asp Lys Glu Gly Lys Asp Val Leu Val Cys Asn Lys
1 5 10

<210> 379
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника овомукоида Gallus gallus

<400> 379

Ala Val Val Glu Ser Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser His Phe Gly Lys
1 5 10 15

Cys

<210> 380
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника овомукоида Gallus gallus

<400> 380

Cys Leu Leu Cys Ala Tyr Ser Ile Glu Phe Gly Thr Asn Ile Ser Lys
1 5 10 15

<210> 381
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника овомукоида Gallus gallus

<400> 381

Asp Asn Glu Cys Leu Leu Cys Ala His Lys Val Glu Gln Gly Ala Ser
1 5 10 15

Val Asp Lys Arg
20

<210> 382
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп пектатлиазы Musa acuminata

<400> 382

Gly His Ser Asp Glu Leu Thr Ser Asp Lys Ser Met Gln Val Thr Ile
1 5 10 15

<210> 383
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пектатлиазы Zinnia violacea

<400> 383

Gly His Ser Asp Ser Tyr Thr Gln Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile
1 5 10 15

<210> 384
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (главного аллергена Der f 1 фекалий клеща) (аллергена Der f I) Dermatophagoides farinae

<400> 384

Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr
1 5 10 15

His Ala Val Asn Ile
20

<210> 385
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (главного аллергена Der f 1 фекалий клеща) (аллергена Der f I) Dermatophagoides farinae

<400> 385

Asp Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly
1 5 10 15

Cys Gly Ser

<210> 386
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (главного аллергена Der f 1 фекалий клеща) (аллергена Der f I) Dermatophagoides farinae

<400> 386

Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser
1 5 10 15

Ala Tyr Leu

<210> 387
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (главного аллергена Der f 1 фекалий клеща) (аллергена Der f I) Dermatophagoides farinae

<400> 387

Ile Arg Glu Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile
1 5 10 15

Gly Ile Lys Asp Leu
20

<210> 388
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (главного аллергена Der f 1 фекалий клеща) (аллергена Der f I) Dermatophagoides farinae

<400> 388

Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val
1 5 10 15

Ala Ala Thr

<210> 389
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (клещевого аллегена группы 1 Eur m 1) (аллергена Eur m I) Euroglyphus maynei

<400> 389

Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr
1 5 10 15

Gln Pro Asn

<210> 390
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (клещевого аллегена группы 1 Eur m 1) (аллергена Eur m I) Euroglyphus maynei

<400> 390

Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His
1 5 10 15

Ala Val Asn

<210> 391

<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (клещевого аллергена группы 1 Eur m 1) (аллергена Eur m I) Euroglyphus maynei

<400> 391

His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Gly Asn Thr Gln Gly Val Asp Tyr
1 5 10 15

Trp Ile Val

<210> 392
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (клещевого аллергена группы 1 Eur m 1) (аллергена Eur m I) Euroglyphus maynei

<400> 392

Asn Lys Ile Arg Gln Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Val Ala Val
1 5 10 15

Ile Ile Gly

<210> 393
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (клещевого аллергена группы 1 Eur m 1) (аллергена Eur m I) Euroglyphus maynei

<400> 393

Pro Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys His Arg Pro Asn Ala Gln Arg
1 5 10 15

Tyr Gly Leu

<210> 394
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 3 Phleum pratense

<400> 394

Ala Val Gln Val Thr Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys
1 5 10 15

<210> 395
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 3 Phleum pratense

<400> 395

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

<210> 396
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 3 Phleum pratense

<400> 396

Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp
1 5 10 15

<210> 397
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 3 Phleum pratense

<400> 397

Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asn
1 5 10 15

<210> 398
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 3 Phleum pratense

<400> 398

Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp Ile Lys Tyr Thr Arg
1 5 10 15

<210> 399
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фосфолипазы A2 Apis mellifera

<400> 399

Cys Asp Cys Asp Asp Lys Phe Tyr Asp Cys Leu Lys Asn Ser Ala
1 5 10 15

<210> 400
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фосфолипазы A2 Apis mellifera

<400> 400

Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys Pro Lys
1 5 10

<210> 401
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фосфолипазы A2 Apis mellifera

<400> 401

Cys Arg Thr His Asp Met Cys Pro Asp Val Met Ser Ala Gly Glu
1 5 10 15

<210> 402
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фосфолипазы A2 Apis mellifera

<400> 402

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

Asp Thr

<210> 403
<211> 18
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фосфолипазы A2 Apis mellifera

<400> 403

Glu Arg Thr Glu Gly Arg Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys
1 5 10 15

Pro Lys

<210> 404
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп трансмембранного белка spv1-r8a2b orf 14 плектровируса Spiroplasma citri

<400> 404

His Val Ile Glu Val Gln Gln Ile Asn Ser Glu Arg Ser Trp Phe Phe
1 5 10 15

<210> 405
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена пыльцы Lolium perenne

<400> 405

Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Ala Pro Phe Asn Gly Met Thr Gly
1 5 10 15

Cys Gly Asn Thr
20

<210> 406
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена пыльцы Lolium perenne

<400> 406

Gly Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val
1 5 10 15

Asp Lys Ala Pro

20

<210> 407
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена пыльцы Lolium perenne

<400> 407

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

Tyr Ser Ala Lys
20

<210> 408
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена пыльцы Lolium perenne

<400> 408

Val Glu Lys Gly Ser Asn Pro Asn Tyr Leu Ala Ile Leu Val Lys Tyr
1 5 10 15

Val Asp Gly Asp
20

<210> 409
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена пыльцы Lolium perenne

<400> 409

Tyr Pro Asp Asp Thr Lys Pro Thr Phe His Val Glu Lys Gly Ser Asn
1 5 10 15

Pro Asn Tyr Leu
20

<210> 410
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb a 1.1 пыльцы Ambrosia artemisiifolia

<400> 410

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val
1 5 10 15

<210> 411
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb a 1.1 пыльцы Ambrosia artemisiifolia

<400> 411

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val
1 5 10 15

<210> 412
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb a 2 пыльцы Ambrosia artemisiifolia

<400> 412

Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu
1 5 10 15

<210> 413
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb a 2 пыльцы Ambrosia artemisiifolia

<400> 413

Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu
1 5 10 15

<210> 414
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 3 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 414

Glu Glu Ala Tyr His Ala Cys Asp Ile Lys Asp
1 5 10

<210> 415
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 3 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 415

Gly Lys Val Tyr Leu Val Gly Gly Pro Glu Leu Gly Gly Trp Lys
1 5 10 15

<210> 416
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 3 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 416

Leu Gly Gly Trp Lys Leu Gln Ser Asp Pro Arg Ala Tyr Ala Leu
1 5 10 15

<210> 417
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 3 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 417

Pro Gly Gly Pro Asp Arg Phe Thr Leu Leu Thr Pro Gly Ser His
1 5 10 15

<210> 418
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 418

Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

<210> 419
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 419

Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys
1 5 10 15

Pro Trp Gln Val
20

<210> 420
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 420

Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser
1 5 10 15

Glu

<210> 421
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 421

Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser
1 5 10 15

Glu Ile Cys Ser
20

<210> 422
<211> 15
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 422

Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro
1 5 10 15

<210> 423
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 423

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg
1 5 10 15

<210> 424
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 424

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala
1 5 10 15

Tyr Cys Cys Ser
20

<210> 425
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 5 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 425

Val Cys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Cys Ser Lys Lys Cys Gly Lys
1 5 10 15

<210> 426
<211> 20

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb t 5 пыльцы Ambrosia trifida

<400> 426

Cys Gly Lys Val Gly Lys Tyr Cys Cys Ser Pro Ile Gly Lys Tyr Cys
1 5 10 15

Val Cys Tyr Asp
20

<210> 427
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb t 5 пыльцы Ambrosia trifida

<400> 427

Asp Asp Gly Leu Cys Tyr Glu Gly Thr Asn Cys Gly Lys Val Gly Lys
1 5 10 15

Tyr Cys Cys Ser
20

<210> 428
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb t 5 пыльцы Ambrosia trifida

<400> 428

Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile
1 5 10

<210> 429
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb t 5 пыльцы Ambrosia trifida

<400> 429

Pro Ile Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile

1 5 10

<210> 430
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb t 5 пыльцы Ambrosia trifida

<400> 430

Pro Ile Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn
1 5 10 15

Lys Asn Cys Thr
20

<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb t 5 пыльцы Ambrosia trifida

<400> 431

Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn Lys Asn Cys Thr
1 5 10

<210> 432
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Bet v 1 пыльцы Betula pendula

<400> 432

His Glu Val Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Thr Lys Glu Met Gly
1 5 10 15

<210> 433
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена KBG 60 пыльцы Poa pratensis

<400> 433

Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser

1 5 10 15

Asn Lys Ala Phe
20

<210> 434
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена KBG 60 пыльцы Poa pratensis

<400> 434

Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn
1 5 10 15

Asp Ala Ile Lys
20

<210> 435
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена KBG 60 пыльцы Poa pratensis

<400> 435

Ala Ala Val Asp Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Lys Leu
20

<210> 436
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена KBG 60 пыльцы Poa pratensis

<400> 436

Ala Glu Glu Val Lys Ala Thr Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Asp
1 5 10 15

Lys Val Asp Ala
20

<210> 437
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена KBG 60 пыльцы Poa pratensis

<400> 437

Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp
1 5 10 15

Lys Phe Thr Val
20

<210> 438
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p 1 пыльцы Lolium perenne

<400> 438

Ala Phe Gly Ser Met Ala Lys Lys Gly Glu Glu Gln Asn Val Arg Ser
1 5 10 15

Ala Gly Glu Leu
20

<210> 439
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p 1 пыльцы Lolium perenne

<400> 439

Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val Lys Cys Lys Tyr Pro
1 5 10 15

Asp Asp Thr Lys
20

<210> 440
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p 1 пыльцы Lolium perenne

<400> 440

Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp
1 5 10 15

Asn Gly Gly Ala
20

<210> 441
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p 1 пыльцы Lolium perenne

<400> 441

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ser Met Ala
1 5 10 15

Lys Lys Gly Glu
20

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p 1 пыльцы Lolium perenne

<400> 442

Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala
1 5 10

<210> 443
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p VA пыльцы Lolium perenne

<400> 443

Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met Thr Gln Ala Gln Lys Ala
1 5 10 15

Gly Lys Pro Ala
20

<210> 444
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p VA пыльцы Lolium perenne

<400> 444

Ala Ala Asn Ala Ala Pro Thr Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ser
1 5 10 15

Ala Phe Asn Lys
20

<210> 445
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитп предшественника аллергена Lol p VA пыльцы Lolium perenne

<400> 445

Ala Asp Lys Phe Lys Ile Phe Glu Ala Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys
1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala
20

<210> 446
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p VA пыльцы Lolium perenne

<400> 446

Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ala Ala Lys
1 5 10 15

Ala Pro Gly Leu
20

<210> 447
<211> 20

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p VA пыльцы Lolium perenne

<400> 447

Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Glu Val Lys Tyr Ala Val
1 5 10 15

Phe Glu Ala Ala
20

<210> 448
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 448

Ala Cys Ser Gly Glu Pro Val Val Val His Ile Thr
1 5 10

<210> 449
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 449

Ala Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp
1 5 10

<210> 450
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 450

Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val Lys
1 5 10

<210> 451
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 451

Asp Lys Trp Ile Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala
1 5 10

<210> 452
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 452

Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly
1 5 10

<210> 453
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 453

Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser
1 5 10

<210> 454
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 454

Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala
1 5 10

<210> 455
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 455

Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr Pro
1 5 10 15

<210> 456
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 456

Glu Pro Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe
1 5 10 15

<210> 457
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 457

Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser Gly Glu Pro
1 5 10 15

<210> 458
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 458

Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr Pro Asp Lys Leu Thr Gly
1 5 10 15

<210> 459
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 11 пыльцы Phleum pratense

<400> 459

Arg Tyr Ala Asn Pro Ile Ala Phe Phe Arg Lys Glu Pro Leu Lys
1 5 10 15

<210> 460
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 2 пыльцы Phleum pratense

<400> 460

Glu His Gly Ser Asp Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly
1 5 10 15

<210> 461
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 2 пыльцы Phleum pratense

<400> 461

Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly Gly Val Trp Thr Phe
1 5 10 15

<210> 462
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 2 пыльцы Phleum pratense

<400> 462

Gly Val Trp Thr Phe Asp Ser Glu Glu Pro Leu Gln Gly Pro Phe
1 5 10 15

<210> 463
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 2 пыльцы Phleum pratense

<400> 463

Lys Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Glu Lys Tyr Thr Ile Gly
1 5 10 15

<210> 464
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 2 пыльцы Phleum pratense

<400> 464

Leu Gln Gly Pro Phe Asn Phe Arg Phe Leu Thr Glu Lys Gly Met
1 5 10 15

<210> 465
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 465

Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Glu Pro
1 5 10 15

<210> 466
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 466

Phe Pro Lys Glu Val Trp Glu Gln Ile Phe Ser Thr Trp Leu Leu
1 5 10 15

<210> 467
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 467

Phe Val His Leu Gly His Arg Asp Asn Ile Glu Asp Asp Leu Leu
1 5 10 15

<210> 468
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 468

Gly Ile Val Val Ala Trp Lys Val Arg Leu Leu Pro Val Pro Pro
1 5 10 15

<210> 469
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 4 пыльцы Phleum pratense

<400> 469

Asn Arg Asn Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp
1 5 10 15

<210> 470
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 5a пыльцы Phleum pratense

<400> 470

Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys
1 5 10

<210> 471
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 5a пыльцы Phleum pratense

<400> 471

Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Gly Ala Gly Val Gln Pro Ala
1 5 10 15

Asp Lys Tyr

<210> 472
<211> 27
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 5b пыльцы Phleum pratense

<400> 472

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile
1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala
20 25

<210> 473
<211> 33
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 5b пыльцы Phleum pratense

<400> 473

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile
1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala
20 25 30

Ala

<210> 474
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 5b пыльцы Phleum pratense

<400> 474

Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Thr Phe Glu

<210> 475
<211> 27
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 5b пыльцы Phleum pratense

<400> 475

Ala Lys Phe Asp Ser Phe Val Ala Ser Leu Thr Glu Ala Leu Arg Val
1 5 10 15

Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys
20 25

<210> 476
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 5b пыльцы Phleum pratense

<400> 476

Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala
1 5 10 15

Thr Val Ala

<210> 477
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полигалактуроназы Chamaecyparis obtusa

<400> 477

Ala Arg Trp Lys Asn Ser Lys Ile Trp Leu Gln Phe Ala Gln Leu Thr
1 5 10 15

Asp Phe Asn Leu
20

<210> 478
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полигалактуроназы Chamaecyparis obtusa

<400> 478

Ala Val Leu Leu Val Pro Ala Asn Lys Lys Phe Phe Val Asn Asn Leu
1 5 10 15

Val Phe Arg Gly
20

<210> 479
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп полигалактуроназы Chamaecyparis obtusa

<400> 479

Asp Gly Thr Ile Val Ala Gln Pro Asp Pro Ala Arg Trp Lys Asn Ser
1 5 10 15

Lys Ile Trp Leu
20

<210> 480
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полигалактуроназы Chamaecyparis obtusa

<400> 480

Phe Phe Val Asn Asn Leu Val Phe Arg Gly Pro Cys Gln Pro His Leu
1 5 10 15

Ser Phe Lys Val
20

<210> 481
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полигалактуроназы Chamaecyparis obtusa

<400> 481

Phe Gly Glu Cys Glu Gly Val Lys Ile Gln Gly Leu Lys Ile Lys Ala
1 5 10 15

Pro Arg Asp Ser
20

<210> 482
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полигалактуроназы Cryptomeria japonica

<400> 482

Ala Ala Tyr Gln Asn Pro Ala Ser Trp Lys Asn Asn Arg Ile Trp
1 5 10 15

<210> 483
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полигалактуроназы Cryptomeria japonica

<400> 483

Ala Cys Lys Lys Pro Ser Ala Met Leu Leu Val Pro Gly Asn Lys
1 5 10 15

<210> 484
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полигалактуроназы Cryptomeria japonica

<400> 484

Ala Ile Lys Phe Asp Phe Ser Thr Gly Leu Ile Ile Gln Gly Leu
1 5 10 15

<210> 485
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полигалактуроназы Cryptomeria japonica

<400> 485

Ala Ile Asn Ile Phe Asn Val Glu Lys Tyr Gly Ala Val Gly Asp
1 5 10 15

<210> 486
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полигалактуроназы Cryptomeria japonica

<400> 486

Ala Asn Gly Tyr Phe Ser Gly His Val Ile Pro Ala Cys Lys Asn
1 5 10 15

<210> 487
<211> 16
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вероятный эпитоп предшественника пектатлиазы 18 Arabidopsis thaliana

<400> 487

Gly His Ser Asp Thr Tyr Ser Arg Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile
1 5 10 15

<210> 488
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп профилина-2/4 Phleum pratense

<400> 488

Leu Gly His Asp Gly Thr Val Trp Ala Gln Ser Ala Asp Phe Pro
1 5 10 15

<210> 489
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прогевеина Hevea brasiliensis

<400> 489

Asp Glu Tyr Cys Ser Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
1 5 10 15

Ser Gly Glu Gly
20

<210> 490
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прогевеина Hevea brasiliensis

<400> 490

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu
1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln
20

<210> 491

<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прогевеина Hevea brasiliensis

<400> 491

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu
1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly Ser Thr Asp Glu Tyr Cys Ser
20 25 30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
35 40

<210> 492
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прогевеина Hevea brasiliensis

<400> 492

Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly
1 5 10 15

Ser Thr Asp Glu
20

<210> 493
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прогевеина Hevea brasiliensis

<400> 493

Asn Gly Gly Leu Asp Leu Asp Val Asn Val Phe Arg Gln Leu Asp Thr
1 5 10 15

Asp Gly Lys Gly
20

<210> 494
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп pru p 1 Prunus persica

<400> 494

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 495
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп pru p 1 Prunus persica

<400> 495

Ile Thr Cys Gly Gln Val Ser Ser Ser Leu
1 5 10

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп pru p 1 Prunus persica

<400> 496

Ser Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Ala Ser Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп pru p 1 Prunus persica

<400> 497

Asp Arg Gln Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys Gln Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15

<210> 498
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп pru p 1 Prunus persica

<400> 498

Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val
1 5 10 15

<210> 499
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Предполагаемый эпитоп предшественника пектатлиазы 17 Arabidopsis thaliana

<400> 499

Gly His Asn Asp Asn Phe Val Lys Asp Val Lys Met Lys Val Thr Val
1 5 10 15

<210> 500
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 RAD51-подобного белка 1 Homo sapiens

<400> 500

Thr Arg Leu Ile Leu Gln Tyr Leu Asp Ser Glu Arg Arg Gln Ile Leu
1 5 10 15

<210> 501
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 501

Asp Pro Gly Pro Ala Arg Val Ile Tyr Thr Tyr Pro Asn Lys Val Phe
1 5 10 15

<210> 502
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 502

Ala Thr Trp Thr Cys Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys
1 5 10 15

Trp Glu Asp Lys
20

<210> 503
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 503

His Tyr Leu Leu Glu Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr Lys
1 5 10 15

Phe Asp Ser Lys
20

<210> 504
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 504

Lys Phe Asp Ser Lys Lys Pro Lys Glu Asp Pro Gly Pro Ala Arg Val
1 5 10 15

Ile Tyr Thr Tyr
20

<210> 505
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 505

Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys Asp
1 5 10 15

Arg Pro Pro Lys
20

<210> 506
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 506

Ser Tyr Pro His Trp Phe Thr Asn Gly Tyr Asp Gly Asn Gly Lys Leu
1 5 10 15

Ile Lys Gly Arg
20

<210> 507
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка фактора элонгации резины Hevea brasiliensis

<400> 507

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln Gly Glu Gly Leu Lys Tyr
1 5 10 15

Leu Gly Phe

<210> 508
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка фактора элонгации резины Hevea brasiliensis

<400> 508

Phe Ser Asn Val Tyr Leu Phe Ala Lys Asp Lys Ser Gly Pro Leu Gln
1 5 10 15

Pro Gly Val

<210> 509
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка фактора элонгации резины Hevea brasiliensis

<400> 509

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

Ser Leu Pro

<210> 510
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка фактора элонгации резины Hevea brasiliensis

<400> 510

Gln Pro Gly Val Asp Ile Ile Glu Gly Pro Val Lys Asn Val Ala Val
1 5 10 15

Pro Leu Tyr

<210> 511
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка фактора элонгации резины Hevea brasiliensis

<400> 511

Arg Ser Leu Pro Pro Ile Val Lys Asp Ala Ser Ile Gln Val Val Ser
1 5 10 15

Ala Ile Arg

<210> 512
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника сывороточного альбумина Bos taurus

<400> 512

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu
1 5 10 15

Cys

<210> 513
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника сывороточного альбумина Bos taurus

<400> 513

Glu Lys Asp Ala Ile Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe
1 5 10 15

Ala Glu Asp Lys
20

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника сывороточного альбумина Bos taurus

<400> 514

Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser
1 5

<210> 515
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника сывороточного альбумина Bos taurus

<400> 515

His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val Leu Leu
1 5 10

<210> 516
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника сывороточного альбумина Bos taurus

<400> 516

Leu Ser Leu Ile Leu Asn Arg Leu Cys
1 5

<210> 517
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка малых частиц резины Hevea brasiliensis

<400> 517

Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr Ala Val Asp
1 5 10

<210> 518
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка малых частиц резины Hevea brasiliensis

<400> 518

Lys Tyr Leu Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 519
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка малых частиц резины Hevea brasiliensis

<400> 519

Asn Val Val Lys Thr Val Val Thr Pro Val Tyr Tyr
1 5 10

<210> 520
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка малых частиц резины Hevea brasiliensis

<400> 520

Pro Arg Ile Val Leu Asp Val Ala Ser Ser Val Phe
1 5 10

<210> 521
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка малых частиц резины Hevea brasiliensis

<400> 521

Gln Gly Tyr Arg Val Ser Ser Tyr Leu Pro Leu Leu
1 5 10

<210> 522
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп стресс-индуцируемого белка SAM22 Glycine max

<400> 522

Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Leu Ala His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 523
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника основного белка суги Cryptomeria japonica

<400> 523

Ala Phe Asn Val Glu Asn Gly Asn Ala Thr Pro Gln Leu Thr Lys
1 5 10 15

<210> 524
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника основного белка суги Cryptomeria japonica

<400> 524

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Thr Ile Tyr Ala Ile Gly Gly
1 5 10 15

<210> 525
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника основного белка суги Cryptomeria japonica

<400> 525

Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn
1 5 10 15

<210> 526
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника основного белка суги Cryptomeria japonica

<400> 526

Cys Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly Leu Val His Val
1 5 10 15

<210> 527
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника основного белка суги Cryptomeria japonica

<400> 527

Cys Ser Asn Trp Val Trp Gln Ser Thr Gln Asp Val Phe Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 528
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Tri r 2 Trichophyton rubrum

<400> 528

Ala Asp Phe Ser Asn Tyr Gly Ala Val Val Asp Val Tyr Ala Pro Gly
1 5 10 15

Lys Asp Ile Thr
20

<210> 529
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Tri r 2 Trichophyton rubrum

<400> 529

Ala Lys Gly Val Ser Leu Val Ala Val Lys Val Leu Asp Cys Asp Gly
1 5 10 15

Ser Gly Ser Asn
20

<210> 530

<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Tri r 2 Trichophyton rubruma

<400> 530

Ala Ser Asn Gln Ala Ala Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gly Ile Phe Met
1 5 10 15

Ala Val Ala Ala
20

<210> 531
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Tri r 2 Trichophyton rubruma

<400> 531

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Leu
20

<210> 532
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Tri r 2 Trichophyton rubruma

<400> 532

Asp Pro Ser Ala Gly Lys Gly Val Thr Ala Tyr Ile Ile Asp Thr Gly
1 5 10 15

Ile Asp Ile Asp
20

<210> 533
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена 5 яда Vespula vulgaris

<400> 533

Ala Cys Lys Tyr Gly Ser Leu Lys Pro Asn Cys Gly
1 5 10

<210> 534
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена 5 яда Vespula vulgarisa

<400> 534

Cys Asn Tyr Gly Pro Ser Gly Asn Phe Met Asn Glu
1 5 10

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена 5 яда Vespula vulgarisa

<400> 535

Asp Val Ala Lys Tyr Gln Val Gly Gln Asn Val Ala
1 5 10

<210> 536
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена 5 яда Vespula vulgarisa

<400> 536

Glu Lys Trp His Lys His Tyr Leu Val Cys Asn Tyr
1 5 10

<210> 537
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена 5 яда Vespula vulgarisa

<400> 537

Glu Leu Ala Tyr Val Ala Gln Val Trp Ala Asn Gln
1 5 10

<210> 538
<211> 15
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 11S-глобулин-подобного белка Corylus avellana

<400> 538

Ala Phe Gln Ile Ser Arg Glu Glu Ala Arg Arg Leu Lys Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 539
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 11S-белка легумина Carya illinoinensis

<400> 539

Glu Glu Ser Gln Arg Gln Ser Gln Gln Gly Gln Arg
1 5 10

<210> 540
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 13S-глобулина Fagopyrum esculentum

<400> 540

Asp Ala His Gln Pro Thr Arg Arg Val Arg Lys Gly Asp Val Val Ala
1 5 10 15

Leu Pro

<210> 541
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника запасного белка 1 13S-глобулина (легумин-подобного белка 1) Fagopyrum esculentum

<400> 541

Phe Lys Gln Asn Val Asn Arg Pro Ser Arg Ala Asp
1 5 10

<210> 542
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника запасного белка 3 13S-глобулина (легумин-подобного белка 3) (аллергена Fag e 1) Fagopyrum esculentum

<400> 542

Asp Ile Ser Thr Lys Glu Ala Phe Arg Leu Lys Asn
1 5 10

<210> 543
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альбумина 2s Anacardium occidentale

<400> 543

Cys Gln Arg Gln Phe Glu Glu Gln Gln Arg Phe Arg
1 5 10

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 2S запасного белка 1 семян Sesamum indicum

<400> 544

His Phe Arg Glu Cys Cys Asn Glu Ile Arg
1 5 10

<210> 545
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника 2S запасного белка 1 семян Sesamum indicum

<400> 545

Cys Met Gln Trp Met Arg Ser Met Arg Gly
1 5 10

<210> 546
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника богатого серой запасного белка 2S (аллергена Ber e 1) семян Bertholletia excelsa

<400> 546

Cys Arg Cys Glu Gly Leu Arg Met Met Met Met Arg Met Gln
1 5 10

<210> 547
<211> 40
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 52 кДа белка Ro Homo sapiens

<400> 547

Leu Glu Lys Asp Glu Arg Glu Gln Leu Arg Ile Leu Gly Glu Lys Glu
1 5 10 15

Ala Lys Leu Ala Gln Gln Ser Gln Ala Leu Gln Glu Leu Ile Ser Glu
20 25 30

Leu Asp Arg Arg Cys His Ser Ser
35 40

<210> 548
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 52 кДа аутоантигена SS-A/Ro Homo sapiens

<400> 548

Gln Glu Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Glu
1 5 10

<210> 549
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 5-гидрокситриптаминового (серотонинового) рецептора 4 Homo sapiens

<400> 549

Gly Ile Ile Asp Leu Ile Glu Lys Arg Lys Phe Asn Gln Asn Ser Asn
1 5 10 15

Ser Thr Tyr Cys Val
20

<210> 550

<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника митохондриального 60 кДа белка теплового шока Homo sapiens

<400> 550

Asp Gly Val Ala Val Leu Lys Val Gly Gly
1 5 10

<210> 551
<211> 22
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 60 кДа рибонуклеопротеина SS-A/Ro Homo sapiens

<400> 551

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

Lys Tyr Leu Glu Ala Val
20

<210> 552
<211> 22
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кислого рибосомального белка P0 субъединицы 60S Homo sapiens

<400> 552

Ala Lys Val Glu Ala Lys Glu Glu Ser Glu Glu Ser Asp Glu Asp Met
1 5 10 15

Gly Phe Gly Leu Phe Asp
20

<210> 553
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кислого рибосомального белка P2 субъединицы 60S Homo sapiens

<400> 553

Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp

1 5 10

<210> 554
<211> 50
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 64 кДа аутоантигена Homo sapiens

<400> 554

Ala Thr Lys Lys Glu Glu Glu Lys Lys Gly Gly Asp Arg Asn Thr Gly
1 5 10 15

Leu Ser Arg Asp Lys Asp Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Glu Val Ala
20 25 30

Lys Lys Glu Asp Asp Glu Lys Val Lys Gly Glu Arg Arg Asn Thr Asp
35 40 45

Thr Arg
50

<210> 555
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 65 кДа белка теплового шока Homo sapiens

<400> 555

Ala Leu Leu Arg Cys Ile Pro Ala Leu Asp Ser Leu Thr Pro Ala Asn
1 5 10 15

Glu Asp Cys

<210> 556
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника субъединицы альфа ацетилхолинового рецептора Homo sapiens

<400> 556

Ala Ile Asn Pro Glu Ser Asp Gln Pro Asp Leu Ser Asn Phe
1 5 10

<210> 557

<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника кислого изоаллергена Cyn d 1 изоформы 1 Cynodon dactylon

<400> 557

Gln Asp Asp Val Ile Pro Glu Asp Trp Lys Pro Asp Thr Val Tyr Lys
1 5 10 15

Ser Lys Ile Gln Phe
20

<210> 558
<211> 50
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника кислого изоаллергена Cyn d 1 изоформы 3 Cynodon dactylon

<400> 558

Glu Glu Asp Lys Leu Arg Lys Ala Gly Glu Leu Met Leu Gln Phe Arg
1 5 10 15

Arg Val Lys Cys Glu Tyr Pro Ser Asp Thr Lys Ile Thr Phe His Val
20 25 30

Glu Lys Gly Ser Ser Pro Asn Tyr Leu Ala Leu Leu Val Lys Tyr Ala
35 40 45

Ala Gly
50

<210> 559
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кислого рибосомального фосфопротеина (P0) Homo sapiens

<400> 559

Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ala Lys
1 5

<210> 560
<211> 15
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кислого рибосомального фосфопротеина (P1) Homo sapiens

<400> 560

Glu Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
1 5 10 15

<210> 561
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кислого рибосомального фосфопротеина (P2) Homo sapiens

<400> 561

Ala Pro Ala Ala Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ala Glu Glu Lys Lys
1 5 10 15

<210> 562
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп поверхностного бета-2-адренергического рецептора Homo sapiens

<400> 562

His Trp Tyr Arg Ala Thr His Gln Glu Ala Ile Asn Cys Tyr Ala Asn
1 5 10 15

<210> 563
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цитоплазматической аланил-тРНК-синтетазы Homo sapiens

<400> 563

Phe Ile Asp Glu Pro Arg Arg Arg Pro Ile
1 5 10

<210> 564
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп альбумина Bos taurus

<400> 564

Pro Val Glu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 565
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп запасного белка семян альбумина Juglans regia

<400> 565

Gly Leu Arg Gly Glu Glu Met Glu Glu Met Val Gln Ser
1 5 10

<210> 566
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп алкогольдегидрогеназы Cochliobolus lunatus

<400> 566

Ala Val Asn Gly Asp Trp Pro Leu Pro Thr Lys Leu Pro Leu Val Gly
1 5 10 15

Gly His

<210> 567
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп щелочной сериновой протеазы Penicillium chrysogenum

<400> 567

Ala Asn Val Val Gln Arg Asn Ala Pro Ser Trp Gly Leu Ser Arg Ile
1 5 10 15

Ser Ser Lys Lys Ser Gly Ala Thr Asp Tyr Val Tyr Asp Ser Thr Ala
20 25 30

Gly Glu Gly Ile Val
35

<210> 568

<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Arachis hypogaea

<400> 568

Asp Asp Gln Cys Gln Arg Gln Leu Gln Arg
1 5 10

<210> 569
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Ana o 2 Anacardium occidentale

<400> 569

Glu Glu Ser Glu Asp Glu Lys Arg Arg Trp Gly Gln Arg Asp Asn
1 5 10 15

<210> 570
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Ara h 1, клона P41B Arachis hypogaea

<400> 570

Ala Lys Ser Ser Pro Tyr Gln Lys Lys Thr
1 5 10

<210> 571
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Arah3/Arah4 Arachis hypogaea

<400> 571

Ala Gly Val Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu
1 5 10 15

<210> 572
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Arah6 Arachis hypogaea

<400> 572

Asp Arg Gln Met Val Gln His Phe Lys Arg
1 5 10

<210> 573
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Cr-PI Periplaneta americana

<400> 573

Ile Pro Lys Gly Lys Lys Gly Gly Gln Ala Tyr
1 5 10

<210> 574
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена I/a; Asp f I/a Aspergillus fumigatus

<400> 574

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys
1 5

<210> 575
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена II Arachis hypogaea

<400> 575

Asp Arg Leu Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln
1 5 10

<210> 576
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Len c 1.0101 Lens culinaris

<400> 576

Ala Ile Asn Ala Ser Ser Asp Leu Asn Leu Ile Gly Phe Gly Ile
1 5 10 15

<210> 577
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Mag Dermatophagoides farinae

<400> 577

Asp Val Glu Leu Ser Leu Arg Ser Ser Asp Ile Ala
1 5 10

<210> 578
<211> 31
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Pen n 18 Penicillium chrysogenum

<400> 578

Ala His Ile Lys Lys Ser Lys Lys Gly Asp Lys Lys Phe Lys Gly Ser
1 5 10 15

Val Ala Asn Met Ser Leu Gly Gly Gly Ser Ser Arg Thr Leu Asp
20 25 30

<210> 579
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Sin a 1 Sinapis alba

<400> 579

Gln Gly Pro His Val Ile Ser Arg Ile Tyr Gln Thr Ala Thr
1 5 10

<210> 580
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Ziz m 1 Ziziphus mauritiana

<400> 580

Lys Thr Asn Tyr Ser Ser Ser Ile Ile Leu Glu Tyr
1 5 10

<210> 581
<211> 37
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергенного белка Fagopyrum tataricum

<400> 581

Asp Ile Ser Thr Glu Glu Ala Tyr Lys Leu Lys Asn Gly Arg Gln Glu
1 5 10 15

Val Glu Val Phe Arg Pro Phe Gln Ser Arg Tyr Glu Lys Glu Glu Glu
20 25 30

Lys Glu Arg Glu Arg
35

<210> 582
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп интерферона альфа-2 Homo sapiens

<400> 582

Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser
1 5 10

<210> 583
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 583

Glu Asp Gln Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala Glu Ser Ile
1 5 10 15

Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn Ser Val Glu Gln Lys
20 25 30

<210> 584
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа/бета-глиадина A-II Triticum aestivum

<400> 584

Gln Val Ser Phe Gln Gln Pro Gln Gln Gln

1 5 10

<210> 585
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа/бета-глиадина A-V Triticum aestivum

<400> 585

Leu Ala Leu Gln Thr Leu Pro Ala Met Cys
1 5 10

<210> 586
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп коллагена альфа-1 IV типа Homo sapiens

<400> 586

Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Arg Arg Thr
1 5 10

<210> 587
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы альфа 1A потенциал-зависимого кальциевого канала Homo sapiens

<400> 587

Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu Phe Gln Ile Thr Glu
1 5 10

<210> 588
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-2 цепи коллагена типа XI Homo sapiens

<400> 588

Gly Ser Leu Asp Ser Leu Arg Arg Glu Ile Glu Gln Met Arg Arg
1 5 10 15

<210> 589
<211> 20
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп коллагена альфа(I) Bos taurus

<400> 589

Leu Pro Gly Leu Lys Gly His Asn Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Leu
1 5 10 15

Ala Gly His His
20

<210> 590
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника ингибитора альфа-амилазы 0.28 (CIII) (WMAI-1) Triticum aestivum

<400> 590

Ala Tyr Pro Asp Val
1 5

<210> 591
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-энолазы Homo sapiens

<400> 591

Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val
1 5 10 15

Glu

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-фибриногена Homo sapiens

<400> 592

Gly Pro Arg Val Val Glu Arg His Gln Ser Ala Cys Lys Asp Ser
1 5 10 15

<210> 593

<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-глиадина Triticum aestivum

<400> 593

Leu Gly Gln Gly Ser Phe Arg Pro Ser Gln Gln Asn
1 5 10

<210> 594
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-лактальбумина Bos taurus

<400> 594

Lys Asp Leu Lys Gly Tyr Gly Gly Val Ser
1 5 10

<210> 595
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-лактальбумина Bos taurus

<400> 595

Lys Cys Glu Val Phe Arg Glu Leu Lys Asp Leu Lys Gly Tyr
1 5 10

<210> 596
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 596

Leu Asn Glu Asn Leu Leu Arg Phe Phe Val Ala Pro Phe Pro Gln Val
1 5 10 15

Phe Gly Lys Glu
20

<210> 597
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S1-казеина Bos taurus

<400> 597

Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala
1 5 10

<210> 598
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-S2-казеина Bos taurus

<400> 598

Glu Asn Leu Cys Ser Thr Phe Cys Lys Glu
1 5 10

<210> 599
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина против пептида бета-амилоида Homo sapiens

<400> 599

Ala His Ile Trp Trp Asn Asp
1 5

<210> 600
<211> 24
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аквапорина-4 Homo sapiens

<400> 600

Phe Cys Pro Asp Val Glu Phe Lys Arg Arg Phe Lys Glu Ala Phe Ser
1 5 10 15

Lys Ala Ala Gln Gln Thr Lys Gly
20

<210> 601
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп аллергена Ara h 2.01 Arachis hypogaea

<400> 601

Cys Cys Asn Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met
1 5 10 15

<210> 602
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы 2 АТФ-зависимой ДНК-хеликазы 2 Homo sapiens

<400> 602

Glu Glu Ala Ser Gly Ser Ser Val Thr Ala Glu Glu Ala Lys Lys Phe
1 5 10 15

Leu Ala Pro Lys
20

<210> 603
<211> 28
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аутоантигена Homo sapiens

<400> 603

Glu Ile Arg Val Arg Leu Gln Ser Ala Ser Pro Ser Thr Arg Trp Thr
1 5 10 15

Glu Leu Asp Asp Val Lys Arg Leu Leu Lys Gly Ser
20 25

<210> 604
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка анионного транспорта полосы 3 Homo sapiens

<400> 604

Leu Phe Lys Pro Pro Lys Tyr His Pro Asp Val Pro Tyr Val Lys Arg
1 5 10 15

<210> 605
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Bd 30K (34 кДа белка созревающих семян) Glycine max

<400> 605

Glu Asp Trp Gly Glu Asp Gly Tyr Ile Trp Ile Gln Arg Asn Thr
1 5 10 15

<210> 606
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка Бенс Джонса HAG Homo sapiens

<400> 606

Ala Trp His Gln Gln Gln Pro
1 5

<210> 607
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Bet v 4 Betula pendula

<400> 607

Phe Ala Arg Ala Asn Arg Gly Leu
1 5

<210> 608
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-1,3-глюканазы Musa acuminata

<400> 608

Gly Leu Phe Tyr Pro Asn Lys Gln Pro
1 5

<210> 609
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-1,3-глюканазы Hevea brasiliensis

<400> 609

Gly Leu Phe Phe Pro Asp Lys Arg Pro Lys Tyr Asn Leu Asn Phe

1 5 10 15

<210> 610
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-1,3-глюканаза-подобного белка Olea europaea

<400> 610

Ala Gly Arg Asn Ser Trp Asn Cys Asp Phe Ser Gln
1 5 10

<210> 611
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника бета-2-гликопротеина 1 Homo sapiens

<400> 611

Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 612
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-2-гликопротеина I Homo sapiens

<400> 612

Thr Leu Arg Val Tyr Lys
1 5

<210> 613
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-казеина Bos taurus

<400> 613

Gln Ser Lys Val Leu Pro Val Pro Gln Lys Ala Val Pro
1 5 10

<210> 614
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника бета-казеина Bos taurus

<400> 614

Asp Glu Leu Gln Asp Lys Ile His Pro Phe Ala Gln
1 5 10

<210> 615
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-лактоглобулина Bos taurus

<400> 615

Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala Glu Lys Thr
1 5 10

<210> 616
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника бета-лактоглобулина Bos taurus

<400> 616

Ala Ala Ser Asp Ile Ser Leu Leu Asp Ala Gln Ser Ala Pro Leu Arg
1 5 10 15

<210> 617
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ботулинического нейротоксина типа E Homo sapiens

<400> 617

Trp Lys Ala Pro Ser Ser Pro
1 5

<210> 618
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп антигена буллёзного пемфигоида Homo sapiens

<400> 618

Lys Ser Thr Ala Lys Asp Cys Thr Phe Lys Pro Asp Phe Glu Met Thr

1 5 10 15

Val Lys Glu

<210> 619
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформ 1/2/3/4/5/8 антигена 1 буллёзного пемфигоида Homo sapiens

<400> 619

Leu Thr Asp Thr Lys Thr Gly Leu His Phe Asn Ile Asn Glu Ala Ile
1 5 10 15

Glu Gln Gly Thr
20

<210> 620
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена 16 кДа BW Fagopyrum esculentum

<400> 620

Glu Gly Val Arg Asp Leu Lys Glu
1 5

<210> 621
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 3 субъединицы альфа 1A кальциевого канала Homo sapiens

<400> 621

Gly Asn Ile Gly Ile Asp Val Glu Asp Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu
1 5 10 15

Phe

<210> 622
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кальпастатина Homo sapiens

<400> 622

Ala Val Cys Arg Thr Ser Met Cys Ser Ile Gln Ser Ala Pro Pro
1 5 10 15

<210> 623
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника калретикулина Homo sapiens

<400> 623

Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu
1 5 10 15

Ser Lys

<210> 624
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Ca-чувствительного рецептора Homo sapiens

<400> 624

Phe Val Ala Gln Asn Lys Ile Asp Ser Leu Asn Leu Asp
1 5 10

<210> 625
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника каспазы-8 Homo sapiens

<400> 625

Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala
1 5

<210> 626
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы a центромерного белка A Homo sapiens

<400> 626

Gly Pro Ser Arg Arg Gly Pro Ser Leu Gly Ala Ser Ser His
1 5 10

<210> 627
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 80кДа центромерного белка B Homo sapiens

<400> 627

Met Gly Pro Lys Arg Arg Gln Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 628
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп центромерного белка-A Homo sapiens

<400> 628

Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 629
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цепи A профилина пыльцы березы Betula pendula

<400> 629

Ala Gln Ser Ser Ser Phe Pro Gln Phe Lys Pro Gln Glu Ile Thr Gly
1 5 10 15

Ile

<210> 630
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цепи A, кристаллической структуры гликозилированного пятидоменного человеческого бета2-гликопротеина I, очищенного из плазмы крови Homo sapiens

<400> 630

Arg Gly Gly Met Arg
1 5

<210> 631
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цепи H, трехмерной структуры человеческого иммуноглобулина с делецией в шарнирном участке Homo sapiens

<400> 631

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
1 5

<210> 632
<211> 27
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп фермента P450scc (EC 1.14.15.67) отщепления боковой цепи холестерина Homo sapiens

<400> 632

Phe Asp Pro Glu Asn Phe Asp Pro Thr Arg Trp Leu Ser Lys Asp Lys
1 5 10 15

Asn Ile Thr Tyr Phe Arg Asn Leu Gly Phe Gly
20 25

<210> 633
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цитратсинтазы Homo sapiens

<400> 633

Ala Leu Lys His Leu Pro Asn Asp Pro Met
1 5 10

<210> 634
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп клаудина 11 Homo sapiens

<400> 634

Ala His Arg Glu Thr
1 5

<210> 635
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фактора свертывания крови VIII Homo sapiens

<400> 635

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr
1 5 10

<210> 636
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп коллагена a2(I) Oncorhynchus mykiss

<400> 636

Met Lys Gly Leu Arg Gly His Gly Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro
1 5 10 15

Asn Gly Pro Ser
20

<210> 637
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-1(II) цепи коллагена Homo sapiens

<400> 637

Ala Arg Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Thr Gly Phe Pro
1 5 10

<210> 638
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-1(VII) цепи коллагена Homo sapiens

<400> 638

Gly Thr Leu His Val Val Gln Arg
1 5

<210> 639
<211> 23
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-1(XVII) цепи коллагена Homo sapiens

<400> 639

Arg Ser Ile Leu Pro Tyr Gly Asp Ser Met Asp Arg Ile Glu Lys Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gln Gly Met Ala Pro
20

<210> 640
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа-3(IV) цепи коллагена Homo sapiens

<400> 640

Thr Ala Ile Pro Ser Cys Pro Glu Gly Thr Val Pro Leu Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 641
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп коллагена VII Homo sapiens

<400> 641

Ile Ile Trp Arg Ser Thr Gln Gly
1 5

<210> 642
<211> 46
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп коллагена, тип I, альфа 2, Bos taurus

<400> 642

Ala Pro Gly Pro Asp Gly Asn Asn Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Leu
1 5 10 15

Gln Gly Val Gln Gly Gly Lys Gly Glu Gln Gly Pro Ala Gly Pro Pro
20 25 30

Gly Phe Gln Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Thr Ala Gly Glu
35 40 45

<210> 643
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа 1 цепи коллагена II типа Homo sapiens

<400> 643

Pro Pro Gly Pro Thr Gly Ala Ser Gly
1 5

<210> 644
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника изоформы 1 альфа 1 цепи коллагена II типа Homo sapiens

<400> 644

Ala Arg Gly Leu Thr Gly Arg Pro Gly Asp Ala
1 5 10

<210> 645
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника изоформы 2 альфа 1 цепи коллагена II типа Homo sapiens

<400> 645

Leu Val Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Phe Pro
1 5 10

<210> 646
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы A субкомпонента C1q комплемента Homo sapiens

<400> 646

Lys Gly Glu Gln Gly Glu Pro Gly Ala
1 5

<210> 647
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы D3 комплекса конденсина-2 Homo sapiens

<400> 647

Pro Thr Pro Glu Thr Gly Pro Leu Gln Arg
1 5 10

<210> 648
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника конглютина-7 Arachis hypogaea

<400> 648

Ala Ala His Ala Ser Ala Arg Gln Gln Trp Glu Leu Gln Gly Asp
1 5 10 15

<210> 649
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Cr-PII Periplaneta americana

<400> 649

Ile Arg Ser Trp Phe Gly Leu Pro
1 5

<210> 650
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 650

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys
1 5 10

<210> 651
<211> 10

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цитохрома P450 3A1 Rattus norvegicus

<400> 651

Asp Met Val Leu Asn Glu Thr Leu Arg Leu
1 5 10

<210> 652
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы b цитоскелет-ассоциированного белка 5 Homo sapiens

<400> 652

Cys Gln Ala Leu Val Arg Met Leu Ala Lys Lys Pro Gly Trp Lys
1 5 10 15

<210> 653
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Der f 2 Dermatophagoides farinae

<400> 653

Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
1 5

<210> 654
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Der f 7 Dermatophagoides farinae

<400> 654

His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Gly Val Leu
1 5 10 15

<210> 655
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Der p 1Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 655

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu
20 25 30

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val
35 40

<210> 656
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена-полипептида Der p 7 Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 656

His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Ala Val Leu
1 5 10 15

<210> 657
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп десмоглеина-1 Homo sapiens

<400> 657

Arg Glu Trp Ile Lys Phe Ala Ala Ala Cys Arg Glu
1 5 10

<210> 658
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника десмоглеина-3 Homo sapiens

<400> 658

Arg Glu Trp Val Lys Phe Ala Lys Pro Cys Arg Glu
1 5 10

<210> 659
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника белка десмоглеина-3 Homo sapiens

<400> 659

Ser Gln Glu Pro Ala Gly Thr Pro Met Phe Leu Leu Ser Arg Asn Thr
1 5 10 15

Gly Glu Val Arg Thr Leu Thr Asn Ser Leu Asp Arg Glu Gln
20 25 30

<210> 660
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп десмоплакина Homo sapiens

<400> 660

Gly Asn Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Phe Ser
1 5 10

<210> 661
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп десмоплакина изоформы II Homo sapiens

<400> 661

Leu Val Asp Arg Lys Thr Gly Ser Gln Tyr Asp Ile Gln Asp Ala Ile
1 5 10 15

Asp Lys Gly Leu
20

<210> 662
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_a дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы (компонента E2 пируватдегидрогеназного комплекса) Homo sapiens

<400> 662

Ala Glu Ile Glu Thr Asp Lys Ala Thr Ile Gly Phe Glu Val Gln Glu
1 5 10 15

Glu Gly

<210> 663
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ДНК-топоизомеразы 1 Homo sapiens

<400> 663

Gly Val Pro Ile Glu Lys Ile Tyr Asn Lys Thr Gln Arg Glu Lys Phe
1 5 10 15

Ala

<210> 664
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ДНК-топоизомеразы I Homo sapiens

<400> 664

Glu Leu Asp Gly Gln Glu Tyr Val Val Glu Phe Asp Phe Leu Gly Lys
1 5 10 15

Asp Ser Ile Arg
20

<210> 665
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ДНК-топоизомеразы II бета Homo sapiens

<400> 665

His Pro Met Leu Pro Asn Tyr Lys Asn Phe Lys Gly Thr Ile Gln Glu
1 5 10 15

Leu Gly Gln Asn
20

<210> 666
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы RPB1 ДНК-зависимой РНК-полимеразы II Homo sapiens

<400> 666

Tyr Ser Pro Thr Ser Pro Ser
1 5

<210> 667
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 2 E3-убиквитин-протеин лигазы TRIM9 Homo sapiens

<400> 667

Ala Phe Asn Lys Thr Gly Val Ser Pro Tyr Ser Lys Thr Leu Val Leu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Gly Lys Ala Leu Gln Gln Tyr Pro Ser Glu Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Gly Ile
35

<210> 668
<211> 39
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп энолазы 1 (2-фосфоглицерат дегидратазы) (2-фосфо-D-глицерат гидролиазы) Candida albicans

<400> 668

Gln Ala Ala Asn Asp Ser Tyr Ala Ala Gly Trp Gly Val Met Val Ser
1 5 10 15

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

Gly Leu Arg Ser Gly Gln Ile
35

<210> 669
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп варианта энолазы 1 Homo sapiens

<400> 669

Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val
1 5 10 15

<210> 670
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ENSP-подобного белка Hevea brasiliensis

<400> 670

Phe Pro Leu Ile Thr Cys Cys Gly Tyr Gly Gly Lys Tyr Asn Phe Ser
1 5 10 15

Val Thr Ala Pro Cys
20

<210> 671
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп энвоплакина Homo sapiens

<400> 671

Ala Gly Glu Thr Lys Pro Ser Ser Ser Leu Ser Ile Gly Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ser Lys Ser Pro
20

<210> 672
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Fag e 1 Fagopyrum esculentum

<400> 672

Ala Val Val Leu Lys Ala Gly Asn Glu Gly Leu Glu
1 5 10

<210> 673
<211> 3
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Fas AMA Homo sapiens

<400> 673

Cys Val Pro
1

<210> 674
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка FGA Homo sapiens

<400> 674

Ser Arg Ala Leu Ala Arg Glu Val Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Gln
1 5 10 15

Gln Lys

<210> 675
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка FGB Homo sapiens

<400> 675

Ala Arg Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser
1 5 10 15

Leu Arg Pro Ala
20

<210> 676
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-фибрина Homo sapiens

<400> 676

Ala Asn Lys Tyr Gln Ile Ser Val Asn Lys Tyr Arg Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Asn Ala Leu

<210> 677
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп пробелка изоформы альфа альфа-цепи фибриногена Homo sapiens

<400> 677

Asp Ser Pro Gly Ser Gly Asn Ala Arg Pro Asn Asn Pro Asp Trp
1 5 10 15

<210> 678
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника альфа-цепи фибриногена Homo sapiens

<400> 678

Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly Val Arg Gly Pro Arg Val Val Glu Arg
1 5 10 15

His

<210> 679
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы альфа пробелка альфа-цепи фибриногена, Homo sapiens

<400> 679

Asp His Glu Gly Thr His Ser Thr Lys Arg Gly His Ala Lys Ser Arg
1 5 10 15

Pro Val Arg Gly
20

<210> 680
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-цепи фибриногена Homo sapiens

<400> 680

Pro Arg Lys Gln Cys Ser Lys Glu Asp Gly Gly Gly Trp Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 681
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_d бета-цепи фибриногена Homo sapiens

<400> 681

Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg Gly His Arg Pro Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 682
<211> 24
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_i бета-цепи фибриногена Homo sapiens

<400> 682

Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Tyr Arg Ala Arg Pro Ala Lys
20

<210> 683
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фибронектина Homo sapiens

<400> 683

Leu Thr Ser Arg Pro Ala
1 5

<210> 684
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп филагрина Homo sapiens

<400> 684

Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu
1 5 10 15

Gly His

<210> 685
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп родственного фоллистатину белка 1 Homo sapiens

<400> 685

Leu Lys Phe Val Glu Gln Asn Glu
1 5

<210> 686
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка E3 Forkhead box Homo sapiens

<400> 686

Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Gly Arg Arg
1 5 10

<210> 687
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аутоантигенной декарбоксилазы глутаминовой кислоты GAD65 Homo sapiens

<400> 687

Ala Pro Ala Met Ile Pro Pro
1 5

<210> 688
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника гамма-глиадина Triticum aestivum

<400> 688

Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln Gln
1 5 10

<210> 689

<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 689

Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu
1 5 10 15

Asp Thr Phe Phe Gly
20

<210> 690
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-III Chironomus thummi thummi

<400> 690

Gly Val Thr His Asp Gln Leu Asn Asn Phe Arg
1 5 10

<210> 691
<211> 23
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-IV Chironomus thummi

<400> 691

Lys Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr
1 5 10 15

Leu Asp Ala Phe Phe Gly Met
20

<210> 692
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глобина CTT-VI Chironomus thummi thummi

<400> 692

Ile Val Ser Phe Leu Ser Glu Val Ile Ser Leu Ala Gly Ser Asp Ala
1 5 10 15

Asn Ile Pro Ala Ile Gln Asn Leu Ala Lys Glu Leu Ala Thr Ser His
20 25 30

Lys Pro Arg
35

<210> 693
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глобина CTT-VIII Chironomus thummi thummi

<400> 693

Ile Val Gly Phe Phe Ser Glu Val Ile Gly Leu Ile Gly Asn Pro Glu
1 5 10 15

Asn Arg Pro Ala Leu Lys Thr Leu Ile Asp Gly Leu Ala Ser Ser His
20 25 30

Lys Ala Arg
35

<210> 694
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп основной вакуолярной изоформы глюкан-эндо-1,3-бета-глюкозидазы Hevea brasiliensis

<400> 694

Ala Trp Leu Ala Gln Phe Val Leu Pro
1 5

<210> 695
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы Homo sapiens

<400> 695

Phe Arg Glu Arg Gln Ser Ser Lys Asn Leu Leu Ser Cys Glu Asn Ser
1 5 10 15

Asp Arg Asp Ala
20

<210> 696
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 1 Homo sapiens

<400> 696

Met Ala Ser Ser Thr Pro Ser Ser Ser Ala Thr Ser Ser Asn Ala Gly
1 5 10 15

Ala Asp Pro Asn
20

<210> 697
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутамат-декарбоксилазы 2 Homo sapiens

<400> 697

Pro Gly Ser Gly Phe Trp Ser Phe Gly Ser Glu Asp Gly Ser Gly Asp
1 5 10 15

Ser Glu Asn

<210> 698
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутаматного рецептора, ионотропного, N-метил D-аспартата 2A Homo sapiens

<400> 698

Ser Val Ser Tyr Asp Asp Trp Asp Tyr Ser Leu Glu Ala Arg Val
1 5 10 15

<210> 699
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глутатионпероксидазы-GI Homo sapiens

<400> 699

Asn Glu His Pro Val Phe Ala Tyr Leu Lys Asp Lys Leu Pro
1 5 10

<210> 700
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы с большим молекулярным весом DX5 глютенина Triticum aestivum

<400> 700

Ala Gln Gly Gln Gln Pro Gly Gln Gly Gln Gln Gly Gln Gln
1 5 10

<210> 701
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника субъединицы с большим молекулярным весом DX5 глютенина Triticum aestivum

<400> 701

Gln Gln Pro Gly Gln
1 5

<210> 702
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника субъединицы с малым молекулярным весом глютенина Triticum aestivum

<400> 702

Gln Gln Gln Pro Pro
1 5

<210> 703
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника богатого глицином структурного белка 1.8 клеточной стенки Phaseolus vulgaris

<400> 703

Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly
1 5 10 15

<210> 704
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп глицинина Arachis hypogaea

<400> 704

Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro
1 5 10 15

<210> 705
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глицинина G1 Glycine max

<400> 705

Gly Ala Ile Val Thr Val Lys Gly Gly Leu Ser Val Ile
1 5 10

<210> 706
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника глицинина G2 Glycine max

<400> 706

Ala Leu Ser Arg Cys Thr Leu Asn Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro
1 5 10 15

<210> 707
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена группы V Holcus lanatus

<400> 707

Ala Asn Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Glu Ala Ala
1 5 10 15

<210> 708
<211> 38
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп белка Gu Homo sapiens

<400> 708

Ile Asp Ala Pro Lys Pro Lys Lys Met Lys Lys Glu Lys Glu Met Asn
1 5 10 15

Gly Glu Thr Arg Glu Lys Ser Pro Lys Leu Lys Asn Gly Phe Pro His
20 25 30

Pro Glu Pro Asp Cys Asn
35

<210> 709
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп члена 0 семейства гистонов H1 Homo sapiens

<400> 709

Lys Glu Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Lys Pro Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 710
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 60кДа белка теплового шока 1 (шаперонина) Homo sapiens

<400> 710

Ala Tyr Ala Lys Asp Val Lys Phe Gly Ala Asp Ala
1 5 10

<210> 711
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HSP 90-бета белка теплового шока Homo sapiens

<400> 711

Gly Leu Glu Leu Pro Glu
1 5

<210> 712
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка 17 группы с высокой подвижностью Homo sapiens

<400> 712

Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys Gly Glu Lys Val Pro Lys Gly Lys
1 5 10 15

<210> 713
<211> 22
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка B1 группы с высокой подвижностью Homo sapiens

<400> 713

Ala Lys Gly Lys Pro Asp Ala Ala Lys Lys Gly Val Val Lys Ala Glu
1 5 10 15

Lys Ser Lys Lys Lys Lys
20

<210> 714
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп box 2 группы с высокой подвижностью Homo sapiens

<400> 714

Phe Glu Asp Met Ala Lys Ser Asp Lys Ala Arg Tyr Asp Arg Glu
1 5 10 15

<210> 715
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп цитоплазматической гистидил-тРНК-синтетазы Homo sapiens

<400> 715

Ala Glu Arg Ala Ala Leu Glu Glu Leu Val Lys Leu Gln Gly Glu Arg
1 5 10 15

Val Arg Gly Leu Lys Gln Gln Lys Ala Ser Ala Glu Leu Ile Glu Glu
20 25 30

Glu Val Ala Lys Leu Leu Lys Leu Lys Ala Gln
35 40

<210> 716
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гистона H1.4 Homo sapiens

<400> 716

Ser Glu Thr Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Glu Lys
1 5 10 15

<210> 717
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гистона H1b Homo sapiens

<400> 717

Lys Pro Lys Ala Ala Lys Pro Lys Lys Ala Ala Ala Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 718
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гистона H2A.Z Homo sapiens

<400> 718

Gly Lys Ala Lys Thr Lys Ala Val Ser Arg Ser Gln Arg Ala Gly Leu
1 5 10 15

Gln Phe Pro Val
20

<210> 719
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гистона H3 Homo sapiens

<400> 719

Leu Pro Phe Gln Arg Leu Val Arg Glu Ile Ala Gln Asp Phe Lys

1 5 10 15

<210> 720
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гистон H3-подобного центромерного белка A Homo sapiens

<400> 720

Lys Pro Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro
1 5 10

<210> 721
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника B-27 альфа цепи HLA антигена гистосовместимости I класса Homo sapiens

<400> 721

Lys Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg
1 5

<210> 722
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-B27 Homo sapiens

<400> 722

Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg Glu Asp Leu Arg Thr Leu Leu Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 723
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-DR3 Homo sapiens

<400> 723

Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln
1 5 10 15

Lys Arg Gly Arg
20

<210> 724
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HMG-17 Homo sapiens

<400> 724

Asp Gly Lys Ala Lys Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala
1 5 10 15

<210> 725
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка HNRNPA2B1 Homo sapiens

<400> 725

Glu Thr Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gln
1 5 10

<210> 726
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гипотетического белка Homo sapiens

<400> 726

Ala Asn Glu Asp Ala Ala Gln Gly Ile Ala Asn Trp Asp Ala Val Gln
1 5 10 15

Asp Ile Ala Asn Glu Asp Gly Phe His Gly Ile Asp Ile Glu Asp Ala
20 25 30

Ala Gln Gly
35

<210> 727
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гипотетического белка Oryza sativa группы Japonica

<400> 727

Ala Phe Asn His Phe Gly Ile Gln Leu Val Gln Arg

1 5 10

<210> 728
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп С-области альфа-1 цепи Ig Homo sapiens

<400> 728

Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr
1 5 10 15

Pro Ser Pro Ser
20

<210> 729
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп С-области гамма-1 цепи Ig Homo sapiens

<400> 729

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
1 5

<210> 730
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп С-области гамма-3 цепи Ig Homo sapiens

<400> 730

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
1 5

<210> 731
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V-III области (ART) тяжелой цепи Ig Homo sapiens

<400> 731

Cys Ser Val Met His Glu Gly
1 5

<210> 732
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V-II области MGC лямбда-цепи Ig Homo sapiens

<400> 732

Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 733
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V-области L-цепи Ig Homo sapiens

<400> 733

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe
1 5

<210> 734
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тяжелой цепи иммуноглобулина Homo sapiens

<400> 734

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
1 5

<210> 735
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп легкой цепи иммуноглобулина Homo sapiens

<400> 735

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
1 5 10 15

<210> 736
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина

Homo sapiens

<400> 736

Ala Gly Glu Lys Val Thr Met
1 5

<210> 737
<211> 3
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника инсулина Homo sapiens

<400> 737

Thr Ser Ile
1

<210> 738
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп интегрина альфа-6 Homo sapiens

<400> 738

Leu Lys Arg Asp Met Lys Ser Ala His Leu Leu Pro Glu His
1 5 10

<210> 739
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника интегрина бета-3 Homo sapiens

<400> 739

Cys Ala Pro Glu Ser Ile Glu Phe Pro Val Ser Glu Ala Arg Val Leu
1 5 10 15

Glu Asp

<210> 740
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп интерферона альфа 2 Homo sapiens

<400> 740

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
1 5 10

<210> 741
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп интерферона альфа A Homo sapiens

<400> 741

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
1 5 10

<210> 742
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника интерферона бета Homo sapiens

<400> 742

His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr
1 5 10

<210> 743
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп интерферона-альфа 2 Homo sapiens

<400> 743

Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser
1 5 10

<210> 744
<211> 37
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника островкового амилоидного полипептида Homo sapiens

<400> 744

Met Gly Ile Leu Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala
1 5 10 15

Leu Asn His Leu Lys Ala Thr Pro Ile Glu Ser His Gln Val Glu Lys

20 25 30

Arg Lys Cys Asn Thr
35

<210> 745
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника каппа-казеина Bos taurus

<400> 745

Ala Lys Tyr Ile Pro Ile Gln Tyr Val Leu Ser Arg Tyr Pro
1 5 10

<210> 746
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп антигена Ku Homo sapiens

<400> 746

Arg Gly Asp Gly Pro Phe Arg Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 747
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп лейкотриенового B4 рецептора 2 Homo sapiens

<400> 747

Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp Gly
1 5 10 15

<210> 748
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гистона H1e печени Homo sapiens

<400> 748

Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Pro Lys Lys
1 5 10

<210> 749
<211> 23
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп волчаночного белка La Homo sapiens

<400> 749

Ala Gln Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Val Gln Phe Gln Gly Lys Lys
1 5 10 15

Thr Lys Phe Ala Ser Asp Asp
20

<210> 750
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника белка гена активации лимфоцитов-3 Homo sapiens
<400> 750

Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His
1 5 10 15

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr
20 25 30

<210> 751
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп мускаринового холинэргического рецептора m3 Homo sapiens

<400> 751

Glu Pro Thr Ile Thr Phe Gly Thr Ala Ile
1 5 10

<210> 752
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Alt a 1 Alternaria alternata

<400> 752

Ala Asp Pro Val Thr Thr Glu Gly Asp Tyr Val Val Lys Ile Ser Glu

1 5 10 15

Phe Tyr Gly Arg
20

<210> 753
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Ani s 1 Anisakis simplex

<400> 753

Cys Lys Met Pro Asp Arg Gly Ala Cys Ala Leu Gly Lys Lys Pro
1 5 10 15

<210> 754
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Asp f 1 Aspergillus fumigatus

<400> 754

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg Tyr
1 5 10

<210> 755
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Asp f 2 Aspergillus fumigatus

<400> 755

Ala His Ile Leu Arg Trp Gly Asn Glu Ser
1 5 10

<210> 756
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена бета-лактоглобулина Bos taurus

<400> 756

Leu Gln Lys Trp Glu Asn Asp Glu Cys Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala
1 5 10 15

Glu Lys Thr Lys
20

<210> 757
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 757

Asp Ala Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 758
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полипептидной цепи 2 главного аллергена I Felis catus

<400> 758

Glu Pro Glu Arg Thr Ala Met Lys Lys Ile Gln Asp Cys Tyr
1 5 10

<210> 759
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептидной цепи 1 главного аллергена I Felis catus

<400> 759

Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu Cys
1 5 10

<210> 760
<211> 29
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Tur c1-Turbo cornutus Turbo cornutus

<400> 760

Leu Glu Asp Glu Leu Leu Ala Glu Lys Glu Lys Tyr Lys Ala Ile Ser
1 5 10 15

Asp Glu Leu Asp Gln Thr Phe Ala Glu Leu Ala Gly Tyr

20 25

<210> 761
<211> 25
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена клеща домашней пыли
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 761

Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val
1 5 10 15

Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His
20 25

<210> 762
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного латексного аллергена Hev b 5 Hevea brasiliensis

<400> 762

Ala Pro Pro Ala Ser Glu Gln Glu Thr
1 5

<210> 763
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Der p 1 фекалий клеща
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 763

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu
20 25 30

Ala Leu Ala Gln Pro Gln Arg Tyr Cys Arg His
35 40

<210> 764
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена пыльцы Olea europaea

<400> 764

Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu
1 5 10

<210> 765
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Bet v 1-A пыльцы Betula pendula

<400> 765

Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala
1 5 10

<210> 766
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Cha o 1 пыльцы Chamaecyparis obtusa

<400> 766

Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly
1 5 10

<210> 767
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Cor a 1 пыльцы Corylus avellana

<400> 767

Tyr Val Leu Asp Gly Asp Lys Leu Leu Pro Lys Val Ala Pro Gln Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 768
<211> 27
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Hol l 1 пыльцы Holcus lanatus

<400> 768

Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp
1 5 10 15

Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp
20 25

<210> 769
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника главного аллергена Jun a 1 пыльцы Juniperus ashei

<400> 769

Ala Phe Asn Gln Phe Gly Pro Asn Ala Gly Gln Arg
1 5 10

<210> 770
<211> 34
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп главного аллергена Ole e 1 пыльцы Olea europaea

<400> 770

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

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

Val Asn

<210> 771
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп mal d 3 Malus x domestica

<400> 771

Arg Thr Thr Ala Asp Arg Gln Thr Ala
1 5

<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка MBP Homo sapiens

<400> 772

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 773
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформа CRA_a рецептора 1 меланин-
концентрирующего гормона Homo sapiens

<400> 773

Ala Glu His Ala Ser Arg Met Ser Val Leu Arg Ala Lys Pro Met Ser
1 5 10 15

Asn Ser Gln Arg Leu Leu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Pro Pro
20 25 30

<210> 774
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника белка Pmel 17 меланоцитов
Homo sapiens

<400> 774

Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr Pro Gly Gln Ala Pro
1 5 10 15

<210> 775
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-DRB1 MHC класса II Homo sapiens

<400> 775

Glu Gln Arg Arg Ala Ala
1 5

<210> 776
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп HLA-DR1-бета MHC Homo sapiens

<400> 776

Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala
20

<210> 777
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп клещевого аллергена Blo t 5 Blomia tropicalis

<400> 777

Glu Glu Ala Gln Thr Leu Ser Lys Ile Leu Leu Lys Asp Leu Lys Glu
1 5 10 15

<210> 778
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der f 2
Dermatophagoides farinae

<400> 778

Asp Pro Cys Ile Ile
1 5

<210> 779
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена группы 2 Der p 2
Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 779

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys
1 5 10 15

<210> 780

<211> 33
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника клещевого аллергена Lep d 2 группы 2 Lepidoglyphus destructor

<400> 780

Ala Ala Asn Gln Asp Thr Ala Lys Val Thr Ile Lys Val Leu Ala Lys
1 5 10 15

Val Ala Gly Thr Thr Ile Gln Val Pro Gly Leu Glu Thr Asp Gly Cys
20 25 30

Lys

<210> 781
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп мономерного ингибитора альфа-амилазы Triticum aestivum

<400> 781

Ala Ala Ser Val Pro Glu
1 5

<210> 782
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп мускаринового ацетилхолинового рецептора M1 Homo sapiens

<400> 782

Gln Tyr Leu Val Gly Glu Arg Thr Val Leu Ala Gly Gln Cys Tyr Ile
1 5 10 15

Gln Phe Leu Ser Gln
20

<210> 783
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миелин-ассоциированного гликопротеина Homo sapiens

<400> 783

Asp Ser Tyr Thr Leu Thr Glu Glu Leu Ala Tyr Ala Glu Ile Arg Val
1 5 10 15

Lys

<210> 784
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп основного белка миелина Homo sapiens

<400> 784

Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys
1 5 10

<210> 785
<211> 26
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миелин-олигодендроцит-гликопротеина Homo sapiens

<400> 785

Ala Leu Val Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly
1 5 10 15

Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu Leu Gly Trp
20 25

<210> 786
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы альфа 6 предшественника миелин
олигодендроцит-гликопротеина Homo sapiens

<400> 786

His Arg Thr Phe Glu
1 5

<210> 787
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миелинового протеолипидного белка Homo sapiens

<400> 787

Ala Asp Ala Arg Met
1 5

<210> 788
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника миелин-ассоциированного гликопротеина Homo sapiens

<400> 788

Gly His Trp Gly Ala Trp Met Pro Ser Ser Ile Ser Ala Phe Glu Gly
1 5 10 15

Thr Cys Val Ser Ile
20

<210> 789
<211> 26
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника миелин-олигодендроцит-гликопротеина Homo sapiens

<400> 789

Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val
1 5 10 15

Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile
20 25

<210> 790
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника миелобластина Homo sapiens

<400> 790

Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala
1 5

<210> 791
<211> 10

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миелопероксидазы Homo sapiens

<400> 791

Gly Ser Ala Ser Pro Met Glu Leu Leu Ser
1 5 10

<210> 792
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп миозина-11 Homo sapiens

<400> 792

Ala Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Thr Leu Asp Ser Thr Ala Thr Gln
1 5 10 15

Gln Glu Leu Arg
20

<210> 793
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тяжелого полипептида нейрофиламента (NF-H) (триплетногой H белка нейрофиламента) (200 кДа белка нейрофиламента) Homo sapiens

<400> 793

Ala Lys Ser Pro Glu Lys Ala Lys
1 5

<210> 794
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора|альфа субъединицы AChR Homo sapiens

<400> 794

Glu Val Asn Gln Ile Val Thr Thr Asn Val Arg Leu Lys Gln Gln Trp
1 5 10 15

<210> 795
<211> 10

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп негистонного хромосомального белка HMG-17 Homo sapiens

<400> 795

Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala
1 5 10

<210> 796
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1 Prunus armeniaca

<400> 796

Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu
1 5

<210> 797
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1 (LTP 1) (главного аллергена Pru ar 3) Prunus armeniaca

<400> 797

Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Arg Thr Ala Cys Asn Cys Leu
1 5 10 15

<210> 798
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп неспецифического липид-транспортирующего белка 1 (LTP 1) (главного аллергена Pru d 3) Prunus domestica

<400> 798

Leu Ala Arg Thr Thr Ala Asp Arg Arg Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys
1 5 10 15

Gln Leu

<210> 799

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

<220>
<223> Эпитоп предшественника неспецифического липид-
транспортирующего белка (LTP) (аллергена Mal d 3) Malus x
domestica

<400> 799

Ala Asp Arg Gln Thr Ala Cys Asn Cys Leu Lys Asn Leu Ala Gly
1 5 10 15

<210> 800
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп субъединицы NR2 рецептора NMDA Homo sapiens

<400> 800

Asp Trp Glu Tyr Ser Val Trp Leu Ser Asn
1 5 10

<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 ядерного аутоантигена Sp-100 Homo sapiens

<400> 801

Glu Val Phe Ile Ser Ala Pro Arg
1 5

<210> 802
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка Ole e 1 Olea europaea

<400> 802

Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His
1 5 10

<210> 803
<211> 25
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп белка Ole e 1.0102 Olea europaea

<400> 803

Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln
1 5 10 15

Val Tyr Cys Asp Thr Cys Arg Ala Gly
20 25

<210> 804
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп запасного белка омега-глиадина Triticum aestivum

<400> 804

Gln Gln Pro Gln Gln Ser Phe Pro Gln Gln
1 5 10

<210> 805
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп омега-5 глиадина Triticum aestivum

<400> 805

Gln Gln Phe His Gln Gln Gln
1 5

<210> 806
<211> 35
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника оризина Aspergillus fumigatus

<400> 806

Ala Ser Asn Thr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Asn Ala Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

Ala Ile Asn Lys Ser Asn Ala Arg Ala Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Ser
20 25 30

Val Val Asp
35

<210> 807

<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овальбумина Gallus gallus

<400> 807

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys
1 5

<210> 808
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп овомукоида Gallus gallus

<400> 808

Cys Asn Phe Cys Asn Ala Val Val Glu Ser
1 5 10

<210> 809
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника овомукоида Gallus gallus

<400> 809

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys
1 5 10

<210> 810
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вероятный эпитоп предшественника тиоловой протеазы P34
Glycine max

<400> 810

Ala Ser Trp Asp Trp Arg Lys Lys Gly Val
1 5 10

<210> 811
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вероятный эпитоп предшественника тиоловой протеазы P34;

Gly m 1 Glycine max

<400> 811

Pro Gln Glu Phe Ser Lys Lys Thr Tyr Gln
1 5 10

<210> 812
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аутоантигена p70 Homo sapiens

<400> 812

Glu Ala Leu Thr Lys His Phe Gln Asp
1 5

<210> 813
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка PADI-H Homo sapiens

<400> 813

Lys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Asp Gln Lys Val Gln Ile Ser Tyr
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Lys
20

<210> 814
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Par j Parietaria judaica

<400> 814

Gly Thr Ser Ser Cys Arg Leu Val Pro
1 5

<210> 815
<211> 47
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп парамиозина Blomia tropicalis

<400> 815

Glu Lys Leu Arg Asp Gln Lys Glu Ala Leu Ala Arg Glu Asn Lys Lys
1 5 10 15

Leu Ala Asp Asp Leu Ala Glu Ala Lys Ser Gln Leu Asn Asp Ala His
20 25 30

Arg Arg Ile His Glu Gln Glu Ile Glu Ile Lys Arg Leu Glu Asn
35 40 45

<210> 816
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп парвальбумина бета Gadus morhua callarias

<400> 816

Ala Ala Glu Ala Ala Cys Phe Lys
1 5

<210> 817
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп парвальбумин-подобного белка 1 Salmo salar

<400> 817

Ala Asp Ile Lys Thr Ala Leu Glu Ala Arg Lys Ala Ala Asp Thr
1 5 10 15

<210> 818
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника связанного с патогенезом белка Juniperus ashei

<400> 818

Ala Asp Ile Asn Ala Val Cys Pro Ser Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 819
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп пектатлиазы Nicotiana tabacum

<400> 819

Ala Tyr Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Asp Gln Arg
1 5 10

<210> 820
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп пектатлиазы 2 группы AAA Musa acuminata

<400> 820

Ala Phe Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 821
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Pen a 1 Farfantepenaeus aztecus

<400> 821

Ala Asn Ile Gln Leu Val Glu Lys Asp Lys Ala Leu Ser Asn Ala
1 5 10 15

<210> 822
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пептидазы 1 (главного аллергена Der p 1 фекалий клеща) (аллергена Der p I) Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 822

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Val Asn Lys Ile Arg Glu
20 25 30

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val
35 40

<210> 823
<211> 3
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка перицентриолярного вещества 1 Homo sapiens

<400> 823

Lys Asp Cys
1

<210> 824
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп периплакина Homo sapiens

<400> 824

Ile His Asp Arg Lys Ser Gly Lys Lys Phe Ser Ile Glu Glu Ala Leu
1 5 10 15

Gln Ser Gly Arg
20

<210> 825
<211> 45
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника фосфолипазы A2 Apis mellifera

<400> 825

Leu Ile Asp Thr Lys Cys Tyr Lys Leu Glu His Pro Val Thr Gly Cys
1 5 10 15

Gly Glu Arg Thr Glu Gly Arg Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser
20 25 30

Lys Pro Lys Val Tyr Gln Trp Phe Asp Leu Arg Lys Tyr
35 40 45

<210> 826
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника пилосулина-1 (главного аллергена Myr p 1) (Myr p I) Myrmecia pilosula

<400> 826

Lys Glu Ala Ile Pro Met Ala Val Glu Met Ala Lys Ser Gln
1 5 10

<210> 827
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника ингибитора протеазы C1 плазмы Homo sapiens

<400> 827

Ala Ser Ala Ile Ser Val Ala Arg
1 5

<210> 828
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп гликопротеина IIIa тромбоцитов Homo sapiens

<400> 828

Arg Ala Arg Ala Lys Trp
1 5

<210> 829
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_b белка, содержащего плексиновый домен 1, Homo sapiens

<400> 829

Asn Cys Ser Trp Cys His Val Leu Gln Arg Cys Ser
1 5 10

<210> 830
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 100кДа ядерного белка PM/Scl Homo sapiens

<400> 830

Cys Ile Ala Ala Lys Lys Ile Lys Gln Ser Val Gly Asn Lys Ser
1 5 10 15

<210> 831
<211> 8
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полкальцина Bet v 4 Betula pendula

<400> 831

Phe Gly Arg Ala Asn Arg Gly Leu
1 5

<210> 832
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полкальцина Phl p 7 (кальций-связывающего аллергена Phl p 7 пыльцы) (P7) Phleum pratense

<400> 832

Ala Asp Asp Met Glu Arg Ile Phe Lys Arg Phe Asp Thr Asn Gly Asp
1 5 10 15

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

Ser Thr Ser Ala
35

<210> 833
<211> 25
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена пыльцы Lolium perenne

<400> 833

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

Lys Ala Asp Thr Ser Tyr Ser Ala Lys
20 25

<210> 834
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 1.4 пыльцы Ambrosia artemisiifolia

<400> 834

Ala Phe Asn Lys Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln Arg

1 5 10

<210> 835
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Amb a 2 пыльцы Ambrosia artemisiifolia

<400> 835

Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe
1 5

<210> 836
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Amb a 3 пыльцы Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 836

Cys Asp Ile Lys Asp Pro Ile Arg Leu Glu Pro Gly Gly Pro Asp
1 5 10 15

<210> 837
<211> 31
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Bet v 1 пыльцы Betula pendula

<400> 837

Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu Thr Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser Asp Ala Tyr Asn
20 25 30

<210> 838
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена KBG 60 пыльцы Poa pratensis

<400> 838

Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser

1 5 10 15

Asn Lys Ala Phe
20

<210> 839
<211> 25
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Lol p 2-A пыльцы (Lol p II-A) Lolium perenne

<400> 839

Glu Lys Gly Met Arg Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Ala Asp Phe
1 5 10 15

Lys Val Gly Thr Thr Tyr Lys Pro Glu
20 25

<210> 840
<211> 27
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Lol p 3 пыльцы (Lol p III) Lolium perenne

<400> 840

Lys Gly Gly Met Lys Asn Val Phe Asp Glu Val Ile Pro Thr Ala Phe
1 5 10 15

Thr Val Gly Lys Thr Tyr Thr Pro Glu Tyr Asn
20 25

<210> 841
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Lol p VA пыльцы Lolium perenne

<400> 841

Ala Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp
1 5 10

<210> 842
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника аллергена Phl p 1 пыльцы Phleum pratense

<400> 842

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala Met
1 5 10 15

<210> 843
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl p 11 пыльцы Zea mays

<400> 843

Arg Asp Arg Ala Arg Val Pro Leu
1 5

<210> 844
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Phl pI пыльцы Phleum pratense

<400> 844

Ile Pro Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala
1 5 10

<210> 845
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника полигалактуроназы Cryptomeria japonica

<400> 845

Gly Gln Cys Lys Trp Val Asn Gly Arg Glu Ile Cys Asn Asp Arg Asp
1 5 10 15

Arg Pro Thr Ala
20

<210> 846
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Вероятный эпитоп неспецифического липид-
транспортирующего белка Parietaria judaica

<400> 846

Gln Glu Thr Cys Gly Thr Met Val Arg Ala Leu Met Pro Cys Leu Pro
1 5 10 15

Phe Val Gln Gly Lys Glu Lys Glu Pro Ser Lys Gly Cys Cys
20 25 30

<210> 847
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вероятный эпитоп неспецифического липид-
транспортирующего белка 2 Parietaria judaica

<400> 847

Ala Glu Val Pro Lys Lys Cys Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 848
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вероятный эпитоп предшественника неспецифического липид-
транспортирующего белка 2 Parietaria judaica

<400> 848

Glu Ala Cys Gly Lys Val Val Gln Asp Ile Met Pro Cys Leu His Phe
1 5 10 15

Val Lys Gly Glu Glu Lys Glu Pro Ser Lys Glu Cys Cys Ser
20 25 30

<210> 849
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вероятный эпитоп пектатлиазы P59 Solanum lycopersicum

<400> 849

Ala Phe Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 850
<211> 11

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп профилаггрина Homo sapiens

<400> 850

Gly Gly Gln Gly Ser Arg His Gln Gln Ala Arg
1 5 10

<210> 851
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп профилина Cucumis melo

<400> 851

Ala Phe Arg Leu Glu Glu Ile Ala Ala Ile
1 5 10

<210> 852
<211> 56
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп профилина-1 Glycine max

<400> 852

Trp Ala Gln Ser Thr Asp Phe Pro Gln Phe Lys Pro Glu Glu Ile Thr
1 5 10 15

Ala Ile Met Asn Asp Phe Asn Glu Pro Gly Ser Leu Ala Pro Thr Gly
20 25 30

Leu Tyr Leu Gly Gly Thr Lys Tyr Met Val Ile Gln Gly Glu Pro Gly
35 40 45

Ala Val Ile Arg Gly Lys Lys Gly
50 55

<210> 853
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прогевеина Hevea brasiliensis

<400> 853

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu

1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly Ser Thr Asp Glu Tyr Cys Ser
20 25 30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
35 40

<210> 854
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ядерного антигена пролиферирующих клеток Homo sapiens

<400> 854

Leu Lys Tyr Tyr Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asp Glu Glu Gly Ser
1 5 10 15

<210> 855
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп богатого пролином трансмембранного белка 2 Homo sapiens

<400> 855

His Ser Glu Ala Glu Thr Gly Pro Pro
1 5

<210> 856
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_a субъединицы 3 активатора протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (PA28 гамма; Ki) Homo sapiens

<400> 856

Leu Asp Gly Pro Thr Tyr Lys Arg Arg Leu Asp Glu Cys Glu Glu
1 5 10 15

<210> 857
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эпитоп аутоантигена, подобного белковой тирозин-фосфатазе, Homo sapiens

<400> 857

Gly Ala His Gly Asp Thr Thr Pro Glu Tyr Gln Asp Leu
1 5 10

<210> 858
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп протеин-аргинин деиминазы типа-4 Homo sapiens

<400> 858

Ala Phe Phe Pro Asn Met Val Asn Met Leu Val Leu Gly Lys His Leu
1 5 10 15

Gly Ile Pro Lys
20

<210> 859
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп протеиназы 3 Homo sapiens

<400> 859

Cys Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu
1 5 10 15

<210> 860
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп pru p 1 Prunus persica

<400> 860

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 861
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прунина 1 Prunus dulcis

<400> 861

Glu Glu Ser Gln Gln Ser Ser Gln Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln
1 5 10 15

<210> 862
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника прунина 2 Prunus dulcis

<400> 862

Asp Ser Gln Pro Gln Gln Phe Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
1 5 10 15

<210> 863
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Предполагаемый эпитоп аллергена Cup a 1 Hesperocyparis arizonica

<400> 863

Trp Arg Phe Thr Arg Asp Ala Phe Thr Asn Gly
1 5 10

<210> 864
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Предполагаемый эпитоп родственной HTLV-1 эндогенной последовательности (p25) Homo sapiens

<400> 864

Pro Thr Arg Ala Pro Ser Gly Pro Arg Pro Pro
1 5 10

<210> 865
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Предполагаемый эпитоп белка 1, подобного полипептиду E малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 865

Glu Ile His Ser Lys Thr Lys Ser
1 5

<210> 866
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рецепторной тирозин-протеинкиназы erbB-2 Homo sapiens

<400> 866

Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln
1 5 10 15

Pro Glu

<210> 867
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника N-белка, подобного рецептор-подобной тирозин-протеин фосфатазе Homo sapiens

<400> 867

Lys Glu Arg Leu Ala Ala Leu Gly Pro Glu Gly Ala His
1 5 10

<210> 868
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тяжелой цепи рекомбинатного IgG2 Homo sapiens

<400> 868

Glu Pro Gln Val Val Thr Leu Pro Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 869
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 32 кДа субъединицы репликационного белка A Homo sapiens

<400> 869

Arg Ser Phe Gln Asn Lys Lys Ser Leu Val Ala Phe Lys Ile Met Pro
1 5 10 15

Leu Glu Asp Met
20

<210> 870
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника рибонуклеазного митогиллина Aspergillus fumigatus

<400> 870

Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr
1 5 10

<210> 871
<211> 23
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп рибосомального белка L7 Homo sapiens

<400> 871

Glu Leu Lys Ile Lys Arg Leu Arg Lys Lys Phe Ala Gln Lys Met Leu
1 5 10 15

Arg Lys Ala Arg Arg Lys Leu
20

<210> 872
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп рибосомального белка P2 Homo sapiens

<400> 872

Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
1 5 10

<210> 873
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп связанной с созреванием пектатлиазы Mangifera indica

<400> 873

Ala Tyr Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 874
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_c аутоантигенного РНК-связывающего белка (hnRNP-ассоциированный с гомологом летального аллеля желтой окраски (мыши)) Homo sapiens

<400> 874

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Ser
20

<210> 875
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп рибонуклеопротеина Ro Homo sapiens

<400> 875

Asp Gly Tyr Val Trp Gln Val Thr Asp Met Asn Arg Leu His Arg Phe
1 5 10 15

Leu Cys Phe Gly Ser
20

<210> 876
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка фактора элонгации резины Hevea brasiliensis

<400> 876

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln
1 5 10

<210> 877
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп S-аррестина Homo sapiens

<400> 877

Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val
1 5 10

<210> 878
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп запасного белка семян Juglans regia

<400> 878

Asp Asp Asn Gly Leu Glu Glu Thr Ile Cys Thr Leu Arg Leu Arg
1 5 10 15

<210> 879
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп запасного белка SSP2 семян Arachis hypogaea

<400> 879

Cys Gly Leu Arg Ala Pro Gln Arg Cys Asp Leu Asp Val Glu Ser
1 5 10 15

<210> 880
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп ингибитора сериновой (или цистеиновой)
протеиназы, клады B (овальбумин), члена 3 Gallus gallus

<400> 880

Arg Pro Asn Ala Thr Tyr Ser Leu
1 5

<210> 881
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп сывороточного альбумина Gallus gallus

<400> 881

Gln Ser Arg Ala Thr Leu Gly Ile
1 5

<210> 882
<211> 17
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника сывороточного альбумина Bos taurus

<400> 882

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu
1 5 10 15

Cys

<210> 883
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 883

Pro Pro Pro Gly Ile Arg Gly Pro
1 5

<210> 884
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида B' малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 884

Pro Pro Pro Gly Met Arg Gly Pro
1 5

<210> 885
<211> 24
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 полипептида D1 малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 885

Lys Met Thr Leu Lys Asn Arg Glu Pro Val Gln Leu Glu Thr Leu Ser
1 5 10 15

Ile Arg Gly Asn Arg Ile Arg Tyr
20

<210> 886
<211> 23
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы 1 полипептида D2 малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 886

Gly Lys Lys Lys Ser Lys Pro Val Asn Lys Asp Arg Tyr Ile Ser Lys
1 5 10 15

Met Phe Leu Arg Gly Asp Ser
20

<210> 887
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида F малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 887

Glu Glu Glu Glu Asp Gly Glu Met
1 5

<210> 888
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида G малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 888

Trp Ser Lys Ala His Pro Pro Glu
1 5

<210> 889
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида A малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 889

Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys
1 5

<210> 890
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида B малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 890

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro
1 5

<210> 891
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы B полипептида B/B' малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 891

Met Gly Arg Gly Ala Pro Pro Pro Gly Met Met Gly
1 5 10

<210> 892
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_b полипептида C малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 892

Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro
1 5

<210> 893
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида D3 малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 893

Ala Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Met Gly Arg Gly Asn Ile Phe
1 5 10 15

<210> 894
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп варианта полипептида N малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 894

Val Gly Arg Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ile Met Ala
1 5 10

<210> 895
<211> 23
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп малого ядерного рибонуклеопротеина Sm D1 Homo sapiens

<400> 895

Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg
1 5 10 15

Gly Arg Gly Gly Pro Arg Arg
20

<210> 896
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп малого ядерного рибонуклеопротеина Sm D2 Homo sapiens

<400> 896

Glu Glu Leu Gln Lys Arg Glu Glu
1 5

<210> 897
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белков B и B', ассоциированных с малым ядерным рибонуклеопротеином Homo sapiens

<400> 897

Arg Gly Val Gly Gly Pro Ser Gln

1 5

<210> 898
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка малых частиц резины Hevea brasiliensis

<400> 898

Ala Glu Glu Val Glu Glu Glu Arg Leu Lys
1 5 10

<210> 899
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп смутелина Homo sapiens

<400> 899

Gly Ser Thr Met Met Gln Thr Lys Thr Phe Ser Ser Ser Ser Ser Ser
1 5 10 15

Lys Lys Met Gly
20

<210> 900
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп полипептида B snRNP Homo sapiens

<400> 900

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro Met Gly Pro Met Gly Ile Pro Pro
1 5 10 15

<210> 901
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп изоформы CRA_e неэритроцитарного альфа-спектрина 1 (альфа-фодрина), Homo sapiens

<400> 901

Phe Gln Phe Phe Gln Arg Asp Ala Glu Glu Leu Glu Lys Trp
1 5 10

<210> 902
<211> 43
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп стероид-17-альфа-гидроксилазы/17,20 лиазы Homo sapiens

<400> 902

Glu Val Pro Asp Asp Gly Gln Leu Pro Ser Leu Glu Gly Ile Pro Lys
1 5 10 15

Val Val Phe Leu Ile Asp Ser Phe Lys Val Lys Ile Lys Val Arg Gln
20 25 30

Ala Trp Arg Glu Ala Gln Ala Glu Gly Ser Thr
35 40

<210> 903
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп кишечной сахаразы-изомальтазы Homo sapiens

<400> 903

Asp Phe Thr Tyr Asp Gln Val Ala Phe Asn Gly Leu Pro Gln Phe
1 5 10 15

<210> 904
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника основного белка суги Cryptomeria japonica

<400> 904

Asp Ala Leu Thr Leu Arg Thr Ala Thr Asn Ile Trp
1 5 10

<210> 905
<211> 48
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп супероксиддисмутазы Aspergillus fumigatus

<400> 905

Tyr Thr Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro Tyr Asp Ala Leu Gln Pro Tyr
1 5 10 15

Ile Ser Gln Gln Ile Met Glu Leu His His Lys Lys His His Gln Thr
20 25 30

Tyr Val Asn Gly Leu Asn Ala Ala Leu Glu Ala Gln Lys Lys Ala Ala
35 40 45

<210> 906
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп вариабельной области 20 бета цепи Т-клеточного рецептора Homo sapiens

<400> 906

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
1 5 10

<210> 907
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп вариабельной области 5 бета цепи Т-клеточного рецептора Homo sapiens

<400> 907

Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Arg

<210> 908
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп Tax1-связывающего белка 1 Homo sapiens

<400> 908

Glu Phe Lys Lys Arg Phe Ser Asp Ala Thr Ser Lys Ala His Gln
1 5 10 15

<210> 909
<211> 16
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета цепи Т-клеточного рецептора Homo sapiens

<400> 909

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
1 5 10 15

<210> 910
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп С-области бета цепи Т-клеточного рецептора Homo sapiens

<400> 910

Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
1 5 10 15

<210> 911
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V-области бета цепи YT35 Т-клеточного рецептора Homo sapiens

<400> 911

Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr
1 5 10 15

<210> 912
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника бета-цепи Т-клеточного рецептора (V1-D-J-C) Homo sapiens

<400> 912

Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val Tyr
1 5 10

<210> 913
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V-бета 6.1 TCR Homo sapiens

<400> 913

Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ala Asp Asp Ser Gly
20

<210> 914
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп V-бета 6.3 TCR Homo sapiens

<400> 914

Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Phe
1 5 10

<210> 915
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тиреоглобулина Homo sapiens

<400> 915

Pro Pro Ala Arg Ala Leu Lys Arg Ser Leu Trp Val Glu Val Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ile Gly Ser
20

<210> 916
<211> 19
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тиреоидной пероксидазы Homo sapiens

<400> 916

Gly Leu Pro Arg Leu Glu Thr Pro Ala Asp Leu Ser Thr Ala Ile Ala
1 5 10 15

Ser Arg Ser

<210> 917
<211> 15

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп рецептора тиреотропного гормона Homo sapiens

<400> 917

Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu
1 5 10 15

<210> 918
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп варианта рецептора тиреотропного гормона Homo sapiens

<400> 918

Glu Glu Gln Glu Asp Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 919
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп рецептора тиреотропина Homo sapiens

<400> 919

Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu Thr Leu Gln Ala Phe Asp
1 5 10 15

Ser His Tyr Asp
20

<210> 920
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп трансальдолазы 1 Homo sapiens

<400> 920

Ala Ala Ala Gln Met Pro Ala Tyr Gln Glu Leu Val Glu Glu Ala
1 5 10 15

<210> 921
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена Tri r 2 Trichophyton rubruma

<400> 921

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Leu
20

<210> 922
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка 6A изоформы CRA_b, ген которого содержит тринуклеотидные повторы, Homo sapiens

<400> 922

Ala Phe Leu Ser Val Asp His Leu Gly Gly Gly Gly Glu Ser Met
1 5 10 15

<210> 923
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка 6A изоформы CRA_ c, ген которого содержит тринуклеотидные повторы, Homo sapiens

<400> 923

Trp Gly Ser Ser Ser Val Gly Pro Gln Ala Leu Ser Lys Ser Gly
1 5 10 15

<210> 924
<211> 36
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка 67, содержащего трехчленный мотив, Homo sapiens

<400> 924

Leu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Asp His Ala Asp Lys Leu Ser
1 5 10 15

Leu Tyr Ser Glu Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Thr Pro Ser Leu
20 25 30

Lys Ser Pro Asn
35

<210> 925
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белков Triticum aestivum Triticum aestivum

<400> 925

Leu Pro Gln Gln Gln Ile Pro Gln Gln Pro
1 5 10

<210> 926
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп тропомиозина Penaeus

<400> 926

Phe Leu Ala Glu Glu Ala Asp Arg Lys
1 5

<210> 927
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка TSHR Homo sapiens

<400> 927

Cys His Gln Glu Glu Asp Phe Arg Val Thr Cys Lys Asp Ile Gln Arg
1 5 10 15

Ile Pro Ser Leu
20

<210> 928
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп бета-6 цепи тубулина Homo sapiens

<400> 928

Ala Ala Cys Asp Pro Arg His Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala
1 5 10

<210> 929
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп лиганда фактора некроза опухоли члена суперсемейства 6 Homo sapiens

<400> 929

Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu
1 5 10

<210> 930
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп альфа 2 цепи коллагена 1 типа Paralichthys olivaceus

<400> 930

Met Lys Gly Leu Arg Gly His Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro
1 5 10 15

Ser Gly Pro Ser
20

<210> 931
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника неспецифического липид-транспортирующего белка 1 типа Triticum aestivum

<400> 931

Ala Arg Gly Thr Pro Leu Lys Cys Gly Val
1 5 10

<210> 932
<211> 5
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп 70 кДа U1-малого ядерного рибонуклеопротеина Homo sapiens

<400> 932

Glu Arg Lys Arg Arg
1 5

<210> 933
<211> 26
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп U1-малого ядерного рибонуклеопротеина A Homo sapiens

<400> 933

Ala Gly Ala Ala Arg Asp Ala Leu Gln Gly Phe Lys Ile Thr Gln Asn
1 5 10 15

Asn Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys
20 25

<210> 934
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп U1-малого ядерного рибонуклеопротеина C Homo sapiens

<400> 934

Pro Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro
1 5

<210> 935
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп аллергена, распознаваемого UA3, Anisakis simplex

<400> 935

Met Cys Gln Cys Val Gln Lys Tyr Gly Thr Glu Phe Cys Lys Lys Arg
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 936
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белкового продукта без названия Homo sapiens

<400> 936

Ala Phe Gln Gln Gly Lys Ile Pro Pro
1 5

<210> 937
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп запасного белка семян вицилина Juglans nigra

<400> 937

Ser Phe Glu Asp Gln Gly Arg Arg
1 5

<210> 938
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп вицилин-подобного белка Anacardium occidentale

<400> 938

Ala Ile Met Gly Pro Pro Thr Lys Phe Ser Phe Ser Leu Phe Leu
1 5 10 15

<210> 939
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника вицилин-подобного белка Juglans regia

<400> 939

Asp Gln Arg Ser Gln Glu Glu Arg Glu Arg
1 5 10

<210> 940
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп виментина Homo sapiens

<400> 940

Arg Leu Arg Ser Ser Val Pro Gly Val Arg Leu Leu Gln Asp Ser Val
1 5 10 15

Asp Phe Ser Leu
20

<210> 941
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп фактора фон Виллебранда Homo sapiens

<400> 941

His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu
1 5 10 15

<210> 942
<211> 45
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп предшественника протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда, Homo sapiens

<400> 942

Pro Ser His Phe Gln Gln Ser Cys Leu Gln Ala Leu Glu Pro Gln Ala
1 5 10 15

Val Ser Ser Tyr Leu Ser Pro Gly Ala Pro Leu Lys Gly Arg Pro Pro
20 25 30

Ser Pro Gly Phe Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Arg
35 40 45

<210> 943
<211> 15
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп белка XRCC4 Homo sapiens

<400> 943

Val Ser Lys Asp Asp Ser Ile Ile Ser Ser Leu Asp Val Thr Asp
1 5 10 15

<210> 944
<211> 8
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Эпитоп OVA

<400> 944

Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая:

(i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами; и

(ii) эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса,

для применения в способе, включающем:

(a) введение пациенту композиции в количестве, эффективном для обеспечения вырабатывания $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента; или

(b) обеспечение вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента путем введения указанной композиции; или

(c) введение пациенту указанной композиции согласно протоколу, который, как было показано ранее, обеспечивает вырабатывание антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у одного или нескольких исследуемых пациентов.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что:

(a) способ дополнительно включает:

(i) предоставление или выявление пациента; и/или

(ii) оценку вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента перед и/или после введения композиции; и/или

(iii) введение пациенту пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка; и/или

(iv) введение пациенту одной или нескольких поддерживающих доз композиции, содержащей первое множество синтетических наноносителей и эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса; и/или

(b) антиген представляет собой терапевтический белок, аутоантиген или аллерген или ассоциирован с воспалительным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, отторжением органа или тканей или болезнью "трансплантат против хозяина"; и/или

(c) пациент:

(i) имеет или существует риск развития у него воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергии, отторжения органа или тканей или болезни "трансплантат против хозяина"; и/или

(ii) перенес или ему предстоит перенести трансплантацию; и/или

(iii) имеет или существует риск развития у него нежелательного иммунного ответа на терапевтический белок, который вводят или будут вводить пациенту; и/или

(d) введение:

(i) синтетических наноносителей и/или эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или главным комплексом гистосовместимости II класса путем внутривенного, внутрибрюшинного, трансмукозального, перорального, подкожного, пульмонального, интраназального, внутрикожного или внутримышечного введения, например путем ингаляции или внутривенного, подкожного или трансмукозального введения; и/или

(ii) пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка, когда терапевтический белок представлен в виде одной или более клеток путем парентерального, внутриартериального, интраназального или внутривенного введения, или путем инъекций в лимфатические узлы или переднюю камеру глаза, или путем местного введения в орган или ткань, представляющие интерес; и/или

(e) иммунодепрессанты включают статин, ингибитор mTOR, где ингибитор mTOR является, например, рапамицином, TGF-β сигнальный агент, кортикостероид, ингибитор митохондриальной функции, ингибитор P38, NF-κβ ингибитор, агонист аденозинового рецептора, агонист простагландина E2, ингибитор фосфодиэстеразы 4, ингибитор HDAC или ингибитор протеасомы; и/или

(f) внесенное количество иммунодепрессантов и/или эпитопов в среднем в первом множестве синтетических наноносителей составляет от 0,0001 до 50% (вес./вес.), например от 0,1 до 10%, где внесенное количество иммунодепрессантов и/или эпитопов в среднем в первом множестве синтетических наноносителей необязательно составляет по меньшей мере 2, но не более 25% (вес./вес.).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что синтетические наноносители первого множества включают липидные наночастицы, полимерные наночастицы, металлические наночастицы, эмульсии на основе поверхностно-активных веществ, дендримеры, бакиболлы, нанонити, вирусоподобные частицы или пептидные или белковые частицы, при этом необязательно:

(a) синтетические наноносители первого множества включают липидные наночастицы, например синтетические наноносители первого множества включают липосомы;

(b) синтетические наноносители первого множества включают металлические наночастицы, например металлические наночастицы включают наночастицы золота;

(c) синтетические наноносители первого множества включают полимерные наночастицы, например, такие, где (i) полимерная наночастица содержит полимер, который представляет собой не содержащий

концевую метоксигруппу плюрониевый полимер; и/или (ii) полимерные наночастицы содержат сложный полиэфир, сложный полиэфир, связанный с простым полиэфиром, полиаминокислоту, поликарбонат, полиацеталь, поликеталь, полисахарид, полиэтилоксазолин или полиэтиленимин, например сложный полиэфир включает поли(молочную кислоту), поли(гликолевую кислоту), сополимер молочной и гликолевой кислот или поликапролактон, и/или полимерные наночастицы содержат сложный полиэфир и сложный полиэфир, связанный с простым полиэфиром, например, где простой полиэфир включает полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль.

4. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что:

(a) среднее значение распределения по размеру частиц синтетических наноносителей первого множества, полученное с применением динамического рассеяния света, представляет собой диаметр, составляющий (i) более 100 нм; (ii) более 150 нм; (iii) более 200 нм; (iv) более 250 нм или (v) более 300 нм; и/или

(b) соотношение размеров синтетических наноносителей первого множества составляет более чем 1:1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 или 1:10.

5. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что способ дополнительно включает сбор выработанных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток и необязательно дополнительно включает:

(a) получение лекарственной формы, содержащей собранные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки; и/или

(b) обеспечение доступности собранных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток или лекарственной формы для введения пациенту; и/или

(c) включение пересаживаемого трансплантируемого материала или терапевтического белка вместе с собранными антиген-специфическими $CD8^+$ Т-регуляторными клетками или лекарственной формой.

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% синтетических наноносителей первой популяции имеют минимальный размер или максимальный размер, составляющий 5, 10 или 20% среднего диаметра синтетических наноносителей.

7. Композиция, содержащая выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, полученные согласно способу по любому из предшествующих пунктов, при этом необязательно:

(a) содержащаяся в лекарственной форме; и/или

(b) дополнительно содержащая (i) фармацевтически приемлемый наполнитель и/или (ii) пересаживаемый трансплантируемый материал или терапевтический белок; и/или

(c) предназначенная для применения в терапии или профилактике, например в способе вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента, в лечебной терапии или профилактике аллергии, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, отторжения органа или тканей или болезни "трансплантат против хозяина" или в способе, как определено в любом из пп.1-6.

8. Способ, включающий (i) получение первого множества синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами; и (ii) получение эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, при этом необязательно:

(a) способ дополнительно включает получение лекарственной формы, содержащей первое множество синтетических наноносителей и эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса; и/или

(b) способ дополнительно включает получение композиции, содержащей первое множество синтетических наноносителей и эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, или лекарственной формы, доступной пациенту для введения; и/или

(c) способ дополнительно включает оценку вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток с помощью композиции, содержащей первое множество синтетических наноносителей и эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса; и/или

(d) композиция присутствует в количестве, эффективном для вырабатывания у пациента $CD8^+$ Т-регуляторных клеток; и/или

(e) получаемое первое множество синтетических наноносителей и эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса, определено в любом из пп.1-7.

9. Способ получения композиции или лекарственной формы, включающий стадии:

(i) связывание первого множества синтетических наноносителей с иммунодепрессантами;

(ii) предоставление эпитопов антигена, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченных главным комплексом гистосовместимости II класса,

необязательно включающий стадии, которые определены в способе по п.8.

10. Композиция или лекарственная форма по любому из пп.1-7, которая может быть получена по-

средством способа по п.8 или 9.

11. Лекарственная форма, которая может быть получена посредством способа по п.8 или 9.

12. Композиция по п.10, которая:

(a) содержится в лекарственной форме и/или

(b) предназначена для применения в лечебной терапии или профилактике.

13. Применение композиции, содержащей выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, в лечебной терапии или профилактике, причем указанные выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки могут быть получены способом, включающим стадии:

(a) обеспечение вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента путем введения композиции, которая содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами; и (ii) эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса; и

(b) сбор выработанных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

14. Применение стандартной лекарственной формы, содержащей выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки, в лечебной терапии или профилактике, причем указанные выделенные антиген-специфические $CD8^+$ Т-регуляторные клетки могут быть получены способом, включающим стадии:

(a) обеспечение вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента путем введения композиции, которая содержит (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами; и (ii) эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса; и

(b) сбор выработанных антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток.

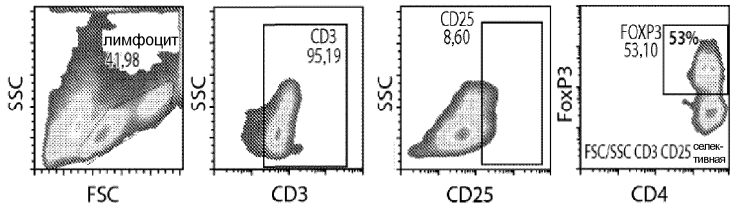
15. Применение композиции, содержащей (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами; и (ii) эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, в терапии или профилактике.

16. Применение по п.15, где композиция определена в любом из пп.1-6.

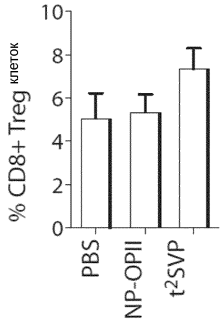
17. Применение стандартной лекарственной формы, содержащей (i) первое множество синтетических наноносителей, связанных с иммунодепрессантами; и (ii) эпитопы антигена, ограниченные главным комплексом гистосовместимости I класса и/или ограниченные главным комплексом гистосовместимости II класса, в терапии или профилактике.

18. Применение композиции по любому из пп.1-7, 10 и 15 для стимуляции толерантного иммунного ответа или вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента.

19. Применение лекарственной формы по п.11 для стимуляции толерантного иммунного ответа или вырабатывания антиген-специфических $CD8^+$ Т-регуляторных клеток у пациента.



Фиг. 1



Фиг. 2