



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07K 14/005 (2022.01); A61P 31/16 (2022.01)

(21)(22) Заявка: 2018131243, 02.02.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.02.2017Дата регистрации:
31.03.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.02.2016 US 62/290,894

(43) Дата публикации заявки: 03.03.2020 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 31.03.2022 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.09.2018(86) Заявка РСТ:
US 2017/016251 (02.02.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/136575 (10.08.2017)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

ЛО, Чунь (US)

(73) Патентообладатель(и):

СиДжи ДИСКАВЕРИ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 5591823 A1, 07.01.1997. RU
2546872 C2, 10.04.2015. Н.В. КАВЕРИН, И.А.
РУДНЕВА и др., Антигенная структура
гемагглютинаина вируса гриппа А, ФГБУ
"НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского"
Минздравсоцразвития РФ, 2012, стр.149-158,
найдено в интернет 02.09.2021 (см. прод.)(54) КОМПОЗИЦИИ ГЕМАГГЛЮТИНИНА ГРИППА С ГЕТЕРОЛОГИЧНЫМИ ЭПИТОПАМИ
И/ИЛИ ИЗМЕНЕННЫМИ САЙТАМИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ПРИ СОЗРЕВАНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии. Описан модифицированный вирус гриппа, а также вирусоподобная частица, где указанный вирус или частица содержат белок НА гриппа, где его сайт расщепления при созревании (MCS) модифицирован так, что его не расщепляют никакие протеазы животных, но он может быть расщеплен протеазой, которая не присутствует в известных природных хозяевах вируса гриппа, где при расщеплении сохраняется глицин на N-конце НА2. Также описана нуклеиновая кислота,

кодирующая эффективную часть белка НА указанного вируса гриппа. Также раскрыты соответствующий экспрессионный вектор и клетка-хозяин. Представлен способ приготовления вируса или вирусоподобной частицы (VLP), содержащих модифицированный белок НА. Описаны иммуногенные композиции, содержащие описанный модифицированный вирус гриппа или экспрессионный вектор. Изобретение расширяет арсенал средств борьбы с гриппом. 10 н. и 7 з.п. ф-лы, 8 ил., 2 табл., 7 пр.

R U 2 7 6 9 4 0 6 C 2

R U 2 7 6 9 4 0 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07K 14/005 (2022.01); A61P 31/16 (2022.01)(21)(22) Application: **2018131243, 02.02.2017**(24) Effective date for property rights:
02.02.2017Registration date:
31.03.2022

Priority:

(30) Convention priority:
03.02.2016 US 62/290,894(43) Application published: **03.03.2020 Bull. № 7**(45) Date of publication: **31.03.2022 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **03.09.2018**(86) PCT application:
US 2017/016251 (02.02.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/136575 (10.08.2017)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

LUO, Chun (US)

(73) Proprietor(s):

CG DISCOVERY, INC. (US)(54) **INFLUENZA HEMAGGLUTININ COMPOSITIONS WITH HETEROLOGOUS EPITOPES AND/OR ALTERED CLEAVAGE SITES DURING MATURATION**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: described is a modified influenza virus, as well as a virus-like particle, wherein said virus or particle comprises an influenza HA protein, where its maturation cleavage site (MCS) is modified so that it is not cleaved by any animal proteases, but it can be cleaved by a protease which is not present in known natural hosts of the influenza virus, where during cleavage glycine is preserved at the N-terminus of HA2. Also described is a nucleic acid coding an effective

portion of the HA protein of said influenza virus. Also disclosed is a corresponding expression vector and a host cell. Disclosed is a method for preparing a virus or virus-like particle (VLP) containing a modified HA protein. Immunogenic compositions containing the described modified influenza virus or expression vector are described.

EFFECT: invention extends the range of agents for controlling influenza.

17 cl, 8 dwg, 2 tbl, 7 ex

Перекрестная ссылка на связанные заявки

[1] По данной заявке испрашивают приоритет предварительной заявки США №62/290,894, поданной 3 февраля 2016 года, которая озаглавлена «Compositions of Influenza Hemagglutinin with Heterologous Epitopes and/or Altered Maturation Cleavage Sites and Methods of Use Thereof», содержание которой включено по ссылке в полном объеме.

Включение списка последовательностей по ссылке

[2] Настоящая заявка подана вместе со списком последовательностей в электронном формате. Список последовательностей предоставлен в виде файла с названием Списки последовательностей.txt, который создан 25 июля 2018 года, размер 174136 Б.

Информация в электронном формате о списке последовательностей включена по ссылке в полном объеме.

Область техники

[3] Это изобретение относится к области иммунологии и вирусологии. Более конкретно, она относится к композициям белков рекомбинантного гемагглютинина гриппа (НА) с измененными и гетерологичными эпитопами и/или измененными сайтами расщепления при созревании. (Применяют следующие сокращения. НА, гемагглютинин; NA, нейраминидаза; NAb, нейтрализующие антитела; bNAb, нейтрализующие антитела широкого спектра; TEV, вирус гравировки табака; ДНК, дезоксирибонуклеиновая кислота; кДНК, комплементарная ДНК; РНК, рибонуклеиновая кислота; т.о., тысяча оснований; кДа, килодальтон; клетки СНО, клетки яичника китайского хомяка; клетки НЕК 293, клетки 293 эмбриональной почки человека; VLP, вирусоподобная частица; BEVS, система бакуловирусного экспрессирующего вектора; AcNPV, вирус ядерного полиэдроа *Autographa californica*; BmNPV, вирус ядерного полиэдроа *Bombyx mori*; TIPS, беститровое консервирование и наращивание в инфицированных клетках; ВПС, инфицированные бакуловирусом клетки насекомого; ПЦР, полимеразная цепная реакция; FBS, эмбриональная телячья сыворотка; PDB, Protein Data Bank, который находится во всемирной паутине по адресу (rcsb.org/pdb/home/home.do); MOI, множественность заражения; MCS, сайт расщепления при созревании; HPAI, высоко патогенный птичий грипп; HI, ингибирование НА; WT, дикий тип; TIV, трехвалентные инактивированные противогриппозные вакцины; PBS, фосфатно-солевой буфер.

Уровень техники

[4] Грипп, обычно известный как «инфлюэнция», представляет собой инфекционное заболевание дыхательных путей, обусловленное инфекцией человеческих или зоонозных вирусов гриппа. Вспышки гриппа возникают ежегодно во время холодных месяцев каждого года, обычно известного как «сезон гриппа». Эти ежегодные эпидемии вызывают 3-5 миллионов случаев тяжелого заболевания и вплоть до 500000 смертей по всему миру, несмотря на то, что большинство симптомов инфекции гриппа являются мягкими (World Health Organization: Influenza (Seasonal) во всемирной паутине по адресу who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/). Каждое столетие возникает несколько пандемий гриппа, когда вирусы гриппа инфицируют большую долю человеческой популяции и влекут значимую распространенность болезни и смертность по всему миру. В 1918 году пандемия испанского гриппа унесла от 3 до 5 процентов мировой популяции, что было наиболее смертоносной пандемией, зафиксированной в истории.

Существующие стратегии создания антител с реактивностью к стеблевому домену [5] Создание нейтрализующих антител широкого спектра (bNAb) против всех вирусов гриппа было конечной целью разработки вакцины против гриппа. Большинство выделенных bNAb распознают консервативные эпитопы в стеблевом домене НА. Однако антитела, вызываемые с помощью естественной инфекции вирусом гриппа или

существующих вакцин против гриппа, главным образом распознают области детерминанты, которые окружают сайт связывания рецептора в домене глобулярной головки НА из-за иммунодоминирования этих областей детерминанты. В целом, эти антитела обладают штаммовой специфичностью в результате высокой вариабельности этих областей детерминанты среди штаммов вируса гриппа. Таким образом, существующие вакцины против гриппа не индуцируют универсальный иммунитет против вирусов гриппа.

[6] Гемагглютинин (НА) представляет собой интегральный мембранный гликопротеин. Он является наиболее обильным белком в липидной двухслойной оболочке вируса гриппа. По оценкам, на поверхности вириона находится 500 молекул НА. НА является единственным белком, необходимым для адсорбции и проникновения вируса в клетку-хозяина. Он связывается с рецепторами клетки-хозяина и делает возможным слияние между липидной оболочкой вириона и мембраной клетки-хозяина. Через его способность связывать рецепторы клеток-хозяев, НА определяет спектр хозяев определенного штамма гриппа.

[7] НА синтезируется в виде одноцепочечного предшественника, называемого НА0, в эндоплазматическом ретикулуме (Stevens, J., et al., Science (2006) 312:404-410). Предшественник НА0 имеет сигнальный пептид на его N-конце и мембранную якорную последовательность на его С-конце. Удаление N-концевого сигнального пептида происходит во время процесса, в котором НА транспортируется сквозь мембрану клетки-хозяина и заякоривается в ней. НА собирается в тримеры из идентичных субъединиц в эндоплазматическом ретикулуме и затем происходит его экспорт на клеточную поверхность через сеть Гольджи. В НА0 происходит расщепление на С-конце в сайте расщепления при созревании (MCS) с помощью специфичной трипсиноподобной протеазы хозяина и превращение в зрелую форму, состоящую из двух связанных дисульфидной связью полипептидов, НА1 и НА2. НА1 представляет собой более крупную N-концевую часть и НА2 представляет собой более С-концевую часть от НА0. НА2 имеет трансмембранную область с коротким С-концевым внутриклеточным хвостом и заякоривает НА в мембране. Каждый зрелый НА имеет общую молекулярную массу приблизительно 70 кДа, где НА1 составляет приблизительно 45 кДа и НА2 составляет приблизительно 25 кДа. Установлены атомные структуры внеклеточной части НА из многих штаммов гриппа. Структурная модель зрелого НА показана на фиг. 1. Все НА, будь то НА0 или зрелая форма, имеют одинаковую общую тримерную структуру с глобулярной головкой на стебле. Каждый мономер НА заякорен на мембране с помощью одной С-концевой трансмембранной области с коротким гидрофильным цитоплазматическим хвостом.

[8] Домен глобулярной головки состоит полностью из НА1 и содержит иммунодоминантные эпитопы. Стеблевой домен главным образом состоит из НА2 и содержит консервативные области, которые иммуногенно субдоминантны. Домен глобулярной головки содержит структуру β -листа из 8 тяжей в его сердцевине с поверхностными петлями и спиралями. Мембранный проксимальный стеблевой домен состоит из левозакрученной сверхспирали тройной суперспиральной структуры из остатков как из НА1, так и из НА2. Каждый мономер НА имеет несколько участков гликозилирования с суммарной молекулярной массой углеводов приблизительно 13 кДа или 19% от общей молекулярной массы НА. Основное гликозилирование имеет место в стеблевом домене около мембранной поверхности. НА также подвержен модификациям посредством пальмитоилирования остатков цистеина на цитоплазматическом хвосте (Veit, M., et al., J. Virol (1991) 65:2491-2500).

[9] Чтобы обойти иммунодоминирование домена глобулярной головки, разрабатывали иммуногены на основании стеблевого домена НА без домена глобулярной головки (безголовые НА). Эти попытки были главным образом безуспешными из-за сложности получения таких молекул с надлежащей третичной структурой (Krammer, F. and Palese, P. *Curr Opin Virol* (2013) 3:521-530; Eckert, D. M., and Kay, M. S., *PNAS* (2010) 107:13563-13564). Сам НА2 экспрессировали в *E. coli* в растворимой форме, которая укладывается в наиболее стабильную после слияния конформацию, вызываемую низким pH (Chen, J., et al., *PNAS* (1995) 92:12205-12209). Посредством встраивания разработанных мутаций для дестабилизации конформации НА2 при низком pH, другую конструкцию НА2 (НА6) на основании Н3 НА экспрессировали в *E. coli* и повторно укладывали в желаемую конформацию перед слиянием при нейтральном pH (Bommakanti, G., et al., *PNAS* (2010) 107:13701-13706). НА6 высоко иммуногенен у мышей и защищает мышей от инфекции гомологичными вирусами гриппа А. Однако, сыворотки иммунизированных НА6 мышей не могут нейтрализовать вирус *in vitro*, что может быть обусловлено ограничением анализа, который только обнаруживает нейтрализующую вирус активность антител, распознающих домен глобулярной головки. Описана другая «безголовая» конструкция стеблевого домена НА с НА2 и областью НА1 в стеблевом домене (Steel, J., et al., *mBio* (2010) 1:e00018-10). Этот иммуноген защищал мышей от заражения гомологичным гриппом и индуцировал антисыворотки с перекрестной реактивностью к гетерологичным НА внутри той же группы. Как и в случае НА6, антисыворотки не демонстрируют нейтрализующую активность *in vitro*. Все эти конструкции основаны на минимизации белка посредством элиминации иммунодоминантных областей.

[10] В последнее время через рациональную разработку, основанную на структуре, и реитеративный bNAbs отбор в библиотеках конструкций создавали стабильные тримерные Н1 НА иммуногены только из стебля (безголовые мини-НА) (Impagliazzo, A., et al., *Science* (2015) 349:1301-1306; Yassing, H., M., et al., *Nat Med* (2015) 21:1065-1070; патентная заявка WO 2014/191435 A1). Эти мини-НА иммуногены только из стебля индуцировали ожидаемые антитела к стеблевому домену НА. Мыши и хорьки, иммунизированные этими мини-НА иммуногенами, были защищены от летального инфицирования высоко патогенным вирусом Н5. Кроме того, мини-НА иммуноген индуцировали нейтрализующие Н5 антитела у яванских макаков. Эти мини-НА иммуногены отбирали по их связыванию со специфичными bNAbs. Длинный реитеративный процесс bNAbs отбора требует повторения для bNAbs различных типов. Несмотря на то, что конформации эпитопов bNAbs сохранены в этих мини-НА иммуногенах, общие структуры отличались от стеблевого домена нативного НА. Из-за этих структурных изменений маловероятно эти безголовые мини-НА иммуногены могут быть собраны в вирусы гриппа или подобные вирусу гриппа частицы (VLP). Кроме того, безголовые мини-НА иммуногены не имеют сайт связывания рецептора для связывания клетки-хозяина.

[11] Разработаны химерные НА для того, чтобы направлять иммунный ответ хозяина на стеблевой домен. Большинство нейтрализующих антител, индуцированных пандемической инфекцией Н1N1, обладали широкой перекрестной реактивностью против эпитопов в стеблевом домене НА и домене глобулярной головки многих штаммов гриппа (Wrammert, J., et al., *J. Exp Med* (2011) 208:181-193). Иммунизация с использованием НА, полученного из штаммов гриппа Н5N1 (группа 1 НА), который не циркулирует у человека, по существу увеличивает специфический ответ на стебель НА циркулирующих сезонных штаммов группы 1 (Ellebedy, A. H., et al., *PNAS* (2014) 111:13133-13138;

Nachbagauer, R., et al., J Virol (2014) 88:13260-13268; Whittle, J. R. R., et al., J. Virol (2014) 88:4047-4057). После каждого появления пандемических штаммов вируса гриппа в 1957, 1968 и 2009 годах, существующие сезонные штаммы вируса были заменены в популяции человека на новые пандемические штаммы.

5 [12] Гипотетически воздействие новых пандемических штаммов вируса гриппа с отличающимися доменами глобулярной головки ведет к аффинно зрелому вторичному иммунному ответу на консервативные эпитопы в стеблевых доменах (Palese, P. and Wang, T. T., mBio (2011) 2:e00150-11). В поддержку этой гипотезы сконструированный рекомбинантный химерный HA из домена глобулярной головки H6, H9 или H5 и
10 стеблевого домена H1 вызывал высокий титр нейтрализующих антител со специфичностью к стеблю (Pica, N., et al., PNAS (2012) 109:2573-2578; Krammer, F., et al., J. Virol (2013) 87:6542-6550). В этих случаях домен глобулярной головки H1 HA заменяли на домен глобулярной головки из H6, H9 или H5 из той же группы 1 HA, в отношении которой большинство человеческой популяции является наивным. Эти замены
15 выполняли посредством замены последовательности H1 HA между цистеином 52 и цистеином 277 в HA1 на соответствующую последовательность из H6, H9 или H5. Цистеин 52 и цистеин 277 образуют дисульфидную связь в шарнирной области между доменом глобулярной головки и стеблевым доменом. Схожие химерные HA получали с использованием стеблевого домена H3, чтобы разрабатывать вакцины для штаммов
20 гриппа группы 2 (Krammer, F., et al., J. Virol (2014) 88:2340-2343; Margine, I., et al., J. Virol (2013) 87:10435-10446). Иммунизация животных этими химерными HA индуцировала специфичные антитела к стеблю с широкой нейтрализующей активностью против каждой группы вирусов. Человеческая популяция имеет конституциональный иммунитет к циркулирующим штаммам вирусов H1 (группа 1), H3 (группа 2) и гриппа В. Вакцинация
25 химерным HA повышала уровни антител против стеблевых доменов, которые являются общими для HA из циркулирующих штаммов и химерного HA. Только первичный ответ индуцировали против нового домена глобулярной головки на химерном HA, в отношении которого человек является наивным. Последующая стимуляция вторым химерным HA, который имеет тот же стеблевой домен, но другой домен головки,
30 дополнительно увеличивала уровни антител со специфичностью к стеблю. Результаты подсказывают, что изменение экспонирования хозяина для иммунодоминантных эпитопов в домене глобулярной головки может увеличивать защитные иммунные ответы широкого спектра против иммуносубдоминантных эпитопов в стеблевом домене.

[13] Петлю из шести аминокислот в области детерминанты В гемагглютинаина A/
35 WSN/33(H1N1) можно заменять на гомологичные остатки области детерминанты В из HA из A/Japan/57(H2N2) и A/Hong Kong/8/68(H3N2) (Li, S., et al., J. Virol (1992) 66: 399-404). Эти замены не препятствуют функции HA по связыванию рецептора. Рекомбинантные вирусы гриппа с этими химерными HA реплицировали в клеточной культуре MDCK (эпителиальные клетки почки собаки Madin-Darby). Вирусы с химерными
40 HA из A/WSN/33(H1N1) и A/Hong Kong/8/68(H3N2) индуцировали антитела против A/WSN/33(H1N1) и A/Hong Kong/8/68(H3N2). Эти результаты подсказывают, что иммунодоминантные области детерминанты HA можно заменять соответствующими гомологичными иммунодоминантными областями детерминанты других HA из различных штаммов. Эти замены меняют антигенную специфичность получаемых
45 химерных HA.

[14] Следовательно, в приведенных выше абзацах иммунодоминантные эпитопы в одном штамме гриппа заменяли на гомологичные иммунодоминантные эпитопы другого штамма.

[15] Другая стратегия состоит в том, чтобы ослаблять иммунодоминантные эпитопы и перефокусировать иммунный ответ хозяина в направлении стеблевого домена.

Иммунодоминантные области детерминанты в домене глобулярной головки можно экранировать посредством введения дополнительных участков гликозилирования для гипергликозилирования (Eggink, D., et al., J. Virol (2014) 88:699-704, патентная заявка US 2014/0004149 A1). Гипергликозилирование в домене глобулярной головки не меняет аффинность связывания антител с реактивностью к стеблю. Иммунизация мышей гипергликозилированным НА индуцировала высокие титры антител с реактивностью к стеблю и защиту от распространенности болезни и смертности при заражении различными сезонными вирусами. В патентной заявке US 2013/0315929 A1 раскрыт другой способ ослабления иммунодоминантных эпитопов в домене глобулярной головки посредством замены некоторых остатков этих эпитопов на другие аминокислоты с меньшей вероятностью оказаться частью эпитопа. Результаты показывали, что экранирование иммунодоминантных эпитопов в домене глобулярной головки может увеличивать защитный иммунный ответ широкого спектра против иммуносубдоминантных эпитопов в стеблевом домене.

НА в качестве носителя для представления чужеродных эпитопов

[16] НА гриппа использовали в качестве носителя для эпитопов петли V3 оболочечного белка HIV 1. Инсерцией пептидов иммунодоминантных эпитопов от 12 до 22 остатков в длину из оболочечного белка gp120 из HIV 1 в иммунодоминантную область детерминанты НА, область А или область В, получали химерные НА с индивидуальным эпитопом HIV 1 в домене глобулярной головки. Остатки области А и области В не удаляли. Иммунодоминантные эпитопы HIV-1 вставляли в эти области. Химерные НА индуцировали иммунный ответ на эпитоп петли V3 HIV 1 у животных (Kalyan, N. K., et al., Vaccine (1994) 12:753-760; патент США U.S. 5591823 A; Li, S., et al., J. Virol (1993) 67:6659-6666). Иммуногенность вставленных эпитопов выглядела усиленной с помощью НА, поскольку очень низкой дозы химерного белка НА было достаточно для того, чтобы индуцировать антитела со специфичностью ко вставленному эпитопу. Эти результаты показывают, что иммунодоминантные чужеродные эпитопы из белков, отличных от НА, можно вставлять в иммунодоминантные области детерминанты НА. Эти химерные молекулы НА со вставленными чужеродными иммунодоминантными эпитопами могут индуцировать иммунный ответ на вставленные чужеродные иммунодоминантные эпитопы.

Описание изобретения

[17] Это изобретение направлено на модифицированные формы белка гемагглютинина гриппа, на вакцины, вирусоподобные частицы и вирусы, которые содержат их, а также рекомбинантные способы и материалы для их получения. В целом, эти модификации включают замену иммунодоминантных областей домена глобулярной головки белка НА на альтернативные эпитопы для создания антител и/или модификации сайта расщепления при созревании (MCS) в стеблевом домене белка НА. Расщепление НА0 между MCS и слитым пептидом для того, чтобы создавать свободный N-конец в НА2, необходимо для попадания в клетку. Изменяя MCS с тем, чтобы предотвращать его расщепление протеазами животного, вирус, где MCS уже расщеплен, делает возможной инфекцию клеток-хозяев, где вирус может размножаться, но его потомством является неинфекционным. Таким образом, присутствие любых эпитопов, в том числе тех, которые занимают иммунодоминантные участки, усиливают без дальнейшей инфекции хозяина потомством вируса.

[18] В одном из аспектов изобретение направлено на вакцину против гриппа, которая

содержит модифицированный НА, или вирус или вирусоподобную частицу, которые содержат его, где иммунодоминантная область белка НА содержит консервативный альтернативный эпитоп того же штамма гриппа или другого штамма гриппа, вставленный в эту область. Это обеспечивает более успешную иммуногенную форму

5 вставленного альтернативного эпитопа, который является иммуносубдоминантным в его нативном положении. Альтернативные эпитопы представляют собой те, которые не получают из домена глобулярной головки других НА. Обычно они происходят из стеблевых доменов НА или из белков не НА гриппа, таких как М2.

[19] В другом аспекте изобретение направлено на модифицированный вирус гриппа

10 (который также можно использовать в качестве вакцины), который модифицировали, чтобы он содержал MCS, который не расщепляют протеазы животного. Как указано выше, это делает возможным амплификацию вируса без порождения его инфекционных форм. Такой вирус дополнительно можно модифицировать посредством замены одной или более иммунодоминантных областей на альтернативный или гетерологичный

15 эпитоп, который может представлять собой эпитоп гриппа или чужеродный эпитоп, в том числе, например, эпитопы, характерные для других вирусов, бактерий или опухолеассоциированных антигенов.

[20] В других аспектах изобретение направлено на рекомбинантные материалы и способы получения белков, вирусов или вирусоподобных частиц с модифицированным

20 белком НА и способы создания антител с использованием белков, вирусоподобных частиц или модифицированных вирусов.

Краткое описание фигур

[21] На фиг. 1 проиллюстрирована рентгеновская кристаллическая структура

внеклеточной части зрелого НА из A/California/07/2009, исходный штамм H1N1 вируса

25 гриппа А свиньи (PDB:3LZG). Эту структуру используют для того, чтобы направлять разработку конструкций в этом изобретении. Пептидную последовательность этого НА используют для создания родительской конструкции H1 НА дикого типа (WT). На фиг. 1А представлен тример НА, где один мономер НА изображен в виде ленты и другие два в виде остова. Указаны ориентация относительно мембраны, положение домена

30 глобулярной головки и стеблевого домена. НА1 показан в виде светло-серой ленты и НА2 показан в виде темно-серой ленты. На фиг. 1В представлен один мономер НА с положениями НА1 и НА2, а также N- и C-концы от НА1 и НА2. Слитый пептид обведен.

[22] На фиг. 2 проиллюстрированы приблизительные положения иммунодоминантных областей детерминанты H3 НА, картированные на H1 мономер НА из A/California/07/

35 2009. На фиг. 2А представлено ленточное изображение, как на фиг. 1. Иммунодоминантные области детерминанты А, В, С, D и Е из H3 НА показаны темными оттенками. На фиг. 2В представлен вид сверху на фиг. 2А над доменом глобулярной головки дистально от мембраны.

[23] На фиг. 3 проиллюстрированы приблизительные положения иммунодоминантных областей детерминанты из H1 НА, картированные на H1 мономер НА из A/California/

40 07/2009. На фиг. 3А представлено ленточное изображение, как на фиг. 1. Иммунодоминантные области детерминанты Ca1, Ca2, Cb, Sa и Sb из H1 НА представлены темными оттенками. На фиг. 3В представлен вид сверху на фиг. 3А над доменом глобулярной головки дистально от мембраны. Многие из этих

45 иммунодоминантных областей детерминант окружают сайт связывания рецептора клетки-хозяина, как показано стрелкой.

[24] На фиг. 4 проиллюстрирована принципиальная схема конструкций H1 НА. На фиг. 4А приведено схематическое представление признаков нуклеиновых кислот в

конструкциях. Помечены положения участков рестрикции для субклонирования. На фиг. 4В приведено схематическое представление признаков белков в конструкциях в пропорциях относительно нуклеиновой кислоты, представленной на фиг. 4А. GP67ss представляет сигнал секреции GP67 (сигнальный пептид) на N-конце. HA1 представляет 5 HA HA1. MCS представляет сайт расщепления HA при созревании, который является частью HA1. HA2 представляет HA HA2. TEV представляет сайт расщепления TEV. Фолдон представляет последовательность фолдона. His представляет метку из 10 гистидинов (метка 10х гистидинов) на С-конце.

[25] На фиг. 5 проиллюстрированы положения, где гетерологичные эпитопы 10 размещают в домене глобулярной головки HA и где имеют место измененные сайты расщепления при созревании. Пептидную последовательность родительской конструкции (WT) выравнивают с последовательностями HA из H3 (A/Aichi/2/1968 H3N2) и H1 (A/Puerto Rico/8/1934 H1N1). Аминокислотные положения каждой последовательности помечены справа на основании нумерации HA0, где первый остаток после удаления 15 сигнальной последовательности представляет положение 1. Сайт расщепления при созревании (MCS) обозначен стрелкой и вертикальной линией. Иммунодоминантные области детерминант A, B, C, D и E из H3 HA отмечены над последовательностью H3. Иммунодоминантные области детерминант Ca1, Ca2, Cb, Sa и Sb из H1 HA помечены под последовательностью H1. Подчеркнутые последовательности в WT заменяют на 20 гетерологичные эпитопы, указанные под последовательностями. Измененные сайты расщепления при созревании показаны под сайтом расщепления при созревании (MCS). Нативные иммуносубдоминантные области детерминант для нейтрализующих антител широкого спектра (bNAbs), FI6, IC9 и CR8020, помечены линиями над последовательностями, соответственно.

[26] На фиг. 6 проиллюстрированы модели мономера HA с композитным эпитопом 25 CR8020, расположенным в иммунодоминантных областях детерминант домена глобулярной головки. Мономер HA приведен в виде ленточного изображения, как на фиг. 1. Иммунодоминантные области детерминант, которые заменены композитным эпитопом CR8020, показаны темным оттенком. Исходные нативные эпитопы CR8020 30 в стеблевом домене также показаны темным оттенком. На фиг. 6А представлена модель CR8020Sa4. На фиг. 6В представлена модель CR8020Ca.

[27] На фиг. 7 представлены данные об экспрессии конструкций HA, описанных в этом изобретении. Среду клеточной культуры от клеток SF9, инфицированных 35 рекомбинантным бакуловирусом указанной конструкции, собирали и захватывали с помощью смолы Ni-NTA (осаждение Ni). Смолу Ni-NTA промывали в 1х PBS для того, чтобы удалять не связанные белки. Белки, связанные со смолой Ni-NTA, анализировали посредством SDS-PAGE с окрашиванием Coomassie® (фиг. 7А, В, С и D) или вестерн-блоттинга против His (фиг. 7Е). Стрелка указывает полноразмерный HA0.

[28] На фиг. 8 представлены очищенные конструкции HA, используемые в этом 40 изобретении. Среду клеточной культуры от клеток SF9, инфицированных рекомбинантным бакуловирусом указанной конструкции, собирали и захватывали с помощью смолы Ni-NTA (осаждение Ni). Смолу Ni-NTA промывали в 1х PBS. Связанные белки элюировали имидазолом и анализировали посредством SDS-PAGE с окрашиванием Coomassie®. Стрелка указывает полноразмерный HA0.

45 Способы осуществления изобретения

[29] Поскольку это изобретение направлено на модификации белка HA, может быть полезно дополнительное описание этого белка и его функции в дополнение к тому, что приведено выше.

[30] Протеазное расщепление HA0 является предпосылкой к инфекционности вирусов гриппа А. Распределение этих протеаз у хозяина является одной из детерминант тканевого тропизма и, по существу, патогенности. В дыхательных путях и легких идентифицировано несколько трипсиноподобных протеаз, которые расщепляют большинство HA с использованием сайтов расщепления при созревании, содержащих одну основную аминокислоту (Kido, H., et al., J. Biol Chem (1992) 267:13573-13579; Peitsch, C., et al., J. Virol (2014) 88:282-291; Zhirnov, O., P., et al., J. Virol (2002) 76: 8682-8689). Эти протеазы представляют собой сериновые протеазы. Одной из них является трипсиноподобная протеаза Clara, впервые выделенная из бронхиоларных эпителиальных клеток Clara крысы. В тканях ограниченное распределение этих протеаз, которые расщепляют HA0, ограничивают инфекцию вирусом гриппа дыхательными путями и легкими млекопитающих.

[31] Протеазы, отвечающие за созревание HA, не достаточно хорошо охарактеризованы. Подобно трипсину, эти протеазы расщепляют пептидную связь на С-конце от основного остатка такого как аргинин (R) или лизин (K). Сайт расщепления при созревании (MCS) расположен на С-конце HA1 и расщепление на С-конце MCS необходимо для инфекционности.

[32] Последовательность нескольких основных аминокислот в сайтах расщепления при созревании в субтипах H5 и H7 ведет к чувствительности к расщеплению более широким спектром клеточных протеаз, таких как протеазы типа фурина и субтилизина, что коррелирует с более широким тканевым тропизмом и более высокой патогенностью этих вирусов у млекопитающих (Stieneke Gröber, A., et al., EMBO J (1992) 11:2407-2414; Maines, T. R., et al., J. Virol (2005) 79:11788-11800). Многие высоко патогенные субтипы птичьего гриппа (HPAI) являются H5 и H7. Во время вспышек HPAI у человека, приводимые уровни летальности выше таковых для пандемических и сезонных вирусов гриппа (Morens, D. M., et al., Nature (2012) 486:335-340). Эти последовательности нескольких основных аминокислот в MCS также ведут к репликации вируса во многих органах птиц различных видов, что ведет к высокой смертности у этих видов птиц.

[33] Расщепление HA сезонных вирусов гриппа и непатогенных вирусов птичьего гриппа происходит внеклеточно с помощью конкретных протеазы в дыхательных путях и легких, что ограничивает их тканевой тропизм. С другой стороны, расщепление HA высоко патогенных вирусов происходит внутриклеточно с помощью повсеместно встречающихся протеаз. Эти высоко патогенные вирусы проходят множество циклов репликации в различных тканях, вызывая системные инфекции (Steinhauer, D. A., Вирус. Virol (1999) 258:1-20; Taubenberger, J. K., PNAS (1998) 95:9713-9715). Пандемический штамм вируса гриппа человека 1918 года также использует широкий диапазон клеточных протеаз и использует свою нейраминидазу (NA) для привлечения плазминогена для расщепления HA (Goto, H. and Kawaoka, Y. PNAS (1998) 95:10224-10228; Chaipan, C., et al., J. Virol (2009) 83:3200-3211).

[34] При расщеплении HA0 происходит образование HA2 с новым свободным N-концом, который важен для слияния вириона с клетками-хозяевами. расщепленная форма представляет собой зрелую форму HA с полной функцией связывания рецепторов и слияния с мембраной. HA0 обладает способностью связывать рецепторы, но не опосредовать слияние с мембраной. И предшественник и зрелая форма HA существуют на поверхности вирионов. Вирусы только с HA0 не обладают активностью слияния и не вызывают инфекцию.

[35] 12 N-концевых остатков HA2 называют «слитым пептидом» (Skehel, et al., Biochem Soc Trans (2001) 29:623-626). Слитый пептид имеет гидрофобную последовательность.

В HA0 MCS и слитый пептид формируют поверхностную петлю. После расщепления, вновь созданный N-концевой слитый пептид входит в область контакта в тримере HA. После связывания с рецепторами клетки-хозяина, происходит эндоцитоз прикрепленных вирионов гриппа клетками-хозяевами в эндосомы. Потенциал слияния зрелого HA активизируется при эндосомальном pH, между pH 5 и 6, в зависимости от конкретного штамма вируса гриппа. Экстенсивные изменения структуры HA при низком pH ведут к выдавливанию слитого пептида в направлении клеточной мембраны. Проникновение слитого пептида в эндосомальную мембрану хозяина ведет к слиянию окружающей эндосомальной мембраны хозяина с вирусной мембраной, содержащей C-концевую область мембранного якоря HA. Слияние высвобождает сегменты вирусной РНК в цитоплазму клетки-хозяина для проникновения в ядро клетки-хозяина, где происходит репликация вируса.

[36] HA определяет спектр хозяев для штамма вируса гриппа. HA связывается с терминальной сиаловой кислотой гликопротеинов и гликолипидов поверхности клетки-хозяина. HA из штаммов гриппа человека связываются почти исключительно с сиалилолигосахаридами, оканчивающимися SA α 2,6Gal, тогда как HA из штаммов гриппа птиц и лошадей связывают SA α 2,3Gal. Человек имеет главным образом сиалилолигосахариды SA α 2,6Gal, а виды птиц имеют главным образом сиалилолигосахариды SA α 2,3Gal. Как схематически показано на фиг. 3, сайты связывания рецептора хозяина на HA расположены в домене глобулярной головки, который состоит исключительно из HA1. Рецепторная специфичность вируса гриппа HA хорошо описана. Картированы аминокислотные остатки, отвечающие за распознавание SA α 2,6Gal или SA α 2,3Gal. Показано, что замена одного аминокислотного остатка в рецептор-связывающем кармане меняет рецепторную специфичность связывания (Rogers, G. N., et al., Nature (1983) 304:76-78). Различные изоляты пандемического вируса гриппа 1918 года имеют различную рецепторную специфичность связывания в результате замены одной аминокислоты в сайте связывания рецептора в HA (Glaser, L., et al., J. Virol (2005) 79:11533-11536). Штамм A/South Carolina/1/18 HA предпочтительно связывает клеточный рецептор SA α 2,6Gal человека, тогда как штамм A/New York/1/18 HA связывает и клеточный рецептор SA α 2,6Gal человека и клеточный рецептор SA α 2,3Gal птиц, что раскрывает динамическую природу адаптации вирусов гриппа к хозяину.

[37] Даже несмотря на то, что одна мутация в сайте связывания рецептора в HA меняет рецепторную специфичность связывания с птиц на человеке, эффективная передача штамма вируса гриппа птиц H5 человеку требует несколько других изменений в HA вне сайта связывания рецептора и изменений в других белках гриппа (Imai, M., et al., Nature (2012) 486:420-428; Herfst, S., et al., Science (2012) 336:1534-1541; Chen, L. M., et al., Virol (2012) 422:105-113; Russell, C. A., et al., Science (2012) 336:1541-1547). Вместе с другими изменениями, всего четырех замен аминокислот в H5 HA достаточно для того, чтобы сделать возможной передачу мутантного вируса птиц H5 среди хорьков через респираторные капельки. В дополнение к пониманию передачи вируса гриппа между видами, в этих исследованиях созданы лабораторные процедуры для изучения передачи вируса гриппа, относящегося не к млекопитающим, у млекопитающих, которые можно использовать для того, чтобы оценивать кандидатов на универсальные противогриппозные вакцины.

Описание антител против гриппа и областей детерминант в HA

[38] Являясь наиболее обильным белком вируса гриппа в липидной двухслойной оболочке, HA представляет собой основной антиген вируса гриппа и несет первичные

эпитопы для нейтрализующих антител. Большинство антител человека против гриппа направлены против HA и NA. Шестьдесят процентов (60%) антител с реактивностью к гриппу, индуцированных посредством вакцинации, реагируют с HA (Wrammert, J., et al., *Nature* (2008) 453:667-671). Большинство реагирующих с HA антител распознают области детерминант, которые окружают сайт связывания рецептора в домене глобулярной головки. Некоторые из этих антител представляют собой нейтрализующие вирус антитела. Эти нейтрализующие антитела (NAb) в целом препятствуют связыванию HA с клетками-хозяевами и демонстрируют активность ингибирования HA (HI). В целом они являются штамм-специфическими из-за высокой вариабельности этих областей детерминант и, таким образом, не обладают столь желаемой широкой нейтрализующей активностью (Wang, T. T., and Palese, P., *Nat Struct Mol Biol* (2009) 16:233-234).

[39] Повсеместная инфекция вирусами гриппа является результатом способности вируса изменять свои антигенные свойства. Изменения антигенных свойств вирусов гриппа являются результатом низкой точности репликации вирусного генома подверженным ошибкам комплексом РНК полимеразы, зависимой от вирусной РНК. Высокая частота мутаций ведет к антигенному дрейфу, постепенному изменению антигенных свойств HA. Антигенный дрейф возникает в вирусах гриппа всех типов. Анализ последовательностей генов HA показывает, что большинство изменений в аминокислотных последовательностях расположено в HA1, даже несмотря на то, что молчащие изменения в последовательности нуклеиновой кислоты распределены по всему гену HA (Palese, P., and Young, J. F., *Science* (1982) 215:1468-1474). HA2 является более консервативным, чем HA1.

[40] Сегментированная природа вирусного генома также ведет к перегруппировке сегментов вирусного генома, когда вирусы двух различных штаммов совместно инфицируют хозяина одновременно. При этой перегруппировке возникает новый штамм вируса с отличающимися белками вирусной поверхности, что ведет к антигенной изменчивости, внезапному изменению антигенных свойств HA. Антигенная изменчивость возникает только у вирусов гриппа А. Антигенный дрейф и антигенная изменчивость позволяют вирусам гриппа уходить от нейтрализации с помощью существующих антител.

Грипп H3

[41] Первая подробная структура гриппа HA, которую определили более 35 лет назад, пролила свет на сайты связывания антител в HA и дала молекулярное объяснение антигенного дрейфа и антигенной изменчивости (Wilson, I. A., et al., *Nature* (1981) 289: 366-373; Wiley, D. C., et al., *Nature* (1981) 289:373-378; Wiley, D. C., and Skehel, J. J., *Ann Rev Biochem* (1987) 6:365-394).

[42] Сравнение последовательностей HA антигенно различных вирусов позволило идентифицировать иммунодоминантные области детерминант в домене глобулярной головки H3 HA субтипа HA группы 2. Описания иммунодоминантных областей детерминант в H3 HA подтверждены другими (Both, G. W., et al., *J. Virol* (1983) 48:52-60). Приблизительные положения этих областей детерминант в структуре HA схематически представлены на фиг. 2. Положения последовательностей этих областей детерминант представлены на фиг. 5. Область А расположена в поверхностной петле из остатков с 133 до 148 в HA из штамма H3N2 A/Aichi/2/1968 (нумерация по H3 на фиг. 5). Эта петля, известная как 140-петля, выступает из домена глобулярной головки и находится на нижнем краю рецептор-связывающего кармана. Область В расположена в верхней части домена глобулярной головки и содержит поверхностную α -спираль из остатков с 187 до 196 и смежную поверхностную петлю из остатков с 155 до 160 вдоль верхнего

края рецептор-связывающего кармана. Область С окружает дисульфидную связь между Cys52 и Cys277. Перекрещивание петли (остатки с 46 до 55), сосредоточенной у Cys52, и петли (остатки с 271 до 280), сосредоточенной у Cys277, образует выпуклость в шарнире между доменом глобулярной головки и стеблевым доменом. Область D находится в области контакта между мономерными субъединицами НА из тримера НА. Она сосредоточена в двух β -тяжах из остатков с 200 до 214 в структуре β -листа из 8 тяжей в сердцевине домена глобулярной головки. Остатки на поворотах других β -тяжей также могут быть частью области D. Область D главным образом погружена в область контакта тримера НА. Не ясно, как область D выполняет функцию области детерминанты. Область E расположена между областью А и областью С на стороне домена глобулярной головки и выполнена из поверхностных петель из остатков с 62 до 63, остатков с 78 до 83 и β -тяжа из остатков с 119 до 122 на краю β -листов из 8 тяжей. Вместе эти остатки области E образуют непрерывную поверхность на стороне домена глобулярной головки. Сравнение замен аминокислот и антигенных свойств вирусов гриппа, которые возникали в период с 1968 до 2003 года, показало, что замены, отвечающие за основные антигенные изменения, расположены исключительно в области А и области В (Smith, D. J., et al., Science (2004) 305:371-376; Koel, B. F., et al., Science (2013) 342:976-979). Замены в областях С, D и E, похоже, вызывают минорные антигенные изменения. Результаты подсказывают, что большинство штамм-специфических нейтрализующих антител связывается с областью А и областью В на периферии сайта связывания рецептора домена глобулярной головки.

Грипп Н1

[43] Генетический анализ антигенно отличной группы 1 Н1 НА вирусного штамма A/PR/8/34 выявил отчетливые области детерминант в домене глобулярной головки, названные областями Ca1, Ca2, Cb, Sa и Sb (Caton, A. J., et al., Cell (1982) 31:417-427; Gerhard, W., et al., Nature (1981) 290:713-717). Приблизительные положения этих областей детерминант в структуре НА схематически представлены на фиг. 3. Положения последовательностей этих областей детерминант представлены на фиг. 5. Область Ca1 расположена на поворотах β -тяжей структуры β -листа из 8 тяжей. Один из поворотов из остатков с 165 до 169 (нумерация по Н1 на фиг. 5) экспонирован на поверхности. Остаток 207 из области Ca1 находится в повороте, соединяющем два β -тяжа, соответствующих области D из Н3 НА. Область Ca1 из Н1 НА в целом соответствует области D из Н3 НА. Область Ca2 также состоит из двух сегментов, которые разделены в первичной структуре, но вместе в третичной структуре. Один сегмент Ca2 находится в поверхностной петле из остатков с 136 до 141 в соответствующем положении области А из Н3 НА. Другой сегмент Ca2 состоит из остатков с 220 до 221 на длинной поверхностной петле. Область Ca2 находится на противоположной стороне от Ca1 в домене глобулярной головки мономера НА, но смежно с областью Ca1 другого мономера НА в тримере НА. Область Ca1 одного мономера НА образует непрерывную поверхность с областью Ca2 другого мономера НА в структуре тримера. Область Cb представляет собой линейный эпитоп из остатков с 70 до 75, которые образуют поверхностную петлю рядом со структурой β -листа из 8 тяжей. Она соответствует области E из Н3 НА. Области Sa и Sb можно рассматривать как подобласти, которые соответствуют области В из Н3 НА. Область Sa из остатков с 154 до 163 перекрывается с петлей, соответствующей петле области В из Н3 НА. Другой сегмент области Sa представляет собой соседний поворот из остатков с 124 до 125. Область Sb соответствует α -спирали области В из Н3 НА и главным образом содержит остатки α -спирали с 188 до 194.

Нейтрализующие антитела широкого спектра и консервативные эпитопы

[44] Естественная инфекция вирусом гриппа или вакцинация трехвалентными инактивированными противогриппозными вакцинами (TIV) также вызывают низкие уровни антител против консервативных эпитопов HA, которые главным образом
5 расположены в мембранном проксимальном стеблевом домене (Ellebedy, A. H., et al., PNAS (2014) 111:13133-13138). Эти антитела распознают эпитопы, консервативные среди многих штаммов вирусов гриппа. Те, которые обеспечивают защиту от нескольких штаммов, называют нейтрализующими антителами широкого спектра (bNAbs). Эти bNAbs в целом не обладают активностью ингибирования HA и не предотвращают
10 связывание HA с поверхностными рецепторами клетки-хозяина. Первые антитела C179 с перекрестной реактивностью к нескольким штаммам охарактеризованы более 20 лет назад (Okuno, Y., et al., J. Virol (1993) 67:2552-2558). Они распознают конформационный эпитоп из остатков с 318 до 322 (TGLRN) в HA1 и остатков с 47 до 58 (GITNKVNSVIEK) в HA2, которые консервативны среди штаммов H1 и H2. C179 ингибирует активность
15 слияния HA и, таким образом, ведет к нейтрализации вируса.

[45] Многие bNAbs обнаружены или выделены у пациентов, инфицированных вирусами гриппа (Ekiert, D. C., и Wilson, I. A., Curr Opin Virol (2012) 2:134-141). Показано, что bNAbs нейтрализуют вирусы гриппа A группы 1, группы 2 или обеих групп 1 и 2.

Идентифицированы и охарактеризованы многие антигенные эпитопы, распознаваемые
20 с помощью bNAbs. Эти эпитопы представляют собой или линейный сегмент последовательности HA или конформационные эпитопы из нескольких линейных сегментов последовательности HA. Многие эпитопы для bNAbs расположены в менее вариабельном стеблевом домене белков HA. Эти эпитопы включают, но не ограничиваясь этим, слитые пептиды и пептидные последовательности около MCS.

[46] Многие bNAbs и их эпитопы охарактеризованы структурно. Например, bNAbs FI6
25 распознает остатки из MCS и слитого пептида в HA0 (Corti, D., et al., Science (2011) 333: 850-856). При пептидном картировании HA идентифицированы два пептида в качестве эпитопов FI6, RKKRGLFGAIGFIE, состоящего из MCS и большей части слитого пептида, и KESTQKAIDGVTNKVNS из суперспирального пептида спирали в HA2.

Предложенный механизм нейтрализации FI6 состоит в том, чтобы ингибировать слияние
30 с мембраной, а также предотвращать созревание HA посредством блокирования доступа протеазы к MCS в HA0. Другое bNAbs F10 распознает конформационный эпитоп около слитого пептида в зрелой форме HA (Su, J., et al., Nat Struct Mol Biol (2009) 16:265-273). F10 ингибирует все вирусы гриппа A группы 1 предположительно посредством
35 предотвращения слияния с мембраной.

[47] Моноклональное bNAbs 1C9 ингибирует слияние клеток in vitro (патент США 8540995; Prabhu, N., et al., J. Virol (2009) 83:2553-2562). 1C9 распознает линейный эпитоп GLFGAIGF, N-конец слитого пептида из H5 HA2 из HPAI H5N1 (Immune Epitope Database,
40 веб-адрес: iedb.org/assay_details.php?assayId=1599077). 1C9 проявляет защиту мышей от инфекции высоко патогенными вирусом птичьего гриппа (HPAI) H5N1. Моноклональные bNAbs также выделены из В-клеток памяти (Hu, W., et al., Virol (2013) 435:320-328).

Некоторые из этих моноклональных антител распознают линейный эпитоп FIEGGWTGMVDGWYGYNH в HA2 из пандемического вируса гриппа 2009 года H1N1. Этот эпитоп расположен на С-конце относительно эпитопа 1C9 из слитого пептида.
45 Последовательности из 14 остатков слитых пептидов HA высококонсервативными среди вирусов гриппа A и B.

[48] Консервативную природу HA слитых пептидов исследовали для разработки универсальной противогриппозной вакцины. Пептидная конъюгатная вакцина, на

основании высоко консервативной последовательности из HA0 вируса гриппа В, которая содержит последние 9 аминокислотных остатков HA1, которая содержит MCS и слитый пептид HA2 по обеим сторонам от разрезаемой связи, вызывала защитный иммунный ответ от летального заражения штаммами вирусов антигенно различных линий вирусов гриппа В (Bianchi, E., et al., J. Virol (2005) 79:7380-7388).

[49] Моноклональное bNAb CR6261 распознает высоко консервативную область в HA2 спирали А и HA1 остатки в стеблевом домене (Ekiert, D. C., et al., Science (2009) 324: 246-251). CR6261 нейтрализует вирусы гриппа группы 1 посредством предотвращения превращения HA в конформацию после слияния. CR6261 относится к bNAb, в которых используют ту же тяжелую цепь антитела V_H1-69 эмбрионального типа. Другое моноклональное антитело V_H1-69, CR8020 нейтрализует вирусы гриппа группы 2.

CR8020 связывает HA у основания стеблевого домена в непосредственной близости (от ~15 до 20 ангстремов) от мембраны, аналогично тем антителам против HIV, которые распознают мембранную проксимальную внешнюю область (MPER) из субъединицы gp41 HIV (Ekiert, D. C., et al., Science (2011) 333:843-850). Два основных компонента эпитопа CR8020 состоят из С-концевой части (остатки HA2 с 15 до 19, EGMID из H3) слитого пептида и самого внешнего тяжа (остатки HA2 с 30 до 36, EGTGQAA из H3) β-листа из 5 тяжей около основания стеблевого домена. Эти два компонента находятся на расстоянии в 10 остатков в первичной структуре H3. Большинство bNAb, которые связываются со стеблевым доменом HA, нейтрализуют HA вирусов гриппа А группы 1 (H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13 и H16) или группы 2 (H3, H4, H7, H10, H14 и H15). Эти антитела не ингибируют связывание HA с клетками-хозяевами, но могут предотвращать слияние вирусной мембраны и мембраны клетки-хозяина.

[50] Сайт связывания рецептора в HA представляет собой карман в верхней части домена глобулярной головки (Wilson, I. A., et al., Nature (1981) 289:366-373; Wiley, D. C., и Skehel, J. J., Ann Rev Biochem (1987) 56:365-394). Этот карман формируют аминокислотные остатки, которые высоко консервативны среди многих штаммов гриппа. Край кармана формируют иммунодоминантные области детерминант, такие как область А и область В из H3, как описано выше. При клонировании моноклональных антител (mAb) человека от здоровых субъектов-людей идентифицированы bNAb, которые распознают консервативные остатки в непосредственной близости от сайта связывания рецептора в домене глобулярной головки в HA из штаммов H1, H2 и H3 (Krause, J. C., et al., J. Virol (2011) 85:10905-10908; Krause, J. C., et al., J. Virol (2012) 86:6334-6340).

Структурные исследования выявили, что по меньшей мере некоторые из этих bNAb имитируют взаимодействие сиаловой кислоты с рецептор-связывающим карманом (Whittle, J. R. R., et al., PNAS (2011) 108:14216-14221; Ekiert, D. C., et al., Nature (2012) 489: 526-532).

[51] Антитела с реактивностью к стеблю редко встречаются при естественной инфекции и еще реже при иммунизации с использованием существующих вакцин против сезонного гриппа. Только некоторое подмножество этих антител представляет собой нейтрализующие антитела. Из-за консервативной природы стеблевого домена, большинство нейтрализующих антител представляют собой bNAb. Клонирование из библиотек антител, полученных от субъектов-людей, теперь обычным образом позволяет идентифицировать эти редкие нейтрализующие антитела широкого спектра с реактивностью к стеблю (Kashyap, A. K., et al., PNAS (2008) 105:5986-5991; Wrammert, J., et al., Nature (2008) 453:667-671). Редкое возникновение этих антител с реактивностью к стеблю ведет к предположению о том, что эти эпитопа в стеблевом домене являются иммуносубдоминантными, тогда как эпитопы в домене глобулярной головки являются

иммунодоминантными, и на них направлено большинство антител (Krammer, F., и Palese, P., *Nature Rev Drug Disc* (2015) 14:167-182). Повторная экспозиция преобладающих сезонных вирусов гриппа или иммунизация вакцинами против сезонного гриппа ведет к образованию антител против иммунодоминантных областей детерминант в домене глобулярной головки. Предполагали, что присутствие иммунодоминантных эпитопов в домене глобулярной головки может отклонять вторичный ответ с сторону от стеблевого домена (Russell, C. J., *N Engl J Med* (2011) 365:1541-1542). Индивидуумы, которых инфицировали существующими штаммами или вакцинировали против них, могут иметь трудности с установлением универсального ответа по сравнению с теми, кто иммунологически наивен.

Белок М2 и его эпитоп

[52] М2 представляет собой пронизывающий один раз трансмембранный белок, который образует гомотетрамерный протонный канал в вирусной оболочке (Lamb, R. A., et al., *Cell* (1985) 40:627-633; Pielak, R. M., и Chou, J. J., *Biochim Biophys Acta*. (2011) 1808:522-529). Он имеет значительно более низкое относительное содержание по сравнению с НА (соотношение М2:НА составляет от 1:10 до 1:100) в вирусной оболочке. Функция протонного канала М2 важна для регуляции pH внутренней части вируса для высвобождения вирусных белков в цитозоль клеток-хозяев и регуляции pH в просвете Гольджи для транспортировки НА на клеточную поверхность. Белок М2 (АМ2) вируса гриппа А имеет 97 остатков с внеклеточным N-концевым доменом из остатков с 1 до 23, известный как М2е, трансмембранный (ТМ) домен из остатков с 24 до 46 и внутриклеточный С-концевой домен из остатков с 47 до 97. Домены ТМ из четырех молекул М2 образуют пучок из четырех спиралей, который выполняет функцию pH-чувствительного протонного канала для того, чтобы регулировать pH на вирусной мембране во время проникновения в клетку и на мембране транс-Гольджи инфицированных клеток во время сборки и выхода вируса. Большой цитоплазматический домен является ключевым для стабильного формирования тетрамера и играет роль в сборке вируса, через его ассоциацию с белком М1 внутренней оболочки вириона. За исключением мотива последовательности НХХХW в домене ТМ, который важен для функции протонного канала, белки М2 вирусов гриппа А, В и С почти не обладают гомологией последовательностей. Однако 10 N-концевых внеклеточных остатков в АМ2 консервативны у всех вирусов гриппа А.

[53] М2 (АМ2) вируса гриппа А является мишенью противовирусных лекарственных средств амантадина и римантадина, которые блокируют протонный канал АМ2.

Лекарственное средство римантадин, которое стабилизирует закрытое состояние протонного канала, связывается с обращенным к липидам карманом около С-конца домена канала. Амантадин представляет собой противовирусное лекарственное средство с активностью против вирусов гриппа А, но не вирусов гриппа В. Использование этих блокаторов каналов прекращено из-за распространенной лекарственной устойчивости в результате мутаций в домене канала АМ2. Многие из этих мутаций дают начало несколько аттенуированным вирусам, которые передаются хуже, чем вирусы дикого типа (WT). Эти мутанты с лекарственной устойчивостью могут возвращаться к WT в отсутствие давления лекарственного отбора.

[54] Белок М2 представляет собой интегральный мембранный белок, обильно экспрессируемый на поверхности клеток-хозяев, инфицированных вирусами гриппа (Lamb, R. A., et al., *Cell* (1985) 40:627-633). Предположительно М2 представляет собой антиген клеточной поверхности для ответа цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) на вирус гриппа. Инфекция вирусами гриппа А вызывает только низкие титры антител

против M2 (Feng, J., et al., Virol J. (2006) 3:102-115). Высокая степень структурной консервативности M2e отчасти может быть следствием слабого образования M2e-специфических антител и, таким образом, отсутствия давления для изменений.

Образование антител против M2 более выражено среди индивидуумов с уже существующими антителами к белку M2 (Zhong, W., et al., J. Infect Dis (2014) 209:986-994). Антитела против M2, индуцированные в результате инфекции пандемическим вирусом гриппа A H1N1 2009 года, обладают перекрестной реактивностью к белку M2 вирусов сезонного гриппа А. Лечение мышей антителами против M2e значительно замедляло прогрессирование заболевания и вело к выделению ускользнувших M2e мутантов, что указывает на потенциал использования M2e в качестве вакцины против инфекции вирусом гриппа А (Zharikova, D., et al., J. Virol (2005) 79:6644-6654).

[55] Описана ДНК вакцина на основе слияния M2e с HA (Park, K. S., et al., Vaccine (2011) 29:5481-5487). Этот слитый белок имеет один пептид M2e человека и один пептид M2e птицы, расположенные на N-конце белка HA через линкер в 20 остатков между ними. Подтверждали экспрессию кодируемого M2e-HA слитого белка. Мышей иммунизировали с использованием слитой M2e-HA ДНК вакцины, которая демонстрировала усиленный Т-клеточный ответ на M2e и полную защиту от летального заражения гетерологичным вирусом гриппа птиц.

[56] Рекомбинантный слитый белок, содержащий четыре tandemных повтора из M2e, генетически слитый с C-концом белка HSP70 из *Mycobacterium tuberculosis* (mHSP70), демонстрировал защиту от нескольких штаммов вирусов гриппа у мышей (Ebrahimi, S. M., et al., Virology (2012) 430:63-72). Пептид M2e, SLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD, конъюгировали с носителем катионной липосомальной доставки наряду с пептидами из других белков гриппа и BM2, гомологом M2e из вируса гриппа В, в качестве вакцины (патентная заявка US2010/086584 A1). Вакцина вызывала иммунный ответ против M2e у мышей. Мыши, которых вакцинировали содержащей пептид M2e вакциной, получали защиту от летального заражения вирусом гриппа. Инактивированная противогриппозная вакцина с добавлением M2e VLP обеспечивала усовершенствованную и длительную перекрестную защиту против антигенно различных вирусов гриппа А у мышей (Song, J M., et al., PNAS (2011) 108:757-761).

Модификация иммунодоминантных областей

[57] Это изобретение включает генетически модифицированные рекомбинантные гены и белки гемагглютинаина гриппа (HA), которые являются результатом замены иммунодоминантных областей домена глобулярной головки в HA на альтернативные эпитопы или вставки альтернативных эпитопов в него, чтобы направлять иммунный ответ хозяина на эти эпитопы. Некоторые из этих эпитопов распознают bNAbs к HA. Изобретение также направлено на модифицированные белки и гены HA с модифицированными MCS и на комбинации этих модификаций.

[58] В одном из вариантов осуществления модифицированные рекомбинантные HA имеют иммунодоминантные области детерминант домена глобулярной головки, замененные внеклеточным доменом белка M2 (M2e), или M2e вставляют в иммунодоминантные области детерминант.

[59] Руководствуясь трехмерными структурами белков HA, специфический поверхностный пептид или такие поверхностные пептиды иммунодоминантных областей заменяют на гетерологичный пептид или более гетерологичных пептидов из других областей того же HA или гетерологичный пептид или более гетерологичных пептидов из HA вируса гриппа другого субтипа или штамма. Эти гетерологичные пептиды можно вставлять в иммунодоминантные области. Кроме того, специфический поверхностный

пептид или пептиды НА заменяют на гетерологичные пептиды из других белков, которые не родственны НА, или такие пептиды вставляют в них. Эти гетерологичные пептиды или представляют собой природные белки или искусственно разработаны. Их могут не распознавать антитела, известные в настоящее время.

5 [60] Иммунодоминантные области НА находятся на поверхности домена глобулярной головки НА. Эти поверхностные области, подлежащие модификации, представляют собой спирали, β -тяжи или петли, экспонированные на поверхности. Эти поверхностные области предпочтительно представляют собой иммунодоминантные области детерминант и эпитопы или части таких областей детерминант и эпитопов или находятся
10 рядом с такими областями детерминант и эпитопами.

[61] В некоторых вариантах осуществления иммунодоминантные области домена глобулярной головки НА заменяют на пептиды иммуносубдоминантных эпитопов НА, которые распознают bNAbs к НА. В других вариантах осуществления иммунодоминантные области домена глобулярной головки НА заменяют на пептиды
15 иммуносубдоминантных эпитопов, которые распознают антитела, которые нейтрализуют определенную группу вирусов гриппа. Эти иммуносубдоминантные эпитопы выбирают из стеблевого домена НА, или они включают слитый пептид НА или сайт расщепления НА при созревании.

[62] Рекомбинантные модифицированные белки НА по данному изобретению экспрессируют в клеточной культуре и секретируют в среды клеточных культур на
20 уровнях, схожих с рекомбинантным НА дикого типа. Эти конструкции применимы к любому НА гриппа всех штаммов вирусов гриппа А, В и С, включая в качестве неограничивающих примеров вирусы гриппа, которые инфицируют человека, и вирусы гриппа, которые инфицируют другие виды млекопитающих и птиц. В одном из вариантов
25 осуществления эти модифицированные белки НА можно использовать в качестве иммуногенов для получения вакцин против инфекции вирусом гриппа у человека или животных.

[63] Эти иммунодоминантные области можно изменять посредством сайт-специфического мутагенеза. Экспонированные для растворителя остатки области
30 детерминанты идентифицируют по трехмерным структурам белков НА. Экспонированный для растворителя остаток или более экспонированных для растворителя остатков области детерминанты меняют с помощью сайт-специфического мутагенеза или заменяют на пептид, содержащий конкретные изменения этих остатков. Новый сайт имеет ту же вторичную структуру, что и исходный сайт.

35 Иллюстративный НА с областями детерминант, замененными на гетерологичные эпитопы

[64] На основании структуры НА, как проиллюстрировано на фиг. 3, несколько положений в НА выбраны для того, чтобы иллюстрировать осуществимость замены иммунодоминантных областей детерминант в домене глобулярной головки, например,
40 гетерологичными пептидами из стеблевого домена НА.

[65] Пептид KTSS из остатков с 119 до 122 (нумерация по WT на фиг. 5) представляет собой экспонированную на поверхности спиральную структуру около остатков с 124 до 125 области Sa. Область Sa находится на одной стороне домена глобулярной головки тримера НА и вдали от сайта связывания рецептора. Модификация в этом участке
45 маловероятно изменит сайт связывания рецептора и, таким образом, связывание рецептора хозяина модифицированным НА. Пептид из 4 остатков KTSS заменяют на эпитопы bNAbs стеблевого домена. Остатки HAGAKS с 137 до 142 в области Ca2, которая соответствует области А в Н3 НА, представляют собой основной иммунодоминантный

участок. KKGNSYPKLSKS в остатках с 153 до 164 представляет собой поверхностную петлю в области Sa, которая соответствует области В в НЗ НА. N-концевую часть этого пептида KKGNS в остатках с 153 до 157 заменяют в некоторых конструкциях.

TSADQQSLYQNA в остатках с 184 до 195 из области Sb образует спираль в верхней части домена глобулярной головки НА.

[66] Поверхностная петля области Sa и спираль области Sb смежны друг с другом в домене глобулярной головки НА и соответствуют области В из НЗ. Вместе область Sa и область Sb могут вмещать конформационный эпитоп вместе с петлевой и спиральной структурами. Однако, поскольку эти области около сайта связывания рецептора, замена этих пептидов может разрушать сайт связывания рецептора. EIAIRPKVRDQE в остатках с 213 до 224 в области Ca2 представляет собой петлю около области контакта между двумя мономерами НА. Эта петля имеет контакты с β -тяжами смежного мономера НА, который соответствует области D в НЗ НА. Часть петли экспонирована на поверхности. Область Ca2 расположена внутри этого пептида. В некоторых конструкциях этот пептид частично заменяют.

[67] Кроме того, гетерологичные пептиды можно помещать в или около любых других областей детерминант, как проиллюстрировано на фиг. 5, и поверхностных петель или спиралей, как проиллюстрировано на фиг. с 1 до 3. Кроме того, гетерологичный пептид можно вставлять в любое из этих положений без какой-либо делеции остатков областей детерминант.

[68] Эпитоп bNAb CR8020 расположен в стеблевом домене. Как показано на фиг. 5 и фиг. 6, эпитоп CR8020 имеет два основных компонента, состоящих из самого внешнего β -тяжа (НА2 остатки с 30 до 36, EGTGQAA в НЗ НА, SEQ ID №26) β -листа из 5-тяжей около основания стеблевого домена и C-концевой части (НА2 остатки с 15 до 19, EGMID в НЗ НА, SEQ ID №25) слитого пептида. Эти два компонента разделены 10 аминокислотными остатками в первичной структуре. Разработан композитный эпитоп CR8020 EGMIDYEGTGQAA (SEQ ID №27), в котором два эпитопных компонента соединены тирозином (Y). Этот композитный эпитоп CR8020 используют в качестве гетерологичного пептида для замены иммунодоминантных участков.

[69] Другой эпитоп bNAb 1C9 представляет собой слитый пептид на N-конце НА2, присутствующий в стеблевом домене. Модифицированный пептид эпитопа 1C9 GIFGAIAGFIEG (SEQ ID №36) разрабатывали в качестве пептида для представления в иммунодоминантном участке. Этот модифицированный пептид 1C9, обозначаемый как I1C9, имеет замену лейцина (L) изолейцином (I) в положении 2 в Н5 слитом пептиде, распознаваемом с помощью bNAb 1C9. Этот слитый пептид I1C9 присутствует в Н1 НА свиньи и НА некоторых Н6 и Н9 вирусов. Этот пептид I1C9 помещен в различные иммунодоминантные участки. Выполнено множество конструкций с использованием I1C9 в области детерминанты со смещенными положениями.

[70] Эпитоп bNAb FI6 представляет собой конформационный эпитоп, содержащий два пептида, которые образуют непрерывную поверхность в третичной структуре НА0, предшественника НА, но разделены в первичной структуре (фиг. 5). Один пептид RKKRGLFGAIAGFIE эпитопа FI6 представляет собой сайт расщепления при созревании и слитый пептид НА0. Другой FI6-пептид KESTQKAIDGVTNKVNS имеет суперспиральную структуру в НА2. Создана конструкция, в которой эти два пептида эпитопа FI6 помещали в домен глобулярной головки. Пептид RKKRGLFGAIAGFIE эпитопа FI6 помещен в область Sa из остатков с 153 до 164 и суперспиральный пептид KESTQKAIDGVTNKVNS эпитопа FI6 помещен в область Sb из остатков с 184 до 195. В другой конструкции пептид RKKRGLFGAIAGFIE эпитопа FI6 помещен в область Sa

без второго пептида эпитопа FI6.

[71] Охарактеризованы многие эпитопы bNAb. Любой из них можно помещать в или около иммунодоминантных областей детерминант или поверхностных петель в домене глобулярной головки, как описано выше.

[72] В других вариантах осуществления гетерологичные пептиды представляют собой пептиды внеклеточного домена белков M2 (пептиды M2e). пептиды M2e консервативны и менее вариабельны среди вирусов гриппа А. Пептиды M2e также консервативны и менее вариабельны среди вирусов гриппа В, несмотря на то, что пептиды M2e из вирусов гриппа А и вирусов гриппа В различны.

[73] В некоторых вариантах осуществления гетерологичные пептиды представляют собой искусственно разработанные пептиды, которые вносят конкретные изменения в иммунодоминантные области детерминант посредством сайт-специфического мутагенеза. В некоторых вариантах осуществления искусственный пептид объединяет желательные признаки иммунодоминантной области детерминанты и гетерологичного пептида. В некоторых вариантах осуществления искусственный пептид имеет остатки для взаимодействия с bNAb и остатки исходных иммунодоминантных областей детерминант для того, чтобы поддерживать трехмерную структуру домена глобулярной головки НА. Эти искусственные пептиды или конструируют рационально на основании трехмерных структур НА или посредством скрининга библиотеки случайно сгенерированных пептидов.

[74] Создавали конструкции, чтобы помещать пептид M2e SLLTEVETPTRNGWECKCSDS или в область Ca2 или в область Sb для экспрессии с использованием бакуловирусной экспрессирующей системы или млекопитающей экспрессирующей системы. Пептид M2e дополнительно можно оптимизировать на основании консенсуса последовательностей от различных штаммов гриппа.

НА с модифицированным сайт расщепления при созревании

[75] Это изобретение включает варианты осуществления, в которых протеазную чувствительность сайта расщепления при созревании (MCS) в НА изменяют для создания результирующего НА, чувствительного к протеазам другого класса и устойчивого к тем трипсиноподобным протеазам, которые расщепляют нативные сайты расщепления при созревании в НА всех штаммов вирусов гриппа. Измененный MCS разрабатывают для распознавания конкретной протеазой, которая не присутствует у известных природных хозяев вирусов гриппа. Это делает получаемый НА устойчивым к созреванию у всех природных хозяев вирусов гриппа. В присутствии этой конкретной протеазы, которая распознает этот измененный сайт расщепления при созревании, происходит расщепление этих получаемых НА до зрелой формы, содержащей НА1 и НА2. Рекомбинантные вирусы гриппа, созданные из получаемых НА, в присутствии этой конкретной протеазы образуют зрелый НА и становятся инфекционными для природных хозяев гриппа. Однако вирусное потомство, реплицированное в инфицированных природных хозяевах, не инфекционно из-за отсутствия надлежащих протеаз у природных хозяев.

[76] Молекулы Н1 НА часто имеют один основной остаток в MCS. Этот один основной остаток обычно представляет собой остаток аргинина (R), расположенный с N-конца от разрезаемой связи. Добавление нескольких основных остатков, таких как аргинин (R) или лизин (K), в MCS в Н1 НА увеличивает инфекционность рекомбинантных вирусов гриппа, содержащих модифицированный НА. Замена нативного MCS Н1 на MCS Н5, который содержит несколько основных остатков, увеличивает инфекционность рекомбинантных вирусов гриппа, содержащих модифицированный НА (Kong, W-p., et

al., PNAS (2006) 103:15987-15991). Эти несколько основных остатков более чувствительны к расщеплению многими внутриклеточными трипсиноподобными протеазами. В некоторых вариантах осуществления MCS HA H1 модифицируют посредством его замены на MCS HA H5 или более основных остатков. MCS HA H1 также модифицируют с помощью вставки нескольких основных остатков между последним остатком (аргинином) в HA1 и первым остатком (глицином) в HA2.

[77] Кроме того, раскрыты гены генетически модифицированного рекомбинантного гриппа HA и белки с измененными последовательностями MCS. Нативный MCS заменяют на последовательности из MCS от другого HA. Указанные изменения включают замену нативного MCS из HA на другой MCS из других HA, которые, как известно, позволяют создавать более инфекционные рекомбинантные вирусы гриппа, предположительно посредством создания получаемого HA, который более чувствителен к расщеплению при созревании с помощью не идентифицированных протеаз хозяина. В предпочтительном варианте осуществления нативный MCS из HA H1 заменяют на MCS из HA H5 или заменяют на несколько основных остатков аргинина (R) и лизина (K).

[78] Некоторые протеазы млекопитающих, такие как фактор Ха и энтерокиназа, имеют соответствующий им участок узнавания расщепления, расположенный полностью на N-концевой стороне разрезаемой связи. Их участок узнавания расщепления также можно использовать для замены нативного сайта расщепления HA при созревании. Как в случае нативного HA, С-концевая сторона разрезаемой связи этих сайтов протеазного расщепления представляет собой глицин (G). Сайт расщепления тромбина также имеет глицин (G) на С-концевой стороне разрезаемой связи. После расщепления тромбином образуется новый N-конец из глицина (G). Все эти протеазы присутствуют у многих природных хозяев гриппа. Однако эти протеазы обычно или отсутствуют или присутствуют в следовом количестве в средах клеточных культур или клеточных линиях, используемых для рекомбинантного получения HA.

[79] TEV протеаза вируса гравировки табака (TEV) распознает сайт расщепления ENLYFQG и осуществляет расщепление между глутаматом (Q) и глицином (G). Свободный N-конец, образуемый посредством расщепления TEV протеазой, представляет собой глицин (G), такой же, как N-концевой остаток HA2 после созревания HA. В отличие от MCS нативного HA, в TEV сайте расщепления основные остатки отсутствуют. В некоторых вариантах осуществления весь MCS HA заменяют на TEV сайт расщепления или более остатков MCS заменяют на TEV сайт расщепления или только аргинин (R) с N-конца от разрезаемой связи, например, заменяют на TEV сайт расщепления. Конструкции HA с MCS, замененными на TEV сайт расщепления, экспрессируют с использованием бакуловирусной экспрессирующей системы или млекопитающей экспрессирующей системы, и идентифицированы конструкции, которые экспрессируют до того же уровня, что и HA дикого типа.

[80] В присутствии TEV протеазы, которая расщепляет модифицированный MCS, указанный модифицированный HA проходит созревание и превращается в HA1 и HA2 с нативным N-концом слитого пептида. Зрелый модифицированный рекомбинантный HA обладает способностью связывать соответствующие рецепторы клетки-хозяина и претерпевать слияние с мембраной. В отсутствие TEV протеазы, вновь синтезированный указанный модифицированный HA остается в виде не расщепленного предшественника HA0. Отсутствие свободного N-конца слитого пептида препятствует слиянию указанного HA с мембраной. Белок HA потомства, продуцируемого в инфицированных клетках-хозяевах, остается в виде HA0 и не претерпевает процессинг до зрелой функциональной формы из-за отсутствия TEV протеазы у хозяина. Вновь созданные вирусы с HA0 не

обладают способностью слияния с мембраной и, следовательно, являются не инфекционными.

Комбинации областей детерминант и сайтов расщепления при созревании

[81] Изменения областей детерминант в глобулярном домене НА и изменения MCS в стеблевом домене НА могут находиться в комбинациях любого типа. Конкретный гетерологичный пептид можно вводить в область детерминанты в домене глобулярной головки белков НА с различными измененными сайтами расщепления при созревании. Кроме того, два или больше гетерологичных пептидов можно вводить в один белок НА в различных областях детерминант. В одном из вариантов осуществления генетически модифицированный рекомбинантный НА гриппа имеет пептид M2e, заменяющий область детерминанты в домене глобулярной головки НА, и сайт TEV протеазы в качестве MCS. В другом варианте осуществления генетически модифицированный рекомбинантный НА гриппа H1 имеет пептид M2e, заменяющий область детерминанты в домене глобулярной головки НА и MCS H5 вместо нативного MCS H1.

Способы получения

[82] Для получения модифицированного НА, белок секретируют с помощью клеток в среду клеточной культуры в растворимой форме, и он не является интегральным мембранным белком или его не прикрепляют к клеточным мембранам или клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления нативную сигнальную последовательность НА используют для секреции в клетках насекомого и в клетках млекопитающих. В других вариантах осуществления нативную сигнальную последовательность НА заменяют на сигнальную последовательность клетки насекомого для секреции в клетках насекомого или сигнальную последовательность млекопитающего для секреции в клетках млекопитающих. Вместо трансмембранного домена и внутриклеточного домена НА, сайт протеазного расщепления помещают на С-конце внеклеточного домена НА, после чего следует последовательность «фолдона», полученная из фибритина бактериофага T4 для того, чтобы стабилизировать тример НА, и С-концевая гистидиновая метка для того, чтобы содействовать очистке. Рекомбинантный белок НА получают или в виде полноразмерного нерасщепленного предшественника НА0 с удаленной сигнальной последовательностью или зрелой формы, содержащей субъединицы НА1 и НА2 со слитым пептидом дикого типа на N-конце НА2. В предпочтительном варианте осуществления конечный очищенный генетически модифицированный НА образует тример как НА дикого типа.

[83] Гены разработанного рекомбинантного НА гриппа получают с помощью синтеза генов de novo. Технологии синтеза генов общепризнаны и всесторонне изучены (Kosuri, S., and Church, G. M., Nat Methods (2014) 11:499-507). Гены более 10 т. о. в длину обычно получают с помощью коммерческих поставщиков. Синтез генов дает способность модифицировать конкретные последовательности НА и возможность оптимизации кодонов в соответствии с экспрессионными хозяевами или конкретными нуждами генетической инженерии. Участки рестрикции конструируют в конкретных местоположениях синтезированных генов НА для того, чтобы содействовать обмену фрагментами НА между различными конструкциями. Синтезированные гены НА с сигнальными последовательностями и сайтами протеаз, последовательностью фолдона и С-концевой гистидиновой меткой встраивают в бакуловирусный геном с использованием общепринятых протоколов с тем, чтобы управлять экспрессией модифицированных белков НА с помощью промотора полиэдрина бакуловируса. В других вариантах осуществления тот же набор генов НА клонируют в экспрессирующие

векторы млекопитающих для экспрессии в клетках млекопитающих.

[84] В некоторых вариантах осуществления в конструкциях НА кодоны оптимизированы для экспрессии в клетках насекомого с использованием бакуловирусных векторов. В других вариантах осуществления кодоны конструкций НА оптимизированы для экспрессии в клетках млекопитающих, включая в качестве неограничивающих примеров клетки СНО (клетки яичника китайского хомяка) и клетки НЕК 293 (клетки 293 эмбриональной почки человека). Оптимизацию кодонов в любом организме обычно выполняют с использованием коммерческого программного обеспечения, такого как пакет программного обеспечения Lasergene из DNASTAR, Inc. (3801 Regent Street, Madison, WI 53705 USA), онлайн веб-сервера, такого как OPTIMIZER (расположен во всемирной паутине по адресу genomes.urv.es/OPTIMIZER/) или с помощью поставщиков услуг синтеза генов с использованием их проприетарных алгоритмов. Оптимизация кодонов учитывает содержание G/C, устранение скрытых сайтов сплайсинга и элементы последовательностей, дестабилизирующие РНК, а также избегание стабильных вторичных структур РНК. Кодоны также вручную корректируют на основании базы данных использования кодонов (расположенной во всемирной паутине по адресу kazusa.or.jp/codon/). Из-за вырожденности кодонов, последовательности генов можно изменять, не изменяя кодируемые аминокислотные последовательности. Участки рестрикции вводят в конкретные местоположения посредством изменения кодонов без изменения аминокислотных последовательностей. Используя любые из этих способов, последовательности генов, с оптимизацией кодонов для конкретного организма или без нее, обычно создают посредством обратной трансляции последовательностей белков с использованием компьютерного алгоритма или вручную.

[85] Другие варианты осуществления включают способ получения рекомбинантных не инфекционных вирусов гриппа из генетически модифицированных генов НА с MCS, измеренным на участок узнавания TEV протеазы, используя общепринятые способы с клеточными культурами. Разработаны обратные генетические системы, которые позволяют получать вирусы гриппа из сегментов РНК или плазмид с клонированной кДНК, с использованием вируса-помощника или без него (Luytjes, W., et al., Cell (1989) 59:1107-1113; Neumann, G., et al., PNAS (1999) 96:9345-9350; Fodor, E., et al., J. Virol (1999) 73:9679-9682; de Wit, E., et al., J. Gen Virol (2007) 88:1281-1287). Инфекционные вирусы гриппа получают посредством временной трансфекции клеток млекопитающих сегментами РНК гриппа или плазмидами с кДНК из РНК гриппа. Эти вирусы, которые выделяют из сред клеточных культур, используют для того, чтобы инфицировать оплодотворенные куриные яйца для получения живых инфекционных вирусов гриппа для создания вакцин. Некоторые сегменты РНК гриппа заменяют на чужеродный ген. Рекомбинантные вирусы гриппа А получали с использованием белка NEF вируса гриппа С, заменяющего белок НА (Gao, Q., et al., J. Virol (2008) 82:6419-6426). В этих вариантах осуществления кДНК или РНК модифицированного НА совместно трансфицируют в клетки млекопитающих с кДНК из сегментов других 7 РНК гриппа или других 7 РНК, созданных с помощью стандартных молекулярных способов и синтеза генов. Используя общепризнанный способ или схожие способы, множество идентичных или других белков НА можно упаковывать в один вирион (Uraki, R., et al., J. Virol (2013) 87:7874-7881).

[86] В способах получения рекомбинантных инфекционных вирусов гриппа из генетически модифицированного гена НА используют общепринятые способы с клеточными культурами, как описано выше. В этих вариантах осуществления генетически модифицированный ген НА с MCS НА Н5 или последовательностью

нескольких основных аминокислот в MCS совместно трансфицируют в клетки млекопитающих с использованием кДНК из сегментов других 7 РНК гриппа или других 7 РНК, созданных с помощью стандартной обратной генетической системы, как описано выше. Эти модифицированные сайты расщепления при созревании увеличивают

5 эффективность созревания НА в природных хозяевах гриппа или в клеточной культуре (Kong, W p., et al., PNAS (2006) 103:15987-15991). Зрелый функциональный белок НА обладает способностью связываться с клетками-хозяевами и сливаться с мембраной клетки-хозяина.

[87] Другие варианты осуществления включают способ получения рекомбинантных

10 подобных вирусу гриппа частиц (VLP) из генетически модифицированных генов НА, используя общепринятые способы с клеточными культурами в клетках млекопитающих, в клетках насекомого и в клетках растения (Chen, B. J., et al., J. Virol (2007) 81:7111-7123; Smith, G. E., et al., Vaccine (2013) 31:4305-4313; D'Aoust, M. A., et al., Plant Biotech (2010) 8:607-619).

[88] Другие варианты осуществления включают способ получения ДНК-вакцин из генетически модифицированных генов НА с использованием общепринятых способов (Jiang, Y., et al., Antiviral Res (2007) 75:234-241; Alexander, J., et al., Vaccine (2010) 28:664-672; Rao, S. S., et al., PLoS one (2010) 5:e9812).

[89] Результаты экспрессии, раскрытые в настоящем описании, показывают, что

20 MCS из H1 НА можно модифицировать, не оказывая влияния на экспрессию получаемого НА. Показано, что конструкции с H5 НА MCS или MCS с несколькими основными аминокислотами осуществляют экспрессию на том же уровне, что H1 НА дикого типа. Кроме того, MCS из НА заменяют на сайт расщепления TEV протеазой, который не содержит какие-либо основные остатки. Изменяя положение сайта расщепления TEV

25 протеазой, получали конструкции с TEV сайтом расщепления в качестве MCS, которые экспрессировали до того же уровня, что и H1 НА дикого типа.

[90] Кроме того, результаты экспрессии показывают, что многие из областей детерминант в домене глобулярной головки НА1 можно заменять на гетерологичные пептиды из стеблевого домена того же НА или других НА. Некоторые конструкции

30 обеспечивают экспрессию на том же уровне, что и НА дикого типа, тогда как другие конструкции обеспечивают значительно меньшую экспрессию. Свойства гетерологичных пептидов и местоположения гетерологичных пептидов в домене глобулярной головки оказывают значимое влияние на уровень экспрессии каждой получаемой конструкции НА. Больше конструкций можно создавать и тестировать аналогичным образом на их

35 экспрессию для того, чтобы идентифицировать конструкции с наиболее оптимальной экспрессией.

[91] Кроме того, создают рекомбинантные НА с заменами определенных иммунодоминантных областей детерминант домена глобулярной головки НА на эпитоп M2e из белка M2 гриппа. Предположительно, любой эпитоп из других белков гриппа

40 может случить в качестве заменяющего пептида для замены иммунодоминантной области детерминанты в домене глобулярной головки НА. Кроме того, гетерологичный заменяющий пептид можно получать из другого белка, не связанного с вирусами гриппа. Конкретную область детерминанты в домене глобулярной головки НА можно выбирать для заменяющего пептида, чтобы поддерживать признак нативной структуры

45 заменяющего пептида насколько возможно, чтобы презентировать заменяющий пептид для иммунной системы хозяина.

Бакуловирусная экспрессирующая система

[92] С момента появления приблизительно 30 лет назад (патент США 4745051;

Summers, M. D., and Smith, G. E., (1987) A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures. Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555), бакуловирусную экспрессирующую векторную систему (BEVS) использовали для экспрессии белков человека и вирусов многих различных типов, включая

5 внутриклеточные белки, мембранные белки и секретируемые белки. BEVS использовали для получения вирусоподобных частиц (VLP). BEVS представляет собой эукариотическую экспрессирующую систему, в которой используют клетки насекомого в качестве хозяина, который обеспечивает посттрансляционные модификации белков, подобно клеткам млекопитающих (Jarvis, D. L., «Baculovirus Expression Vectors» в The
10 Baculoviruses, ред. Miller, L. K. (1997) стр. 389-420 Plenum Press, New York). Общеизвестна BEVS на основе вируса ядерного полиэдроза *Autographa californica* (AcNPV). Для получения рекомбинантных бакуловирусов доступны многие коммерческие наборы. BEVS успешно использовали для получения рекомбинантных вакцин, представленных на рынке США. Две одобренные FDA вакцины, Cervarix™, рекомбинантная
15 двухвалентная (типы 16 и 18) вакцина против папилломавируса человека в форме не инфекционных вирусоподобных частиц (VLP) против злокачественной опухоли шейки матки (патентная заявка WO 2010/012780 A1), и Flublok® (патент США 5762939 A и 5858368 A), трехвалентная противогриппозная вакцина против гриппа, созданная из мембраносвязанных предшественников гемагглютинина (HA0), получают с
20 использованием BEVS.

[93] Чтобы экспрессировать целевой белок с использованием BEVS, интересующий ген, который кодирует целевой белок, сначала субклонируют в вектор для переноса, который представляет собой плазмиду *E. coli*, содержащую бакуловирусные последовательности, фланкирующие ген полиэдрина бакуловируса. Полиэдрин
25 представляет собой обильный вирусный белок у бакуловирусов дикого типа, который не требуется для размножения бакуловирусов в клеточной культуре. Вектор для переноса размножают в *E. coli* и выделяют с использованием стандартных способов молекулярной биологии (Sambrook, J., et al., (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor). Вектор для переноса с интересующим геном
30 рекомбинируют с бакуловирусной геномной ДНК для получения рекомбинантного бакуловирусного генома или в *E. coli* или в клетках насекомого. Рекомбинантный бакуловирусный геном управляет продуцированием рекомбинантных бакуловирусов и экспрессией целевого белка. Исходный способ основан на гомологичной рекомбинации между одинаковыми последовательностями, фланкирующими ген полиэдрина в векторе
35 для переноса и в вирусной геномной ДНК в клетках насекомого. Выделенную ДНК вектора для переноса трансфицируют совместно с бакуловирусной геномной ДНК в клетки насекомого. Рекомбинантные бакуловирусы отбирают по отсутствию полиэдрина. В существующих коммерческих наборах, таких как бакуловирусная экспрессирующая система BacPAK™ из Clontech и BacMagic™ System из Millipore,
40 используют линейаризованную бакуловирусную геномную ДНК, которая не образует жизнеспособный вирус без рекомбинации. Эти наборы позволяют получать рекомбинантные бакуловирусы с высокой эффективностью и небольшой контаминацией не рекомбинантными вирусами. Рекомбинацию в вирусном геноме также можно выполнять *in vitro* с использованием реакции рекомбинации Gateway (бакуловирусная
45 экспрессирующая система BaculoDirect™, Life Technologies). Другой способ получения рекомбинантных вирусов происходит через сайт-специфическую транспозицию в *E. coli* (Bac-to-Bac System, Life Technologies). Вектор для переноса на основе pFastBac содержит транспозоны, которые создают бакмиды (большая плазмида, содержащая

геном бакуловируса) в *E. coli* (патент США 5348886). Рекомбинацию интересующего гена в бакмиду легко подтверждают посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) перед трансфекцией бакмид в клетки насекомого.

[94] Рекомбинантные бакуловирусы размножают в культуре клеток насекомого.

5 Небольшое количество вирусов используют для того, чтобы инфицировать клетки насекомого. После нескольких суток кондиционированные среды, содержащие амплифицированные вирусы, собирают в качестве вирусных стоков. Этот процесс амплификации часто повторяют несколько раз для того, чтобы создавать большой объем вирусных стоков. Вирусные стоки обычным образом хранят в темноте с
10 охлаждением в течение месяцев и даже лет. Для сохранения вирусных стоков использовали добавление 5-10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) в вирусные стоки, что, как полагают, продлевает их время хранения. Вирусные стоки иногда замораживают для длительного хранения при -70°C . Вирусы также амплифицировали и хранили в виде инфицированных бакуловирусами клеток насекомого (ВПС) (Wasilko,
15 D. J., et al., *Prot Exp Purif* (2009) 65:122-132). инфицированные клетки насекомого собирают перед их лизисом в виде ВПС стоков и замораживают, придерживаясь стандартной процедуры заморозки клеток. ВПС стоки хранят в жидком азоте или при сверхнизкой температуре между -65°C и -85°C в течение длительного периода времени и используют в качестве вирусных стоков для того, чтобы инфицировать клетки насекомого для
20 экспрессии белка. Замороженные ВПС стоки обеспечивают более длительное время хранения, чем вирусные стоки в жидкой форме.

[95] Широко используемые линии клеток насекомых для BEVS представляют собой клетки SF9 и SF21, полученные из совки травяной (*Spodoptera frugiperda*), и клетки Hi5 или T. ni, полученные из совки капустной (*Trichoplusia ni*). Также использовали другие
25 клетки насекомых, получены от видов шелкопряда (*Bombyx mori*), огневки пчелиной (*Galleria mellonella*) и непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*). Клетки SF9, SF21 и Hi5 (или T. ni) адаптированы для суспензионной культуры в бессывороточных средах. Эти клеточные линии и среды доступны во многих коммерческих источниках. Клеточную культуру этих клеточных линий обычным образом поддерживают во
30 встряхиваемых колбах в небольших объемах вплоть до 1 или 2 литров в инкубаторах-встряхивателях в окружающей атмосфере без добавления газа при температуре в диапазоне $22-28^{\circ}\text{C}$. Клеточную культуру увеличивают в биореакторах с перемешиваемым резервуаром или биореакторах одноразового использования. Условия для культуры клеток насекомого в биореакторах в большом масштабе общеизвестны (WAVE Bioreactor
35 Systems - Cell culture procedures. GE Healthcare). Добавление кислорода также обычно используют в культуре клеток насекомого большого масштаба для увеличения плотности клеток.

[96] Ряд условий для экспрессии конкретного целевого белка тестируют для того, чтобы оптимизировать экспрессию целевого белка с использованием различных
40 клеточных линий посредством изменения соотношения вирус и клеток и времени сбора после инфекции. Клетки SF9, SF21 и Hi5 (или T. ni) представляют собой наиболее распространенные клеточные линии, используемые для BEVS экспрессии белка. Одна из клеточных линий может лучше экспрессировать целевой белок, чем другие. Некоторые сообщения указывают, что клетки Hi5 (или T. ni) дают больше экспрессии определенных
45 секретлируемых белков. Соотношение вируса и клеток, обычно известное как множественность заражения (MOI), тестируют для того, чтобы определять наилучшее условие инфицирования для экспрессии целевого белка. Образцы культуры берут в различные моменты времени после инфекции. Клетки и кондиционированные среды

разделяют посредством центрифугирования или фильтрования. Уровни экспрессии белка определяют стандартными способами. В культуре осуществляют мониторинг плотности клеток, жизнеспособности клеток и размера клеток, что дает информацию о клеточном росте и условиях культивирования. Иногда осуществляют мониторинг

5 уровня глюкозы, растворенного кислорода и pH культуры для оценки потребления питательных веществ в средах. Условия, которые ведут к наилучшей экспрессии целевого белка, выбирают для крупномасштабного получения белка.

[97] Несмотря на то, что определение титров вирусных стоков и MOI широко используют для того, чтобы определять условия инфицирования для амплификации

10 вирусов и экспрессии белков xBEVS, указанный выше способ TIPS предоставляет более быстрый путь для определения наилучших условий инфицирования для амплификации вирусов и экспрессии белков. Клетки насекомого увеличиваются в размере после инфекции рекомбинантными бакуловирусами. Клеточное деление также останавливается после инфекции. Рекомбинантные бакуловирусы вызывают лизис клеток приблизительно

15 через 48 часов после инфекции. Мониторинг клеточного деления осуществляют посредством подсчета клеток в виде плотности клеток культуры. Мониторинг лизиса клеток осуществляют в виде жизнеспособности клеток посредством подсчета живых и погибших клеток в культуре. Размер жизнеспособных клеток измеряют в виде диаметра клетки. Плотность клеток, жизнеспособность клеток и размер жизнеспособных клеток

20 обычно измеряют с помощью нескольких моделей приборов для подсчета клеток. Плотность клеток и жизнеспособность клеток также можно измерять вручную с использованием гемоцитометра. В совокупности, плотность клеток, жизнеспособность клеток и размер жизнеспособных клеток предоставляют информацию о кинетике инфекции. В способе TIPS кинетику инфекции используют для того, чтобы определять

25 оптимальные условия для экспрессии конкретного целевого белка с использованием конкретного вирусного стока. Это устраняет времязатратные измерения вирусного титра для вычисления MOI. С использованием способа TIPS обычно достигают согласованной амплификации вируса и экспрессии белка.

[98] В дополнение к клеткам насекомого, использовали живых насекомых,

30 инфицированных рекомбинантными бакуловирусами, чтобы экспрессировать несколько секретируемых белков и мембранных белков. Зрелый НА экспрессировали в личинках табачной листовертки (*Heliothis virescens*) (Kuroda, K., et al., J. Virol (1989) 63:1677-1685).

[99] Также разработана экспрессирующая система на основании бакуловирусов других типов, таких как вирус ядерного полиэдроза *Bombyx mori* (BmNPV). BmNPV

35 может иметь более хороший профиль биологической безопасности относительно AcNPV в том отношении, что он имеет более узкий спектр хозяев и не будет расти в качестве вредителя насекомых в поле. Бакуловирусную экспрессирующую систему на основе BmNPV использовали для экспрессии функциональных белков в клеточной культуре и у личинок шелковичного червя (*Bombyx mori*) (Maeda, S., et al., Nature (1985) 315:592-

40 594).

[100] BEVS обычно использовали для получения белковых комплексов и VLP. Два или больше генов клонируют в один вектор для экспрессии нескольких белков. Два или больше вирусных стоков, каждый управляет экспрессией одного белка, используют для совместного инфицирования клеток насекомого, чтобы получать белковые

45 комплексы или VLP. VLP гриппа получали с использованием бакуловирусной экспрессирующей системы (Bright, R. A., et al., PLoS one (2008) 3:e1501).

Векторы для переноса НА для бакуловирусной экспрессии

[101] Гены, подлежащие экспрессии с использованием BEVS, обычно находятся под

управлением промотора полиэдрина, мощного позднего промотора бакуловируса, который ведет к экспрессии белка прежде гибели клеток насекомого, индуцированных бакуловирусом. Другие ранние или поздние промоторы также используют для экспрессии белка. Чтобы клетки насекомого секретировали рекомбинантный целевой белок в среды клеточных культур, сегмент ДНК, который кодирует сигнальный пептид, конструируют на 5'-конце с сохранением рамки считывания интересующего гена. Два широко используемых сигнальных пептида для клеток насекомого представляют собой сигнальную последовательность мелиттина медоносной пчелы или сигнальную последовательность поверхностного гликопротеина GP67 оболочки AcNPV. В базе данных сигнальных последовательностей (расположенной во всемирной паутине по адресу signalpeptide.de/index.php) перечислены многие другие возможные сигнальные пептиды для рассмотрения. После секреции сигнальный пептид удаляют с помощью клеточной протеазы, которая процессирует сигнальный пептид. Несмотря на то, что вирусы гриппа не являются вирусами насекомых, сигнальные пептиды НА использовали в качестве пептидов сигналов секреции для секреции или встраивания в мембрану рекомбинантных белков в BEVS. Сигнальный пептид НА MKTPIALSYIFCLVFA широко используют для экспрессии рекомбинантных трансмембранных сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR) в клетках насекомого (Rosenbaum, D. M., et al., *Science* (2007) 318:1266-1273; Zou, Y., et al., *PLoS one* (2012) 7: e46039). НА экспрессировали в клетках насекомого с использованием его нативного сигнального пептида. В этом конкретном случае, общая экспрессия ниже таковой при использовании сигнального пептида клеток насекомого, но экспрессируемый НА имел зрелую форму, содержащую НА1 и НА2 (патент США 5858368 А). Сигнальные пептиды НА не являются консервативными среди НА. Например, указанный выше сигнальный пептид НА отличается от сигнального пептида Н1 НА из SEQ ID №7. Эмпирический отбор сигнальных пептидов НА может усовершенствовать экспрессию НА в клетках насекомого.

[102] Доступны коммерческие векторы для создания рекомбинантных бакуловирусов через гомологичную рекомбинацию, используя систему Bac-to-Bac или систему Gateway (Life Technologies). Признаки этих векторов для переноса, такие как промоторы и сигнальные последовательности, можно подбирать с помощью стандартных способов молекулярной биологии. Сейчас целый вектор для переноса можно синтезировать полностью с помощью синтеза генов. Синтез генов допускает конструкции векторов для переноса с конкретными последовательностями и признаками.

[103] Способы экспрессии НА гриппа с использованием BEVS общепризнаны в лабораторном масштабе (Stevens, J., et al., *Science* (2004) 303:1866-1870). Например, вектор для переноса содержит НА из вируса гриппа 1918 года под управлением промотора полиэдрина. Экспрессионная конструкция НА вируса гриппа 1918 года для секреции имеет сигнальный пептид GP67 вместо сигнального пептида НА на N-конце. Вместо трансмембранного домена, сайт расщепления тромбина вводят в С-конец внеклеточного домена НА, после чего следует последовательность «фолдона», полученная из фибритина бактериофага Т4, чтобы стабилизировать тример НА, и С-концевая гистидиновая метка для того, чтобы содействовать очистке. Последовательность фолдона и гистидиновую метку можно удалять посредством расщепления тромбином. Схожие конструкции экспрессионных векторов для переноса НА использовали для того, чтобы экспрессировать различные НА из многих штаммов гриппа (Stevens, J., et al., *Science* (2006) 312:404-410; Xu, R., et al., *Science* (2010) 328:357-360; Whittle, J. R. R., et al., *PNAS* (2011) 108:14216-14221).

[104] В дополнение к фолдону, другие домены тримеризации можно использовать

для того, чтобы стабилизировать тример рекомбинантных НА. Например, домен тримеризации термостабильного гликопротеина 41 (gp41) HIV 1 или начальные 16 из 31 остатка последовательности лейциновой молнии GCN4 использовали для содействия тримеризации усеченных конструкций НА (Impagliazzo, A., et al., Science (2015) 349:1301-1306; Yassing, H. M., et al., Nat Med (2015) 21:1065-1070).

[105] Рекомбинантные предшественники НА (NA0) как из вируса гриппа А, так и из гриппа В с трансмембранным доменом и внутриклеточным доменом, получали с использованием BEVS в коммерческом масштабе, как раскрыто в патентах США 5762939 А, 5858368 А и 6245532 В1. Эти рекомбинантные белки НА являются ингредиентами в Flublok®, которая получила одобрение FDA в качестве противогриппозной вакцины. NA0 в Flublok® получают с использованием сигнального пептида хитиназы бакуловируса (обозначаемого как сигнальный пептид 61К) для замены сигнального пептида НА. Рекомбинантный НА ассоциирован с периферической мембраной клеток насекомого. Его экстрагируют из мембраны с использованием детергента и дополнительно очищают.

Экспрессия у млекопитающих

[106] Клетки яичника китайского хомяка (CHO) и клетки 293 эмбриональной почки человека (HEK293) представляют собой широко используемые клетки-хозяева млекопитающего для временной трансфекции для экспрессии гена рекомбинантных белков. Как клетки CHO, так и клетки HEK293, имеют суспензионные клеточные линии и прилипающие клеточные линии. Эти клетки обычным образом культивируют в средах с FBS или без нее. Когда клетки культивируют без FBS, часто используют среды с определенным химическим составом. Все суспензионные и прилипающие клеточные линии можно использовать для экспрессии НА или других секретируемых белков.

[107] Временная трансфекция представляет собой общепринятый способ введения ДНК в клетки для экспрессии белка. Доступны многие коммерческие реактивы для трансфекции. Подобно процессу оптимизации экспрессии для бакуловирусной экспрессии, образцы сред берут периодически после трансфекции для анализа экспрессии белка с использованием стандартных способов. Белки НА легко обнаруживают с помощью аффинного захвата через гистициновую метку в конструкциях НА или вестерн-блоттинг с использованием многих коммерчески доступных антител против НА. Экспрессия белка обычно начинается приблизительно через 48 часов после трансфекции и может возрастать в течение нескольких суток после трансфекции. Добавки иногда добавляют после трансфекции для увеличения экспрессии целевого белка. Другие клеточные линии млекопитающих, такие как COS 1, фибробластоподобная клеточная линия, полученная из ткани почки африканской зеленой мартышки, также использовали для экспрессии НА. VLP гриппа получали посредством совместной трансфекции несколькими плазмидами, содержащими кДНК всех 10 белков, кодируемых вирусом гриппа (Mena, I., et al., J. Virol (1996) 70: 5016-5024; Chen, B. J., et al., J. Virol (2007) 81: 7111-7123).

[108] В другом способе доставки генов в клетки млекопитающих используют рекомбинантный бакуловирус, известный как VacMam, для бакуловирусного переноса генов в клетки млекопитающих (Boyce, F. M., and Bucher, N. L., PNAS (1996) 93:2348-2352; Dukkapatia, A., et al., Protein Expr Purif (2008) 62:160-170). Бакуловирус модифицировали посредством встраивания экспрессирующей кассеты млекопитающего в бакуловирусный экспрессирующий вектор для экспрессии трансгена в клетках млекопитающих. Рекомбинантные бакуловирусы VacMam создают стандартными способами получения бакуловирусов. Вирусные стоки амплифицированных

рекомбинантных бакуловирусов VacMam добавляют в культуру СНО или НЕК293 для доставки экспрессирующей кассеты млекопитающего в клетки СНО или НЕК293 для экспрессии белка. Платформа VacMam делает возможной легкую трансдукцию больших количеств клеток млекопитающих.

- 5 [109] Векторы для экспрессии генов, трансфицированные в клетки млекопитающих, можно встраивать в хромосомы клеток, чтобы создавать стабильные клеточные линии для экспрессии целевых белков. Стабильные клеточные линии СНО являются наиболее распространенными хозяевами для получения терапевтических биологических средств, таких как моноклональные антитела. Технология хорошо приспособлена для
- 10 крупномасштабного получения терапевтических белков и вакцин. Для создания стабильной клеточной линии, клетки, трансфицированные экспрессирующим вектором, подвергают отбору на основании селективного маркера в экспрессирующем векторе. В геном стабильной клеточной линии часто встраивают несколько копий целевых генов.

Векторы для экспрессии НА у млекопитающего

- 15 [110] Экспрессионные НА конструкции для экспрессии у млекопитающего имеют те же устройство и аминокислотные последовательности, что и для бакуловирусной экспрессии. Кодоны оптимизируют для экспрессии в клетках СНО или экспрессии в клетках НЕК293. Бакуловирусные кодоны также хорошо работают в клетках млекопитающих, и наоборот. Сигнальный пептид НА использовали в качестве
- 20 сигнального пептида для секреции или встраивания в мембрану рекомбинантных белков в экспрессирующих системах млекопитающих. Другие широко используемые сигнальные пептиды млекопитающих включают сигнальный пептид IL2 человека, сигнальный пептид тканевого активатора плазминогена (tPA) и многие другие сигнальные пептиды, находящиеся в базе данных сигнальных последовательностей (расположенной во
- 25 всемирной паутине по адресу signalpeptide.de/index.php). Многие экспрессирующие векторы млекопитающих коммерчески доступны. Каждый вектор обычно имеет энхансер-промотор для экспрессии на высоком уровне, сигнал полиаденилирования и последовательность терминации транскрипции для стабильности мРНК, точку начала репликации SV40 для эписомальной репликации, ген устойчивости к антибиотикам и
- 30 точку начала репликации рUC для отбора и поддержания в *E. coli*. Широко используемые промоторы для экспрессии у млекопитающего включают промотор CMV (цитомегаловируса), промотор hEF1-HTLV, композитный промотор, содержащий коровий промотор фактора элонгации 1 α (EF 1 α) и сегмент R и часть последовательности U5 (R-U5') длинного концевого повтора вируса Т-клеточного
- 35 лейкоза человека (HTLV) типа 1, или другие промоторы, находящиеся в MPromDb (Mammalian Promoter Database, расположенная во всемирной паутине по адресу mpromdb.wistar.upenn.edu/) или Eukaryotic Promoter Database (EPD, расположенная во всемирной паутине по адресу epd.vital-it.ch/). Вектор для переноса часто имеет другой селективный маркер для создания стабильных клеточных линий.

- 40 [111] Следующие примеры приведены для того, чтобы иллюстрировать, но не ограничивать изобретение.

Пример 1

Конструирование векторов для переноса Н1 НА для рекомбинантного бакуловирусного получения

- 45 [112] В этом примере описана родительская плазмида, которую можно модифицировать для того, чтобы получать модифицированный белок НА по изобретению. Основные черты этой плазмиды представлены на фиг. 4, где вставка в стандартную плазмиду для экспрессии в бакуловирусе заключена между участками

рестрикции для такой вставки и имеют место участки рестрикции, которые допускают замену MCS белка HA и замену иммунодоминантных областей в домене глобулярной головки HA. Кодированный белок сливают с аффинной меткой из 10 гистидинов (10× гистидиновая метка) для очистки, которую можно удалять с помощью вставленного

5 сайта протеазного расщепления после очистки. Этот вектор обозначают H1WT.

[113] Последовательность HA (SEQ ID №1) из A/California/07/2009, исходного штамма вируса гриппа А свиньи H1N1, который рекомендован WHO для получения противогриппозной вакцины 2009 года (как указано во всемирной паутине по адресу who.int/csr/resources/publications/swineflu/vaccine_recommendations/en/), использовали в

10 качестве родительской последовательности для встраивания гетерологичных пептидов. Эта последовательность HA имеет номер доступа UniProt:C3W5X2. Все конструкции имеют одинаковое устройство, как проиллюстрировано схематически на фиг. 4. N-концевой сигнальный пептид HA (SEQ ID №7) заменяли на сигнальный пептид GP67 MVSAIVLYVLLAAAAHSAFA (SEQ ID №2). С-концевой трансмембранный (TM) домен с последовательностью ILAIYSTVASSLVLVSLGAISFWMCS и внутриклеточный домен с последовательностью NGSLLQCRICI из HA заменяли на TEV сайт расщепления (SEQ ID №4), за которым следовал фолдон (SEQ ID №5) и 10× гистидиновая метка (SEQ ID №6), а именно GAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWLLSTFLGHHHHHHHHH

15 HH (SEQ ID №3), на основании конструкции HA, впервые описанной в Stevens, J., et al., Science (2006) 312:404-410. Фолдон стабилизирует рекомбинантный HA, тогда как 10× гистидиновая метка облегчает очистку HA от сред клеточных культур. Фолдон и 10× гистидиновую метку можно удалять с помощью TEV протеазы, которая распознает TEV сайт расщепления, расположенный между последовательностью HA и последовательностью фолдона. Кодоны гена оптимизировали для бакуловирусной

20 экспрессии и синтезировали стандартным способом (GENEWIZ, South Plainfield, NJ 07080, USA).

[114] Как показано схематически на фиг. 4, разнесенные уникальные участки рестрикции, участок ClaI, участок NsiI и участок BamHI, вводили в последовательность HA для того, чтобы содействовать изменению и обмену последовательностей.

30 Получаемую конструкцию GP67-H1WT-TEV-фолдон-10His, обозначаемую как «H1WT» (SEQ ID №9), субклонировали в плазмиду pFastBac между участком NcoI и участком HindIII. Последовательность между участками ClaI и NsiI кодирует большинство иммунодоминантных областей детерминант домена глобулярной головки. Последовательность между участками NsiI и BamHI кодирует MCS. Экспрессия

35 конструкции H1WT происходит под управлением промотора полиэдрина бакуловируса. Получаемая плазмида представляет собой вектор для переноса для экспрессии рекомбинантного HA дикого типа из A/California/07/2009. Конструкция H1WT представляет собой родительскую конструкцию, из которой получают генетически модифицированные конструкции HA.

[115] Для получения генетически модифицированного HA с гетерологичными пептидами, фрагменты H1WT дикого типа заменяли с использованием указанных выше участков рестрикции и синтезированных фрагментов ДНК, которые кодируют конкретные изменения в HA. Для того чтобы модифицировать MCS, фрагмент NsiI-BamHI в H1WT заменяли на фрагменты ДНК, которые кодируют измененные сайты

45 расщепления при созревании. Для того чтобы менять области детерминант в домене глобулярной головки HA1, фрагмент ClaI-NsiI в H1WT заменяли на фрагменты ДНК, которые кодируют измененные области детерминант с гетерологичными пептидами. Конструкции с различными комбинациями сайтов расщепления при созревании и

областей детерминант получали посредством простых замен рестрикционных фрагментов различных плазмид. Получаемые конструкции подтверждали посредством секвенирования ДНК.

Пример 2

Разработка и конструирование конструкций H1 HA с модифицированными сайтами расщепления при созревании

[116] В этом примере, сегмент H1WT между участками рестрикции NsiI и BamHI, которые окружают MCS, заменяют на альтернативные последовательности, которые модифицируют этот MCS. В нескольких случаях TEV сайт расщепления включают в модифицированный MCS.

[117] Модифицированные сайты расщепления при созревании вводили в векторы для переноса H1 HA, описанные в примере 1. Конструкции с модифицированными сайтами расщепления при созревании перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Список конструкций H1 HA с измененным сайтом расщепления при созревании

№ по списку	Название конструкции	Описание конструкции	SEQ ID №
	H1MCS ^a	GP67ss-H1MCS-TEV-фолдон-10His ^b	
1	H1WT ^c	GP67ss-H1WT-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №9
2	H1H5cs	GP67ss-H1H5cs-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №11
3	H1R5cs	GP67ss-H1R5cs-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №14
4	H1IR5cs	GP67ss-H1IR5cs-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №16
5	H1TEV1	GP67ss-H1TEV1-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №18
6	H1TEV2	GP67ss-H1TEV2-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №20
7	H1TEV3	GP67ss-H1TEV3-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №22

^a Название конструкции основано на сайте расщепления при созревании. H1 обозначает H1 HA. MCS обозначает сайт расщепления при созревании.

^b Конструкции описаны по их признакам последовательности. GP67ss обозначает сигнальную последовательность GP67. TEV-фолдон-10His обозначает последовательность TEV сайта расщепления, последовательность фолдона и 10× гистициновую метку на С-конце конструкций. Схематические изображения конструкций представлены на фиг. 4.

^c H1WT представляет собой конструкцию H1 HA дикого типа с нативным MCS.

[118] Положения этих модификаций проиллюстрированы на фиг. 5.

[119] Конструкция H1H5cs (SEQ ID №11) имеет MCS из H1 HA дикого типа (SEQ ID №9), замененную на H5 MCS (SEQ ID №12). Конструкция H1R5cs (SEQ ID №14) имеет MCS из H1 дикого типа, замененный на пять аргининов. Конструкция H1IR5cs (SEQ ID №16) имеет четыре аргинина, вставленных между последовательностями HA1 и HA2, при сохранении всех нативных остатков HA1. Фрагмент NsiI-BamHI с изменениями синтезировали и субклонировали между участками NsiI и BamHI в H1WT, чтобы заменять фрагмент дикого типа.

[120] Для того чтобы тестировать, можно ли MCS H1 HA модифицировать в TEV сайт расщепления, который не содержит какой-либо основной остаток, получали несколько конструкций посредством замены определенного числа остатков в MCS H1 HA. Конструкция H1TEV1 (SEQ ID №18) имеет 7 остатков, PSIQSRG, в MCS H1 HA, замененные на TEV сайт расщепления из 7 остатков ENLYFQG (SEQ ID №4). Конструкция H1TEV2 (SEQ ID №20) имеет 8 остатков, IPSIQSRG, в MCS H1 HA, замененные на

SPENLYFQG, содержащие TEV сайт расщепления. Конструкция H1TEV3 (SEQ ID №22) имеет последние 3 остатка (QSR) в MCS H1 HA (SEQ ID №8), замененные на TEV сайт расщепления.

Пример 3

Разработка и конструирование конструкций H1 HA с гетерологичными эпитопами в домене глобулярной головки

[121] В этом примере основную плазмиду и плазмиду с модифицированными MCS модифицировали между участками ClaI и NsiI с помощью альтернативных нуклеотидных последовательностей, где различные иммунодоминантные участки заменяли на гетерологичные эпитопы.

[122] Гетерологичные эпитопы вводили в конструкции, описанные в примере 1 и примере 2. Гетерологичные эпитопы вставляли около иммунодоминантных областей детерминант домена глобулярной головки HA или заменяли иммунодоминантные области детерминант домена глобулярной головки HA. Конструкции с модифицированной областью(ями) детерминанты перечислены в таблице 2.

Таблица 2. Список конструкций H1 HA с модифицированной иммунодоминантной областью детерминанты в домене глобулярной головки

№ по списку	Название конструкции	Описание конструкции	SEQ ID №
	H1MCS-AS ^a	GP67ss-H1MCS - AS - TEV-фолдон-10His ^b	
8	H1H5cs-CR8020Ca	GP67ss-H1H5cs-CR8020Ca-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №24
9	H1TEV2-CR8020Ca	GP67ss-H1TEV2-CR8020Ca-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №29
10	H1TEV2-CR8020Sa3	GP67ss-H1TEV2-CR8020Sa3-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №31
11	H1TEV2-CR8020Sa4	GP67ss-H1TEV2-CR8020Sa4-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №33
12	H1TEV2-I1C9Ca1	GP67ss-H1TEV2-I1C9Ca1-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №35
13	H1TEV2-I1C9Ca2	GP67ss-H1TEV2-I1C9Ca2-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №38
14	H1TEV2-I1C9Sa3	GP67ss-H1TEV2-I1C9Sa3-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №40
15	H1TEV2-I1C9Sa4	GP67ss-H1TEV2-I1C9Sa4-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №42
16	H1H5cs-I1C9Sb	GP67ss-H1H5cs-I1C9Sb-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №44
17	H1H5cs-I1C9Ca	GP67ss-H1H5cs-I1C9Ca-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №46
18	H1H5cs-FI6Sab	GP67ss-H1H5cs-FI6Sab-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №48
19	H1WT-FI6Sab	GP67ss-H1WT-FI6Sab-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №52
20	H1TEV1-FI6Sa	GP67ss-H1TEV1-FI6Sa-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №54
21	H1H5cs-M2eCa	GP67ss-H1H5cs-M2eCa2-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №56
22	H1H5cs-M2eSb	GP67ss-H1H5cs-M2eSb-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №59
23	H1TEV2-M2eCa	GP67ss-H1TEV2-M2eCa2-TEV-фолдон-10His	SEQ ID №61

^a Название конструкции основано на сайте расщепления при созревании и модификации области детерминанты. H1 обозначает H1 HA. MCS обозначает сайт расщепления при созревании. AS обозначает измененную иммунодоминантную область детерминанты в домене глобулярной головки H1 HA с гетерологичным эпитопом. Каждую AS обозначают с помощью гетерологичного эпитопа и иммунодоминантной области детерминанты H1 HA, куда помещают гетерологичный эпитоп.

^b Конструкции описаны по их признакам последовательностей. GP67ss обозначает сигнальную последовательность GP67. TEV-фолдон-10His обозначает TEV сайт расщепления, последовательность фолдона и 10х гистидиновую метку на С-конце конструкций. Схематические изображения конструкций представлены на фиг. 4.

[123] Положения этих модификаций проиллюстрированы на фиг. 5.

[124] Пептид композитного эпитопа CR8020 из 13 аминокислотных остатков заменял поверхностную петлю из 12 остатков EIAIRPKVRDQE около области детерминанты Ca2. Фрагмент ClaI-NsiI с заменой пептида композитного эпитопа CR8020 синтезировали

и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1H5cs для того, чтобы создавать конструкцию HA, обозначаемую как H1H5cs-CR8020Ca (SEQ ID №24). Для получения H1TEV2-CR8020Ca (SEQ ID №29) фрагмент ClaI-NsiI из H1H5cs-CR8020Ca выделяли и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1TEV2.

[125] Конструкция H1TEV2-CR8020Sa3 (SEQ ID №31) имеет пептид композитного эпитопа CR8020, заменяющий остатки KKGNS из одной из областей Sa, которые соответствуют петле области В в H3 HA в верхней части домена глобулярной головки. Фрагмент ClaI-NsiI с модификацией CR8020 синтезировали и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1TEV2 для того, чтобы создавать конструкцию HA, обозначаемую как H1TEV2-CR8020Sa3.

[126] Конструкция H1TEV2-CR8020Sa4 (SEQ ID №33) имеет пептид композитного эпитопа CR8020, заменяющий спиральную структуру остатков KTSS около одной из областей Sa. Это положение находится на стороне домена глобулярной головки тримера HA и вдали от сайта связывания рецептора. Такая модификация маловероятно изменит связывание рецептора. Фрагмент ClaI-NsiI с модификацией CR8020 синтезировали и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1TEV2 для того, чтобы создавать конструкцию HA, обозначаемую как H1TEV2-CR8020Sa4.

[127] Модели мономера HA конструкций CR8020Sa4 и CR8020Ca представлены на фиг. 6. Каждый мономер HA имеет пептид композитного эпитопа CR8020 в домене глобулярной головки и нативный эпитоп CR8020 в стеблевом домене.

[128] Создавали несколько конструкций HA с пептидом эпитопа I1C9 GIFGAIAGFIEG (SEQ ID №36). Одна конструкция H1TEV2-I1C9Ca1 (SEQ ID №35) имеет пептид I1C9, заменяющий RPKVRDQE в остатках с 217 до 224 около области Ca2. Другая конструкция H1H5cs-I1C9Ca (SEQ ID №46) имеет пептид I1C9, заменяющий более длинный пептид EIAIRPKVRDQE в остатках с 213 до 224 в Ca2. Другие конструкции имеют пептид I1C9, индивидуально заменяющий область Ca2, HAGAKS, которая соответствует области А в H3 HA, область Sa KKGNS и область Sa KTSS. Каждый из фрагментов ClaI-NsiI с изменениями синтезировали и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1TEV2 для того, чтобы создавать конструкцию HA, обозначаемую как H1TEV2-I1C9Ca1 (SEQ ID №35), H1TEV2-I1C9Ca2 (SEQ ID №38), H1TEV2 I1C9Sa3 (SEQ ID №40) и H1TEV2-I1C9Sa4 (SEQ ID №42), соответственно. Фрагмент ClaI-NsiI с изменением I1C9Ca синтезировали и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1H5cs для того, чтобы создавать конструкцию HA H1H5cs-I1C9Ca. Пептид I1C9 также заменял остатки TSADQQSLYQNA в области Sb конструкции H1H5cs в виде H1H5cs-I1C9Sb (SEQ ID №44) тем же способом. Область Sb соответствует спирали области В в H3 HA.

[129] Фрагмент ClaI-NsiI генетически синтезировали с использованием пептида эпитопа FI6 RKKRGLFGAIAGFIE (SEQ ID №49), который помещали в область Sa, и пептида суперспирального эпитопа FI6 KESTQKAIDGVTNKNVNS (SEQ ID №50), который помещали в область Sb. Этот фрагмент ClaI-NsiI с заменами FI6 субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1H5cs и H1WT и получали конструкции H1H5cs-FI6Sab (SEQ ID №48) и H1WT-FI6Sab (SEQ ID №52), соответственно. Другой фрагмент ClaI-NsiI генетически синтезировали с использованием пептида эпитопа FI6 RKKRGLFGAIAGFIE (SEQ ID №49), который помещали в область Sa. Этот фрагмент заменял фрагмент ClaI-NsiI в H1TEV1 для того, чтобы создавать конструкцию H1TEV1-FI6Sa (SEQ ID №54).

Пример 4

Разработка и конструирование конструкций H1 HA с пептидом M2e в областях детерминант в домене глобулярной головки

[130] В этом примере снова нуклеотидную последовательность фрагмента ClaI-NsiI

заменяли на нуклеотидные последовательности, в которых часть области Ca2 или области Sb заменяли на нуклеотидную последовательность, кодирующую пептид M2e. Конструкции с пептидами M2e перечислены в таблице 2. Положения этих модификаций проиллюстрированы на фиг. 5.

- 5 [131] Синтезом генов создавали фрагменты ClaI-NsiI с пептидом M2e (SEQ ID №57), заменяющим EIAIRPKVRDQE в области Ca2 или заменяющим спираль из остатков TSADQQSLYQNA в области Sb. Конструкции HA с пептидом M2e сначала создавали в H1H5cs, где фрагмент ClaI-NsiI в H1H5cs заменяли на индивидуальный фрагмент ClaI-NsiI, содержащий пептид M2e, получая конструкции H1H5cs-M2eCa (SEQ ID №56) и
- 10 H1H5cs-M2eSb (SEQ ID №59), соответственно. Для переноса фрагмента ClaI-NsiI из H1H5cs-M2eCa в конструкцию H1TEV2, фрагмент ClaI-NsiI из H1H5cs-M2eCa выделяли и субклонировали между участками ClaI и NsiI в H1TEV2, что вело к конструкции, называемой H1TEV2-M2eCa (SEQ ID №61).

Пример 5

- 15 Создание рекомбинантных бакуловирусов с использованием бакуловирусных экспрессирующих систем Bac-to-Bac

[132] В этом примере описаны способы получения клеток насекомого, содержащих экспрессирующие системы, находящиеся в конструкциях, полученных в примерах 1-4.

- [133] Рекомбинантные бакуловирусы создавали из векторов pFastBacbased для
- 20 переноса конструкций, следуя инструкциям производителя (бакуловирусные экспрессирующие системы Bac-to-Bac, Life Technology, Carlsbad, CA, USA). В кратком изложении, векторы для переноса трансформировали в химически компетентные клетки E. coli DH10Bac. Белые колонии с рекомбинантными бакмидами отбирали на чашках с Blue-gal. ДНК бакмид выделяли стандартным способом щелочного лизиса Miniprep
- 25 по инструкциям производителя. Рекомбинантные бакмиды идентифицировали с помощью ПЦР, используя прямой праймер M13 (-40) (GTTTTCCTCCAGTCACGAC) и обратный праймер M13 (CAGGAAACAGCTATGAC). Рекомбинантные бакмиды давали ПЦР продукт приблизительно 4 т.о.

- [134] Клетки SF9 насекомого, прикрепленные к 12-луночным планшетам,
- 30 трансфицировали рекомбинантными бакмидами, используя реактив Cellfectin®, другие коммерчески доступные реактивы для трансфекции или полиэтиленимин (PEI). Через 4-7 суток после трансфекции или когда клетки SF9 увеличивались из-за вирусной инфекции, среды клеточных культур собирали в качестве вирусных стоков P0. Каждый вирусный сток P0 использовали для того, чтобы инфицировать 50 мл клеток SF9 при
- 35 плотности 2×10^6 клеток/мл во встряхиваемых колбах для амплификации вирусов. Осуществляли мониторинг культур с использованием счетчика клеток Cedex (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA). Время сбора определяли по усредненному размеру жизнеспособных клеток и жизнеспособности клеток. Когда усредненный размер жизнеспособных клеток составлял на 4-7 мкм больше, чем у не инфицированных
- 40 клеток, и жизнеспособность находилась в диапазоне 50-70% через 4-5 суток после инфекции, клетки удаляли посредством центрифугирования и супернатанты клеточных культур собирали и хранили при 4°C в темноте в качестве вирусных стоков P1. Иногда вирусные стоки фильтровали через 0,2 мкм стерильный фильтр для того, чтобы поддерживать стерильность.

- 45 [135] Для дополнительной амплификации вирусных стоков 500 мл клеток SF9 при плотности 2×10^6 клеток/мл инфицировали с использованием 250 мкл вирусного стока P1. Осуществляли мониторинг культур с использованием счетчика клеток Cedex. Когда усредненный размер жизнеспособных клеток составлял на 4-7 мкм больше, чем у не

инфицированных клеток, и жизнеспособность находилась в диапазоне 50-70% через 4-5 суток после инфекции, клетки удаляли посредством центрифугирования и супернатанты клеточных культур собирали и хранили при 4°C в темноте в качестве вирусных стоков P2. Иногда вирусные стоки фильтровали через 0,2 мкм стерильный

Пример 6

Экспрессия рекомбинантных белков НА.

[136] В этом примере продемонстрирована экспрессия различных конструкций, описанных в примерах 1-4, в клетках насекомого. В зависимости от конкретной

[137] Для того чтобы обнаруживать экспрессию рекомбинантного НА, среды клеточных культур клеток SF9, которые инфицировали рекомбинантными бакуловирусными стоками, обычно вирусными стоками P1 или P2, как описано в примере 5, собирали и инкубировали со смолами Ni-NTA (Qiagen, Germantown, MD USA) для аффинного захвата через 10× гистидиновую метку рекомбинантного НА. После промывания смолы Ni-NTA фосфатно-солевым буфером (1× PBS), смолы Ni-NTA кипятили с загрузочным буфером для гелей в присутствии или отсутствии восстанавливающего средства для анализа посредством SDS-PAGE или вестерн-блоттинга с использованием антител против His. Белковая полоса приблизительно 63 кДа на геле с окрашиванием Coomassie® или вестерн-блоттинге против His указывает на экспрессию секретируемого рекомбинантного полноразмерного белка НА.

[138] Как показано на фиг. 7 и фиг. 8, экспрессию белка H1 НА родительской конструкции H1WT обнаруживали, как ожидали. Белки НА с измененным сайтом расщепления при созревании из нескольких основных остатков, H1H5cs, H1R5cs и H1IR5cs, экспрессированы на том же уровне, что и H1WT. H1TEV1, с целым сайтом расщепления при созревании в H1 НА, замененным на TEV сайт расщепления, экспрессирован значительно меньше, чем H1WT. При сохранении большего числа нативных остатков в сайте расщепления при созревании, H1TEV2 и H1TEV3 экспрессированы очень хорошо по сравнению с H1WT (фиг. 7 и фиг. 8). Не все замены экспрессированы на одном и том же уровне. Посредством корректировки местоположения TEV сайта расщепления в конструкциях достигали уровня экспрессии НА дикого типа.

[139] На фиг. 7 и фиг. 8 также показано, что размещение одного и того же иммуносубдоминантного эпитопа bNAв в различных иммунодоминантных областях детерминант вело к различным уровням экспрессии. Конструкции пептида композитного эпитопа CR8020 в области Sa (H1TEV2-CR8020Sa4) или в области Ca2 (H1H5cs-CR8020Ca) экспрессированы на том же уровне, что и НА дикого типа, тогда как конструкция H1TEV2-CR8020Sa3 не экспрессирована хорошо. Таким образом, точные положения размещения гетерологичного эпитопа могут быть важны для экспрессии получаемого НА. Свойства иммуносубдоминантных эпитопов bNAв также могут влиять на уровни экспрессии получаемых белков НА.

[140] Индивидуальное размещение эпитопа I1C9 в нескольких областях детерминант также демонстрировало различные уровни экспрессии получаемых белков НА (фиг. 7 и фиг. 8). Конструкция H1H5cs-I1C9Ca демонстрировала более высокую экспрессию, чем конструкция H1TEV2-I1C9Ca1. Пептидные последовательности в областях детерминант, замененные пептидом эпитопа I1C9 в этих двух конструкциях, слегка различны. Подобно конструкциям с TEV сайтом расщепления в качестве MCS, местоположение замены влияет на уровень экспрессии.

[141] Конструкции с пептидом M2e в области Ca2s, а именно H1H5cs-M2eCa и H1TEV2-M2eCa, дают такую же экспрессию, как H1WT, независимо от сайтов расщепления при созревании (фиг. 7 и фиг. 8). Однако конструкция H1H5cs-M2eSb с пептидом M2e в области Sb не экспрессирована хорошо. Область Sb находится в спиральной структуре, которая может быть необходима для надлежащей укладки НА.

[142] Успешная экспрессия многих конструкций H1 НА демонстрировала, что иммунодоминантные области детерминант домена глобулярной головки НА можно заменять на иммуносубдоминантные эпитопы bNAbs из стеблевого домена или на пептид M2e из другого белка, не родственного для НА. Эти результаты обнаруживали пластичность домена глобулярной головки и валидировали выполнимость создания функционального НА для представления гетерологичных эпитопов в его домене глобулярной головки. В примерах 1-6 вместе продемонстрированы способы конструирования НА с гетерологичными эпитопами и/или измененным MCS и отбора модифицированных НА с хорошей экспрессией.

Пример 7

Очистка рекомбинантных белков НА

[143] В этом примере продемонстрирована очистка различных конструкций, описанных в примерах 1-4.

[144] Во встряхиваемых колбах от 50 мл до 1 л клеток SF9 при плотности 2×10^6 клеток/мл инфицировали бакуловирусным стоком при объемном соотношении 1-4 мл вирусного стока P1 или P2 на 1 литр клеток. Мониторинг культуры осуществляли с использованием счетчика клеток Cedex. Время сбора определяли по усредненному размеру жизнеспособных клеток и жизнеспособности клеток. Когда усредненный размер жизнеспособных клеток составлял на 4-7 мкм больше, чем у не инфицированных клеток, и жизнеспособность составляла приблизительно 80% через 2-3 суток после инфекции, клетки удаляли посредством центрифугирования и кондиционированные среды клеточных культур собирали и хранили при 4°C. Кондиционированные среды клеточных культур инкубировали со смолами Ni-NTA при качании на платформе Rotisserie в течение 2-4 часов при 4°C. Смолы Ni-NTA собирали посредством центрифугирования и промывали в 1× PBS. Промытые смолы Ni-NTA набивали в колонку с гравитационным течением и дополнительно промывали в 1× PBS с добавлением 50 мМ имидазола. Затем смолы Ni-NTA элюировали с использованием 400 мМ имидазола в 1× PBS под действием гравитационного течения. В элюируемых белках НА проводили замену буфера на 1× PBS и концентрирование посредством ультрафильтрации. Очищенные белки НА анализировали посредством SDS-PAGE, как показано на фиг. 8.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Описание вирусов гриппа, их типов и хозяев

[145] Вирусы гриппа включают три рода в семействе вирусов Orthomyxoviridae, которые представляют собой вирус гриппа А, В и С. Каждый род имеет только один вид вирусов, а именно вирус гриппа А, В и С, соответственно. Вирусы гриппа А, В и С также называют вирусами гриппа типа А, В и С, соответственно. Вирусы гриппа представляют собой оболочечные вирусы с отрицательно-полярной одноцепочечной РНК. Вирусный геном закодирован отдельными сегментами РНК. Каждый из вирусов гриппа А и В имеет 8 сегментов РНК, которые кодируют 10 белков. Каждый из вирусов гриппа С имеет 7 сегментов РНК, которые кодируют 9 белков. 10 охарактеризованных белков вирусов гриппа А представляют собой полимеразы PB2, PB1 и PA, гемагглютинин (HA), нуклеопротеин (NP), нейраминидазу (NA), матричные белки M1 и M2,

неструктурные белки NS1 и NS2 (Webster, R. G., et al., Microbiol Rev (1992) 56:152-179). Вирусы гриппа С имеют слитый белок гемагглютинин-эстераза (HEF), который объединяет функции HA и NA (Herrler, G., et al., J. Gen Virol (1988) 69:839-846).

Классификация вирусов гриппа А, В и С основана на антигенных различиях в их NP и матричных белках.

[146] Вирусы гриппа А представляют собой небольшие частицы 80-120 нм в диаметре, которые состоят из липидной двухслойной оболочки из организма-хозяина, усеянной кодируемыми вирусом мембранными белками HA, NA и M2, внутренней оболочки, состоящей из матричного белка M1, и нуклеокапсидов вирусного генома из индивидуальных сегментов РНК в центре (Webster, R. G., et al., Microbiol Rev (1992) 56:152-179). Сегменты РНК свободно инкапсулированы несколькими молекулами NP. Комплексы из трех белков вирусных полимераз (PB1, PB2 и PA) расположены на концах нуклеокапсидов. Все сегменты РНК необходимы для получения инфекционной вирусной частицы.

[147] Сегмент РНК 1, наиболее медленно мигрирующая частица РНК при электрофорезе в геле, кодирует РНК полимеразу PB2. Сегмент РНК 2 кодирует РНК полимеразу PB1, плюс два других транскрипта для белков PB1-N40 и PB1-F2 с использованием других рамок считывания с той же последовательности РНК. Белки PB1-N40 и PB1-F2 вызывают апоптоз клетки-хозяина. Сегмент РНК 3 кодирует РНК полимеразу PA, которая образует РНК-зависимый комплекс РНК полимеразы с PB1 и PB2. Сегмент РНК 4 кодирует HA, основной поверхностный антиген вириона гриппа. Каждый вирион имеет приблизительно 500 молекул HA, что выглядит как единообразно распределенные шипы на поверхности вириона (Ruigrok, R. W. H., et al., J. Gen Virol (1984) 65:799-902; Murti, K. G., and Webster, R. G., Virol (1986) 149:36-43). Связываясь с рецепторами хозяев, HA определяет спектр хозяев. Сегмент РНК 5 кодирует нуклеопротеин NP. NP заключает вирусную РНК в капсид и транспортируется в ядро клетки-хозяина. Инфицированные клетки обильно синтезируют NP, который является вторым наиболее обильным белком в вирионе вируса гриппа. Он является основной мишенью цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа хозяина. Сегмент РНК 6 кодирует нейраминидазу (NA), второй основной поверхностный антиген вириона вируса гриппа. NA представляет собой фермент, который отщепляет терминальную сиаловую кислоту от гликопротеинов или гликолипидов для высвобождения вирусных частиц из рецепторов клетки-хозяина. Ее функция необходима для распространения вируса. Каждый вирион имеет приблизительно 100 молекул NA на его поверхности. NA образует тетрамер и располагается дискретными очагами на оболочке вириона (Murti, K. G., and Webster, R. G., Virol (1986) 149:36-43). Сегмент РНК 7 является бицистронным и кодирует оба матричных белка, M1 и M2. M1 образует оболочку, окружающую нуклеокапсиды вириона под оболочкой вириона, и является наиболее обильным белком в вирионе вируса гриппа. M2 состоит из другой сплайсированной формы того же транскрипта M1. M2 представляет собой интегральный мембранный белок и выполняет функцию протонного канала для того, чтобы управлять pH в сети Гольджи во время продуцирования вируса гриппа в клетках-хозяевах. M2 можно частично заменять на альтернативно сплайсированный вариант M42. Приблизительно 3000 молекул матричных белков необходимы для создания одного вириона. Сегмент РНК 8 кодирует два неструктурных белка NS1 и NS2 для репликации вируса. NS2 происходит из другой рамки считывания с NS1. Оба белка в избытке присутствуют в инфицированной клетке, но не встраиваются в вирионы потомства.

[148] Среди трех родов вирусов гриппа, вирусы гриппа А представляют собой

наиболее вирулентные патогены человека и вызывают наиболее тяжелое заболевание у человека. Вирусы гриппа А делят на субтипы на основании антигенных свойств их поверхностных гликопротеинов HA и NA. Идентифицировано всего 18 субтипов HA, называемых с H1 до H18, и 10 субтипов NA, называемых с N1 до N10 (Tong, S., et al., PLoS Pathogens (2013) 9:e1003657). Общая номенклатура субтипов гриппа А происходит от различных комбинаций субтипа HA и субтипа NA, например, H1N1, H3N2 и H7N9 (Bull World Health Organ (1980) 58: 585-591). Водоплавающие птицы рода Anseriformes представляют собой природный резервуар субтипов с H1 до H16 и с N1 до N9. Субтипы H17N10 и H18N10 в последнее время обнаружены у американских плодоядных летучих мышей. В природе сегментированный геном вирусов гриппа А допускает перегруппировку сегментов РНК, когда организм совместно инфицирован вирусами гриппа А двух субтипов. Сегменты РНК от двух различных субтипов могут быть упакованы в один вирион с образованием нового субтипа. Среди этих многих субтипов вирусов гриппа А только H1N1, H2N2 и H3N2 развили способность к эффективной передаче у человека. Эти три субтипа являются преобладающими вирусными субтипами так называемых сезонных вирусов гриппа. Следовательно, человеческая популяция иммунологически наивна в отношении многих субтипов гриппа А. Иногда другие субтипы вирусов гриппа А осуществляют межвидовой переход и инфицируют человека, вызывая пандемические вспышки с высокой смертностью.

[149] На основании их филогенетической связи, субтипы HA гриппа А делят на две отчетливые группы. Группа 1 включает 10 из 16 субтипов: H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13 и H16. Группа 2 состоит из остальных 6 субтипов: H3, H4, H7, H10, H14 и H15.

[150] Вирусы гриппа В антигенно отличаются от вирусов гриппа А. Вирусы гриппа В циркулируют совместно с вирусами типа А и вызывают эпидемии у человека. Вирусы гриппа В стабильно адаптированы к человеку без известного животного-резервуара. В отличие от широких генетических вариаций HA у вирусов гриппа А, существуют сообщения только об одном серотипе HA у вирусов гриппа В, несмотря на то, что по филогенетическим связям определены три линии генов HA. Похоже, что вирусы гриппа В не рекомбинируют с вирусами гриппа А, поскольку не было сообщений о перегруппировке сегментов РНК между вирусами гриппа А и гриппа В.

[151] Оба вируса гриппа А и В используют терминальную сиаловую кислоту на поверхности клетки-хозяина в качестве клеточного рецептора. HA обоих типов вирусов имеют одинаковые структурные признаки и связываются с рецептором сиаловой кислоты для проникновения в клетки-хозяева.

[152] Субтипы вирусов гриппа А и гриппа В дополнительно делят на штаммы. Существует множество различных штаммов вирусов гриппа А и гриппа В. В каждый сезон гриппа преобладает несколько штаммов вирусов гриппа А и В, которые обычно генетически отличны от штаммов предыдущего сезона гриппа. Вирусы одного штамма, выделяемые в различных географических местоположениях или в различные моменты сезона гриппа, известные как изоляты, часто имеют генетические изменения.

[153] Инфекция вирусами гриппа С в целом является бессимптомной или вызывает легкое заболевание, затрагивающее главным образом детей или молодых взрослых. Вирусы гриппа С связаны со спорадическими случаями и второстепенными локализованными вспышками. Вирусы гриппа С влекут за собой значительно меньшее бремя заболевания, чем вирусы гриппа А и В. Большая доля человеческой популяции демонстрирует сероконверсию, что указывает на широкую циркуляцию вирусов гриппа С в человеческой популяции. Вирусы гриппа С также выделены у животных. Слитый белок гемагглютинин-эстераза (HEF) вируса гриппа С объединяет функции HA и NA

вирусов гриппа А и В. В отличие от НА вирусов гриппа А и В, НЕF вируса гриппа С использует концевую 9-О-ацетил-N-ацетилнейраминную кислоту (9-О-Ас-NeuAc) в качестве клеточного рецептора (Herrler, G., et al., EMBO J. (1985) 4:1503-1506).

Описание процесса вирусной инфекции и жизненного цикла

- 5 [154] Вирусы гриппа распространяются от человека к человеку через респираторные капельки или fomites (любой объект или вещество, способное нести инфекционные организмы). Вирусы инфицируют эпителиальные клетки дыхательных путей. После связывания с рецепторами клеточной поверхности, происходит эндоцитоз
- 10 прикрепленного вириона клеткой-хозяином в эндосомы, где низкий pH запускает конформационное изменение НА, которое ведет ко вставке его гидрофобного слитого пептида в везикулярную мембрану клетки-хозяина и инициирует слияние вирусной и везикулярной мембран. При слиянии высвобождается содержимое вириона в цитоплазму инфицированной клетки. Вирусные нуклеокапсиды мигрируют в ядро клетки-хозяина, и ассоциированные с ними полимеразные комплексы начинают первичную
- 15 транскрипцию мРНК для трансляции вирусных белков. Одновременно происходит блокирование трансляции мРНК хозяина. Вокруг вновь синтезированной вирусной РНК образуется капсид и вирусные структурные белки синтезируются и транспортируются к поверхности клетки-хозяина, где они встраиваются в мембрану клетки-хозяина. Вирусы гриппа отпочковываются от апикальной поверхности полярных
- 20 эпителиальных клеток, таких как бронхиальные эпителиальные клетки, в просвет легких и, следовательно, обычно являются пневмотропными (Roth, M. G., et al., PNAS (1979) 76: 6430-6434; Nayak, D. P., et al., Virus Res (2009) 143:147-161). Продемонстрирована передача вируса гриппа между свиньями и человеком. После инфицирования индивидуума иммунная система вырабатывает антитела против вирус гриппа. Это
- 25 является основным источником защиты организма.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID №1: пептидная последовательность НА из A/California/07/2009, происходящий от свиньи штамм H1N1 вируса гриппа А (UniProt:C3W5X2)

- 30 MKAILVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKHN
GK LCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFIDY
EELREQ LSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAAACPHAGAKSFYKNLIWLKKGNS
YPKLSKSYIND KGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKFKPEIAI
RPKVRDQEGRMNYY WTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
CNTTCQTPKGAINSTLPPQN IHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNIPSIQSRGLFGAIAIGF
35 IEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQ GSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAV
GKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWT YNAELVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRS
QLKNNAKEIGNGCFEYHKCDNTCMESVKN GTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTR
IYQILAIYSTVASSLVLVSLGAISFWMCSNGSLQC RICI

SEQ ID №2: пептидная последовательность сигнала секреции GP67 (GP67ss)

- 40 MVSAIVLYVLLAAAHAHSAFA

SEQ ID №3: пептидная последовательность TEV сайта расщепления, фолдона и 10× гистиридиновой метки

GAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №4: пептидная последовательность TEV сайта расщепления

- 45 ENLYFQG

SEQ ID №5: пептидная последовательность фолдона

GSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

SEQ ID №6: пептидная последовательность 10× гистиридиновой метки

HHHHHHHHHH

SEQ ID №7: пептидная последовательность сигнального пептида HA из A/California/07/2009 (UniProt:C3W5X2)

MKAILVLLYTFATANA

5 SEQ ID №8: пептидная последовательность сайта расщепления при созревании (MCS)
H1 HA

IPSIQSR

SEQ ID №9: пептидная последовательность GP67^{ss}-H1WT-TEV-фолдон-10His (H1WT)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
10 NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKN
SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKFKPEIA
IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
CNTTCQTPKGAINTS LPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNIPSIQSRGLFGAIAGF
15 IEGGWTGMVDGWYGYHH QNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAV
GKEFNHLEKRIENLNKKVDDGF LDIWTYNAELVLLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRS
QLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCM ESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTR
IYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRK DGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHHH

20 SEQ ID №10: нуклеотидная последовательность GP67^{ss}-H1WT-TEV-фолдон-10His
(H1WT)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACACGCCAACAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
25 GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
30 GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
TCAGGAAGGCAGAATGAATTAATACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCGA TAAGATCA
35 CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCT
ATCA CCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
CGGTCTGA GAAATATCCCTAGCATCCAGAGCAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCG
40 GCTTTATTGAGG GAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCACCAC
CAGAATGAGCAGGGA TCCGGATATGCCGCGGATCTGAAGTCTACACAGAACGCCA
TCGACGAGATCACAACAAG GTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCCAGTT
TACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAA CCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAAC
AAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATA TTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGT
45 GCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACC ACGACAGCAATGTGAAGAACCTG
TACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCC AAGGAGATCGGCAACGGCT
GCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAG TCTGTGAAGAACGGC
ACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAG AGAGGAGATCG

ACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAACC TGTATTTT
CAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGT TCG
TAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCAT
CACCATCATCACTGATAAaagctt

5 SEQ ID №11: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-TEV-фолдон-10His (H1H5cs)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKG
10 SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKFKPEIA
IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVPVRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
CNTTCQTPKGAINTS LPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
SPQRERRKKRGLFGAIAEGGWTGMVDGWY GYHHQNEQSGYAADLKSTQNAIDE
ITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKV DDGFLDIWTYNAELLVLENE
15 RTLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCD NTCMESVKNGTYDYPKY
SEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQ
AYVRKDGWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №12: пептидная последовательность сайта расщепления при созревании H5
QRERRKKR

20 SEQ ID №13: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1H5cs-TEV-фолдон-10His (H1H5cs)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
25 GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
30 AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
35 TCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCGA TAAGATCA
CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTACCCCT
ATCA CCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
40 CGGTCTGA GAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGACGCAAGAAGAGAGGCCTGTTTGA
GCCATCGCCGGC TTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGG
CTATCACCACCAGAAT GAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACAC
AGAACGCCATCGACGAGAT CACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAA
CACCCAGTTTACAGCTGTGGGCA AGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAATCGAG
45 AACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGC TTCCTGGATATTTGGACCTACAATGCCGA
GCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACC CTGGACTACCACGACAGCAATGTGA
AGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAA GAACAATGCCAAGGAGATCGG
CAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACAC CTGTATGGAGTCTGTGA

AGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAA GCTGAATAGAGA
GGAGATCGACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCG CTGAAAAC
CTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTC AGGCT
TACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCA T
5 CACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №14: пептидная последовательность GP67ss-H1R5cs-TEV-фолдон-10His
(H1R5cs)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
10 YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKN
SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKFKPEIA
IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
CNTTCQTPKGAINTS LPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
IPRRRRRGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYH HQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITNK
15 VNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDG FLDIWTYNAELLVLENERTLD
YHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTC MESVKNGTYDYPKYSEEA
KLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYV
RKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №15: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1R5cs-TEV-фолдон-10His
20 (H1R5cs)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
25 GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
30 GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
TCAGGAAGGCAGAATGAATTAATACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCGA TAAGATCA
35 CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCT
ATCA CCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
CGGTCTGA GAAATATCCCTAGGAGACGCAGAAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCG
40 GCTTTATTGAGG GAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCACCAC
CAGAATGAGCAGGGA TCCGGATATGCCGCGGATCTGAAGTCTACACAGAACGCCA
TCGACGAGATCACAACAAG GTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCCAGTT
TACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAA CCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAAC
AAGAAAGTGACGACGGCTTCCTGGATA TTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGT
45 GCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACC ACGACAGCAATGTGAAGAACCTG
TACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCC AAGGAGATCGGCAACGGCT
GCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAG TCTGTGAAGAACGGC
ACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAG AGAGGAGATCG

ACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAACC TGTATTTT
CAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGT TCG
TAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCAT
CACCATCATCACTGATAAaagctt

5 SEQ ID №16: пептидная последовательность GP67ss-H1IR5cs-TEV-фолдон-10His (H1IR5cs)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKG
10 SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKFKPEIA
IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVPVRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
CNTTCQTPKGAINTS LPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
IPSIQSRRRRRGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWY GYHHQNEQSGYAADLKSTQNAIDE
ITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKV DDGFLDIWTYNAELVLLENE
15 RTLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCD NTCMESVKNGTYDYPKY
SEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQ
AYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №17: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1IR5cs-TEV-фолдон-10His (H1IR5cs)

20 ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
25 AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
30 ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
TCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCCTGGTGGAACCTGGCGA TAAGATCA
CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
35 AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCT
ATCA CCATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
CGGTCTGA GAAATATCCCTAGCATCCAGAGCAGGAGACGCAGAAGAGGCCTGTTTG
GAGCCATCGCC GGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTAC
40 GGCTATCACCACCAG AATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTAC
ACAGAACGCCATCGACGA GATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATG
AACACCCAGTTTACAGCTGTGG GCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAATCG
AGAACCTGAACAAGAAAGTGACGAC GGCTTCCTGGATATTTGGACCTACAATGCC
GAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGA ACCCTGGACTACCACGACAGCAATGT
45 GAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCT GAAGAACAATGCCAAGGAGATC
GGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACA ACACCTGTATGGAGTCTGT
GAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGG CCAAGCTGAATAGA
GAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAGAATCTATCAG GGCGCTGAAA

ACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGAC GGTCAG
GCTTACGTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACC AT
CATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №18: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV1-TEV-фолдон-10His
(H1TEV1)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKN
SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFBGSSRYSKKFKPEIA
IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
CNTTCQTPKGAINTS LFPQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLR
NIENLYFQGLFGAIAFGIEGGWTGMVDGWYGYH HQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITN
KVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDG FLDIWTYNAELVLLLENERTL
DYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTC MESVKNGTYDYPKYSEE
AKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYV
RKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHH

SEQ ID №19: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV1-TEV-фолдон-10His
(H1TEV1)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
TCAGGAAGGCAGAAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACTGGCGA TAAGATCA
CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCT
ATCA CCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
CGGTCTGA GAAATATCGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCG
GCTTTATTGAGG GAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCACCAC
CAGAATGAGCAGGGA TCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGAACGCCA
TCGACGAGATCACAAACAAG GTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCCAGTT
TACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAA CCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAAC
AAGAAAGTGGACGACGGCTTCTGGATA TTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGT
GCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACC ACGACAGCAATGTGAAGAACCTG
TACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCC AAGGAGATCGGCAACGGCT
GCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAG TCTGTGAAGAACGGC
ACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAG AGAGGAGATCG
ACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAACC TGTATTTT
CAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGT TCG

TAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCAT
CACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №20: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-TEV-фолдон-10His
(H1TEV2)

5 MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKN
SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKFKPEIA
IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVPARYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
10 CNTTCQTPKGAINTS LPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGL
RNSPENLYFQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGY HHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDE
ITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDD GFLDIWTYNAELLVLLENE
RTL DYHDSNVKNLYEKVRSQ LKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTC MESVKNGTYDYPKY
SEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYV
15 RKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №21: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-TEV-фолдон-10His
(H1TEV2)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
20 ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
25 TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
30 GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
TCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCGA TAAGATCA
CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCT
35 ATCA CCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
CGGTCTGA GAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGTTTGGAGCCATCG
CCGGCTTTATTGA GGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCAC
CACCAGAATGAGCAGG GATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGAACG
CCATCGACGAGATCACAACA AGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCCA
40 GTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTC AACCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTG
AACAAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGA TATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCT
CGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTA CCACGACAGCAATGTGAAGAAC
CTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATG CCAAGGAGATCGGCAACG
GCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGG AGTCTGTGAAGAAC
45 GGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAAT AGAGAGGAGA
TCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAA CCTGTA
TTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTAC GT
TCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCA

CC ATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №22: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV3-TEV-фолдон-10His (H1TEV3)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
 5 NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
 YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLVKGN
 SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFBGSSRYSKKFKPEIA
 IRPKVRDQEGR MNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDTPVHD
 CNTTCQTPKGAINTS LPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNIP
 10 SIENLYFQGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYG YHHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITN
 KVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVD DGFLDIWTYNAELIVLLENERTL
 DYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNT CMESVKNNGTYDYPKYSEE
 AKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAY
 VRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

15 SEQ ID №23: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV3-TEV-фолдон-10His (H1TEV3)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
 TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 20 GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
 AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
 TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
 TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
 25 AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
 GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
 ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
 CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
 GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCC AAAGTGAGAGA
 30 TCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACTGGCGA TAAGATCA
 CATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGA GAGA
 AATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACC
 TGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCT
 ATCA CCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTAC
 35 CGGTCTGA GAAATATCCCTAGCATCGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGTTTGGAG
 CCATCGCCGGCTT TATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGC
 TATCACCACCAGAATG AGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACACA
 GAACGCCATCGACGAGATC ACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAAC
 ACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAA GGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAATCGAGA
 40 ACCTGAACAAGAAAGTGACGACGGCT TCCTGGATATTTGGACCTACAATGCCGAG
 CTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCC TGGACTACCACGACAGCAATGTGAA
 GAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAG AACAAATGCCAAGGAGATCGGC
 AACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACC TGTATGGAGTCTGTGAA
 GAACGGCACCTACGACTACCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAA GCTGAATAGAGAG
 45 GAGATCGACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCG CTGAAAACC
 TGTATTTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTC AGGCTT
 ACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCCTGGGTCACCATCA TC
 ACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №24: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-CR8020Ca-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-CR8020Ca)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLEDKH
 NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
 5 YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKN
 SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKF
 KPEGMIDYEGTGQAA GRMNYYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIII
 SDTPVHDCNTTCQTPKGAIN TSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
 SPQRRERRKKRGLFGAIAGFIEGGWTGMVDG WYGYHHQNEQGSQGYAADLKSTQNAIDE
 10 ITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNK KVDDGFLDIWTYNAELLVLLNE
 RTLDYHDSNVKNLYEKVRSQKLNNAKEIGNGCFEFYHK CDNTCMESVKNNGTYDYPKY
 SEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDG
 QAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №25: пептидная последовательность эпитопа CR8020 из остатков 15-19 HA2

EGMID

SEQ ID №26: пептидная последовательность эпитопа CR8020 из остатков 30-36 HA2

EGTGQAA

SEQ ID №27: пептидная последовательность композитного эпитопа C8020

EGMIDYEGTGQAA

SEQ ID №28: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1H5cs-CR8020Ca-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-CR8020Ca)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
 TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 25 GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
 AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
 TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
 TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
 30 AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
 GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
 ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
 CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
 GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAGGCATGATTGATTAC GAAGGCACAGG
 35 CCAGGCAGCCGGCAGAATGAATTAATACTGGACCCTGGTGGAACTGG CGATAAG
 ATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTAT GGA
 GAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATAC
 CACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCA
 CCCT ATCACCATCGGCAAGTGTCTTAAGTATGTGAAGAGACCAAGCTGAGACTGG
 40 CTACCGGT CTGAGAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGACGCAAGAAGAGAGGCCTGTT
 TGGAGCCATCGC CGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGT
 ACGGCTATCACCACCA GAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCT
 ACACAGAACGCCATCGACG AGATCACAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGA
 TGAACACCCAGTTTACAGCTGTG GGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAAT
 45 CGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGA CGGCTTCTGGATATTTGGACCTACAATG
 CCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAG AACCTGGACTACCACGACAGCAAT
 GTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGC TGAAGAACAAATGCCAAGGAGA
 TCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACA ACACCTGTATGGAGTCT

GTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGG CCAAGCTGAATA
GAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAG GGCGCTGA
AAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGAC GGTC
AGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACC
5 ATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAAaagctt

SEQ ID №29: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-CR8020Ca-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-CR8020Ca)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
10 YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKN
SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKF
KPEGMIDYEGTGQAA GRMNYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIII
SDTPVHDCNTTCQTPKGAIN TSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
SPENLYFQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWY GYHHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEIT
15 NKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKV DDGFLDIWTYNAELLVLENERT
LDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCD NTCMESVKNGTYDYPKYSE
EAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQ
AYVRKDG EWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №30: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-CR8020Ca-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-CR8020Ca)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCcTCTGCAcCTGGGCAAAT
25 GTAATATTGCCGG CTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATAT CGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACGA GGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCTGAGATCTTCCCTAA GACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATGC CGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
30 GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCC TAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAA TCCACCACCCTAGCaCaAGC
GCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTATGT GTTTGTGGGCAGCAG
CAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAGGCATGATTGATTACGA AGGCACAGGC
CAGGCAGCCGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCG ATAAGA
35 TCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCTAGATATGCATTTGCTATGG AG
AGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACC
AC CTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCA
CCCTATC ACCATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAGAGCACCAGCTGAGACTGG
CTACCGGTCTG AGAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGTTTGGAGCC
40 ATCGCCGGCTTTATTG AGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTA
TCACCACCAGAATGAGCAG GGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGA
ACGCCATCGACGAGATCACAAC AAGGiGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACAC
CCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTC AACCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAAC
CTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGA TATTTGGACCTACAATGCCGAGCT
45 GCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTA CCACGACAGCAATGTGAAG
AACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAATG CCAAGGAGATCGGCA
ACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGG AGTCTGTGAAG
AACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAAT AGAGAGG

AGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAA CCT
GTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTT
AC GTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTACCATCATC
ACCACC ATCACCATCATCACTGATAAaagctt

5 SEQ ID №31: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-CR8020Sa3-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-CR8020Sa3)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIW
10 LVEGMIDYEGTGQA AYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHPSTSDAQSLYQNADAYV
FVGSSRYSKKFKPEIAIRPK VRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAM
ERNAGSGIIISDTPVHDCNTTCQT PKGAINSTLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGL
RNSPENLYFQGLFGAIAFGIEGGWTGM VDGWYGYHHQNEQSGYAADLKSTQNAIDE
ITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIE NLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLNE
15 RTLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEF YHKCDNTCMESVKNGTYDYPKY
SEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEA PRDGQAYVRKDGWVLLS
TFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №32: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-CR8020Sa3-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-CR8020Sa3)

20 ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
25 AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
GATCTGGCTGGTGGAAAGGCATGATTGATTACG AAGGCACAGGCCAGGCAGCCTAC
30 CCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAACGACAAGGGC AAAGAAGTGCTGGTGCTGTG
GGGAATCCACCACCCTAGCACAAGCGCCGATCAGCAGAG CCTGTACCAGAATGCC
GATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTT CAAGCCTGAAAT
TGCCATTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACT ACTGGACC
CTGGTGGAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGG TGCC
35 TAGATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATAC
CCCTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCA
GCCT GCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGA
AGAGCAC CAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGTAT
TTTCAAGGCCT GTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAAT
40 GGTGGATGGCTGGTA CGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCG
CCGATCTGAAGTCTACACA GAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAG
CGTGATCGAGAAGATGAACACCC AGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACC
TGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAAC AAGAAAGTGACGACGGCTTCCTGGATAT
TTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGTGCTC CTGGAGAATGAGAGAACCTGGACT
45 ACCACGACAGCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAA GGTGAGAAGCCAGCTGAAGAA
CAATGCCAAGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCT ACCACAAGTGTGACAACA
CCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTA AGTATAGCGAGGAG
GCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGC ACAAGAATCT

ATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCG GAAGCT
CCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCT AC
CTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAAaagctt

SEQ ID №33: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-CR8020Sa4-TEV-фолдон-
10His (H1TEV2-CR8020Sa4)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPEGMIDYEGTGQAAWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYK
NLIWLK GNSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSS
RYSKKFKPEIAIR PKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAG
SGIIISDTPVHDCNTTC QTPKGAINSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
SPENLYFQGLFGAIAFGIEGGWTG MVDGWYGYHHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEIT
NKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRI ENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERT
LDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCF EFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSE
EAKLNRREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPE APRDGQAYVRKDGEWVLLSTF
LGHNNNNNNNNNN

SEQ ID №34: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-CR8020Sa4-TEV-
фолдон-10His (H1TEV2-CR8020Sa4)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTTCGAGATCTTCCCTG AAGGCATGATTGATTACGAAGGCACAGGCCAG
GCAGCCTGGCCTAATCACGATTCTAATA AGGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTCATGC
CGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGATCT GGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCT
ACCCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAACGACAAG GGCAAAGAAGTGCTGGTGCTG
TGGGGAATCCACCACCCTAGCACAAGCGCCGATCAGCA GAGCCTGTACCAGAATG
CCGATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAA GTTCAAGCCTGAA
ATTGCCATTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATT ACTACTGGA
CCCTGGTGGAACTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGG TGGTG
CCTAGATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGA T
ACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACC
AG CCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTG
AAGAGC ACCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGT
ATTTTCAAGGC CTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGA
ATGGTGGATGGCTGG TACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGC
CGCCGATCTGAAGTCTACA CAGAACGCCATCGACGAGATCACAACAAGGTGAAC
AGCGTGATCGAGAAGATGAACAC CCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACC
ACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGA ACAAGAAAGTGACGACGGCTTCCTGGA
TATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGTGC TCCTGGAGAATGAGAGAACCTGG
ACTACCACGACAGCAATGTGAAGAACCTGTACGAG AAGGTGAGAAGCCAGCTGAA
GAACAATGCCAAGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTT CTACCACAAGTGTGACA
ACACCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCC TAAGTATAGCGAG
GAGGCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAA GCACAAGA
ATCTATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCC CGGA

AGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGT
CTACCTTCTGGGTCACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №35: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Ca1-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-I1C9Ca1)

5 MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKG
SYPKLSKS YINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKFKPEI
AIGIFGAIAGFIEG GRMNYWYWTIVPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDT
10 PVHDCNTTCTQTPKGAIN TSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
SPENLYFQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWY GYHHQNEQGSQGYAADLKSTQNAIDEIT
NKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKV DDGFLDIWTYNAELLVLENERT
LDYHDSNVKNLYEKVRSQKLNNAKEIGNGCFEFYHKCD NTCMESVKNGTYDYPKYSE
EAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQ
15 AYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №36: пептидная последовательность I1C9

GIFGAIAGFIEG

SEQ ID №37: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Ca1-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-I1C9Ca1)

20 ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCCT
TTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAG TGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATG GCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCG GCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCC
25 AGCAGCTGGTCTTATA TCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCC
TGGCGACTTCATCGATTACG AGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCT
TCGAGAGATTCGAGATCTTCCCTA AGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAAT
AAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATG CCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCT
GATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACC CTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCA
30 ACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA ATCCACCACCCTAGCACAAG
CGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTAT GTGTTTGTGGGCAGCA
GCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTGGCATT TTCGGCGCTATC
GCCGGCTTCATTGAGGGAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTG GAACCTGG
CGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCA TTTG
35 CTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACT
GTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGA
ATA TTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTG
AGACTGG CTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGTT
TGGAGCCATCG CCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGT
40 ACGGCTATCACCACC AGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCT
ACACAGAACGCCATCGAC GAGATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGA
TGAACACCCAGTTTACAGCTGT GGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAAT
CGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACG ACGGCTTCCTGGATATTTGGACCTACAATG
CCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGA GAACCCTGGACTACCACGACAGCAAT
45 GTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAG CTGAAGAACAAATGCCAAGGAGA
TCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGAC AACACCTGTATGGAGTCT
GTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAG GCCAAGCTGAATA
GAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAGAATCTATCA GGGCGCTGA

AAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGA CGGTC
 AGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCAC C
 ATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №38: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Ca2-TEV-фолдон-
 10His (H1TEV2-I1C9Ca2)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKH
 NGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFID
 YEEL REQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAA
 CPGIFGAIAGFIEGFYKNLIWLKKGNSYPK LSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQ
 QSLYQNADAYVFGSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQ EGRMNYYWTLVEPGDKITFEATG
 NLVVPRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAI NTSLPFQNIHPITIGKCPKYV
 KSTKLRLATGLRNSPENLYFQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGW YGYHHQNEQSGSYAA
 DLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKK VDDGFLDIWTYN
 AELIVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKC DNTCMESV
 KNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDG
 QAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №39: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Ca2-TEV-фолдон-
 10His (H1TEV2-I1C9Ca2)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCC
 TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
 GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
 GGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTGGCATTTCGCGCGCTATCGCCGGCTTCATTGAGGG
 ATTTTACAAGAACCTGATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTAAGCTGT
 CTAAGAGCTACATCAACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGTGTGGGGAATCCAC
 CACCCTAGCACAAGCGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTATGT
 GTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGAC
 CCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACCT
 GGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATT
 TGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGA
 CTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCA
 GAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGC
 TGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGT
 TTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGG
 TACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTC
 TACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAG
 ATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAAT
 CGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATATTTGGACCTACAATG
 CCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACCACGACAGCAAT
 GTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAATGCCAAGGAGA
 TCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAGTCTG
 TGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAGA
 GAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAGAATCTATCAGGGCGCTGAAA
 ACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGG

CTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATC
ATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №40: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Sa3-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-I1C9Sa3)

5 MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLLEDK
HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIW
LVGIFGAIAGFIEGYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFVG
SSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERN
10 AGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINTSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
SPENLYFQGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSYAADLKSTQNAIDEITN
KVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLLENERTL
DYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEE
AKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLG
15 HHHHHHHHHH

SEQ ID №41: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Sa3-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-I1C9Sa3)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCC
TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCAGTACCGTGGAT
20 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
25 GAGAGATTGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
GGGAGTGACAGCCGCTGTCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
TCTGGCTGGTGGGCATTTTCGGCGCTATCGCCGGCTTCATTGAGGGATACCCTAAGC
TGTCTAAGAGCTACATCAACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATC
CACCACCCTAGCACAAGCGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTA
30 TGTGTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTA
GACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGA
ACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATG
CATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGC
ACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCC
35 TTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACC
AAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTTTCAAGG
CCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATG
GCTGGTACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTG
AAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCG
40 AGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAG
AGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATATTTGGACCTA
CAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCCTGGACTACCACGACA
GCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAATGCCAA
GGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGG
45 AGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTG
AATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAAGAATCTATCAGGGCG
CTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACG
GTCAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTC

ACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №42: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Sa4-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-I1C9Sa4)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK
 5 HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPGIFGAIAGFIEGWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLI
 WLVKKGNSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSRYS
 KKFKEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMERNAGSGII
 ISDTPVHDCNTTCQTPKGAINSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNSPENLYFQGL
 10 FGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKM
 NTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLNERTLDYHDSNVKN
 LYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDG
 VKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGHHHHHHHHH
 HH

15 SEQ ID №43: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-I1C9Sa4-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-I1C9Sa4)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCC
 TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 20 GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
 GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTGGCATTTCGGCGCTATCGCCGGCTTCATTGAGGGA
 25 TGGCCTAATCACGATTCTAATAAGGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATGCCGGAGC
 CAAGTCCTTTTACAAGAACCTGATCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTA
 AGCTGTCTAAGAGCTACATCAACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGA
 ATCCACCACCCTAGCACAAGCGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGC
 CTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCA
 30 TTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTG
 GAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATA
 TGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGT
 GCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGC
 CCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCA
 35 CCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTTTCAA
 GGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGA
 TGGCTGGTACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATC
 TGAAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATC
 GAGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAA
 40 GAGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATATTTGGACCT
 ACAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACCACGAC
 AGCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCCA
 AGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATG
 GAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCT
 45 GAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGC
 GCTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGAC
 GGTACAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGT
 CACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №44: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-I1C9Sb-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-I1C9Sb)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK
HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
5 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLVKKG
NSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSGIFGAIAGFIEGDAYVFGSSRYSKKFKPEIAI
RPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLIVPRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHDC
NTTCQTPKGAINSTLFPQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNSPQRERRKKRGLFGAI
AGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQF
10 TAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLNERTLDYHDSNVKNLYEK
VRSQKLNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLE
STRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №45: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1H5cs-I1C9Sb-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-I1C9Sb)

15 ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCC
TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
20 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
GAGAGATTGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
GGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
TCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAAC
25 GACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCCTAGCGGCATTTT
CGGCGCTATCGCCGGCTTCATGAGGGGAGATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCAG
ATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGG
AAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCGATAAGATCACATTT
GAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGC
30 TGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCA
GACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCAC
CATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTC
TGAGAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGACGCAAGAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCAT
CGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATC
35 ACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGAAC
GCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCC
AGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTG
AACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCTGGATATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCT
CGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACCACGACAGCAATGTGAAGAACC
40 TGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCCAAGGAGATCGGCAACGG
CTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGG
CACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCG
ACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTT
CAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTCTG
45 AAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCAT
CACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №46: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-I1C9Ca-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-I1C9Ca)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK
 HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLVKKG
 NSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKF
 5 KPGIFGAIAGFIEGGRMNYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDT
 PVHDCNTTCQTPKGAINTSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNSPQRERRKKRG
 LFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKM
 NTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLNERTLDYHDSNVKN
 LYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDG
 10 VKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGHHHHHHHHH
 HH

SEQ ID №47: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1H5cs-I1C9Ca-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-I1C9Ca)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCC
 15 TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCAGTACCGTGGAT
 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCTGT
 20 GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
 GGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
 TCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAAC
 GACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGTGTGGGGAATCCACCACCCTAGCACAAGCGC
 25 CGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCA
 GATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGGCATTTCGGCGCTATCGCCGGCTTCATTGAGG
 GAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACTGGCGATAAGATCACATTT
 GAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGC
 TGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCA
 30 GACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCAC
 CATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAGAGCACCAGCTGAGACTGGCTACCGGTC
 TGAGAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGACGCAAGAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCAT
 CGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGcTATC
 ACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATcGAAGTCTACACAGAAC
 35 GCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCC
 AGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTG
 AACAAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCT
 CGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACCACGACAGCAATGTGAAGAACC
 TGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCCAAGGAGATCGGCAACGG
 40 CTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGG
 CACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCG
 ACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTT
 CAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTCTG
 AAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCAT
 45 CACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №48: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-FI6Sab-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-FI6Sab)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK

HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIW
 LVRKKRGLFGAIAAGFIEYINDKGKEVLVLWGIHHPSESTQKAIDGVTNKNVNSDAYVVFV
 GSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMER
 5 NAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINSTLPPQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNS
 PQRERRKKRGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSQYAADLKSTQNAIDEI
 TNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLENER
 TLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNNGTYDYPKYS
 EEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTF
 10 LGHHHHHHHHHH

SEQ ID №49: пептидная последовательность сайта расщепления при созревании из
 эпитопа FI6

RKKRGLFGAIAAGFIE

SEQ ID №50: пептидная последовательность суперспирального пептида спирали
 15 эпитопа FI6

KESTQKAIDGVTNKNVNS

SEQ ID №51: нуклеотидная последовательность GP67_{ss}-H1H5_{cs}-FI6_{Sab}-TEV-фолдон-
 10His (H1H5_{cs}-FI6_{Sab})

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCC
 20 TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCCTG
 25 GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
 GAGAGATTGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
 GGGAGTGACAGCCGCCTGTCCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
 TCTGGCTGGTGAGAAAGAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAG
 TACATCAACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCCTAG
 30 CAAGGAGTCTACACAGAAGGCCATTGATGGCGTTACAAATAAGGTCAATCTGATGC
 CTATGTGTTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCA
 TTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTG
 GAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATA
 TGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGT
 35 GCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGC
 CCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCA
 CCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGACGCAA
 GAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAA
 TGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCACCAACAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCC
 40 GCCGATCTGAAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAG
 CGTGATCGAGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACC
 TGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGACGACGGCTTCCTGGATAT
 TTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACT
 ACCACGACAGCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAA
 45 CAATGCCAAGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACA
 CCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAG
 GCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAGAATCT
 ATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTTACAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTC

CGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCT
TCCTGGGTCACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №52: пептидная последовательность GP67ss-H1WT-FI6Sab-TEV-фолдон-10His
(H1WT-FI6Sab)

5 MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLLEDK
HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIW
LVRKKRGLFGAIAAGFIEYINDKGKEVLVLWGIHHPSEKSTQKAIDGVTNKVNSDAYVVFV
GSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMER
10 NAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINSTLPGQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNI
PSIQSRGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQSGYAADLKSTQNAIDEITNKV
NSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLNERTLDY
HDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAK
LNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGHH
15 HHHHHHHHH

SEQ ID №53: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1WT-FI6Sab-TEV-фолдон-
10His (H1WT-FI6Sab)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCC
TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAATAGCACCGATACCGTGGAT
20 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
25 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
GGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
TCTGGCTGGTGAGAAAGAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAG
TACATCAACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCCTAG
CAAGGAGTCTACACAGAAGGCCATTGATGGCGTTACAAATAAGGTCAATTCTGATG
30 CCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCC
ATTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGT
GGAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGAT
ATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTG
TGCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTG
35 CCCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAGAGC
ACCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATATCCCTAGCATCCAGAGCAGAGG
CCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATG
GCTGGTACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTG
AAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGAACAGCGTGATCG
40 AGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAG
AGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATATTTGGACCTA
CAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCCTGGACTACCACGACA
GCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAATGCCAA
GGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGG
45 AGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTG
AATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAAGAATCTATCAGGGCG
CTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACG
GTCAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTC

ACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №54: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV1-FI6Sa-TEV-фолдон-10His (H1TEV1-FI6Sa)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK
 5 HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIW
 LVRKKRGLFGAIAAGFIEGYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSR
 YSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGS
 GIIISDTPVHDCNTTTCQTPKGAINSTLFPQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLR
 10 NIENLYFQGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSYAADLKSTQNAIDEITN
 KVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLLENERTL
 DYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEE
 AKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLG
 HHHHHHHHHH

15 SEQ ID №55: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV1-FI6Sa-TEV-фолдон-10His (H1TEV1-FI6Sa)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCC
 TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 20 GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
 GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
 25 GGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
 TCTGGCTGGTGAGAAAGAAGAGAGGCCTGTTCTGGCGCTATCGCCGGCTTCATTGAG
 GGATACATCAACGACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCC
 TAGCACAAGCGCCGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTATGTGTTTG
 TGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATTGCCATTAGACCCAAA
 30 GTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCTGGTGGAACCTGGCGA
 TAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTAGATATGCATTTGCTAT
 GGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCCCTGTGCACGACTGTAA
 TACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGCCTGCCCTTCCAGAATAT
 TCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAGAGCACCAAGCTGAGAC
 35 TGGCTACCGGTCTGAGAAATATCGAAAACCTGTATTTTCAAGGCCTGTTTGGAGCCA
 TCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTAT
 CACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGAA
 CGCCATCGACGAGATCACAACAAGGTGAACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACC
 CAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCT
 40 GAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGGATATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGC
 TCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACCACGACAGCAATGTGAAGAAC
 CTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAATGCCAAGGAGATCGGCAACG
 GCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACG
 GCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATC
 45 GACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTT
 TCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTTCG
 TAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCA
 TCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №56: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-M2eCa2-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-M2eCa)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK
HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
5 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKG
NSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHPSTADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKF
KPSLLTEVETPTRNGWECKCSDSGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMER
NAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINSTLFPQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNS
10 PQRERRKKRGLFGAIAFGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSYAADLKSTQNAIDEI
TNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELVLLENER
TLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNNGTYDYPKYS
EEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTF
LGHHHHHHHHHHH

SEQ ID №57: пептидная последовательность пептида M2e

15 SLLTEVETPTRNGWECKCSDS

SEQ ID №58: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1H5cs-M2eCa2-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-M2eCa)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCATTCTGCC
TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAATAGCACCGATACCGTGGAT
20 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
25 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
GGGAGTGACAGCCGCTGTCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
TCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAAC
GACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCCTAGCACAAGCGC
CGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCA
30 GATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTTCCCTGCTGACCGAGGTGGAGACCCCCACCAGG
AACGGCTGGGAGTGCAAGTGCTCCGACTCCGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCT
GGTGGAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTA
GATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCC
CTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGC
35 CTGCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAG
AGCACCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGAC
GCAAGAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACC
GGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATA
TGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGA
40 ACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAAC
CACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGG
ATATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCCTG
GACTACCACGACAGCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGA
AGAACAATGCCAAGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGAC
45 AACACCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGA
GGAGGCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAGA
ATCTATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAA
GCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCT

ACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №59: пептидная последовательность GP67ss-H1H5cs-M2eSb-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-M2eSb)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLLEDK
 5 HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLVKKG
 NSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSSLLTEVETPTRNGWECKCSDSDAYVFGSSR
 YSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGS
 GIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNS
 10 PQRERRKKRGLFGAIAFGIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSYAADLKSTQNAIDEI
 TNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELIVLLENER
 TLDYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNNGTYDYPKYS
 EEAKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTF
 LGHHHHHHHHHHH

15 SEQ ID №60: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1H5cs-M2eSb-TEV-фолдон-10His (H1H5cs-M2eSb)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGCGGCGGCGCATTCTGCC
 TTTGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCGATACCGTGGAT
 ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
 20 GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
 GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
 GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
 GAGAGATTTCGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
 25 GGGAGTGACAGCCGCTGTCTCATGCCGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
 TCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAAC
 GACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCCTAGCTCCCTGCT
 GACCGAGGTGGAGACCCCCACCAGGAACGGCTGGGAGTGCAAGTGCTCCGACTCCG
 ATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCAGATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTGAAATT
 30 GCCATTAGACCCAAAGTGAGAGATCAGGAAGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCT
 GGTGGAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTA
 GATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCC
 CTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGC
 CTGCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCCTAAGTATGTGAAG
 35 AGCACCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTCAGAGGGAGAGAC
 GCAAGAAGAGAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACC
 GGAATGGTGGATGGCTGGTACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATA
 TGCCGCCGATCTGAAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGTGA
 ACAGCGTGATCGAGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAAC
 40 CACCTGGAGAAGAGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGGACGACGGCTTCCTGG
 ATATTTGGACCTACAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTG
 GACTACCACGACAGCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGA
 AGAACAATGCCAAGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGAC
 AACACCTGTATGGAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGA
 45 GGAGGCCAAGCTGAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAAACTGGAAAGCACAAGA
 ATCTATCAGGGCGCTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAA
 GCTCCGCGTGACGGTCAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAATGGGTTCTGCTGTCT
 ACCTTCCTGGGTCACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAaagctt

SEQ ID №61: пептидная последовательность GP67ss-H1TEV2-M2eCa2-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-M2eCa)

MVSAIVLYVLLAAAAHSAFADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDK
HNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFI
5 DYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLKKG
NSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHPSTSADQQSLYQNADAYVFGSSRYSKKF
KPSLLTEVETPTRNGWECKCSDSGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMER
NAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINSTLSPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRN
SPENLYFQGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSYAADLKSTQNAIDEITN
10 KVNVSIEKMNTQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERTL
DYHDSNVKNLYEKVRSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEE
AKLNREEIDGVKLESTRIYQGAENLYFQGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLG
HHHHHHHHHHH

SEQ ID №62: нуклеотидная последовательность GP67ss-H1TEV2-M2eCa2-TEV-фолдон-10His (H1TEV2-M2eCa)

ccATGGTAAGCGCTATTGTTTTATATGTGCTTTTGGCGGGCGGCGGCATTCTGCC
TTTGGCGGATACACTGTGTATTGGCTACCACGCCAACAAATAGCACCAGTACCGTGGAT
ACAGTGCTGGAGAAGAATGTGACCGTGACCCACTCTGTGAATCTGCTGGAGGATAA
GCACAATGGCAAGCTGTGTAAGCTGAGAGGAGTTGCCCTCTGCACCTGGGCAAAT
20 GTAATATTGCCGGCTGGATTCTGGGAAATCCTGAATGTGAAAGCCTGTCTACAGCCA
GCAGCTGGTCTTATATCGTGGAACCCCTAGCAGCGACAATGGCACCTGTTACCCTG
GCGACTTCATCGATTACGAGGAGCTGAGAGAACAGCTGTCTAGCGTGTCCAGCTTC
GAGAGATTGAGATCTTCCCTAAGACAAGCAGCTGGCCTAATCACGATTCTAATAA
GGGAGTGACAGCCGCCTGTCTCATGCCGGAGCCAAGTCCTTTTACAAGAACCTGA
25 TCTGGCTGGTGAAGAAGGGCAACAGCTACCCTAAGCTGTCTAAGAGCTACATCAAC
GACAAGGGCAAAGAAGTGCTGGTGCTGTGGGGAATCCACCACCCTAGCACAAGCGC
CGATCAGCAGAGCCTGTACCAGAATGCCGATGCCTATGTGTTTGTGGGCAGCAGCA
GATACAGCAAAAAGTTCAAGCCTTCCCTGCTGACCGAGGTGGAGACCCCCACCAGG
AACGGCTGGGAGTGCAAGTGCTCCGACTCCGGCAGAATGAATTACTACTGGACCCT
30 GGTGGAACCTGGCGATAAGATCACATTTGAGGCCACCGGAAATCTGGTGGTGCCTA
GATATGCATTTGCTATGGAGAGAAATGCTGGCTCTGGCATCATTATCTCTGATACCC
CTGTGCACGACTGTAATACCACCTGTCAGACACCTAAGGGCGCCATTAATACCAGC
CTGCCCTTCCAGAATATTCACCCTATCACCATCGGCAAGTGTCTAAGTATGTGAAG
AGCACCAAGCTGAGACTGGCTACCGGTCTGAGAAATAGCCCTGAAAACCTGTATTT
35 TCAAGGCCTGTTTGGAGCCATCGCCGGCTTTATTGAGGGAGGATGGACCGGAATGG
TGGATGGCTGGTACGGCTATCACCACCAGAATGAGCAGGGATCCGGATATGCCGCC
GATCTGAAGTCTACACAGAACGCCATCGACGAGATCACAAACAAGGtGAACAGCGT
GATCGAGAAGATGAACACCCAGTTTACAGCTGTGGGCAAGGAGTTCAACCACCTGG
AGAAGAGAATCGAGAACCTGAACAAGAAAGTGACGACGGCTTCCTGGATATTTGG
40 ACCTACAATGCCGAGCTGCTCGTGCTCCTGGAGAATGAGAGAACCTGGACTACCA
CGACAGCAATGTGAAGAACCTGTACGAGAAGGTGAGAAGCCAGCTGAAGAACAAT
GCCAAGGAGATCGGCAACGGCTGCTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACACCTG
TATGGAGTCTGTGAAGAACGGCACCTACGACTACCCTAAGTATAGCGAGGAGGCCA
AGCTGAATAGAGAGGAGATCGACGGCGTGAACTGGAAAGCACAAGAATCTATCA
45 GGGCGCTGAAAACCTGTATTTTCAGGGCGGTTCTGGTTACATCCCGGAAGCTCCGCG
TGACGGTCAGGCTTACGTTTCGTAAAGACGGTGAAATGGGTTCTGCTGTCTACCTTCCT
GGGTCACCATCATCACCACCATCACCATCATCACTGATAAagcct

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> CG Discovery, Inc.

LUO, Chun

<120> КОМПОЗИЦИИ ГЕМАГГЛЮТИНИНА ГРИППА С ГЕТЕРОЛОГИЧНЫМИ ЭПИТОПАМИ И/ИЛИ ИЗМЕНЕННЫМИ САЙТАМИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ПРИ СОЗРЕВАНИИ

<130> 758252000140

<140> Не присвоено

<141> Одновременно с этим

<150> US 62/290,894

<151> 2016-02-03

<160> 62

<170> FastSEQ для Windows версии 4.0

<210> 1

<211> 566

<212> Белок

<213> Вирус гриппа А

<400> 1

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn

1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr

20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn

35 40 45

Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Arg Gly Val

50 55 60

Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly

65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile

85 90 95

Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe

100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe

115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Asp

130 135 140

Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly Ala Lys Ser

145 150 155 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro

165 170 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu Val Leu Val

180 185 190

Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu

195 200 205

Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser Arg Tyr Ser

210 215 220

Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln

225 230 235 240

Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys

245 250 255

RU 2 769 406 C2

	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe
				260					265					270		
	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro
			275					280					285			
5	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn
		290					295					300				
	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys
	305					310					315					320
	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg
10					325					330					335	
	Asn	Ile	Pro	Ser	Ile	Gln	Ser	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly
				340					345					350		
	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr
			355					360					365			
15	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser
		370					375					380				
	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile
	385					390					395					400
	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His
20					405					410					415	
	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe
				420					425					430		
	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn
		435					440						445			
25	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu
		450					455					460				
	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly
	465					470					475					480
	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val
30					485					490					495	
	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu
			500						505					510		
	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr
			515				520						525			
35	Gln	Ile	Leu	Ala	Ile	Tyr	Ser	Thr	Val	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Leu	Val
		530					535					540				
	Val	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Ser	Phe	Trp	Met	Cys	Ser	Asn	Gly	Ser	Leu
	545					550				555						560
	Gln	Cys	Arg	Ile	Cys	Ile										
40					565											
	<210>	2														
	<211>	20														
	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
45	<220>															
	<223>	Синтетическая														
	<400>	2														
	Met	Val	Ser	Ala	Ile	Val	Leu	Tyr	Val	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	His

1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala
 20
 <210> 3
 5 <211> 49
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 10 <400> 3
 Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu
 1 5 10 15
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 20 25 30
 15 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His His His His
 35 40 45
 His
 <210> 4
 <211> 7
 20 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 4
 25 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
 1 5
 <210> 5
 <211> 29
 <212> Белок
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 5
 Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val
 35 1 5 10 15
 Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 20 25
 <210> 6
 <211> 10
 40 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 6
 45 His His His His His His His His His
 1 5 10
 <210> 7
 <211> 17

<212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 5 <400> 7
 Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
 1 5 10 15
 Ala
 <210> 8
 10 <211> 7
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 15 <400> 8
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg
 1 5
 <210> 9
 <211> 581
 20 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 9
 25 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 20 25 30
 Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
 30 35 40 45
 Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
 50 55 60
 Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
 65 70 75 80
 35 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
 85 90 95
 Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
 100 105 110
 Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
 40 115 120 125
 Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
 130 135 140
 Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
 145 150 155 160
 45 Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn
 165 170 175
 Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu
 180 185 190

RU 2 769 406 C2

	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
				195				200					205			
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
			210				215					220				
5	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val
	225					230					235					240
	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro
					245					250					255	
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg
10				260					265					270		
	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser
			275					280					285			
	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly
		290					295					300				
15	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile
	305					310					315					320
	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr
				325						330					335	
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Pro	Ser	Ile	Gln	Ser	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala
20				340					345					350		
	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp
			355					360					365			
	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp
		370				375					380					
25	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn
	385					390					395					400
	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu
				405						410				415		
	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp
30				420					425					430		
	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu
		435						440					445			
	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn
		450					455					460				
35	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile
	465					470					475					480
	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met
				485						490				495		
	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu
40				500					505					510		
	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr
			515					520					525			
	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly
		530					535					540				
45	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp
	545					550					555					560
	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His	His	His	His
				565						570				575		

His His His His His

580

<210> 10

<211> 1757

5 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 10

10 ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcgggcgcat tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaaagg tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
 15 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
 agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 20 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 ttgtggggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720
 tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780
 tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata tgcatttgct atggagagaa 840
 atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900
 25 agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960
 tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
 atatccctag catccagagc agaggcctgt ttggagccat cgccggcttt attgaggagg 1080
 gatggaccgg aatggtggat ggctggtacg gctatcacca ccagaatgag cagggatccg 1140
 gatatgccgc cgatctgaag tctacacaga acgccatcga cgagatcaca aacaaggatga 1200
 30 acagcgtgat cgagaagatg aacacccagt ttacagctgt gggcaaggag ttcaaccacc 1260
 tggagaagag aatcgagaac ctgaacaaga aagtggacga cggcttcctg gatatttgga 1320
 cctacaatgc cgagctgctc gtgctcctgg agaatgagag aacctggac taccacgaca 1380
 gcaatgtgaa gaacctgtac gagaaggatga gaagccagct gaagaacaat gccaaaggaga 1440
 tcggcaacgg ctgctttgag ttctaccaca agtggtgacaa cacctgtatg gagtctgtga 1500
 35 agaacggcac ctacgactac cctaagtata gcgaggaggc caagctgaat agagaggaga 1560
 tcgacggcgt gaaactggaa agcacaagaa tctatcaggg cgctgaaaac ctgtattttc 1620
 agggcggttc tggttacatc ccggaagctc cgcgtgacgg tcaggcttac gttcgtaaag 1680
 acggtgaatg ggttctgctg tctaccttcc tgggtcacca tcatcaccac catcaccatc 1740
 atcactgata aaagctt 1757

40 <210> 11

<211> 584

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <223> Синтетическая

<400> 11

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His

1

5

10

15

RU 2 769 406 C2

	Ser	Ala	Phe	Ala	Asp	Thr	Leu	Cys	Ile	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Asn	Ser
				20					25					30		
	Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His
			35					40					45			
5	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu
		50					55				60					
	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
	65					70				75						80
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
10				85					90					95		
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
				100					105					110		
	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
			115					120					125			
15	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
			130				135					140				
	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly
	145					150					155					160
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn
20				165					170					175		
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu
				180					185					190		
	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
			195				200						205			
25	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
		210					215					220				
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val
	225					230					235					240
	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro
30				245					250						255	
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg
			260					265					270			
	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser
			275					280					285			
35	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly
		290					295					300				
	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile
	305					310					315					320
	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr
40				325					330					335		
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln	Arg	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu
				340					345					350		
	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val
			355					360					365			
45	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr
		370					375					380				
	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn
	385					390					395					400

Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val
405 410 415
Gly Lys Glu Phe Asn His Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys
420 425 430
5 Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu
435 440 445
Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn
450 455 460
Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala
10 465 470 475 480
Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn
485 490 495
Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr
500 505 510
15 Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu
515 520 525
Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
530 535 540
Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val
20 545 550 555 560
Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His
565 570 575
His His His His His His His
580
25 <210> 12
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <223> Синтетическая
<400> 12
Gln Arg Glu Arg Arg Lys Lys Arg
1 5
<210> 13
35 <211> 1766
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетическая
40 <400> 13
ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
tggaagaaga tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
45 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
tggaaccccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttcctaaga 420
caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480

gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 ttgtggggcag cagcagatac agcaaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720
 5 tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780
 tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgccctagata tgcatttgct atggagagaa 840
 atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900
 agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960
 tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
 10 atagccctca gagggagaga cgcaagaaga gaggcctgtt tggagccatc gccggcttta 1080
 ttgagggagg atggaccgga atggtggatg gctggtacgg ctatcaccac cagaatgagc 1140
 agggatccgg atatgccgcc gatctgaagt ctacacagaa cgccatcgac gagatcacia 1200
 acaaggtgaa cagcgtgatc gagaagatga acaccagtt tacagctgtg ggcaaggagt 1260
 tcaaccacct ggagaagaga atcgagaacc tgaacaagaa agtggacgac ggcttcctgg 1320
 15 atatttggac ctacaatgcc gagctgctcg tgctcctgga gaatgagaga accctggact 1380
 accacgacag caatgtgaag aacctgtacg agaaggtgag aagccagctg aagaacaatg 1440
 ccaaggagat cggcaacggc tgctttgagt tctaccacaa gtgtgacaac acctgtatgg 1500
 agtctgtgaa gaacggcacc tacgactacc ctaagtatag cgaggaggcc aagctgaata 1560
 gagaggagat cgacggcgtg aaactggaaa gcacaagaat ctatcagggc gctgaaaacc 1620
 20 tgtattttca gggcggttct gggtacatcc cggaagctcc gcgtgacggc caggcttacg 1680
 ttcgtaaaga cgggtgaatgg gttctgctgt ctaccttctt gggtcaccat catcaccacc 1740
 atcaccatca tcaactgataa aagctt 1766

<210> 14

<211> 581

25 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 14

30 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 20 25 30
 Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
 35 35 40 45
 Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
 50 55 60
 Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
 65 70 75 80
 40 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
 85 90 95
 Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
 100 105 110
 Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
 45 115 120 125
 Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
 130 135 140
 Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly

RU 2 769 406 C2

	145		150		155		160									
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn
				165					170						175	
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu
5				180					185						190	
	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
				195					200						205	
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
				210					215						220	
10	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val
									225						230	
	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro
									245						250	
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg
15				260					265						270	
	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser
				275					280						285	
	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly
				290					295						300	
20	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile
									305						310	
	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr
									325						330	
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Pro	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala
25				340					345						350	
	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp
				355					360						365	
	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp
				370					375						380	
30	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn
									385						390	
	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu
									405						410	
	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp
35				420					425						430	
	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu
				435					440						445	
	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn
				450					455						460	
40	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile
									465						470	
	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met
									485						490	
	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu
45				500					505						510	
	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr
				515					520						525	
	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly

	530		535		540	
	Tyr Ile Pro Glu Ala	Pro Arg Asp Gly Gln Ala	Tyr Val Arg Lys Asp			
	545	550	555	560		
	Gly Glu Trp Val Leu	Leu Ser Thr Phe Leu Gly	His His His His His			
5		565	570	575		
	His His His His His					
		580				
	<210> 15					
	<211> 1757					
10	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<223> Синтетическая					
	<400> 15					
15	ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc	ggcggcgcat tctgcctttg	60			
	cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac	cgataccgtg gatacagtgc	120			
	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct	ggaggataag cacaatggca	180			
	agctgtgtaa gctgagagga gttgccctc tgcacctggg	caaatgtaat attgccggct	240			
	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaaagg tgtctacagc	cagcagctgg tcttataatcg	300			
20	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg	cgacttcacg gattacgagg	360			
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag	attcgagatc ttccctaaga	420			
	caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc	agccgcctgt cctcatgccg	480			
	gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa	gaagggcaac agctacccta	540			
	agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt	gctggtgctg tggggaatcc	600			
25	accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca	gaatgccgat gcctatgtgt	660			
	ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga	aattgccatt agacccaaag	720			
	tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct	ggtggaacct ggcgataaga	780			
	tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata	tgcatttgct atggagagaa	840			
	atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca	cgactgtaat accacctgtc	900			
30	agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tggccttcca	gaatattcac cctatcacca	960			
	tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag	actggctacc ggtctgagaa	1020			
	atatccctag gagacgcaga agaggcctgt ttggagccat	cgccggcctt attgaggagg	1080			
	gatggaccgg aatggtgat ggctggtacg gctatcacca	ccagaatgag cagggatccg	1140			
	gatatgccgc cgatctgaag tctacacaga acgccatcga	cgagatcaca aacaaggatga	1200			
35	acagcgtgat cgagaagatg aacacccagt ttacagctgt	gggcaaggag ttcaaccacc	1260			
	tggagaagag aatcgagaac ctgaacaaga aagtggacga	cggcttcctg gatatttgga	1320			
	cctacaatgc cgagctgctc gtgctcctgg agaagagag	aacctggac taccacgaca	1380			
	gcaatgtgaa gaacctgtac gagaaggatga gaagccagct	gaagaacaat gccaaaggaga	1440			
	tcggcaacgg ctgctttgag ttctaccaca agtgtgacaa	cacctgtatg gagtctgtga	1500			
40	agaacggcac ctacgactac cctaagtata gcgaggaggc	caagctgaat agagaggaga	1560			
	tcgacggcgt gaaactggaa agcacaagaa tctatcaggg	cgctgaaaac ctgtattttc	1620			
	agggcggttc tggttacatc ccggaagctc cgcgtgacgg	tcaggcttac gttcgtaaag	1680			
	acggtgaatg ggttctgctg tctaccttcc tgggtcacca	tcatcaccac catcaccatc	1740			
	atcactgata aaagctt		1757			
45	<210> 16					
	<211> 585					
	<212> Белок					
	<213> Искусственная последовательность					

<220>

<223> Синтетическая

<400> 16

	Met	Val	Ser	Ala	Ile	Val	Leu	Tyr	Val	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	His
5	1				5					10					15	
	Ser	Ala	Phe	Ala	Asp	Thr	Leu	Cys	Ile	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Asn	Ser
				20					25					30		
	Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His
				35				40					45			
10	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu
		50					55					60				
	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
	65					70				75					80	
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
15					85					90					95	
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
				100						105				110		
	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
				115					120				125			
20	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
				130				135					140			
	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly
	145					150					155				160	
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn
25					165					170					175	
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu
				180						185				190		
	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
				195				200					205			
30	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
				210				215					220			
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val
	225					230					235				240	
	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro
35					245					250					255	
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg
				260					265					270		
	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser
				275					280					285		
40	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly
				290				295					300			
	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile
	305					310					315				320	
	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr
45					325					330					335	
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Pro	Ser	Ile	Gln	Ser	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gly
				340					345					350		
	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met

RU 2 769 406 C2

	355		360		365	
	Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly					
	370		375		380	
5	Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr					
	385		390		395	400
	Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala					
		405		410		415
	Val Gly Lys Glu Phe Asn His Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn					
		420		425		430
10	Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu					
		435		440		445
	Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser					
		450		455		460
	Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn					
15	465		470		475	480
	Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp					
		485		490		495
	Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys					
		500		505		510
20	Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys					
		515		520		525
	Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln					
		530		535		540
	Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr					
25	545		550		555	560
	Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His					
		565		570		575
	His His His His His His His His His					
		580		585		
30	<210> 17					
	<211> 1769					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
35	<223> Синтетическая					
	<400> 17					
	ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60					
	cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120					
	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180					
40	agctgtgtaa gctgagagga gttgcccttc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240					
	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaaagg tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300					
	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360					
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420					
	caagcagctg gcctaatac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480					
45	gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540					
	agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600					
	accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660					
	ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720					

tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780
 tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata tgcatttgct atggagagaa 840
 atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900
 agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960
 5 tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
 atatccctag catccagagc aggagacgca gaagaggcct gtttgaggcc atcgccggct 1080
 ttattgaggg aggatggacc ggaatggtgg atggctggta cggctatcac caccagaatg 1140
 agcagggatc cggatatgcc gccgatctga agtctacaca gaacgccatc gacgagatca 1200
 caaacaaggt gaacagcgtg atcgagaaga tgaacaccca gtttacagct gtgggcaagg 1260
 10 agttcaacca cctggagaag agaatcgaga acctgaacaa gaaagtggac gacggcttcc 1320
 tggatatattg gacctacaat gccgagctgc tcgtgctcct ggagaatgag agaaccctgg 1380
 actaccacga cagcaatgtg aagaacctgt acgagaaggt gagaagccag ctgaagaaca 1440
 atgccaagga gatcggcaac ggctgctttg agttctacca caagtgtgac aacacctgta 1500
 tggagtctgt gaagaacggc acctacgact accctaagta tagcgaggag gccaaactga 1560
 15 atagagagga gatcgacggc gtgaaactgg aaagcacaag aatctatcag ggcgctgaaa 1620
 acctgtatatt tcagggcggt tctggttaca tcccgaagc tccgcgtgac ggtcaggctt 1680
 acgttcgtaa agacggtgaa tgggttctgc tgtctacctt cctgggtcac catcatcacc 1740
 accatcacca tcatcactga taaaagctt 1769

<210> 18

20 <211> 581

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

25 <400> 18

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 1 5 10 15

Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 20 25 30

30 Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
 35 40 45

Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
 50 55 60

35 Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
 65 70 75 80

Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
 85 90 95

Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
 100 105 110

40 Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
 115 120 125

Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
 130 135 140

45 Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
 145 150 155 160

Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn
 165 170 175

Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu

RU 2 769 406 C2

		180		185		190											
	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln	
		195						200					205				
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	
5		210					215					220					
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	
	225					230					235					240	
	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	
					245					250					255		
10	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	
			260						265					270			
	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	
		275						280					285				
	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	
15		290					295					300					
	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	
	305					310					315					320	
	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	
					325					330					335		
20	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	
				340					345					350			
	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	
		355					360					365					
	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	
25		370					375					380					
	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	
	385					390					395					400	
	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	
					405					410				415			
30	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	
				420					425					430			
	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	
		435					440					445					
	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	
35		450					455					460					
	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	
	465					470					475					480	
	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met	
				485						490				495			
40	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu	
			500						505					510			
	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr	
		515						520					525				
	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	
45		530					535					540					
	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp	
	545					550					555					560	
	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His	His	His	His	

565

570

575

His His His His His

580

<210> 19

5 <211> 1757

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

10 <400> 19

```

ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc gccggcgcat tctgcctttg 60
cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
tgagagaaga tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
15 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaaagg tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
tggaaccccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
caagcagctg gcctaatac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
20 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720
tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780
tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata tgcatttgct atggagagaa 840
25 atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900
agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960
tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
atatcgaaaa cctgtatttt caaggcctgt ttggagccat cgccggcttt attgagggag 1080
gatggaccgg aatgggtgat ggctggtacg gctatcacca ccagaatgag cagggatccg 1140
30 gatatgccgc cgatctgaag tctacacaga acgccatcga cgagatcaca aacaaggtga 1200
acagcgtgat cgagaagatg aacacccagt ttacagctgt gggcaaggag ttcaaccacc 1260
tgagagaagag aatcgagaac ctgaacaaga aagtggacga cggcttcctg gatatttgga 1320
cctacaatgc cgagctgctc gtgctcctgg agaatgagag aaccctggac taccacgaca 1380
gcaatgtgaa gaacctgtac gagaagggtg gaagccagct gaagaacaat gccaaaggaga 1440
35 tcggcaacgg ctgctttgag ttctaccaca agtgtgacaa cacctgtatg gagtctgtga 1500
agaacggcac ctacgactac cctaagtata gcgaggaggc caagctgaat agagaggaga 1560
tcgacggcgt gaaactggaa agcacaagaa tctatcaggg cgctgaaaac ctgtattttc 1620
agggcggttc tggttacatc ccggaagctc cgcgtgacgg tcaggcttac gttcgtaaaag 1680
acggtgaatg gggtctgctg tctaccttcc tgggtcacca tcatcaccac catcaccatc 1740
40 atcactgata aaagctt 1757

```

<210> 20

<211> 582

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

45 <220>

<223> Синтетическая

<400> 20

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His

RU 2 769 406 C2

	1		5		10		15
	Ser	Ala	Phe	Ala	Asp	Thr	Leu
				20			25
	Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val
5			35			40	
	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp
			50			55	
	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His
10	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys
				85			90
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro
				100			105
15	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu
			115				120
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu
			130				135
	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly
20	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn
				165			170
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys
				180			185
25	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile
			195				200
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala
			210				215
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys
30	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met
				245			250
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu
				260			265
35	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg
			275				280
	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys
				290			295
	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro
40	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val
				325			330
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu
				340			345
45	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu
			355				360
	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln
			370				375
	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn

RU 2 769 406 C2

	385		390		395		400
	Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys						
		405		410		415	
	Glu Phe Asn His Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val						
5		420		425		430	
	Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val						
		435		440		445	
	Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys						
		450		455		460	
10	Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu						
	465		470		475		480
	Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys						
		485		490		495	
	Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu						
15		500		505		510	
	Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser						
		515		520		525	
	Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser						
		530		535		540	
20	Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys						
	545		550		555		560
	Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His						
		565		570		575	
	His His His His His His						
25		580					
	<210> 21						
	<211> 1760						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
30	<220>						
	<223> Синтетическая						
	<400> 21						
	ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcac tctgcctttg 60						
	cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120						
35	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180						
	agctgtgtaa gctgagagga gttgcccttc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240						
	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300						
	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360						
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420						
40	caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480						
	gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540						
	agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600						
	accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660						
	ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720						
45	tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780						
	tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgccctagata tgcatttgct atggagagaa 840						
	atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900						
	agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960						

tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
 atagccctga aaacctgtat tttcaaggcc tgtttggagc catcgccggc tttattgagg 1080
 gaggatggac cggaatggtg gatggctggt acggctatca ccaccagaat gagcagggat 1140
 ccggatatgc cgccgatctg aagtctacac agaacgccat cgacgagatc acaaacaagg 1200
 5 tgaacagcgt gatcgagaag atgaacaccc agtttacagc tgtgggcaag gagttcaacc 1260
 acctggagaa gagaatcgag aacctgaaca agaaagtgga cgacggcttc ctggatattt 1320
 ggacctacaa tgccgagctg ctctgtctcc tggagaatga gagaaccctg gactaccacg 1380
 acagcaatgt gaagaacctg tacgagaagg tgagaagcca gctgaagaac aatgccaagg 1440
 agatcggcaa cggtctcttt gagttctacc acaagtgtga caacacctgt atggagtctg 1500
 10 tgaagaacgg cacctacgac taccctaagt atagcgagga ggccaagctg aatagagagg 1560
 agatcgacgg cgtgaaactg gaaagcacia gaatctatca gggcgctgaa aacctgtatt 1620
 ttcagggcgg ttctggttac atcccggaa ctccgcgtga cggtcaggct tacgttcgta 1680
 aagacggtga atgggttctg ctgtctacct tcctgggtca ccatcatcac caccatcacc 1740
 atcatcactg ataaaagctt 1760

15 <210> 22
 <211> 584
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

20 <223> Синтетическая
 <400> 22

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 25 20 25 30
 Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
 35 40 45
 Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
 50 55 60
 30 Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
 65 70 75 80
 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
 85 90 95
 Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
 35 100 105 110
 Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
 115 120 125
 Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
 130 135 140
 40 Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
 145 150 155 160
 Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn
 165 170 175
 Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu
 45 180 185 190
 Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln
 195 200 205
 Gln Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser

RU 2 769 406 C2

	210		215		220												
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	
	225						230				235					240	
	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	
5					245					250					255		
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	
				260					265					270			
	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	
				275				280					285				
10	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	
	290						295				300						
	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	
	305					310				315						320	
	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	
15					325					330					335		
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Pro	Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	
				340					345				350				
	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	
				355				360				365					
20	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	
	370						375				380						
	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	
	385					390				395						400	
	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	
25					405					410					415		
	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	
				420					425				430				
	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	
				435				440				445					
30	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	
	450					455					460						
	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	
	465					470				475						480	
	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	
35					485					490					495		
	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	
				500				505				510					
	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	
				515				520				525					
40	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	
	530					535					540						
	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	
	545					550				555						560	
	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His	
45					565					570				575			
	His	His	His	His	His	His	His	His									
				580													

<210> 23

<211> 1766

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> Синтетическая

<400> 23

ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 10 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttataatcg 300
 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
 agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
 15 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720
 tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780
 20 tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata tgcatttgct atggagagaa 840
 atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900
 agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960
 tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
 atatccctag catcgaaaac ctgtattttc aaggcctgtt tggagccatc gccggcttta 1080
 25 ttgagggagg atggaccgga atggtggatg gctggtacgg ctatcaccac cagaatgagc 1140
 agggatccgg atatgccgcc gatctgaagt ctacacagaa cgccatcgac gagatcacia 1200
 acaagggtgaa cagcgtgatc gagaagatga acaccagtt tacagctgtg ggcaaggagt 1260
 tcaaccacct ggagaagaga atcgagaacc tgaacaagaa agtggacgac ggcttcctgg 1320
 atatttggac ctacaatgcc gagctgctcg tgctcctgga gaatgagaga accctggact 1380
 30 accacgacag caatgtgaag aacctgtacg agaagggtgag aagccagctg aagaacaatg 1440
 ccaaggagat cggcaacggc tgctttgagt tctaccacia gtgtgacaac acctgtatgg 1500
 agtctgtgaa gaacggcacc tacgactacc ctaagtatag cgaggaggcc aagctgaata 1560
 gagaggagat cgacggcgtg aaactggaaa gcacaagaat ctatcagggc gctgaaaacc 1620
 tgtattttca gggcggttct ggttacatcc cggaagctcc gcgtgacggg caggcttacg 1680
 35 ttcgtaaaga cgggtgaatgg gttctgctgt ctaccttctt gggtcaccat catcaccacc 1740
 atcaccatca tcaactgataa aagctt 1766

<210> 24

<211> 585

<212> Белок

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 24

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 45 1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 20 25 30
 Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His

RU 2 769 406 C2

	35		40		45												
	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu	
	50						55					60					
5	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp	
	65					70					75					80	
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp	
					85					90					95		
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro	
				100					105					110			
10	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	
		115					120					125					
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro	
	130						135					140					
15	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly	
	145					150					155					160	
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn	
					165					170					175		
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu	
				180					185					190			
20	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln	
		195					200						205				
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	
	210						215					220					
25	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Gly	Met	Ile	Asp	Tyr	Glu	Gly	
	225					230					235					240	
	Thr	Gly	Gln	Ala	Ala	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	
					245					250					255		
	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	
				260					265					270			
30	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	
		275					280						285				
	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	
	290						295					300					
35	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	
	305					310					315					320	
	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	
				325						330					335		
	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln	Arg	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	
				340					345					350			
40	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	
		355					360						365				
	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	
	370						375					380					
45	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	
	385					390					395					400	
	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	
				405						410					415		
	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	

	420		425		430
	Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu				
	435		440		445
	Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser				
5	450		455		460
	Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn				
	465		470		480
	Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp				
	485		490		495
10	Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys				
	500		505		510
	Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys				
	515		520		525
	Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln				
15	530		535		540
	Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr				
	545		550		560
	Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His				
	565		570		575
20	His His His His His His His His His				
	580		585		
	<210> 25				
	<211> 5				
	<212> Белок				
25	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<223> Синтетическая				
	<400> 25				
	Glu Gly Met Ile Asp				
30	1 5				
	<210> 26				
	<211> 7				
	<212> Белок				
	<213> Искусственная последовательность				
35	<220>				
	<223> Синтетическая				
	<400> 26				
	Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala				
	1 5				
40	<210> 27				
	<211> 13				
	<212> Белок				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
45	<223> Синтетическая				
	<400> 27				
	Glu Gly Met Ile Asp Tyr Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala				
	1 5 10				

<210> 28
 <211> 1770
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

5 <220>

<223> Синтетическая

<400> 28

ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 10 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
 agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 15 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 ttgtggggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aggcattgatt gattacgaag 720
 20 gcacaggcca ggcagccggc agaatgaatt actactggac cctggtggaa cctggcgata 780
 agatcacatt tgaggccacc ggaaatctgg tgggtgcctag atatgcattt gctatggaga 840
 gaaatgctgg ctctggcatc attatctctg ataccctgtg gcacgactgt aataccacct 900
 gtcagacacc taagggcgcc attaatacca gcctgccctt ccagaatatt caccctatca 960
 ccatcggcaa gtgtcctaag tatgtgaaga gcaccaagct gagactggct accggtctga 1020
 25 gaaatagccc tcagagggag agacgcaaga agagaggcct gtttggagcc atcgccggct 1080
 ttattgaggg aggatggacc ggaatggtgg atggctggta cggctatcac caccagaatg 1140
 agcagggatc cggatatgcc gccgatctga agtctacaca gaacgccatc gacgagatca 1200
 caaacaaggt gaacagcgtg atcgagaaga tgaacaccca gtttacagct gtgggcaagg 1260
 agttcaacca cctggagaag agaatcgaga acctgaacaa gaaagtggac gacggcttcc 1320
 30 tggatatattg gacctacaat gccgagctgc tcgtgctcct ggagaatgag agaaccctgg 1380
 actaccacga cagcaatgtg aagaacctgt acgagaaggt gagaagccag ctgaagaaca 1440
 atgccaaagg gatcggcaac ggctgctttg agttctacca caagtgtgac aacacctgta 1500
 tggagtctgt gaagaacggc acctacgact accctaagta tagcgaggag gccaaagctga 1560
 atagagagga gatcgacggc gtgaaactgg aaagcacaag aatctatcag ggcgctgaaa 1620
 35 acctgtatatt tcagggcggt tctggttaca tcccgggaag tccgcgtgac ggtcaggctt 1680
 acgttcgtaa agacggtgaa tgggttctgc tgtctacctt cctgggtcac catcatcacc 1740
 accatcacca tcatcactga taaaaagctt 1770

<210> 29

<211> 583

40 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 29

45 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 20 25 30

RU 2 769 406 C2

	Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His
				35				40					45			
	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu
				50				55					60			
5	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
						70					75					80
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
					85					90					95	
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
10				100						105				110		
	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
				115						120				125		
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
				130						135				140		
15	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly
						150						155				160
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn
					165					170						175
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu
20				180						185				190		
	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
				195						200				205		
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
				210						215				220		
25	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Gly	Met	Ile	Asp	Tyr	Glu	Gly
						230					235					240
	Thr	Gly	Gln	Ala	Ala	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu
					245						250					255
	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro
30				260						265				270		
	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile
				275						280				285		
	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys
				290						295			300			
35	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr
						310					315					320
	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala
					325						330					335
	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe
40				340						345				350		
	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp
				355						360				365		
	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala
						375						380				
45	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys
						390					395					400
	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly
					405						410					415

Lys Glu Phe Asn His Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys
 420 425 430
 Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu
 435 440 445
 5 Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val
 450 455 460
 Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys
 465 470 475 480
 Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr
 10 485 490 495
 Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser
 500 505 510
 Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu
 515 520 525
 15 Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly
 530 535 540
 Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg
 545 550 555 560
 Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His
 20 565 570 575
 His His His His His His His
 580
 <210> 30
 <211> 1763
 25 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 30
 30 ccatggttaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
 35 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
 agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 caagcagctg gcctaatacag gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 40 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aggcatgatt gattacgaag 720
 gcacaggcca ggcagccggc agaatgaatt actactggac cctggtggaa cctggcgata 780
 agatcacatt tgaggccacc ggaaatctgg tgggtgcctag atatgcattt gctatggaga 840
 gaaatgctgg ctctggcatc attatctctg ataccctgt gcacgactgt aataccacct 900
 45 gtcagacacc taagggcgcc attaatacca gcctgccctt ccagaatatt caccctatca 960
 ccatcggcaa gtgtcctaag tatgtgaaga gcaccaagct gagactggct accggtctga 1020
 gaaatagccc tgaaaacctg tattttcaag gcctgtttgg agccatcgcc ggctttattg 1080
 agggaggatg gaccggaatg gtggatggct ggtacggcta tcaccaccag aatgagcagg 1140

gatccggata tgccgccgat ctgaagtcta cacagaacgc catcgacgag atcacaaaca 1200
 aggtgaacag cgtgatcgag aagatgaaca cccagtttac agctgtgggc aaggagttca 1260
 accacctgga gaagagaatc gagaacctga acaagaaagt ggacgacggc ttcctggata 1320
 tttggacctta caatgccgag ctgctcgtgc tcctggagaa tgagagaacc ctggactacc 1380
 5 acgacagcaa tgtgaagaac ctgtacgaga aggtgagaag ccagctgaag aacaatgcca 1440
 aggagatcgg caacggctgc tttgagttct accacaagtg tgacaacacc tgtatggagt 1500
 ctgtgaagaa cggcacctac gactacccta agtatagcga ggaggccaag ctgaatagag 1560
 aggagatcga cggcgtgaaa ctggaaaagca caagaatcta tcagggcgct gaaaacctgt 1620
 attttcaggg cggttctggt tacatcccgg aagctccgcg tgacggtcag gcttacgttc 1680
 10 gtaaagacgg tgaatgggtt ctgctgtcta ccttcctggg tcaccatcat caccaccatc 1740
 accatcatca ctgataaaag ctt 1763

<210> 31

<211> 590

<212> Белок

15 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 31

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

RU 2 769 406 C2

	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	
					245					250					255		
	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	
					260					265					270		
5	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	
					275					280					285		
	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	
					290					295					300		
	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	
10	305					310					315					320	
	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	
					325					330						335	
	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu	Asn	
					340					345					350		
15	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	
					355					360					365		
	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	
					370					375					380		
	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	
20	385					390					395					400	
	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	
					405					410						415	
	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	
					420					425					430		
25	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	
					435					440					445		
	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	
					450					455					460		
	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	
30	465					470					475					480	
	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	
					485					490						495	
	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	
					500					505					510		
35	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	
					515					520					525		
	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	
					530					535					540		
	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	
40	545					550					555					560	
	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	
					565					570						575	
	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	
					580					585						590	
45	<210>	32															
	<211>	1785															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															

<220>

<223> Синтетическая

<400> 32

```

ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcgc tctgcctttg 60
5  cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
   tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
   agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
   ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
   tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
10  agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
   caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
   gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgga aggcattgatt gattacgaag 540
   gcacaggcca ggcagcctac cctaagctgt ctaagagcta catcaacgac aaggggcaag 600
   aagtgtctgt gctgtgggga atccaccacc ctacgacaag cgccgatcag cagagcctgt 660
15  accagaatgc cgatgcctat gtgtttgtgg gcagcagcag atacagcaaa aagttcaagc 720
   ctgaaattgc cattagaccc aaagtgcagc atcaggaagg cagaatgaat tactactgga 780
   ccctgggtgga acctggcgat aagatcacat ttgaggccac cggaaatctg gtgggtgccta 840
   gatatgcatt tgctatggag agaaatgctg gctctggcat cattatctct gatacccctg 900
   tgcacgactg taataccacc tgtcagacac ctaagggcgc cattaatacc agcctgcctt 960
20  tccagaatat tcaccctatc accatcggca agtgccttaa gtatgtgaag agcaccaagc 1020
   tgagactggc taccggtctg agaaatagcc ctgaaaacct gtattttcaa ggctgtttg 1080
   gagccatcgc cggctttatt gagggaggat ggaccggaat ggtggatggc tggtagcggt 1140
   atcaccacca gaatgagcag ggatccggat atgccgccga tctgaagtct acacagaacg 1200
   ccatcgacga gatcacaac aaaggtgaaca gctgatcga gaagatgaac acccagttta 1260
25  cagctgtggg caaggagtgc aaccacctgg agaagagaat cgagaacctg aacaagaaag 1320
   tggacgacgg ctccctggat atttggacct acaatgccga gctgctcgtg ctccctggaga 1380
   atgagagaac cctggactac cagcagacga atgtgaagaa cctgtacgag aaggtgagaa 1440
   gccagctgaa gaacaatgcc aaggagatcg gcaacggctg ctttgagttc taccacaagt 1500
   gtgacaacac ctgtatggag tctgtgaaga acggcaccta cgactaccct aagtatagcg 1560
30  aggaggccaa gctgaataga gaggagatcg acggcgtgaa actggaaagc acaagaatct 1620
   atcagggcgc tgaaaacctg tattttcagg gcggttctgg ttacatcccg gaagctccgc 1680
   gtgacggtca ggcttacgtt cgtaaagacg gtgaatgggt tctgctgtct accttcttgg 1740
   gtcaccatca tcaccaccat caccatcatc actgataaaa agctt 1785

```

<210> 33

35 <211> 591

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

40 <400> 33

```

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
1           5           10          15
Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
           20          25          30
45  Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
           35          40          45
Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
           50          55          60

```

RU 2 769 406 C2

	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
	65					70					75					80
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
						85					90					95
5	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
						100					105					110
	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
						115					120					125
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Glu	Gly	Met	Ile	Asp	Tyr
10						130					135					140
	Glu	Gly	Thr	Gly	Gln	Ala	Ala	Trp	Pro	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly
	145					150					155					160
	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn
						165					170					175
15	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys
						180					185					190
	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile
						195					200					205
	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala
20						210					215					220
	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys
	225					230					235					240
	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met
						245					250					255
25	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu
						260					265					270
	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg
						275					280				285	
	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys
30						290					295				300	
	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro
	305					310					315					320
	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val
						325					330					335
35	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu
						340					345				350	
	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu
						355					360				365	
	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln
40						370					375				380	
	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn
	385					390					395					400
	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met
						405					410				415	
45	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys
						420					425				430	
	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile
						435					440				445	

Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr
450 455 460
Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg
465 470 475 480
5 Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu
485 490 495
Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly
500 505 510
Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu
10 515 520 525
Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala
530 535 540
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro
545 550 555 560
15 Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu
565 570 575
Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His His His His His
580 585 590
<210> 34
20 <211> 1787
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетическая
25 <400> 34
ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
tggaagaaga tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
30 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
tggaaccccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctgaag 420
gcatgattga ttacgaaggc acaggccagg cagcctggcc taatcacgat tctaataagg 480
gagtgcacagc cgctgtcct catgccggag ccaagtcctt ttacaagaac ctgatctggc 540
35 tgggtgaagaa gggcaacagc taccctaagc tgtctaagag ctacatcaac gacaagggca 600
aagaagtgtc ggtgctgtgg ggaatccacc accctagcac aagcgccgat cagcagagcc 660
tgtaccagaa tgccgatgcc tatgtgtttg tgggcagcag cagatacagc aaaaagttca 720
agcctgaaat tgccattaga ccaaagtga gagatcagga aggcagaatg aattactact 780
ggaccctggg ggaacctggc gataagatca catttgaggc caccggaaat ctgggtggtgc 840
40 ctagatatgc atttgctatg gagagaaatg ctggctctgg catcattatc tctgataccc 900
ctgtgcacga ctgtaatacc acctgtcaga cacctaaggg cgccattaat accagcctgc 960
ccttcacaga tattcaccct atcaccatcg gcaagtgtcc taagtatgtg aagagcacca 1020
agctgagact ggctaccggt ctgagaaata gccctgaaaa cctgtatttt caaggcctgt 1080
ttggagccat cgccggcttt attgaggag gatggaccgg aatgggtggat ggctggtacg 1140
45 gctatcacca ccagaatgag cagggatccg gatatgccgc cgatctgaag tctacacaga 1200
acgccatcga cgagatcaca aacaaggatg acagcgtgat cgagaagatg aacaccagc 1260
ttacagctgt gggcaaggag ttcaaccacc tggagaagag aatcgagaac ctgaacaaga 1320
aagtggacga cggttcctg gatatttgga cctacaatgc cgagctgctc gtgctcctgg 1380

agaatgagag aaccctggac taccacgaca gcaatgtgaa gaacctgtac gagaaggtga 1440
gaagccagct gaagaacaat gcccaaggaga tcggcaacgg ctgctttgag ttctaccaca 1500
agtgtgacaa cacctgtatg gagtctgtga agaacggcac ctacgactac cctaagtata 1560
gcgaggaggc caagctgaat agagaggaga tcgacggcgt gaaactggaa agcacaagaa 1620
5 tctatcaggg cgctgaaaac ctgtattttc agggcggttc tggttacatc ccggaagctc 1680
cgcgtagacgg tcaggcttac gttcgtaaaag acggtgaatg ggttctgctg tctaccttcc 1740
tgggtcacca tcatcaccac catcaccatc atcactgata aaagctt 1787
<210> 35
<211> 586
10 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетическая
<400> 35
15 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
1 5 10 15
Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
20 25 30
Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
20 35 40 45
Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
50 55 60
Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
65 70 75 80
25 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
85 90 95
Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
100 105 110
Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
30 115 120 125
Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
130 135 140
Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
145 150 155 160
35 Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn
165 170 175
Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu
180 185 190
Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln
40 195 200 205
Gln Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser
210 215 220
Arg Tyr Ser Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Gly Ile Phe Gly
225 230 235 240
45 Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr
245 250 255
Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu
260 265 270

RU 2 769 406 C2

[illegible]

1 5 10

<210> 37

<211> 1772

<212> ДНК

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 37

10 ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
 15 agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 20 ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt ggcattttcg 720
 gcgctatcgc cggcttcatt gagggaggca gaatgaatta ctactggacc ctggtggaac 780
 ctggcgataa gatcacattt gaggccaccg gaaatctggt ggtgcctaga tatgcatttg 840
 ctatggagag aaatgctggc tctggcatca ttatctctga taccctgtg cagcactgta 900
 ataccacctg tcagacacct aagggcgcca ttaataccag cctgcccttc cagaatattc 960
 25 accctatcac catcggcaag tgtcctaagt atgtgaagag caccaagctg agactggcta 1020
 ccggtctgag aaatagccct gaaaacctgt attttcaagg cctgtttgga gccatcgccg 1080
 gctttattga gggaggatgg accggaatgg tggatggctg gtacggctat caccaccaga 1140
 atgagcaggg atccggatat gccgccgatc tgaagtctac acagaacgcc atcgacgaga 1200
 tcacaaacaa ggtgaacagc gtgatcgaga agatgaacac ccagtttaca gctgtgggca 1260
 30 aggagttcaa ccacctggag aagagaatcg agaacctgaa caagaaagtg gacgacggct 1320
 tcctggatat ttggacctac aatgccgagc tgctcgtgct cctggagaat gagagaaccc 1380
 tggactacca cgacagcaat gtgaagaacc tgtacgagaa ggtgagaagc cagctgaaga 1440
 acaatgccaa ggagatcggc aacggctgct ttgagttcta ccacaagtgt gacaacacct 1500
 gtatggagtc tgtgaagaac ggcacctacg actaccctaa gtatagcgag gaggccaagc 1560
 35 tgaatagaga ggagatcgac ggcgtgaaac tggaaagcac aagaatctat cagggcgctg 1620
 aaaacctgta ttttcagggc ggttctggtt acatcccggg agtccgcgt gacggtcagg 1680
 cttacgttcg taaagacggg gaatgggttc tgctgtctac cttcctgggt caccatcatc 1740
 accaccatca ccatcatcac tgataaaaagc tt 1772

<210> 38

40 <211> 588

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

45 <400> 38

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His

1 5 10 15

Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser

RU 2 769 406 C2

		20		25		30											
		Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His
		35							40					45			
		Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu
5		50						55					60				
		Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
		65					70					75					80
		Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
					85					90						95	
10		Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
					100				105					110			
		Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
					115				120					125			
		Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
15		130						135					140				
		Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	Gly	Ile	Phe
		145					150					155					160
		Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp
					165					170						175	
20		Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile
					180					185					190		
		Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro
					195				200					205			
		Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr
25		210						215					220				
		Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile
		225					230					235					240
		Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr
					245					250						255	
30		Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly
					260					265					270		
		Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly
					275				280					285			
		Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr
35		290						295					300				
		Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn
		305					310					315					320
		Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr
					325					330						335	
40		Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu	Asn	Leu	Tyr
					340				345					350			
		Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp
					355				360					365			
		Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln
45		370						375					380				
		Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp
		385					390					395					400
		Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln

		405		410		415	
	Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His Leu Glu Lys Arg Ile Glu						
		420		425		430	
	Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr						
5		435		440		445	
	Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr						
		450		455		460	
	His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln Leu						
	465		470		475		480
10	Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His						
		485		490		495	
	Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp						
		500		505		510	
	Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp						
15		515		520		525	
	Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn Leu						
		530		535		540	
	Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly						
	545		550		555		560
20	Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe						
		565		570		575	
	Leu Gly His His His His His His His His His His						
		580		585			
	<210> 39						
25	<211> 1778						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<223> Синтетическая						
30	<400> 39						
	ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcac tctgcctttg 60						
	cggatacact gtgtattggc taccacgccca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120						
	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180						
	agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240						
35	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300						
	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcac gattacgagg 360						
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420						
	caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctggcattt 480						
	tccgcgctat cgcgggcttc attgagggat ttacaagaa cctgatctgg ctggtgaaga 540						
40	agggcaacag ctaccctaag ctgtctaaga gctacatcaa cgacaagggc aaagaagtgc 600						
	tgggtgctgtg gggaatccac caccctagca caagcgccga tcagcagagc ctgtaccaga 660						
	atgccgatgc ctatgtgttt gtgggcagca gcagatacag caaaaagttc aagcctgaaa 720						
	ttgccattag acccaaagtg agagatcagg aaggcagaat gaattactac tggaccctgg 780						
	tggaacctgg cgataagatc acatttgagg ccaccggaaa tctggtggtg cctagatatg 840						
45	catttgctat ggagagaaat gctggctctg gcatcattat ctctgatacc cctgtgcacg 900						
	actgtaatac cacctgtcag acacctaaagg gcgccattaa taccagcctg cccttccaga 960						
	atattcacc tatcaccatc ggcaagtgtc ctaagtatgt gaagagcacc aagctgagac 1020						
	tggctaccgg tctgagaaat agccctgaaa acctgtattt tcaaggcctg tttggagcca 1080						

tcgccggcctt tattgagggga ggatggaccg gaatggtgga tggctggtac ggctatcacc 1140
accagaatga gcaggggatcc ggatatgccg ccgatctgaa gtctacacag aacgccatcg 1200
acgagatcac aaacaagggtg aacagcgtga tcgagaagat gaacacccag tttacagctg 1260
tgggcaagga gttcaaccac ctggagaaga gaatcgagaa cctgaacaag aaagtggacg 1320
5 acggcttcct ggatatgttg acctacaatg ccgagctgct cgtgctcctg gagaatgaga 1380
gaaccctgga ctaccacgac agcaatgtga agaacctgta cgagaagggtg agaagccagc 1440
tgaagaacaa tgccaaggag atcggcaacg gctgctttga gttctaccac aagtgtgaca 1500
acacctgtat ggagtctgtg aagaacggca cctacgacta ccctaagtat agcgaggagg 1560
ccaagctgaa tagagaggag atcgacggcg tgaaactgga aagcacaaga atctatcagg 1620
10 gcgctgaaaa cctgtatattt cagggcggtt ctggttacat cccggaagct ccgctgacg 1680
gtcaggctta cgttcgtaaa gacggtgaat gggttctgct gtctaccttc ctgggtcacc 1740
atcatcacca ccatcaccat catcactgat aaaagctt 1778

<210> 40

<211> 589

15 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 40

20 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
1 5 10 15
Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
20 25 30
Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
25 35 40 45
Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
50 55 60
Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
65 70 75 80
30 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
85 90 95
Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
100 105 110
Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
35 115 120 125
Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
130 135 140
Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
145 150 155 160
40 Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Gly Ile Phe Gly
165 170 175
Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr
180 185 190
Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His
45 195 200 205
Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala
210 215 220
Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser Arg Tyr Ser Lys Lys Phe Lys Pro Glu

RU 2 769 406 C2

	225				230					235				240
	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Tyr
					245					250			255	
	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Thr
5				260					265				270	
	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Ala
				275					280				285	
	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Thr
				290					295				300	
10	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Gln
	305					310				315			320	
	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Ser
				325					330				335	
	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Leu
15				340					345				350	
	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Gly
				355					360				365	
	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Glu
				370					375				380	
20	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Ile
	385					390				395			400	
	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Thr
				405					410				415	
	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Arg
25				420					425				430	
	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Thr
				435					440				445	
	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Asp
				450					455				460	
30	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Gln
	465					470				475			480	
	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Tyr
				485					490				495	
	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Thr
35				500					505				510	
	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Ile
				515					520				525	
	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Asn
				530					535				540	
40	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Asp
	545					550				555			560	
	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Thr
				565					570				575	
	Phe	Leu	Gly	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	
45				580					585					

<210> 41
 <211> 1781
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 41

```

5  ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcgggcgc tctgcctttg 60
   cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
   tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
   agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
   ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
10  tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcac gattacgagg 360
   agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
   caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
   gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctgggtgg cattttcggc gctatcgccg 540
   gcttcattga gggataccct aagctgtcta agagctacat caacgacaag ggcaaagaag 600
15  tgctgggtgct gtggggaatc caccacccta gcacaagcgc cgatcagcag agcctgtacc 660
   agaatgccga tgcctatgtg tttgtgggca gcagcagata cagcaaaaag ttcaagcctg 720
   aaattgccat tagacccaaa gtgagagatc aggaaggcag aatgaattac tactggacct 780
   tggtggaacc tggcgataag atcacatttg aggccaccgg aaatctggtg gtgcctagat 840
   atgcatttgc tatggagaga aatgctggct ctggcatcat tatctctgat acccctgtgc 900
20  acgactgtaa taccacctgt cagacaccta agggcgccat taataccagc ctgcccttcc 960
   agaatattca ccctatcacc atcggcaagt gtcctaagta tgtgaagagc accaagctga 1020
   gactggctac cggctctgaga aatagccctg aaaacctgta ttttcaaggc ctgtttggag 1080
   ccatcgccgg ctttattgag ggaggatgga ccggaatggt ggatggctgg tacggctatc 1140
   accaccagaa tgagcaggga tccggatatg ccgccgatct gaagtctaca cagaacgcc 1200
25  tgcagcagat cacaacaag gtgaacagcg tgatcgagaa gatgaacacc cagtttacag 1260
   ctgtgggcaa ggagttcaac cacctggaga agagaatcga gaacctgaac aagaaagtgg 1320
   acgacggctt cctggatatt tggacctaca atgccgagct gctcgtgctc ctggagaatg 1380
   agagaaccct ggactaccac gacagcaatg tgaagaacct gtacgagaag gtgagaagcc 1440
   agctgaagaa caatgccaag gagatcggca acggctgctt tgagttctac cacaagtgtg 1500
30  acaacacctg tatggagtct gtgaagaacg gcacctacga ctaccctaag tatagcgagg 1560
   aggccaagct gaatagagag gagatcgacg gcgtgaaact ggaaagcaca agaatctatc 1620
   agggcgctga aaacctgtat tttcaggggc gttctgggta catcccgga gctccgctg 1680
   acggtcaggc ttacgttcgt aaagacgggtg aatgggttct gctgtctacc ttccctgggtc 1740
   accatcatca ccaccatcac catcatcact gataaaagct t 1781

```

35 <210> 42

<211> 590

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <223> Синтетическая

<400> 42

```

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
  1             5             10             15
Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
45             20             25             30
Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
      35             40             45
Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu

```

RU 2 769 406 C2

	50		55		60											
	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
	65					70					75					80
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
5					85					90					95	
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
				100					105					110		
	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
			115					120					125			
10	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Gly	Ile	Phe	Gly	Ala	Ile
	130					135					140					
	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Trp	Pro	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val
	145				150					155					160	
	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu
15				165					170					175		
	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser
			180					185					190			
	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His
		195				200				205						
20	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp
	210					215					220					
	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro
	225				230					235					240	
	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn
25				245					250					255		
	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala
			260					265					270			
	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn
		275				280					285					
30	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn
	290					295					300					
	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe
	305				310					315					320	
	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys
35				325					330					335		
	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu	Asn
			340					345				350				
	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly
		355				360					365					
40	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn
	370				375						380					
	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala
	385				390					395					400	
	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn
45				405					410					415		
	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg
			420					425					430			
	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp

	435		440		445	
	Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu					
	450		455		460	
5	Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser					
	465		470		475	480
	Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe					
		485		490		495
	Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr					
		500		505		510
10	Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu					
		515		520		525
	Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu					
		530		535		540
15	Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg					
	545		550		555	560
	Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser					
		565		570		575
	Thr Phe Leu Gly His His His His His His His His His His His					
		580		585		590
20	<210> 43					
	<211> 1784					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
25	<223> Синтетическая					
	<400> 43					
	ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60					
	cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120					
	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180					
30	agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240					
	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300					
	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360					
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctggca 420					
	ttttcggcgc tatcgccggc ttcatgtagg gatggcctaa tcacgattct aataagggag 480					
35	tgacagccgc ctgtcctcat gccggagcca agtcctttta caagaacctg atctggctgg 540					
	tgaagaaggg caacagctac cctaagctgt ctaagagcta catcaacgac aaggggcaaag 600					
	aagtgtgtgt gctgtgggga atccaccacc ctacgacaag cgccgatcag cagagcctgt 660					
	accagaatgc cgatgcctat gtgtttgtgg gcagcagcag atacagcaaa aagttcaagc 720					
	ctgaaattgc cattagaccc aaagtgtgag atcaggaagg cagaatgaat tactactgga 780					
40	ccctggtgga acctggcgat aagatcacat ttgaggccac cggaaatctg gtgggtgccta 840					
	gatatgcatt tgctatggag agaaatgctg gctctggcat cattatctct gatacccctg 900					
	tgcacgactg taataccacc tgtcagacac ctaaggcgcg cattaatacc agcctgcctt 960					
	tccagaatat tcaccctatc accatcgcca agtgccttaa gtatgtgaag agcaccaagc 1020					
	tgagactggc taccggtctg agaaatagcc ctgaaaacct gtattttcaa ggctgtttg 1080					
45	gagccatcgc cggctttatt gagggaggat ggaccggaat ggtggatggc tggtagcggt 1140					
	atcaccacca gaatgagcag ggatccggat atgccgccga tctgaagtct acacagaacg 1200					
	ccatcgacga gatcacaac aagggtgaaca gcgtgatcga gaagatgaac acccagttta 1260					
	cagctgtggg caaggagtgc aaccacctgg agaagagaat cgagaacctg aacaagaaag 1320					

tggacgacgg cttcctggat atttggacct acaatgccga gctgctcgtg ctcttgaga 1380
 atgagagaac cctggactac cacgacagca atgtgaagaa cctgtacgag aaggtgagaa 1440
 gccagctgaa gaacaatgcc aaggagatcg gcaacggctg ctttgagttc taccacaagt 1500
 gtgacaacac ctgtatggag tctgtgaaga acggcaccta cgactaccct aagtatagcg 1560
 5 aggaggccaa gctgaataga gaggagatcg acggcgtgaa actggaaagc acaagaatct 1620
 atcagggcgc tgaaaacctg tatttttcagg gcggttctgg ttacatcccg gaagctccgc 1680
 gtgacggtca ggcttacgtt cgtaaagacg gtgaatgggt tctgctgtct accttcctgg 1740
 gtcaccatca tcaccacat caccatcatc actgataaaa gctt 1784
 <210> 44
 10 <211> 584
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 15 <400> 44
 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
 1 5 10 15
 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
 20 20 25 30
 Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
 35 40 45
 Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
 50 55 60
 Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
 25 65 70 75 80
 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
 85 90 95
 Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
 100 105 110
 30 Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
 115 120 125
 Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
 130 135 140
 Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
 35 145 150 155 160
 Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn
 165 170 175
 Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu
 180 185 190
 40 Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Gly Ile Phe Gly Ala
 195 200 205
 Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser
 210 215 220
 Arg Tyr Ser Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val
 45 225 230 235 240
 Arg Asp Gln Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro
 245 250 255
 Gly Asp Lys Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg

RU 2 769 406 C2

		260		265		270											
		Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser
		275							280				285				
		Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly
5		290						295					300				
		Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile
		305					310					315				320	
		Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr
						325					330					335	
10		Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln	Arg	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu
					340					345					350		
		Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val
				355				360					365				
		Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr
15		370						375				380					
		Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn
		385					390				395					400	
		Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val
					405					410					415		
20		Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys
					420					425				430			
		Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu
				435				440					445				
		Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn
25		450					455				460						
		Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala
		465				470					475					480	
		Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn
					485					490					495		
30		Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr
				500					505					510			
		Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu
				515				520					525				
		Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly
35		530					535				540						
		Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val
		545				550				555						560	
		Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His
					565				570					575			
40		His	His	His	His	His	His	His									
				580													

<210> 45

<211> 1766

<212> ДНК

45 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 45

ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcgggcgc tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 5 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttataatcg 300
 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcac gattacgagg 360
 agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 10 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 accaccctag cggcattttc ggcgctatcg ccggcttcat tgaggggagat gcctatgtgt 660
 ttgtggggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctga aattgccatt agacccaaag 720
 tgagagatca ggaaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780
 tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata tgcatttgct atggagagaa 840
 15 atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900
 agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960
 tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020
 atagccctca gaggggagaga cgcaagaaga gaggcctgtt tggagccatc gccggcttta 1080
 ttgagggagg atggaccgga atggtggatg gctggtacgg ctatcaccac cagaatgagc 1140
 20 agggatccgg atatgccgcc gatctgaagt ctacacagaa cgccatcgac gagatcacia 1200
 acaagggtgaa cagcgtgatc gagaagatga acaccagtt tacagctgtg ggcaaggagt 1260
 tcaaccacct ggagaagaga atcgagaacc tgaacaagaa agtggacgac ggcttcctgg 1320
 atatttggac ctacaatgcc gagctgctcg tgctcctgga gaatgagaga accctggact 1380
 accacgacag caatgtgaag aacctgtacg agaaggtag aagccagctg aagaacaatg 1440
 25 ccaaggagat cggcaacggc tgctttgagt tctaccacia gtgtgacaac acctgtatgg 1500
 agtctgtgaa gaacggcacc tacgactacc ctaagtatag cgaggaggcc aagctgaata 1560
 gagaggagat cgacggcgtg aaactggaaa gcacaagaat ctatcagggc gctgaaaacc 1620
 tgtattttca gggcggttct ggttacatcc cggaagctcc gcgtgacggg caggcttacg 1680
 ttcgtaaaga cgggtgaatgg gttctgctgt ctaccttcct gggtcacat catcaccacc 1740
 30 atcaccatca tcaactgataa aagctt 1766

<210> 46

<211> 584

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

35 <220>

<223> Синтетическая

<400> 46

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His

1 5 10 15

40 Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser

20 25 30

Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His

35 40 45

Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu

45 50 55 60

Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp

65 70 75 80

Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp

RU 2 769 406 C2

				85					90				95			
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
				100					105				110			
5	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
			115				120					125				
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
			130				135				140					
	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly
	145					150				155					160	
10	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn
			165				170				175					
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu
			180				185				190					
15	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
			195				200				205					
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
	210					215				220						
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Gly	Ile	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly
	225				230				235						240	
20	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro
			245				250				255					
	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg
			260				265				270					
25	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser
			275				280				285					
	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly
	290					295					300					
	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile
	305				310				315						320	
30	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr
			325				330				335					
	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln	Arg	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu
			340				345				350					
35	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val
			355				360				365					
	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr
	370				375				380							
	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn
	385				390				395						400	
40	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val
			405				410				415					
	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys
			420				425				430					
45	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu
			435				440				445					
	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn
	450				455				460							
	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala

	465		470		475		480									
	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn
				485				490							495	
	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr
5			500					505						510		
	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu
			515					520					525			
	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly
			530					535					540			
10	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val
	545					550					555				560	
	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His
					565					570					575	
	His	His	His	His	His	His	His	His								
15			580													
	<210> 47															
	<211> 1766															
	<212> ДНК															
	<213> Искусственная последовательность															
20	<220>															
	<223> Синтетическая															
	<400> 47															
	ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60															
	cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120															
25	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180															
	agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240															
	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300															
	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360															
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420															
30	caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480															
	gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540															
	agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600															
	accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660															
	ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagcctgg cattttcggc gctatcgccg 720															
35	gcttcattga gggaggcaga atgaattact actggaccct ggtggaacct ggcgataaga 780															
	tcacatttga ggccaccgga aatctggtgg tgcctagata tgcatttgct atggagagaa 840															
	atgctggctc tggcatcatt atctctgata cccctgtgca cgactgtaat accacctgtc 900															
	agacacctaa gggcgccatt aataccagcc tgcccttcca gaatattcac cctatcacca 960															
	tcggcaagtg tcctaagtat gtgaagagca ccaagctgag actggctacc ggtctgagaa 1020															
40	atagccctca gaggagaga cgcaagaaga gaggcctgtt tggagccatc gccggcttta 1080															
	ttgagggagg atggaccgga atggtggatg gctggtacgg ctatcaccac cagaatgagc 1140															
	agggatccgg atatgccgcc gatctgaagt ctacacagaa cgccatcgac gagatcacia 1200															
	acaaggtgaa cagcgtgatc gagaagatga acaccagtt tacagctgtg ggcaaggagt 1260															
	tcaaccacct ggagaagaga atcgagaacc tgaacaagaa agtggacgac ggcttcctgg 1320															
45	atatttggac ctacaatgcc gagctgctcg tgctcctgga gaatgagaga accctggact 1380															
	accacgacag caatgtgaag aacctgtacg agaaggtgag aagccagctg aagaacaatg 1440															
	ccaaggagat cggcaacggc tgctttgagt tctaccacaa gtgtgacaac acctgtatgg 1500															
	agtctgtgaa gaacggcacc tacgactacc ctaagtatag cgaggaggcc aagctgaata 1560															

gagaggagat cgacggcgtg aaactggaaa gcacaagaat ctatcagggc gctgaaaacc 1620
 tgtatatttca gggcggttct gggtacatcc cggaagctcc gcgtgacggt caggcttacg 1680
 ttcgtaaaga cggatgaatgg gttctgctgt ctaccttcct gggtcacat catcaccacc 1740
 atcaccatca tcaactgataa aagctt 1766

5 <210> 48
 <211> 592
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <223> Синтетическая
 <400> 48

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

RU 2 769 406 C2

	290		295		300	
	Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn Thr Ser Leu Pro Phe					
	305		310		315	320
	Gln Asn Ile His Pro Ile Thr Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Val Lys					
5		325		330		335
	Ser Thr Lys Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser Pro Gln Arg					
		340		345		350
	Glu Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile					
		355		360		365
10	Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His					
		370		375		380
	Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln					
	385		390		395	400
	Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys					
15		405		410		415
	Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His Leu Glu					
		420		425		430
	Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp					
		435		440		445
20	Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg					
		450		455		460
	Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val					
	465		470		475	480
	Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe					
25		485		490		495
	Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn					
		500		505		510
	Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg					
		515		520		525
30	Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly					
		530		535		540
	Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala					
	545		550		555	560
	Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu					
35		565		570		575
	Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His His His His					
		580		585		590
	<210> 49					
	<211> 15					
40	<212> Белок					
	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<223> Синтетическая					
	<400> 49					
45	Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu					
	1	5		10		15
	<210> 50					
	<211> 17					

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

5 <400> 50

Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn

1

5

10

15

Ser

<210> 51

10 <211> 1790

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

15 <400> 51

```

ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
20 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttataatcg 300
tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgag aaagaagaga ggcctgtttg 540
25 gagccatcgc cggctttatt gagtacatca acgacaaggg caaagaagtg ctggtgctgt 600
ggggaatcca ccaccctagc aaggagtcta cacagaaggc cattgatggc gttacaaata 660
aggtcaattc tgatgcctat gtgtttgtgg gcagcagcag atacagcaaa aagttcaagc 720
ctgaaattgc cattagaccc aaagtgcagc atcaggaagg cagaatgaat tactactgga 780
ccctgggtgga acctggcgat aagatcacat ttgaggccac cggaaatctg gtggtgccta 840
30 gatatgcatt tgctatggag agaaatgctg gctctggcat cattatctct gatacccctg 900
tgcacgactg taataccacc tgtcagacac ctaagggcgc cattaatacc agcctgcctt 960
tccagaatat tcaccctatc accatcgcca agtgccttaa gtatgtgaag agcaccaagc 1020
tgagactggc taccggtctg agaaatagcc ctgagaggga gagacgcaag aagagaggcc 1080
tgtttggagc catcgccggc tttattgagg gaggatggac cggaatggtg gatggctggt 1140
35 acggctatca ccaccagaat gagcagggat ccggatatgc cgccgatctg aagtctacac 1200
agaacgccat cgacgagatc acaaacaagg tgaacagcgt gatcgagaag atgaacaccc 1260
agtttacagc tgtgggcaag gagttcaacc acctggagaa gagaatcgag aacctgaaca 1320
agaaagtgga cgacggcttc ctggatatat ggacctacaa tgccgagctg ctctgtctcc 1380
tggagaatga gagaaccctg gactaccacg acagcaatgt gaagaacctg tacgagaagg 1440
40 tgagaagcca gctgaagaac aatgccaagg agatcggcaa cggctgcttt gagttctacc 1500
acaagtgtga caacacctgt atggagtctg tgaagaacgg cacctacgac taccctaagt 1560
atagcgagga ggccaagctg aatagagagg agatcgacgg cgtgaaactg gaaagcacia 1620
gaatctatca gggcgctgaa aacctgtatt ttcagggcgg ttctggttac atcccgaag 1680
ctccgcgtga cggctcaggct tacgttcgta aagacggtga atgggttctg ctgtctacct 1740
45 tcctgggtca ccatcatcac caccatcacc atcatcactg ataaaagctt 1790

```

<210> 52

<211> 589

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 52

5	Met	Val	Ser	Ala	Ile	Val	Leu	Tyr	Val	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	His
	1				5					10					15	
	Ser	Ala	Phe	Ala	Asp	Thr	Leu	Cys	Ile	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Asn	Ser
				20					25					30		
	Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His
10				35				40					45			
	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu
		50					55					60				
	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
	65					70					75					80
15	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
				85					90					95		
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
				100					105					110		
	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
20			115					120					125			
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
			130					135					140			
	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly
	145					150					155				160	
25	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Arg	Lys	Lys	Arg
				165						170				175		
	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys
				180				185					190			
	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Lys	Glu
30			195					200					205			
	Ser	Thr	Gln	Lys	Ala	Ile	Asp	Gly	Val	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Asp
		210					215					220				
	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro
	225					230					235					240
35	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn
				245						250					255	
	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala
				260					265					270		
	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn
40			275					280					285			
	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn
		290					295					300				
	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe
	305					310					315					320
45	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys
				325						330				335		
	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Pro	Ser	Ile
				340						345				350		

Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly
355 360 365
Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu
370 375 380
5 Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile
385 390 395 400
Asp Glu Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr
405 410 415
Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His Leu Glu Lys Arg Ile
10 420 425 430
Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr
435 440 445
Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp
450 455 460
15 Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Arg Ser Gln
465 470 475 480
Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr
485 490 495
His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr
20 500 505 510
Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile
515 520 525
Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln Gly Ala Glu Asn
530 535 540
25 Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp
545 550 555 560
Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr
565 570 575
Phe Leu Gly His His His His His His His His His
30 580 585
<210> 53
<211> 1781
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
35 <220>
<223> Синтетическая
<400> 53
ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
40 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttataatcg 300
tggaaccccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
45 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgag aaagaagaga ggctgttttg 540
gagccatcgc cggcttttatt gagtacatca acgacaaggg caaagaagtg ctggtgtctgt 600
ggggaatcca ccaccctagc aaggagtcta cacagaaggc cattgatggc gttacaaata 660

aggtcaattc tgatgcctat gtgtttgtgg gcagcagcag atacagcaaa aagttcaagc 720
 ctgaaattgc cattagaccc aaagtgagag atcaggaagg cagaatgaat tactactgga 780
 ccctgggtgga acctggcgat aagatcacat ttgaggccac cggaaatctg gtgggtgccta 840
 gatatgcatt tgctatggag agaaatgctg gctctggcat cattatctct gatacccctg 900
 5 tgcacgactg taataccacc tgtcagacac ctaagggcgc cattaatacc agcctgcctt 960
 tccagaatat tcaccctatc accatcggca agtgtcctaa gtatgtgaag agcaccaagc 1020
 tgagactggc taccgggtctg agaaatatcc ctagcatcca gagcagaggc ctgtttggag 1080
 ccatcgccgg ctttattgag ggaggatgga ccggaatggt ggatggctgg tacggctatc 1140
 accaccagaa tgagcaggga tccggatatg ccgccgatct gaagtctaca cagaacgcca 1200
 10 tcgacgagat cacaacaag gtgaacagcg tgatcgagaa gatgaacacc cagtttacag 1260
 ctgtggggcaa ggagttcaac cacctggaga agagaatcga gaacctgaac aagaaagtgg 1320
 acgacggctt cctggatatt tggacctaca atgccgagct gctcgtgctc ctggagaatg 1380
 agagaaccct ggactaccac gacagcaatg tgaagaacct gtacgagaag gtgagaagcc 1440
 agctgaagaa caatgccaag gagatcggca acggctgctt tgagttctac cacaagtgtg 1500
 15 acaacacctg tatggagtct gtgaagaacg gcacctacga ctaccctaag tatagcgagg 1560
 aggccaagct gaatagagag gagatcgacg gcgtgaaact ggaaagcaca agaatctatc 1620
 agggcgctga aaacctgtat tttcaggggc gttctgggta catcccgga gctccgcgtg 1680
 acggtcaggc ttacgttcgt aaagacggtg aatgggttct gctgtctacc ttcctgggtc 1740
 accatcatca ccaccatcac catcatcact gataaaaagct t 1781

20 <210> 54

<211> 585

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

25 <223> Синтетическая

<400> 54

Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His

1 5 10 15

Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser

30 20 25 30

Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His

35 40 45

Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu

50 55 60

35 Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp

65 70 75 80

Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp

85 90 95

Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro

40 100 105 110

Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val

115 120 125

Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro

130 135 140

45 Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly

145 150 155 160

Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Arg Lys Lys Arg

165 170 175

RU 2 769 406 C2

	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Tyr	Ile	Asn	Asp	
				180					185					190			
	Lys	Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	
			195					200					205				
5	Ser	Ala	Asp	Gln	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	
		210					215				220						
	Val	Gly	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	
	225					230				235					240		
	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	
10				245					250						255		
	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	
			260					265						270			
	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	
		275					280						285				
15	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	
		290				295					300						
	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Ile	His	
	305				310					315					320		
	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	
20				325					330					335			
	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ile	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	
			340					345					350				
	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	
		355				360				365							
25	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	
		370				375				380							
	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	
	385				390					395					400		
	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	
30				405					410					415			
	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	
		420						425					430				
	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	
		435				440							445				
35	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	
		450				455					460						
	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	
	465				470					475					480		
	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	
40				485					490					495			
	Asn	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	
		500						505					510				
	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	
		515				520							525				
45	Leu	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	
		530				535					540						
	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	
	545				550					555					560		

RU 2 769 406 C2

Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His
				565					570					575	
His	His	His	His	His	His	His	His	His							
			580						585						

5	<210> 55	
	<211> 1769	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Синтетическая	
	<400> 55	
	ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcac tctgcctttg	60
	cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc	120
	tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca	180
15	agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct	240
	ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg	300
	tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg	360
	agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga	420
	caagcagctg gcctaatac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg	480
20	gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgag aaagaagaga ggcctgttcg	540
	gcgctatcgc cggcttcatt gagggataca tcaacgacaa gggcaaagaa gtgctggtgc	600
	tgtggggaat ccaccacct agcacaagcg ccgatcagca gagcctgtac cagaatgccg	660
	atgcctatgt gtttgtgggc agcagcagat acagcaaaaa gttcaagcct gaaattgcc	720
	ttagacccaa agtgagagat caggaaggca gaatgaatta ctactggacc ctggtggaac	780
25	ctggcgataa gatcacattt gagggcaccg gaaatctggt ggtgcctaga tatgcatttg	840
	ctatggagag aaatgctggc tctggcatca ttatctctga taccctgtg cagcactgta	900
	ataccacctg tcagacacct aagggcgcca ttaataccag cctgcccttc cagaatattc	960
	accctatcac catcggaag tgtcctaagt atgtgaagag caccaagctg agactggcta	1020
	ccggtctgag aaatatcgaa aacctgtatt ttcaaggcct gtttggagcc atcgccggct	1080
30	ttattgaggg aggatggacc ggaatggtgg atggctggtg cggctatcac caccagaatg	1140
	agcagggatc cggatatgcc gccgatctga agtctacaca gaacgccac gacgagatca	1200
	caaacaaggt gaacagcgtg atcgagaaga tgaacaccca gtttacagct gtgggcaagg	1260
	agttcaacca cctggagaag agaatcgaga acctgaacaa gaaagtggac gacggcttcc	1320
	tggatatattg gacctacaat gccgagctgc tcgtgctcct ggagaatgag agaaccctgg	1380
35	actaccacga cagcaatgtg aagaacctgt acgagaaggt gagaagccag ctgaagaaca	1440
	atgccaagga gatcggaac ggctgctttg agttctacca caagtgtgac aacacctgta	1500
	tggagtctgt gaagaacggc acctacgact accctaagta tagcgaggag gccaaactga	1560
	atagagagga gatcgacggc gtgaaactgg aaagcacaag aatctatcag ggcgtgaaa	1620
	acctgtatth tcagggcggg tctgggttaca tcccgggaagc tccgcgtgac ggtcaggctt	1680
40	acgttcgtaa agacgggtgaa tgggttctgc tgtctacctt cctgggtcac catcatcacc	1740
	accatcacca tcatcactga taaaagctt	1769
	<210> 56	
	<211> 593	
	<212> Белок	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Синтетическая	
	<400> 56	

RU 2 769 406 C2

	Met	Val	Ser	Ala	Ile	Val	Leu	Tyr	Val	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	His
	1				5					10					15	
	Ser	Ala	Phe	Ala	Asp	Thr	Leu	Cys	Ile	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Asn	Ser
				20					25					30		
5	Thr	Asp	Thr	Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His
			35					40					45			
	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Lys	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Lys	Leu
		50					55				60					
	Arg	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Cys	Asn	Ile	Ala	Gly	Trp
10	65					70					75					80
	Ile	Leu	Gly	Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Trp
				85					90						95	
	Ser	Tyr	Ile	Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro
				100					105					110		
15	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val
			115				120						125			
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro
		130					135					140				
	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly
20	145					150					155					160
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn
				165						170					175	
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu
			180						185					190		
25	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Ala	Asp	Gln
			195				200						205			
	Gln	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ala	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser
		210					215					220				
	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	Pro	Ser	Leu	Leu	Thr	Glu	Val	Glu	Thr
30	225					230					235					240
	Pro	Thr	Arg	Asn	Gly	Trp	Glu	Cys	Lys	Cys	Ser	Asp	Ser	Gly	Arg	Met
				245						250					255	
	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu
				260					265					270		
35	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg
			275					280					285			
	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys
		290					295					300				
	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro
40	305					310					315					320
	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val
				325						330					335	
	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln
				340					345					350		
45	Arg	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe
		355						360				365				
	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His
		370					375					380				

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr
 385 390 395 400
 Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 405 410 415
 5 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His Leu
 420 425 430
 Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
 435 440 445
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 10 450 455 460
 Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 465 470 475 480
 Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
 485 490 495
 15 Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys
 500 505 510
 Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn
 515 520 525
 Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln
 20 530 535 540
 Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu
 545 550 555 560
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 565 570 575
 25 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His His His
 580 585 590
 His
 <210> 57
 <211> 21
 30 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 57
 35 Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Thr Arg Asn Gly Trp Glu Cys
 1 5 10 15
 Lys Cys Ser Asp Ser
 20
 <210> 58
 40 <211> 1793
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая
 45 <400> 58
 ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180

agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
ggattcttggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttataatcg 300
tggaaccccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
5 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
ttgtgggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagccttc cctgctgacc gaggtggaga 720
10 cccccaccag gaacggctgg gagtgcaagt gctccgactc cggcagaatg aattactact 780
ggaccctggt ggaacctggc gataagatca catttgaggc caccggaaat ctggtggtgc 840
ctagatatgc atttgctatg gagagaaatg ctggctctgg catcattatc tctgataccc 900
ctgtgcacga ctgtaatacc acctgtcaga cacctaaggg cgccattaat accagcctgc 960
ccttccagaa tattcaccct atcaccatcg gcaagtgtcc taagtatgtg aagagcacca 1020
15 agctgagact ggctaccggg ctgagaaaata gccctcagag ggagagacgc aagaagagag 1080
gcctgttttg agccatcgcc ggctttattg agggaggatg gaccggaatg gtggatggct 1140
ggtagcgcta tcaccaccag aatgagcagg gatccggata tgccgccgat ctgaagtcta 1200
cacagaacgc catcgacgag atcacaaaca aggtgaacag cgtgatcgag aagatgaaca 1260
cccagtttac agctgtgggc aaggagttca accacctgga gaagagaatc gagaacctga 1320
20 acaagaaagt ggacgacggc ttcctggata tttggaccta caatgccgag ctgctcgtgc 1380
tcttgagaaa tgagagaacc ctggactacc acgacagcaa tgtgaagaac ctgtacgaga 1440
aggtgagaag ccagctgaag aacaatgcca aggagatcgg caacggctgc tttgagttct 1500
accacaagtg tgacaacacc tgtatggagt ctgtgaagaa cggcacctac gactacccta 1560
agtatagcga ggaggccaag ctgaatagag aggagatcga cggcgtgaaa ctggaaagca 1620
25 caagaatcta tcagggcgct gaaaacctgt attttcaggg cggttctggt tacatcccg 1680
aagctccgcg tgacggtcag gcttacgttc gtaaagacgg tgaatgggtt ctgctgtcta 1740
ccttcctggg tcaccatcat caccaccatc accatcatca ctgataaaaag ctt 1793

<210> 59

<211> 593

30 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 59

35 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala His
1 5 10 15
Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
20 25 30
Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
40 35 40 45
Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
50 55 60
Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
65 70 75 80
45 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
85 90 95
Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
100 105 110

RU 2 769 406 C2

	Gly	Asp	Phe	Ile	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	
				115					120				125				
	Ser	Ser	Phe	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Trp	Pro	
				130					135				140				
5	Asn	His	Asp	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Ala	Gly	
							145					150				160	
	Ala	Lys	Ser	Phe	Tyr	Lys	Asn	Leu	Ile	Trp	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Asn	
							165				170					175	
	Ser	Tyr	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Glu	
10							180				185				190		
	Val	Leu	Val	Leu	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Ser	Leu	Leu	Thr	Glu	
							195						200		205		
	Val	Glu	Thr	Pro	Thr	Arg	Asn	Gly	Trp	Glu	Cys	Lys	Cys	Ser	Asp	Ser	
							210						215		220		
15	Asp	Ala	Tyr	Val	Phe	Val	Gly	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Lys	Lys	Phe	Lys	
							225						230		235	240	
	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	Gly	Arg	Met	
							245						250			255	
	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Val	Glu	Pro	Gly	Asp	Lys	Ile	Thr	Phe	Glu	
20							260					265			270		
	Ala	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Val	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	Met	Glu	Arg	
							275						280		285		
	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Ser	Asp	Thr	Pro	Val	His	Asp	Cys	
							290						295		300		
25	Asn	Thr	Thr	Cys	Gln	Thr	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	Pro	
							305						310		315	320	
	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val	
							325						330			335	
	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln	
30							340						345			350	
	Arg	Glu	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	
							355						360		365		
	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	
							370						375		380		
35	His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	
							385						390		395	400	
	Gln	Asn	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	
							405						410			415	
	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	
40							420						425			430	
	Glu	Lys	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	
							435						440		445		
	Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	
							450						455		460		
45	Arg	Thr	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	
							465						470		475	480	
	Val	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	
							485						490			495	

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val Lys
500 505 510
Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu Asn
515 520 525
5 Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Gln
530 535 540
Gly Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu
545 550 555 560
Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
10 565 570 575
Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly His His His His His His His His
580 585 590
His
<210> 60
15 <211> 1793
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетическая
20 <400> 60
ccatggtaag cgctattgtt ttatatgtgc ttttggcggc ggcggcgcat tctgcctttg 60
cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
tgagagaaga tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
agctgtgttaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
25 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
tggaaccccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360
agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgc agccgcctgt cctcatgccg 480
gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
30 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
accaccctag ctccctgctg accgaggtgg agacccccac caggaacggc tgggagtgc 660
agtgtccga ctccgatgcc tatgtgtttg tgggcagcag cagatacagc aaaaagttca 720
agcctgaaat tgccattaga cccaaagtga gagatcagga aggcagaatg aattactact 780
ggaccctggt ggaacctggc gataagatca catttgaggc caccggaaat ctggtggtgc 840
35 ctagatatgc atttgctatg gagagaaatg ctggctctgg catcattatc tctgataccc 900
ctgtgcacga ctgtaatacc acctgtcaga cacctaaggg cgccattaat accagcctgc 960
ccttccagaa tattcaccct atcaccatcg gcaagtgtcc taagtatgtg aagagcacca 1020
agctgagact ggctaccggt ctgagaaata gccctcagag ggagagacgc aagaagagag 1080
gcctgtttgg agccatcgcc ggctttattg agggaggatg gaccggaatg gtggatggct 1140
40 ggtacggcta tcaccaccag aatgagcagg gatccggata tgccgccgat ctgaagtcta 1200
cacagaacgc catcgacgag atcacaaaca aggtgaacag cgtgatcgag aagatgaaca 1260
cccagtttac agctgtgggc aaggagttca accacctgga gaagagaatc gagaacctga 1320
acaagaaagt ggacgacggc ttcctggata tttggaccta caatgccgag ctgctcgtgc 1380
tcctggagaa tgagagaacc ctggactacc acgacagcaa tgtgaagaac ctgtacgaga 1440
45 aggtgagaag ccagctgaag aacaatgcca aggagatcgg caacggctgc tttgagttct 1500
accacaagtg tgacaacacc tgtatggagt ctgtgaagaa cggcacctac gactacccta 1560
agtatagcga ggaggccaag ctgaatagag aggagatcga cggcgtgaaa ctggaaagca 1620
caagaatcta tcagggcgct gaaaacctgt attttcaggg cggttctggt tacatcccgg 1680

aagctccgcg tgacgggtcag gcttacgttc gtaaagacgg tgaatgggtt ctgctgtcta 1740
ccttcctggg tcaccatcat caccaccatc accatcatca ctgataaaaag ctt 1793

<210> 61

<211> 591

5 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая

<400> 61

10 Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala Ala His
1 5 10 15
Ser Ala Phe Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser
20 25 30
Thr Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His
15 35 40 45
Ser Val Asn Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu
50 55 60
Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp
65 70 75 80
20 Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp
85 90 95
Ser Tyr Ile Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro
100 105 110
Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val
25 115 120 125
Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro
130 135 140
Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly
145 150 155 160
30 Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn
165 170 175
Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu
180 185 190
Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln
35 195 200 205
Gln Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser
210 215 220
Arg Tyr Ser Lys Lys Phe Lys Pro Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr
225 230 235 240
40 Pro Thr Arg Asn Gly Trp Glu Cys Lys Cys Ser Asp Ser Gly Arg Met
245 250 255
Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys Ile Thr Phe Glu
260 265 270
Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg Tyr Ala Phe Ala Met Glu Arg
45 275 280 285
Asn Ala Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asp Thr Pro Val His Asp Cys
290 295 300
Asn Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn Thr Ser Leu Pro

	305		310		315		320									
	Phe	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Lys	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val
					325					330					335	
	Lys	Ser	Thr	Lys	Leu	Arg	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Glu
5				340					345					350		
	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Glu
			355					360					365			
	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His	His	Gln
			370				375					380				
10	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Thr	Gln	Asn
	385					390				395					400	
	Ala	Ile	Asp	Glu	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met
				405					410					415		
	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	His	Leu	Glu	Lys
15			420					425					430			
	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Ile
			435					440					445			
	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr
		450				455				460						
20	Leu	Asp	Tyr	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys	Val	Arg
	465					470				475					480	
	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys	Phe	Glu
				485					490					495		
	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Thr	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys	Asn	Gly
25			500					505					510			
	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Glu
			515					520					525			
	Glu	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Thr	Arg	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala
		530				535				540						
30	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro
	545					550				555					560	
	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu
				565				570					575			
	Ser	Thr	Phe	Leu	Gly	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His
35			580					585					590			

<210> 62
 <211> 1787
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

40 <220>
 <223> Синтетическая
 <400> 62

ccatggtaag cgctattggt ttatatgtgc ttttggcggc ggcgggcgc tctgcctttg 60
 cggatacact gtgtattggc taccacgcca acaatagcac cgataccgtg gatacagtgc 120
 45 tggagaagaa tgtgaccgtg acccactctg tgaatctgct ggaggataag cacaatggca 180
 agctgtgtaa gctgagagga gttgcccctc tgcacctggg caaatgtaat attgccggct 240
 ggattctggg aaatcctgaa tgtgaaagcc tgtctacagc cagcagctgg tcttatatcg 300
 tggaaacccc tagcagcgac aatggcacct gttaccctgg cgacttcacg gattacgagg 360

agctgagaga acagctgtct agcgtgtcca gcttcgagag attcgagatc ttccctaaga 420
 caagcagctg gcctaatacac gattctaata agggagtgac agccgcctgt cctcatgccg 480
 gagccaagtc cttttacaag aacctgatct ggctggtgaa gaagggcaac agctacccta 540
 agctgtctaa gagctacatc aacgacaagg gcaaagaagt gctggtgctg tggggaatcc 600
 5 accaccctag cacaagcgcc gatcagcaga gcctgtacca gaatgccgat gcctatgtgt 660
 ttgtggggcag cagcagatac agcaaaaagt tcaagccttc cctgctgacc gaggtggaga 720
 cccccaccag gaacggctgg gagtgcaagt gctccgactc cggcagaatg aattactact 780
 ggaccctggg ggaacctggc gataagatca catttgaggc caccggaaat ctggtggtgc 840
 ctagatatgc atttgctatg gagagaaatg ctggctctgg catcattatc tctgataccc 900
 10 ctgtgcacga ctgtaatacc acctgtcaga cacctaaggg cgccattaat accagcctgc 960
 ccttcacaga tattcaccct atcaccatcg gcaagtgtcc taagtatgtg aagagcacca 1020
 agctgagact ggctaccggt ctgagaaata gccctgaaaa cctgtatttt caaggcctgt 1080
 ttggagccat cgccggcttt attgaggag gatggaccgg aatggtggat ggctggtacg 1140
 gctatcacca ccagaatgag cagggatccg gatatgccgc cgatctgaag tctacacaga 1200
 15 acgccatcga cgagatcaca aacaagggtga acagcgtgat cgagaagatg aacaccagc 1260
 ttacagctgt gggcaaggag ttcaaccacc tggagaagag aatcgagaac ctgaacaaga 1320
 aagtggacga cggcttcctg gatatttgga cctacaatgc cgagctgctc gtgctcctgg 1380
 agaatgagag aaccctggac taccacgaca gcaatgtgaa gaacctgtac gagaagggtga 1440
 gaagccagct gaagaacaat gccaaaggaga tcggcaacgg ctgctttgag ttctaccaca 1500
 20 agtgtgacaa cacctgtatg gagtctgtga agaacggcac ctacgactac cctaagtata 1560
 gcgaggaggc caagctgaat agagaggaga tcgacggcgt gaaactggaa agcacaagaa 1620
 tctatcaggg cgctgaaaac ctgtattttc agggcggttc tggttacatc ccggaagctc 1680
 cgcgtgacgg tcaggcttac gttcgtaaag acggtgaatg ggttctgctg tctaccttcc 1740
 tgggtcacca tcatcaccac catcaccatc atcactgata aaagctt 1787

25

(57) Формула изобретения

1. Модифицированный вирус гриппа, где указанный вирус содержит белок НА гриппа, где его сайт расщепления при созревании (MCS) модифицирован так, что его не расщепляют никакие протеазы животных, но он может быть расщеплен протеазой,
 30 которая не присутствует в известных природных хозяевах вируса гриппа, где при расщеплении сохраняется глицин на N-конце НА2.

2. Модифицированный вирус гриппа по п. 1, где MCS модифицирован так, что он может быть расщеплен подходящей протеазой вируса гравировки табака (TEV), где весь MCS заменен сайтом расщепления TEV или несколько остатков MCS заменены
 35 сайтом расщепления TEV или только аргинин с N-конца от разрезаемой связи заменен сайтом расщепления TEV.

3. Модифицированный вирус гриппа по п. 1, где MCS расщеплен.

4. Модифицированный вирус гриппа по п. 3, где иммуногенный эпитоп, гетерологичный домену глобулярной головки белка НА, вставлен в иммунодоминантную
 40 область домена глобулярной головки белка НА или заменяет указанную область.

5. Модифицированный вирус гриппа по п. 4, где указанный гетерологичный иммуногенный эпитоп относится к опухолеассоциированному антигену или эпитопу вируса, отличного от вируса гриппа, или альтернативному эпитопу гриппа, и/или где более чем одна иммунодоминантная область указанного белка НА модифицирована
 45 так, что она содержит гетерологичный эпитоп.

6. Модифицированный вирус гриппа по п. 5, где указанный гетерологичный иммуногенный эпитоп представляет собой антигенный эпитоп стеблевого домена НА, распознаваемый нейтрализующим антителом широкого спектра (bNAbs) против вирусов

гриппа.

7. Нуклеиновая кислота, кодирующая эффективную часть белка НА гриппа, где нуклеотидная последовательность, кодирующая его MCS, содержит нуклеотидную последовательность, содержащую нуклеотидные положения 1026-1046 SEQ ID № 19, нуклеотидные положения 1029-1049 SEQ ID № 21, нуклеотидные положения 1035-1055 SEQ ID № 23, нуклеотидные положения 1032-1052 SEQ ID № 30, нуклеотидные положения 1053-1073 SEQ ID № 32, нуклеотидные положения 1056-1076 SEQ ID № 34, нуклеотидные положения 1041-1061 SEQ ID № 37, нуклеотидные положения 1047-1067 SEQ ID № 39, нуклеотидные положения 1050-1070 SEQ ID № 41, нуклеотидные положения 1053-1073 SEQ ID № 43, нуклеотидные положения 1038-1058 SEQ ID № 55 или нуклеотидные положения 1056-1076 SEQ ID № 62, и где его MCS модифицирован так, что его не расщепляют никакие протеазы животных, но он может быть расщеплен протеазой, которая не присутствует в известных природных хозяевах вируса гриппа, где при расщеплении сохраняется глицин на N-конце НА2.

8. Нуклеиновая кислота, кодирующая эффективную часть белка НА гриппа, где указанная нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID № 18, 20, 22, 29, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 54 и 61, и где его MCS модифицирован так, что его не расщепляют никакие протеазы животных, но он может быть расщеплен протеазой, которая не присутствует в известных природных хозяевах вируса гриппа, где при расщеплении сохраняется глицин на N-конце НА2.

9. Экспрессионный вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты по п. 7 или 8.

10. Рекомбинантная клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 7 или 8 или экспрессионный вектор по п. 9.

11. Способ приготовления вируса или вирусоподобной частицы (VLP), содержащих модифицированный белок НА, где указанный способ включает культивирование рекомбинантной клетки-хозяина по п. 10 в условиях, при которых экспрессируется указанная нуклеиновая кислота, и выделение вируса или VLP, содержащих по меньшей мере эффективную часть белка НА.

12. Иммуногенная композиция, содержащая модифицированный вирус гриппа по любому из пп. 1-6.

13. Иммуногенная композиция, содержащая экспрессионный вектор по п. 9.

14. Иммуногенная композиция по п. 12 или 13 для применения в способе генерирования антител против вирусов гриппа, где указанный способ включает введение указанной иммуногенной композиции субъекту.

15. Иммуногенная композиция по п. 12 или 13 для применения в способе генерирования антител против желаемого антигена, где указанный способ включает введение указанной иммуногенной композиции субъекту.

16. Вирус, приготовленный согласно способу по п. 11, содержащий белок НА гриппа, где его сайт расщепления при созревании (MCS) модифицирован так, что его не расщепляют никакие протеазы животных, но он может быть расщеплен протеазой, которая не присутствует в известных природных хозяевах вируса гриппа, где при расщеплении сохраняется глицин на N-конце НА2.

17. VLP, приготовленная согласно способу по п. 11, содержащая белок НА гриппа, где его сайт расщепления при созревании (MCS) модифицирован так, что его не расщепляют никакие протеазы животных, но он может быть расщеплен протеазой, которая не присутствует в известных природных хозяевах вируса гриппа, где при

расщеплении сохраняется глицин на N-конце HA2.

5

10

15

20

25

30

35

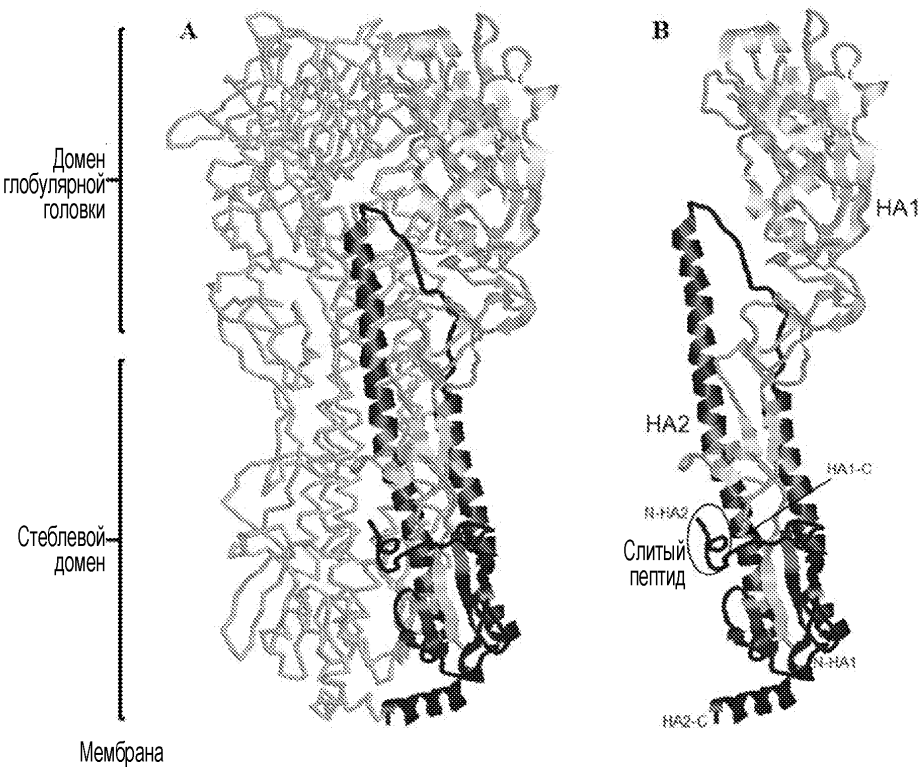
40

45

1

1/10

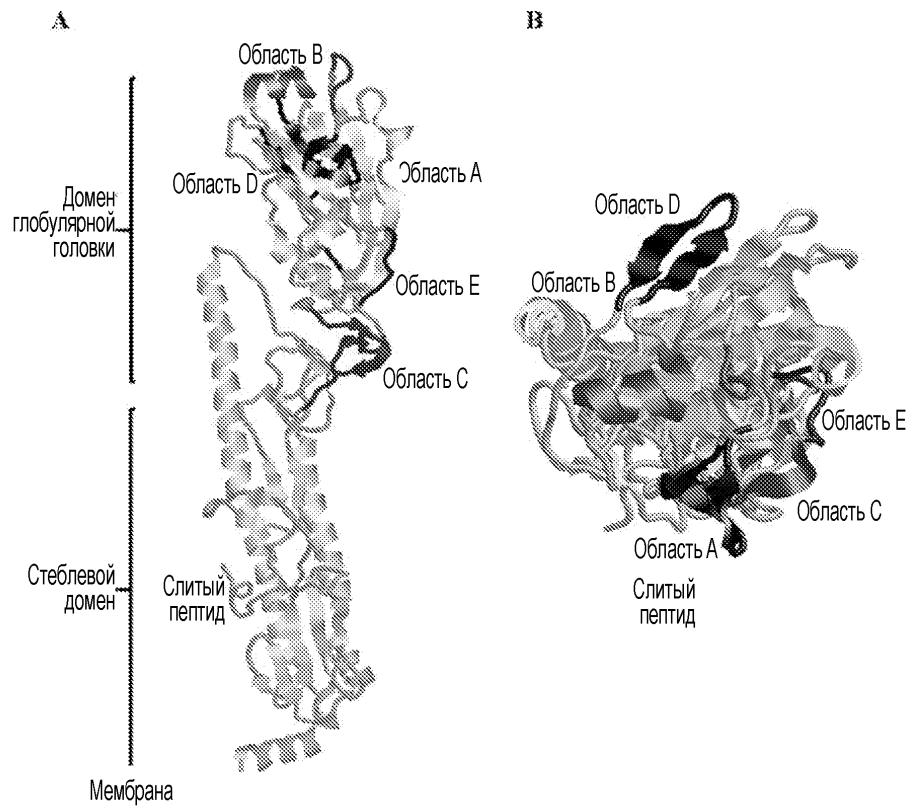
ФИГ. 1



2

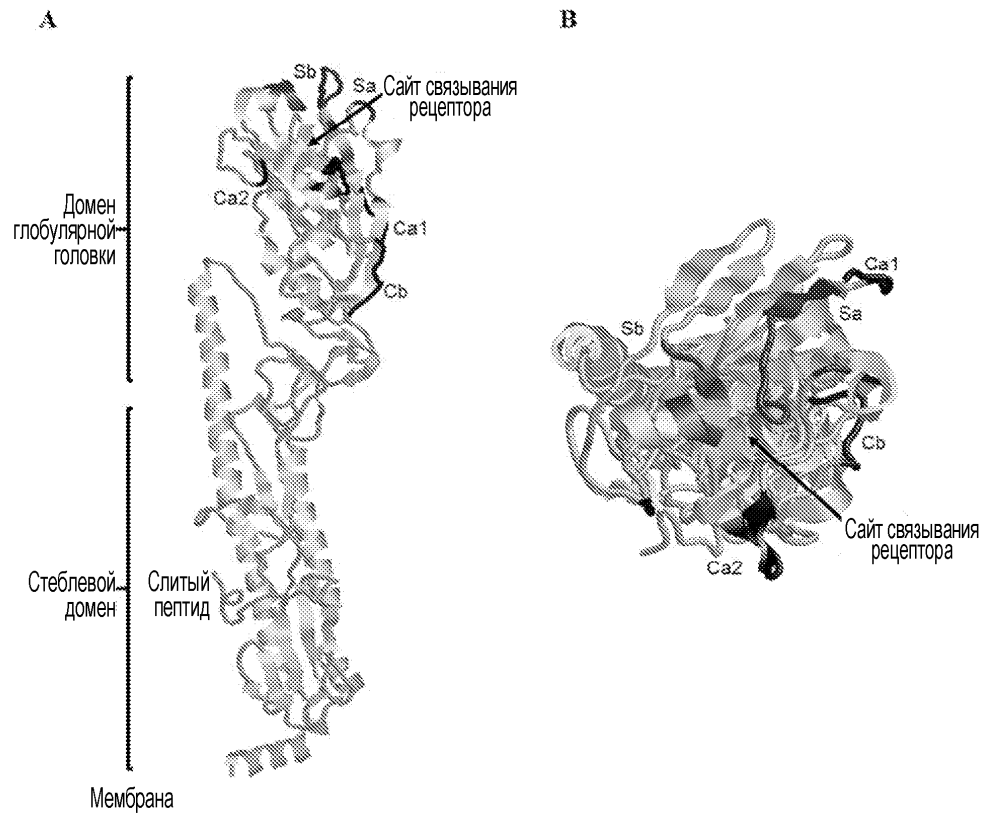
2/10

ФИГ. 2

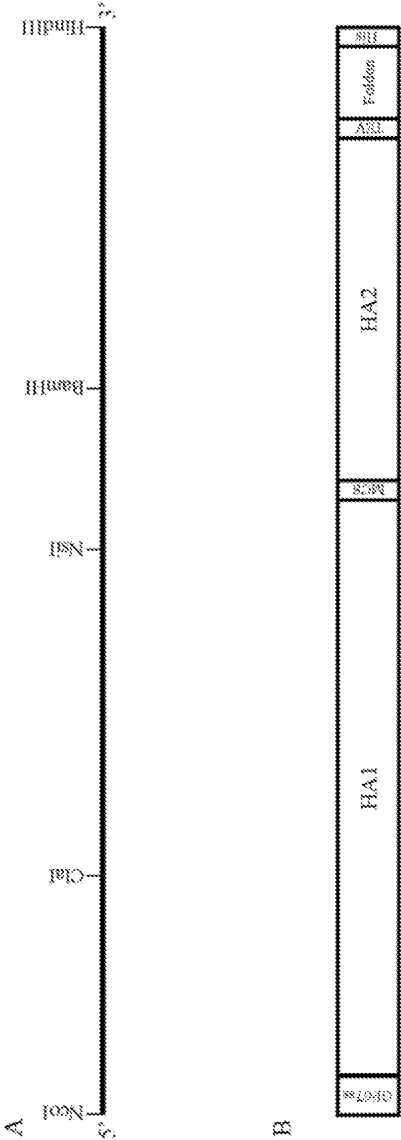


3/10

ФИГ. 3



4/10

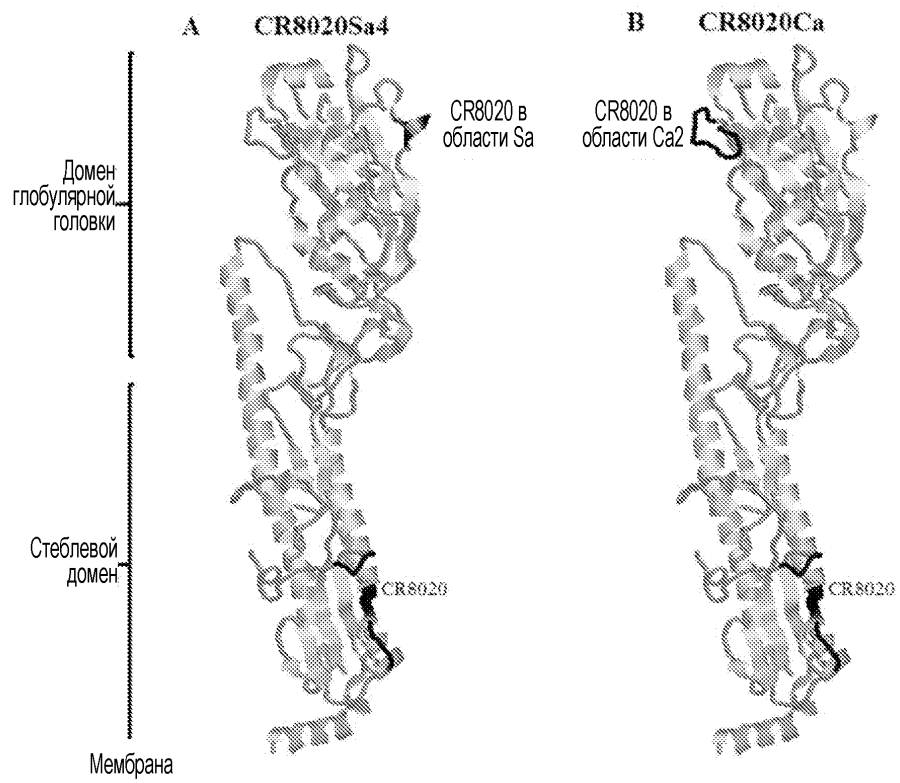


ФИГ. 4

ΦΙΓ. 5

6/10

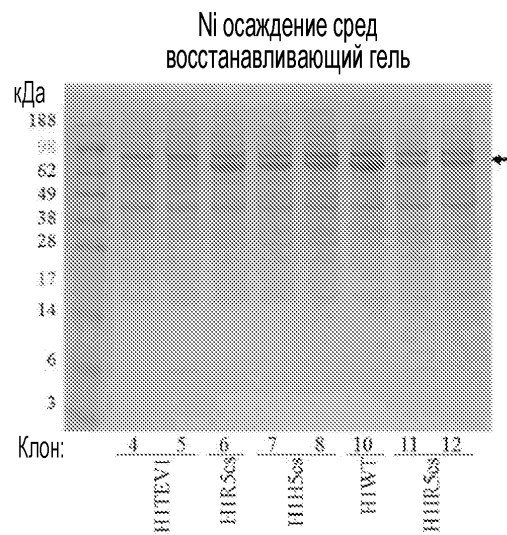
ФИГ. 6



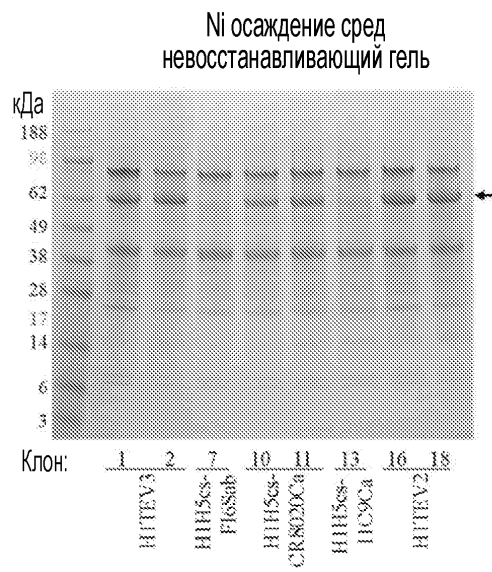
7/10

ФИГ. 7

А

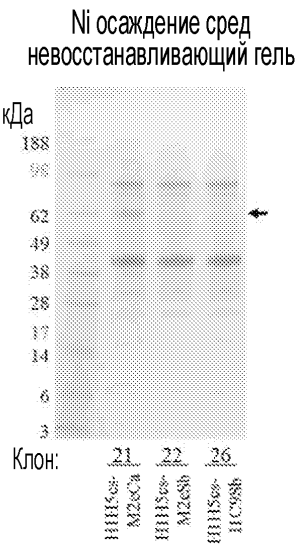


В

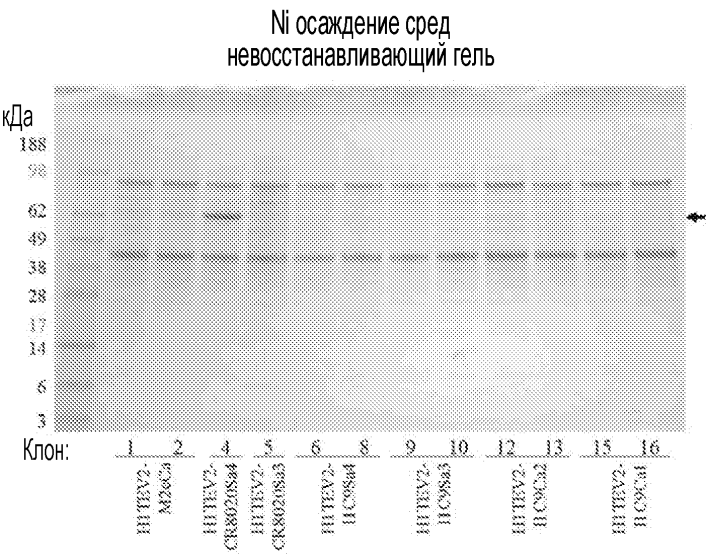


ФИГ.7

С



D

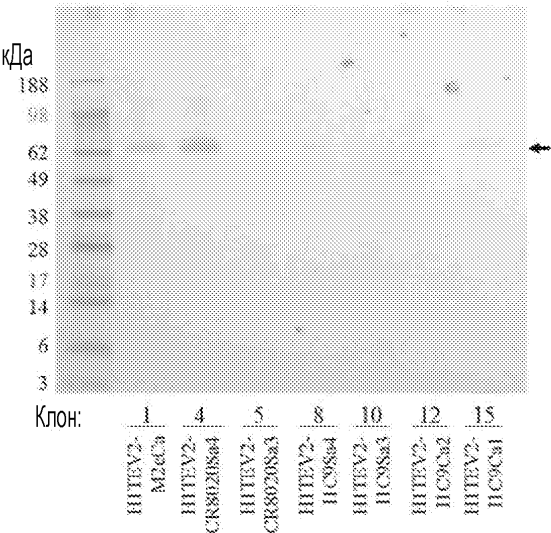


9/10

ФИГ.7

Е

Ni осаждение сред
вестерн-блоттинг против His



10/10

ФИГ. 8

