



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.18

(21) Номер заявки
201270079

(22) Дата подачи заявки
2010.06.28

(51) Int. Cl. **A61K 38/46** (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C12N 1/06 (2006.01)
C12N 9/36 (2006.01)
C12N 9/50 (2006.01)

**(54) СЛИТЫЕ БЕЛКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ**

(31) **09163953.4**

(32) **2009.06.26**

(33) **EP**

(43) **2012.06.29**

(86) **PCT/EP2010/059146**

(87) **WO 2010/149792 2010.12.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КАТХОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕЙТ
ЛЁВЕН, К.У. ЛЁВЕН Р ЭНД Д (BE);
ЛИСАНДО АГ (LI)**

(72) Изобретатель:
**Лавинь Роб (BE), Миллер Стефан
(DE), Брирс Ивс (CH), Волкарт Гёйдо,
Валмах Маартен (BE)**

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(56) VAN DER LINDEN DANITSJA S. ET AL.:
"Synergistic effects of ovine-derived cathelicidins and
other antimicrobials against Escherichia coli 0157:H7 and
Staphylococcus aureus 1056 MRSA". BIOTECHNOLOGY
LETTERS AUG 2009 LNKD-PUBMED:19396584, vol.
31, no. 8, 26 April 2009 (2009-04-26), pages 1265-1267,

XP002604248 ISSN: 1573-6776 Published online: 26 April
2009 the whole document

WO-A2-2005108563

WO-A1-2005024002

WO-A1-0100855

ARIMA H. ET AL.: "Bactericidal action of
lysozymes attached with various sizes of hydrophobic
peptides to the C-terminal using genetic modification"
FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL
LNKD- DOI:10.1016/S0014-5793(97)01071-5, vol. 415,
no. 1, 22 September 1997 (1997-09-22), pages 114-118,
XP004261147 ISSN: 0014-5793 e.g. abstract the whole
document

IBRAHIM H.R. ET AL.: "Enhanced bactericidal
action of lysozyme to Escherichia coli by inserting a
hydrophobic pentapeptide into its C terminus" JOURNAL
OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY
FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY,
INC, US, vol. 269, no. 7, 18 February 1994 (1994-02-18),
pages 5059-5063, XP002579297 ISSN: 0021-9258 e.g.
abstract the whole document

DONOVAN D.M. ET AL.: "Peptidoglycan
hydrolase fusions maintain their parental specificities"
APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY,
AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US
LNKD- DOI:10.1128/AEM.72.4.2988-2996.2006, vol. 72,
no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 2988-2996,
XP002582772 ISSN: 0099-2240 e.g. abstract the whole
document

US-A1-2006147442

(57) Изобретение относится к антимикробным агентам, активным в отношении грамотрицательных бактерий, в частности к слитым белкам, состоящим из эндолизина с функцией разрушения клеточной стенки грамотрицательных бактерий и амфипатичной пептидной цепи, слитой с эндолизином на N- и/или C-конце. Помимо этого изобретение относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим заявленный слитый белок, векторам, содержащим заявленные молекулы нуклеиновой кислоты, и клеткам-хозяинам, содержащим либо заявленные молекулы нуклеиновой кислоты, либо заявленные векторы. Дополнительно изобретение относится к применению заявленного слитого белка в качестве медикаментозного препарата, в частности, для лечения или профилактики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, средства диагностики или компонента косметических препаратов. Изобретение также относится к обработке или профилактике заражения грамотрицательными бактериями пищевых продуктов, оборудования на предприятиях пищевой промышленности, поверхностей, контактирующих с пищевыми продуктами, медицинского оборудования, поверхностей в стационарах и хирургических блоках. Кроме этого изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей заявленный слитый белок.

Изобретение относится к антимикробным агентам, активным в отношении грамотрицательных бактерий, а именно к слитым белкам, включающим энзим с функцией разрушения клеточной стенки грамотрицательных бактерий и дополнительной удлиненной пептидной цепи, слитой с энзимом на N- или C-концах. Помимо этого изобретение относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим упомянутый слитый белок, векторам, включающим упомянутые молекулы нуклеиновой кислоты, и клеткам-хозяевам, содержащим либо упомянутые молекулы нуклеиновой кислоты, либо упомянутые векторы. Дополнительно изобретение относится к применению упомянутого слитого белка в качестве медикаментозного препарата, в частности, в лечении или профилактике инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, в качестве средства диагностики или компонента косметического препарата. Изобретение также относится к обработке или профилактике заражения грамотрицательными бактериями пищевых продуктов, оборудования и помещений на предприятиях пищевой промышленности, поверхностей, контактирующих с пищевыми продуктами, медицинского оборудования, поверхностей в медицинских стационарах и хирургических блоках. Помимо этого изобретение относится к фармацевтическим или косметическим композициям, содержащим упомянутый слитый белок.

Грамотрицательные бактерии обладают внешней мембраной с отличительным признаком в виде характерного ассиметричного двойного слоя. Внешний мембранный двойной слой состоит из внутреннего одинарного слоя, включающего фосфолипиды (преимущественно фосфатидил этаноламин) и внешнего одинарного слоя, который по преимуществу состоит из одного гликолипида, липополисахарида (ЛПС). В мире бактерий существует огромное множество структур ЛПС, и структура ЛПС может изменяться в ответ на преобладающие условия окружающей среды. Стабильность слоя ЛПС и взаимодействие между различными молекулами ЛПС главным образом происходят благодаря электростатическому взаимодействию бивалентных ионов (Mg^{2+} , Ca^{2+}) с анионными компонентами молекулы ЛПС (фосфатные группы в липиде А, а также внутреннее ядро и карбоксигруппы КДО). Помимо этого, компактное и упорядоченное расположение гидрофобной группы липида А, характеризующееся отсутствием ненасыщенных жирных кислот, образует жесткую структуру с высокой вязкостью. Это придает ей меньшую проницаемость, предотвращающую от проникновения липофильных молекул, а также дополнительную устойчивость внешней мембраны (ВМ).

Известны различные типы агентов с бактерицидным или бактериостатическим действием, например антибиотики, эндолизины, антимикробные пептиды и дефензины. Возрастающая микробная устойчивость в отношении антибиотиков, тем не менее, создает проблемы в лечении все большего числа инфекций, вызываемых бактериями, в частности, что касается инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, как, например, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

Эндолизины представляют собой пептидогликангидролазы, кодируемые бактериофагами (или бактериальными вирусами). Они синтезируются во время экспрессии "поздних" генов в литическом цикле мультпликации фагов и опосредуют высвобождение прогенных вирионов из инфицированных клеток путем разрушения бактериального пептидогликана. Они являются либо $\beta(1,4)$ -гликолазами (лизосомами), трансгликолазами, амидазами или эндопептидазами. Антимикробное применение эндолизинов было предложено еще в 1991 г. Gasson (GB 2243611). Несмотря на то, что способность к уничтожению микробов, наблюдаемая у эндолизинов, известна в течение длительного времени, использование данных энзимов в качестве антимикробных веществ игнорировали по причине успешного и доминирующего применения антибиотиков. Только после обнаружения бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам, стали проявлять интерес к применению эндолизинов в качестве препаратов против патогенных микроорганизмов, вызывающих заболевания у человека. Возникла насущная потребность в разработке совершенно новых классов антибактериальных агентов, и эндолизины, используемые в качестве "энзибиотиков" - термин-гибрид ("энзимы" и "антибиотики"), прекрасно выполняют данную функцию. В 2001 г. Fischetti и соавторы впервые продемонстрировали терапевтический потенциал эндолизина бактериофага C1 в отношении стрептококков группы А (Nelson et al., 2001). С того времени множество публикаций подтвердили функцию эндолизинов в качестве приемлемого и дополнительного альтернативного средства для контроля бактериальных инфекций, вызываемых в частности грамположительными бактериями. Впоследствии была подтверждена эффективность в качестве энзибиотиков у различных эндолизинов, активных в отношении других грамположительных патогенов, как, например, *Streptococcus pneumoniae* (Loeffler и соавторы, 2001), *Bacillus anthracis* (Schuch и соавторы, 2002), *S. agalactiae* (Cheng и соавторы, 2005) и *Staphylococcus aureus* (Rashel и соавторы, 2007). В настоящее время самую насущную проблему в терапии с использованием эндолизинов представляет нечувствительность грамотрицательных бактерий к экзогенному действию эндолизинов, поскольку внешняя мембрана выполняет функцию щита, защищающего бактерии от проникновения эндолизинов из пептидогликанов. Данное свойство в настоящее время препятствует расширению перечня эффективных эндолизинов, применяемых в отношении важных грамотрицательных патогенов.

Антимикробные пептиды (АМП) представляют широкий спектр малых, катионных, генкодированных пептидных антибиотиков, которые можно обнаружить в практически любом организме. Различные АМП обладают различными свойствами, многие пептиды в данном классе являются предметом интенсивных научных исследований не только как антибиотики, но также как образцы для создания

пептидов, проникающих через клеточную стенку. Несмотря на наличие нескольких схожих свойств (например, катионность, амфипатичность и малый размер), существует огромное разнообразие последовательностей АМП, и в связи с этим предложили как минимум четыре структурные группы (α -спиральные, β -складчатые, растянутые и закольцованные) для систематизации всего разнообразия наблюдаемых АМП. Аналогичным образом, по мере появления новых антибиотиков было предложено несколько вариантов механизмов действия и было доказано, что, например, основной мишенью многих из этих пептидов является клеточная мембрана, в то время как основной мишенью для других пептидов является проникновение в цитоплазматическую мембрану и нарушение основных функций метаболизма. АМП могут приобретать концентрацию, достаточную для синергического действия, несмотря на отсутствие специфического связывания мишеней; например, путем образования поры в мембране, как, например, в случае многих АМП. Тем не менее, данное явление наблюдается только в модельных фосфолипидных бислоях, а в некоторых случаях концентрация АМП в мембране была настолько высока, что необходимо соотношение одной пептидной молекулы на шесть фосфолипидных молекул. Данные концентрации приближаются к и практически эквивалентны состоянию полной мембранной насыщенности. Поскольку минимальная подавляющая концентрация (МПК) для АМП, как правило, находится в пределах низкого микромолярного диапазона, значимость определения данных значений и их роль в проведении опытов *in vivo* сопровождается совершенно объяснимым скептицизмом (Melo et al., *Nature reviews, Microbiology*, 2009, 245).

Дефензины представляют собой большую группу малых, катионных, с повышенным содержанием цистеина и аргинина антимикробных пептидов, присутствующих как в позвоночной, так и межпозвоночной тканях. Дефензины подразделяют на пять групп в соответствии с сеткой размещения цистеинов: растительные, межпозвоночные, α -, β - и θ -дефензины. Последние три в большинстве случаев встречаются у млекопитающих. α -Дефензины представляют собой белки, встречающиеся в нейтрофилах и эпителии ЖКТ. β -Дефензины по преимуществу являются наиболее широко встречающимися и вырабатываются лейкоцитами и эпителиальными клетками различных видов. До настоящего времени θ -дефензины редко обнаруживали, например, в лейкоцитах макак-резусов. Дефензины проявляют активность в отношении бактерий, грибов и многих вирусов с оболочкой и без. Тем не менее, для эффективного уничтожения бактерий необходимы по преимуществу высокие концентрации, например, в микромолярном диапазоне. Активность многих пептидов может снижаться в условиях, приближенных к условиям физиологической соли, бивалентных катионов и сыворотки. В зависимости от содержания гидрофобных аминокислотных остатков дефензины также проявляют гемолитическую активность.

Термин "белок" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, синонимично соотносится с термином "полипептид". Термин "белок" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к линейному полимеру аминокислотных остатков, связанных пептидными связями в специфичной последовательности. Аминокислотные остатки белка могут быть модифицированы, например, ковалентными прикреплениями различных групп, как, например, углеводы и фосфаты. Прочие вещества могут быть более свободно ассоциированы с полипептидными цепочками, как, например, гемы или липиды, приводя к образованию конъюгированных белков, которые также обозначают термином "белок", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения. Описаны различные варианты с включением полипептидных цепей, в частности, что касается присутствия α -спиральных и β -складчатых структур. Термин "белок" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к четырем классам белков, а именно α , β , α/β и α -плюс- β . Помимо этого, термин "белок" относится к комплексному соединению, причем комплекс представляет собой гомомер.

Термин "слитый белок" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к продукту экспрессии, являющемуся результатом слияния двух последовательностей нуклеиновых кислот. Такой белок получают, например, в системах экспрессии рекомбинантных ДНК. Помимо этого термин "слитый белок", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к слиянию первой аминокислотной последовательности, как, например, энзиму, со второй или последующими аминокислотными последовательностями. Вторая или последующие аминокислотные последовательности могут определять домены или прочие участки пептидной цепи. Более предпочтительно упомянутые вторая или последующие аминокислотные последовательности чужеродны и по преимуществу не гомогенны с любой областью первой аминокислотной последовательности.

Термин "пептидная цепь" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к любому типу пептида, связанного с белком, например с энзимом.

Термин "пептид", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к малым полипептидам, состоящим из от примерно 2 до примерно 100 аминокислотных остатков, более предпочтительно от примерно 4 до примерно 50 аминокислотных остатков, наиболее предпочтительно от примерно 5 до 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотная группа одного аминокислотного остатка соединена пептидной связью с карбоксигруппой другого аминокислотного остатка. Пептид может обладать специфической функцией. Пептид может представлять собой природный пептид или

пептид, сконструированный и полученный синтетическим путем. Пептиды могут, к примеру, извлекать или получать путем удаления из нативного белка при помощи энзиматического (ферментативного) или химического расщепления либо могут приготавливаться с использованием методов традиционного синтеза пептидов (например, твердофазный синтез) или способов молекулярной биологии (see Sambrook, J. et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Примерами природных пептидов могут служить антимикробные пептиды, дефензины, Sushi пептиды. Примерами синтетически полученных пептидов являются поликатионные, амфипатичные или гидрофобные пептиды. Пептид в описании заявленного изобретения не обозначает His-таги (-метки), Strep-таги, белки, связывающие тиоредоксин или мальтозу (MBP) и им подобные, которые используют для очистки или локализации белков.

Термин "эндолизин" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к энзиму, применение которого приемлемо для гидролиза клеточных стенок бактерий. "Эндолизины" состоят как минимум из одного "энзим-активного домена" (ЭАД) и обладают свойствами как минимум одного из нижеперечисленных компонентов: эндопептидаза, хитиназа, T4-подобная мурамидаза, лямбда-подобная мурамидаза, N-ацетил-мурамоил-L-аланин-амидаза (амидаза), мурамоил-L-аланин-амидаза, мурамидаза, литическая трансгликолаза (С), литическая трансгликолаза (М), N-ацетил-мурамидаза, N-ацетил-глюкозаминидаза (лизосим) или трансгликолаза, как, например, KZ144 или EL188. Дополнительно эндолизины могут включать также энзим-неактивные области, которые могут связываться с клеточной стенкой бактерии-хозяина, так называемые домены связывания с клеточной стенкой.

Термин "ЭАД" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к энзим-активному домену эндолизина. ЭАД ответственен за гидролиз бактериальных пептидогликанов. Этот домен обладает как минимум одной энзим-функцией эндолизина. ЭАД также может состоять из более чем одного энзим-активного модуля.

Термин "аутолизины" относится к энзимам, подобным эндолизинам, но кодируемым бактериями и, например, вовлеченными в процесс клеточного деления. Подробное описание аутолизинов можно найти в "Bacterial peptidoglycan(murein)hydrolases. Vollmer W., Joris B., Charlier P., Foster S. *FEMS Microbiol Rev.* 2008 Mar; 32(2):259-86".

Термин "бактериоцин" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к белковоподобным, полипептид-подобным или пептид-подобным веществам, которые могут ингибировать рост других бактерий. Более предпочтительно упомянутый процесс ингибирования происходит специфически путем абсорбции упомянутых прочих бактерий специфическими рецепторами бактериоцина. Обычно бактериоцины продуцируются микроорганизмами. Тем не менее, термин "бактериоцин" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится как к изолированной форме микроорганизма, так и синтетически получаемой форме, и относится к вариантам, которые преимущественно сохраняют свойства своих родительских бактериоцинов, но чьи последовательности были изменены путем инсерции или делеции одного или более аминокислотных остатков.

Термин "антимикробные пептиды" (АМП) в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к любому пептиду с микробицидной и/или микробиостатической функциями. Так, например, термин "антимикробный пептид" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится, в частности, к любому пептиду с антимикробной, антигрибковой, антимикотической, антипаразитарной, антипротозойной, антивирусной, антиинфекционной, антиконтагиозной и/или бактерицидной, альгицидной, амебацидной, микробицидной, бактерицидной, фунгицидной, паразитицидной, протозоицидной функцией.

Термин "дефензин" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к пептиду, встречающемуся в животном мире, предпочтительно у млекопитающих, более предпочтительно у человека, причем дефензин выполняет важную функцию в механизме внутренней защитной системы организма-хозяина, разрушая чужеродные вещества, как, например, инфекционные бактерии и/или инфекционные вирусы и/или грибки. Дефензин представляет собой микробицидный и/или туморицидный белок, пептид или полипептид типа "неантитело". Примерами "дефензинов" могут являться "дефензины млекопитающих", α -дефензины, β -дефензины, индолизин и магаинины. Термин "дефензины", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится как к изолированной форме из клеток животных, так и к синтетически получаемой форме, и также относится к вариантам, которые преимущественно сохраняют цитотоксические свойства своих родительских белков, но чьи последовательности изменили путем инсерции или делеции одного или более аминокислотных остатков.

Термин "Sushi пептид", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к белкам комплементарного контроля с короткими повторениями транскрипции. Sushi модуль Sushi пептидов функционирует как домен взаимодействия "белок-белок" в различных белках. Доказано, что пептиды, содержащие Sushi домен, показывают антимикробную активность.

В контексте описания заявленного изобретения термин "катионный пептид" относится к пептиду с положительно заряженными аминокислотными остатками. Предпочтительно катионный пептид имеет значение рКа 9,0 или более. Как правило, как минимум четыре аминокислотных остатка катионного пеп-

тида могут быть положительно заряженными, например лизин или аргинин.

Термин "положительно заряженные" относится к боковым цепям аминокислотных остатков, имеющих номинальное значение номинального положительного заряда на уровне примерно физиологической среды. Примерами природных катионных пептидов, которые могут быть получены рекомбинантным способом, являются дефензины, магаинины, меллитин и цекропины.

Термин "поликатионные пептиды", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к синтетически получаемым пептидам, состоящим преимущественно из остатков лизина и/или аргинина.

Термин "амфипатичный пептид" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к пептидам, имеющим как гидрофильные, так и гидрофобные функциональные группы. Предпочтительно в контексте описания заявленного изобретения, термин "амфипатичный пептид" относится к пептиду, имеющему определенное расположение гидрофильных и гидрофобных групп, например, амфипатичные пептиды могут являться α -спиральными, с превалирующими неполярными боковыми цепями вдоль одной стороны спирали и полярными остатками вдоль остальной части поверхности.

Термин "гидрофобная группа" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к химическим группам, как, например, аминокислотные боковые цепи, которые преимущественно водонерастворимы, но растворимы в масляной фазе, причем растворимость в масляной фазе выше, чем растворимость в воде или водной фазе. В воде аминокислоты с гидрофобной боковой цепью взаимодействуют друг с другом для получения неводной среды. Примерами аминокислот с гидрофобными боковыми цепями являются аланин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, гистидин, триптофан и тирозин.

Термин "делеция" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к делеции (удалению) 1, 2, 3, 4, 5 или более аминокислотных остатков из соответствующей стартовой последовательности.

Термины "инсерция" или "аддиция" в том смысле, в котором они используются в описании заявленного изобретения, относятся к инсерции или аддиции 1, 2, 3, 4, 5 или более аминокислотных остатков соответствующей стартовой последовательности.

Термин "субституция" в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к замене аминокислотного остатка, расположенного на определенной позиции, на другой аминокислотный остаток.

Заявленное изобретение относится к новым антибактериальным агентам, активным в отношении грамотрицательных бактерий. Данной цели достигают путем практического воплощения сути заявленного изобретения, изложенного ниже в описании и в формуле изобретения.

В частности, изобретением представлен слитый белок, состоящий из эндолизина с функцией разрушения клеточной стенки грамотрицательных бактерий и амфипатичной пептидной цепи, слитой с эндолизином со стороны N-конца и/или C-конца, причем амфипатичная пептидная цепь содержит от 5 до 100 аминокислотных остатков и при этом один или более аминокислотных остатков амфипатичной пептидной цепи представляют собой положительно заряженные остатки лизина и/или аргинина и как минимум 60% аминокислотных остатков амфипатичной пептидной цепи представляют собой гидрофобные остатки валина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, цистеина, аланина, тирозина, треонина, серина, пролина и/или глицина.

В другом предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения амфипатичная пептидная цепь содержит от 5 до 50 аминокислотных остатков.

Достижение цели изобретения обеспечивается и тем, что амфипатичная пептидная цепь представляет собой природный пептид.

Слитый белок характеризуется тем, что как минимум 30% аминокислотных остатков амфипатичной пептидной цепи являются положительно заряженными остатками лизина и/или аргинина.

Представленная амфипатичная пептидная цепь имеет последовательность SEQ ID NO: 11, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 26, 27, 28, 29, 30 или 31.

В соответствии с данным изобретением эндолизин обладает функцией разрушения клеточной стенки *Campylobacter*.

Представленный выше слитый белок характеризуется тем, что эндолизин имеет происхождение из эндолизинов *Pseudomonas aeruginosa* фагов фKZ и EL и эндолизин имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 22, 24, 2, 3, 4, 5, 18, 20, 21 или 23.

Слитый белок содержит дополнительный аминокислотный остаток на N-конце.

Слитый белок включает метку (tag) на C- и/или N-концах, причем метка (tag) связана со слитым белком по меньшей мере через один дополнительный аминокислотный остаток.

Слитый белок характеризуется и тем, что амфипатичная пептидная цепь связана с эндолизином по меньшей мере через один дополнительный аминокислотный остаток.

Слитый белок имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, 82, 95, 36, 37, 38, 39, 40,

43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 77, 78, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 96, 97, 98 или 99.

Изобретением представлены также изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая упомянутый выше слитый белок; вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, и клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты или указанный вектор; причем клетка-хозяин представляет собой бактериальную или дрожжевую клетку.

Достижение цели изобретения обеспечивается и следующими применениями слитого белка: в качестве компонента косметического препарата; в качестве медикаментозного препарата для лечения или профилактики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями; в качестве дезинфектанта; как средства для обработки или профилактики заражения грамотрицательными бактериями пищевых продуктов, оборудования на предприятиях пищевой промышленности, поверхностей, контактирующих с пищевыми продуктами, медицинского оборудования, поверхностей в стационарах и хирургических блоках; а также в качестве средства диагностики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, в медицине, пищевой промышленности и природоохранной деятельности.

Достижение цели изобретения обеспечивается и фармацевтической композицией для лечения или профилактики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, которая содержит слитый белок по любому из пп. 1-13.

Предпочтительные слитые белки в соответствии с заявленным изобретением представлены в SEQ ID NO: 36 до SEQ ID NO: 63. Слитые белки в соответствии с последовательностями от SEQ ID NO: 36 до SEQ ID NO: 63 могут содержать один или более дополнительных аминокислотных остатков на N-конце. Предпочтительно дополнительным аминокислотным остатком является метионин.

Предпочтительно эндолизин кодируют бактериофагами, специфичными в отношении грамотрицательных бактерий бактериальных групп, семейств, родов или видов, которые содержат штаммы, патогенные в отношении человека или животных, как, например, Enterobacteriaceae (*Escherichia*, в особенности *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Klebsiella*, в особенности *K. pneumoniae*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Yersinia*), Pseudomonadaceae (*Pseudomonas*, в особенности *P. aeruginosa*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Shewanella*, *Sphingomonas*, *Comamonas*), Neisseria, *Moraxella*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Brucella*, *Francisella*, *Bordetella*, *Legionella*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Gardnerella*, Spirochaetaceae (*Treponema* и *Borrelia*), Leptospiraceae, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Spirillum*, *Streptobacillus*, Bacteroidaceae (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*), *Acinetobacter*, в особенности *A. baumannii*.

Энзим в соответствии с заявленным изобретением обладает функцией разрушения клеточной стенки грамотрицательных бактерий бактериальных групп, семейств, родов или видов, которые содержат штаммы, патогенные в отношении человека или животных, как, например, Enterobacteriaceae (*Escherichia*, в особенности *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Klebsiella*, в особенности *K. pneumoniae*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Yersinia*), Pseudomonadaceae (*Pseudomonas*, в особенности *P. aeruginosa*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Shewanella*, *Sphingomonas*, *Comamonas*), Neisseria, *Moraxella*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Brucella*, *Francisella*, *Bordetella*, *Legionella*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Gardnerella*, Spirochaetaceae (*Treponema* и *Borrelia*), Leptospiraceae, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Spirillum*, *Streptobacillus*, Bacteroidaceae (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*), *Acinetobacter*, в особенности *A. baumannii*.

Специфические примеры эндолизиновых составляющих, извлеченные из фага или эндолизин природного типа, представлены в следующей таблице.

Фарг	Источник (публикация)	Эндолизин дикого типа	Прогнозируемая функция эндолизина
ΦV10	Perry, L.L. and Applegate, B.M.	PhiV10p30	хитиназа
FELS-1	McClelland, M. and Wilson, R.K.	STM0907.Fels0	хитиназа
ε15	Kropinski, A.M. and McConnel, M.R.	epsilon15p25	хитиназа
YUA	Ceysens, P. (Laboratory for Gene technology)	YuA20	литическая трансглицераза (C) / 1 трансмембранно-воздушный домен (N)
B3	Braid, M.D. and Kitts, C.L.	ORF23	литическая трансглицераза (C) / 2 трансмембранно-воздушный домен (N)
BCPμ	Summer, E.J. and Young, R.	Всрμ22	литическая трансглицераза (M) / 1 трансмембранно-воздушный домен (N)
F116	Byrne, M. and Kropinski, A.M.	F116p62	мураминидаза (T4-подобная)
FELS-2	McClelland, M. and Wilson, R.K.	STM2715.S.Fels2	мураминидаза (T4-подобная)
ES18	Casjens, S.R. and Hendrix, R.W.	gp76	мураминидаза (T4-подобная)
SETP3	De Lappe, N and Cormican, M.	SPSV3_gp23	мураминидаза (T4-подобная)
ΦECO32	Savalia, D and Severinov, K	phi32_17	мураминидаза (T4-подобная)
HK022	Juhala, R and Hendrix, R.W.	HK022p54	мураминидаза (лямбда-подобная)
HK97	Juhala, R and Hendrix, R.W.	HK97p58	мураминидаза (лямбда-подобная)
HK620	Clark, A.J. and Dhillon, T.S.	HK620p36	мураминидаза (лямбда-подобная)
E1	Pickard, D. and Dougan, G	VIP0007	мураминидаза (лямбда-подобная)
SF6	Casjens, S and Clark, A.J.	Sf6p62	мураминидаза (лямбда-подобная)
SFV	Allison, G.E. and Verma, N.K.	R (SfVp40)	мураминидаза (лямбда-подобная)
BCP6B	Summer, E.J. and Young, R.	gp22	мураминидаза (лямбда-подобная)
BCPNZGUL	Summer, E.J. and Young, R.	Nazgul38	мураминидаза (лямбда-подобная)
P2	Christie, G.E. and Calender, R.	K (P2p09)	мураминидаза (лямбда-подобная)
WΦ	Christie, G.E. and Esposito, D.	K (Wphi09)	мураминидаза (лямбда-подобная)
RV5	Kropinski, A.M. and Johnson	rv5_gp085	мураминидаза (лямбда-подобная)
JS98	Zuber, S and Denou, E.	EpJS98_gp116	мураминидаза (T4-подобная)
13A	Savalia, D and Molineux, I.	gp3.5	мурамоил-L-аланин амидаза
BA14	Savalia, D and Molineux, I.	gp3.5	мурамоил-L-аланин амидаза
ECODS1	Savalia, D and Molineux, I.	gp3.5	мурамоил-L-аланин амидаза
K1F	Scholl, D and Merrill, C	CKV1F_gp16	мурамоил-L-аланин амидаза
T3	Pajunen, M.I. and Mollieux, I.J.	T3p18	мурамоил-L-аланин амидаза
GH-1	Kropinski, A.M. and Kovalyova, I.V.	gh-1p12	мурамоил-L-аланин амидаза
K11	Molineux, I. and Savalia, D.	gp3.5	мурамоил-L-аланин амидаза
ΦCTX	Nakayama, K and Hayashi, T.	ORF12	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
BCP43	Summer, E.J. and Young, R.	Вср43-27	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
BCP781	Summer, E.J. and Young, R.	Вср781-27	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
BCP1	Summer, E.J. and Young, R.	Вср1-28	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
BCPNY3	Summer, E.J. and Young, R.	ВсрNY3gene26	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
ΦE12-2	DeShazer, D and Nierman, W.C.	gp45	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
Φ52237	DeShazer, D and Nierman, W.C.	gp28	ПГ-связывающий домен (N) / мурамидаза (C)
ΦP27	Recktenwald, J and Schmidt, H.	P27p30	эндопептидаза
RB49	Monod, C and Krisch, H.M.	RB49p102	эндопептидаза
Φ1	Arbiol, C. and Comeau, A.M.	phi1-p102	эндопептидаза
T5	Pankova, N.V. and Ksenzenko, V.N.	lys (T5.040)	эндопептидаза
201phi2-1	Thomas <i>et al.</i> , 2008		ПГ-связывающий домен (N) / неизвестный каталитический домен (C)
Aeh1	Monod, C and Krisch, H.M.	Aeh1p339	мураминидаза (T4-подобная)
YYZ-2008	Kropinski, A.M.	YYZgp45	мураминидаза (лямбда-подобная)

Также предпочтительны эндолизиновые составляющие, извлеченные из эндолизинов *Pseudomonas aeruginosa* фагов φKZ и EL, *Pseudomonas putida* фага, *E. coli* фага N4, фага LUZ24, gp61 мурамидазы,

STM0016 эндолизина и PSP3 эндолизина.

Помимо этого, эндолизиновые составляющие выбирают из группы, включающей phiKZgp144 в соответствии с SEQ ID NO: 1, ELgp188 в соответствии с SEQ ID NO: 2, Salmonella эндолизин в соответствии с SEQ ID NO: 3, эндолизин T4 энтеробактериального фага в соответствии с SEQ ID NO: 4, Acinetobacter baumannii endolysin в соответствии с SEQ ID NO: 5, эндолизин E.coli фага K1F в соответствии с SEQ ID NO: 18, OBPgpLYS в соответствии с SEQ ID NO: 34, эндолизин PSP3 Salmonella (PSP3gp10) в соответствии с SEQ ID NO: 20, эндолизин E.coli фага P2 (P2gp09) в соответствии с SEQ ID NO: 21, мурамидаза Salmonella typhimurium фага STM0016 в соответствии с SEQ ID NO: 22, E.coli фаг N4 мурамидаза N4-gp61 в соответствии с SEQ ID NO: 23 и N4-gp61 в соответствии с SEQ ID NO: 24, KZ144 в соответствии с SEQ ID NO: 25.

В другом предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения эндолизины слитого белка в соответствии с заявленным изобретением содержат модификации и/или изменения аминокислотных последовательностей. Такие изменения и/или модификации могут включать мутации, как, например, делеции, инсерции и аддиции, субституции или сочетания вышеупомянутых и/или химические изменения аминокислотных остатков, например биотинилирование, ацетилирование, пегилирование, химические изменения амино-, SH- или карбоксигрупп. Упомянутые эндолизины слитого белка в соответствии с заявленным изобретением показывают литическую активность соответствующего эндолизина дикого типа. Тем не менее, упомянутая активность может быть на том же самом уровне, выше или ниже способности соответствующего эндолизина дикого типа. Упомянутая активность может находиться на уровне 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или примерно 200% от уровня активности соответствующего эндолизина дикого типа или даже более. Активность можно измерить опытным путем при помощи методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, как, например, чашечный тест определения (гемолиза) или анализ в жидкой среде, которые описаны в публикациях Briers et al., J. Biochem. Biophys Methods 70: 531-533, (2007) или Donovan D.M., Lardeo M., Foster-Frey J. FEMS Microbiol Lett. 2006 Dec; 265 (1) или в аналогичных публикациях.

Предпочтительно удлиненная пептидная цепь слитого белка в соответствии с заявленным изобретением слита с N-концом и/или C-концом эндолизина, аутолизина или бактериоцина. В более предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения упомянутая удлиненная пептидная цепь слита только с N-концом энзима. В другом предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения удлиненная пептидная цепь слита только с C-концом энзима. Тем не менее, предпочтительными также являются модифицированные слитые белки с удлиненной пептидной цепью на обоих N-конце и C-конце. Упомянутые пептидные цепи на N-конце и C-конце могут быть одинаковыми или различными пептидными цепями. Пептидная цепь может быть связана с энзимом дополнительными аминокислотными остатками, например, из-за клонирования. Предпочтительно упомянутая пептидная цепь может быть связана со слитым белком при помощи как минимум 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дополнительных аминокислотных остатков. В предпочтительном варианте практического воплощения пептидная цепь связана с энзимом дополнительными аминокислотными остатками глицина и серина (Gly-Ser) или лейцина и глутаминовой кислоты (Leu-Glu). Более того, пептидная цепь слитого белка в соответствии с заявленным изобретением может также содержать дополнительные аминокислоты на N-конце. Предпочтительно пептидная цепь содержит аминокислоты метионин (Met), аланин и метионин и глицин (Ala-Met-Gly-Ser) или аланин и метионин и глицин и серии (Ala-Met-Gly-Ser).

Пептидная цепь слитого белка в соответствии с заявленным изобретением предпочтительно связана ковалентной связью с энзимом. Предпочтительно упомянутая пептидная цепь состоит как минимум из 5, более предпочтительно как минимум из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или как минимум 100 аминокислотных остатков. Наиболее предпочтительной является пептидная цепь, содержащая от примерно 5 до примерно 100 аминокислотных остатков, от примерно 5 до примерно 50 или от примерно 5 до примерно 30 аминокислотных остатков. Более предпочтительной является пептидная цепь, содержащая от примерно 6 до примерно 42 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 39 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 38 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 31 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 25 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 24 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 22 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 21 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 20 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 19 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 16 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 14 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 12 аминокислотных остатков, от примерно 6 до примерно 10 аминокислотных остатков или от примерно 6 до примерно 9 аминокислотных остатков.

Предпочтительно пептидная цепь не содержит таг (метку), как, например, His-таг, Strep-таг, Avi-таг, Muc-таг, Gst-таг, JS-таг, цистеин-таг, FLAG-таг или прочих тагов, известных из уровня техники и никаких тиоредоксин- или мальтоза-связывающих белков (MBP). Тем не менее, пептидная цепь и/или

эндолизин, аутолизин или бактериоцин в соответствии с заявленным изобретением могут содержать дополнительно такой таг(и).

Более предпочтительно пептидная цепь обладает способностью направлять слитой белок через внешнюю мембрану, но также обладает активностью, в том числе ничтожной или минимальной, при введении без слития с энзимом. Функция проведения слитого белка через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий обусловлена потенциалом внешней мембраны или ЛПС разрушающей или проникающей или дестабилизирующей активностью упомянутой пептидной цепи.

В одном из аспектов заявленного изобретения слитая пептидная цепь представляет собой амфипатичный пептид, который содержит один или более положительно заряженных аминокислотных остатков лизина, аргинина и/или гистидина, в сочетании с одним или более гидрофобными аминокислотными остатками валина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, цистеина, аланина, тирозина, гистидина, треонина, серина, пролина и/или глицина. Боковые цепи аминокислотных остатков предпочтительно ориентированы с учетом того, что катионные и гидрофобные поверхности упорядочены в кластеры на противоположных сторонах пептида. Предпочтительно более чем примерно 30, 40, 50, 60 или 70% аминокислотных остатков в упомянутом пептиде являются положительно заряженными аминокислотами. Предпочтительно более чем примерно 30, 40, 50, 60 или 70% аминокислотных остатков в упомянутом пептиде являются гидрофобными аминокислотными остатками. Предпочтительно амфипатичный пептид слит с N-концом и/или C-концом энзима, обладающего способностью разрушать клеточную стенку, повышая таким образом амфипатичность упомянутых белков.

В другом варианте практического воплощения заявленного изобретения амфипатичный пептид, слитый с энзимом, содержит как минимум 5, более предпочтительно как минимум 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 аминокислотных остатков. В предпочтительном варианте практического воплощения как минимум примерно 30, 40, 50, 60 или 70% упомянутых аминокислотных остатков амфипатичного пептида являются остатками либо аргинина, либо лизина и/или как минимум 30, 40, 50, 60 или 70% упомянутых аминокислотных остатков амфипатичного пептида являются остатками гидрофобных аминокислот валина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, цистеина, аланина, тирозина, гистидина, треонина, серина, пролина и/или глицина.

Предпочтительными амфипатичными пептидами являются Pleurocidin в соответствии с SEQ ID NO: 6, Cecropin P1 в соответствии с SEQ ID NO: 7, Buforin II в соответствии с SEQ ID NO: 8, Buforin I в соответствии с SEQ ID NO: 19 и Magainin в соответствии с SEQ ID NO: 9. Более предпочтительными амфипатичными пептидами являются Cathelicidine e.g. LL-37 в соответствии с SEQ ID NO: 10, Nigrocine 2 в соответствии с SEQ ID NO: 26 и Ascaphine 5 в соответствии с SEQ ID NO: 27.

В другом аспекте заявленного изобретения слитая пептидная цепь представляет собой антимикробный пептид, который содержит номинальный положительный заряд и примерно 50% гидрофобных аминокислотных остатков. Антимикробные пептиды являются амфипатичными, с длиной примерно от 12 до примерно 50 аминокислотных остатков.

Специфические примеры антимикробных пептидов в соответствии с заявленным изобретением приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 2

Пептид	Последовательность	
LL-37	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPVPTES	SEQ ID NO:10
SMAP-29	RGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRIRIAG	SEQ ID NO:11
Indolicidin	ILPWKWPWWPWRR	SEQ ID NO:12
Protegrin	RGGRLCYCRRRFCVGVGR	SEQ ID NO:13
Cecropin P1	SWLSKTAKKLENSAKKRISSEGAIAIQGGPR	SEQ ID NO:7
Magainin	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	SEQ ID NO:9
Pleurocidin	GWGSFFKKAHVGHVKGKAAALHLYL	SEQ ID NO:6
Cecropin A (A. aegypti)	GGLKKGKLEAGKRVFNAAEKALPVVAGAKALRK	SEQ ID NO:14
Cecropin A (D. melanogaster)	GWLKKIGKKIERYVQHQTRDATIQGLGIPQQAANVAATARG	SEQ ID NO:15
Buforin II	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	SEQ ID NO:8
Sarcotoxin IA	GWLKKIGKKIERYVQHQTRDATIQGLGIAQAANVAATAR	SEQ ID NO:16
Apidacacin	ANRPVYIPPPRPPHPRL	SEQ ID NO:28
Ascaphine 5	GIKDWIKGAACKLIKTVASHIANQ	SEQ ID NO:27
Nigrocine 2	GLLSKVLGVGKVLGVSGLVLC	SEQ ID NO:26
Pseudin 1	GLNTLKKVFQGLHEAIKLNHVVQ	SEQ ID NO:29
Ranalexin	FLGGLIVPAMICAVTKKC	SEQ ID NO:30
Melittin	GIGAVLKVLTGLPALISWIKRKRQQ	SEQ ID NO:31

Еще в одном аспекте заявленного изобретения слитая пептидная цепь представляет собой Sushi пептид, описанный в публикации Ding J.L., Li P., Ho B. Cell. Mol. Life Sci. 2008 Apr; 65 (7-8): 1202-19. The Sushi peptides: structural characterization and mode of action against Gram-negative bacteria. Особенно

предпочтительным является Sushi 1 пептид в соответствии с SEQ ID NO: 32.

Предпочтительные Sushi пептиды - это Sushi пептиды S1 и S3 и их производные; FASEB J. 2000 Sep; 14(12): 1801-13.

В еще одном аспекте заявленного изобретения слитая пептидная цепь представляет собой дефензин, предпочтительно Cathelicidine, Сесропин P1, Сесропин А или Magainin II.

В еще одном аспекте заявленного изобретения слитая пептидная цепь представляет собой гидрофобную пептидную группу. Apiadaecine с аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO: 28, WLBU2-Variant с аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO: 33 и Wal-magh1 с аминокислотной последовательностью в соответствии с SEQ ID NO: 35. Гидрофобный пептид с аминокислотной последовательностью Phe-Phe-Val-Ala-Pro (SEQ ID NO: 17) не является частью заявленного изобретения.

В еще одном аспекте заявленного изобретения пептидные цепи слитого белка в соответствии с заявленным изобретением содержат модификации и/или изменения аминокислотных последовательностей. Такие изменения и/или модификации могут содержать мутации, как, например, делеции, инсерции и добавления, субституции или сочетания вышеупомянутых и/или химические изменения аминокислотных остатков, например биотинилирование, ацетилирование, пегилирование, химические изменения амино-, SH- или карбокси групп.

Специфические примеры слитых белков в соответствии с заявленным изобретением приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 3

Слитый белок	Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-конец, если не указано иначе)
P1-E6	SEQ ID NO: 36	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Ascaphine 5 (SEQ ID NO:27)
P2-E6	SEQ ID NO: 37	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Apiadaecine (SEQ ID NO:28)
P3-E6	SEQ ID NO: 38	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Nigrocine 2 (SEQ ID NO:26)
P4-E6	SEQ ID NO: 39	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Pseudin 1 (SEQ ID NO:29)
P7-E6	SEQ ID NO: 40	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Ranalexin (SEQ ID NO:30)
P8-E6	SEQ ID NO: 41	KZ144 (SEQ ID NO:25)	WLBU2-Variant (SEQ ID NO:33)
P9-E6	SEQ ID NO: 42	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Sushi 1 (SEQ ID NO:32)
P10-E6	SEQ ID NO: 43	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Melittin (SEQ ID NO:31)
P11-E6	SEQ ID NO: 44	KZ144	LL-37

		(SEQ ID NO:25)	(SEQ ID NO:10)
P12-E6	SEQ ID NO: 45	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Indolicidin (SEQ ID NO:12)
P13-E6	SEQ ID NO: 46	KZ144 (SEQ ID NO:25)	SMAP-29 (SEQ ID NO:11)
P14-E6	SEQ ID NO: 47	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Protegrin (SEQ ID NO:13)
P15-E6	SEQ ID NO: 48	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Cecropin P1 (SEQ ID NO:7)
P16-E6	SEQ ID NO: 49	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Magainin (SEQ ID NO:9)
P17-E6	SEQ ID NO: 50	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Pleurocidin (SEQ ID NO:6)
P18-E6	SEQ ID NO: 51	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Cecropin A (A. aegypti) (SEQ ID NO:14)
P19-E6	SEQ ID NO: 52	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Cecropin A (A. melanogaster) (SEQ ID NO:15)
P20-E6	SEQ ID NO: 53	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Buforin II (SEQ ID NO:8)
P21-E6	SEQ ID NO: 54	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Sarcotoxin IA (SEQ ID NO:16)
P1-E3	SEQ ID NO: 55	STM0016 (SEQ ID NO:22)	Ascaphine 5 (SEQ ID NO:27)
	SEQ ID NO: 56	STM0016 (SEQ ID NO:22)	Nigrocine 2 (SEQ ID NO:26)
	SEQ ID NO: 57	STM0016 (SEQ ID NO:22)	SMAP-29 (SEQ ID NO:11)
	SEQ ID NO: 58	STM0016 (SEQ ID NO:22)	Sarcotoxin IA (SEQ ID NO:16)
P10-E4	SEQ ID NO: 59	N4-gp61 (SEQ ID NO:23)	Melittin (SEQ ID NO:31)
	SEQ ID NO: 60	N4-gp61 (SEQ ID NO:23)	SMAP-29 (SEQ ID NO:11)
P10-E5	SEQ ID NO: 61	N4-gp61 trunc. (SEQ ID NO:24)	Melittin (SEQ ID NO:31)
	SEQ ID NO: 62	N4-gp61 trunc. (SEQ ID NO:24)	Cecropin P1 (SEQ ID NO:7)
	SEQ ID NO: 63	N4-gp61 trunc. (SEQ ID NO:24)	SMAP-29 (SEQ ID NO:11)

Слитый белок в соответствии с заявленным изобретением и, в особенности, наиболее предпочитаемые слитые белки в соответствии с последовательностями от SEQ ID NO: 36 до SEQ ID NO: 63 могут дополнительно содержать метионин на N-конце.

Слитый белок в соответствии с заявленным изобретением и, в особенности, наиболее предпочитаемые слитые белки в соответствии с SEQ ID NO: 36 до 63 могут дополнительно содержать таг (метку), например, с целью пурификации. Предпочтительным является His₆-таг предпочтительно на C-конце и/или на N-конце слитого белка. Упомянутый таг можно связать со слитым белком при помощи дополнительных аминокислотных остатков, например, по причине клонирования. Предпочтительно упомянутый таг может быть связан со слитым белком при помощи как минимум 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дополнительных аминокислотных остатков. В предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения слитый белок содержит His₆-таг на C-конце, связанный со слитым белком при помощи дополнительных аминокислотных остатков лизина и глицина (Lys-Gly) или лейцина и глутами-

новой кислоты (Leu-Glu). В другом предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения слитый белок содержит His₆-таг на N-конце, связанный со слитым белком при помощи дополнительных аминокислотных остатков лизина и глицина (Lys-Gly) или лейцина и глутаминовой кислоты (Leu-Glu). Еще в одном предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения слитый белок содержит His₆-таг на N- и C-концах, связанный со слитым белком при помощи дополнительных аминокислотных остатков лизина и глицина (Lys-Gly) или лейцина и глутаминовой кислоты (Leu-Glu).

В более предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения слитый белок содержит His₆-таг на C-конце, связанный со слитым белком при помощи дополнительных аминокислотных остатков лейцина и глутаминовой кислоты (Leu-Glu), а пептидная цепь слитого белка в соответствии с заявленным изобретением связана с N-концом энзима при помощи дополнительных аминокислотных остатков глицина и серина. В другом предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения слитый белок содержит His₆-таг на C-конце, связанный со слитым белком при помощи дополнительных аминокислотных остатков лейцина и глутаминовой кислоты (Leu-Glu), а пептидная цепь слитого белка в соответствии с заявленным изобретением связана с N-концом энзима при помощи дополнительных аминокислотных остатков глицина и серина (Gly-Ser), причем слитый белок содержит на N-конце дополнительные аминокислотные остатки метионина (Met) или аланина, метионина и глицина (Ala-Met-Gly) или аланина, метионина, глицина и серина (Ala-Met-Gly-Ser). Предпочтительно применяют слитые белки в соответствии с SEQ ID NO: от 77 до 90.

Слитые белки получают построением путем связывания как минимум двух последовательностей нуклеиновой кислоты с использованием стандартных методов клонирования в соответствии с Sambrook et al. 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Такой белок можно получить, например, в системах экспрессии рекомбинантных ДНК. Подобные слитые белки в соответствии с заявленным изобретением можно получать путем слияния нуклеиновых кислот для эндолизина и соответствующей пептидной цепи.

Слитые белки в соответствии с заявленным изобретением можно слить или связать с другими дополнительными белками. Примером такого дополнительного белка является тиоредоксин.

Помимо вышеописанного заявленное изобретение относится к изолированной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей слитый белок в соответствии с заявленным изобретением. Заявленное изобретение также относится к вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с заявленным изобретением. Упомянутый вектор может быть применим в конститутивной или индуцируемой экспрессии упомянутого слитого белка в соответствии с заявленным изобретением.

Описанные слитые белки могут быть получены из микроорганизма, как, например, генетически модифицированная приемлемая клетка-хозяин, которая экспрессирует упомянутые слитые белки. Упомянутая клетка-хозяин может представлять собой микроорганизм, как, например, бактерия или дрожжевая клетка, или клетка животного, например, млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов практического воплощения заявленного изобретения клетка-хозяин представляет собой клетку *Pichia pastoris*. Клетку-хозяина могут выбирать вследствие чисто биологических параметров, например, выход, растворимость, затраты и пр., но также и по медицинским параметрам, например непатогенные бактерии или дрожжи, клетки организма человека.

В другом из аспектов заявленного изобретения происходит генетическая трансформация приемлемой клетки-хозяина с целью получения слитых белков, при которой клетку-хозяина генетически модифицируют путем введения в неё генетического материала, кодирующего упомянутые слитые белки, и последующих трансляции и экспрессии с использованием методов генной инженерии, известных специалистам в данной области.

Еще в одном из аспектов заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей слитый белок в соответствии с заявленным изобретением и/или хозяин, трансформированный с использованием молекулы нуклеиновой кислоты или вектора, содержащего нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок в соответствии с заявленным изобретением.

В предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения композиция дополнительно содержит агенты, пермеабилизирующие внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий, как, например, хелаты металлов, как-то ЭДТК, ТРИС, молочная кислота, лактоферрин, полимиксин, лимонная кислота и/или другие вещества, как описано в публикации Vaara (*Agents that increase the permeability of the outer membrane. Vaara M. Microbiol. Rev. 1992 Sep; 56 (3):395-441*). Предпочтительными также являются композиции, содержащие сочетания вышеупомянутых пермеабилизирующих агентов. Особенно предпочтительной является композиция, содержащая от примерно 10 мкМ до примерно 100 мМ ЭДТК, более предпочтительно от примерно 50 мкМ до примерно 10 мМ ЭДТК, более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 10 мМ ЭДТК, более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 2 мМ ЭДТК, более предпочтительно от примерно 0,5 до 1 мМ ЭДТК. Тем не менее, предпочтительными также являются композиции, содержащие от примерно 10 мкМ до примерно 0,5 мМ ЭДТК. Также предпочтительной является композиция, содержащая от примерно 0,5 до примерно 2 мМ ЭДТК, более предпочтительно от примерно 1 мМ ЭДТК и дополнительно от примерно 10 до примерно 100 мМ ТРИС.

Заявленное изобретение также относится к слитому белку в соответствии с заявленным изобретением.

ем и/или хозяину, трансформированному с использованием нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок в соответствии с заявленным изобретением для применения в качестве медикаментозного препарата. В другом аспекте заявленное изобретение относится к применению слитого белка в соответствии с заявленным изобретением и/или хозяину, трансформированному с использованием вектора, содержащего молекулу нуклеиновой кислоты, включающую нуклеотидную последовательность, кодирующую модифицированный слитый белок в соответствии с заявленным изобретением для применения в производстве медикаментозного препарата для лечения и/или профилактики расстройств, заболеваний и прочих дисфункций, ассоциируемых с грамотрицательными бактериями. В частности, применение для лечения и/или профилактики расстройств, заболеваний и пр. дисфункций, которые могут быть вызваны грамотрицательными бактериями, бактериальными группами, семействами, родами или видами, содержащими штаммы, патогенные для человека или животных, а именно Enterobacteriaceae (*Escherichia*, в особенности *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Klebsiella*, в особенности *K. pneumoniae*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Yersinia*), Pseudomonadaceae (*Pseudomonas*, в особенности *P. aeruginosa*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Shewanella*, *Sphingomonas*, *Comamonas*), *Neisseria*, *Moraxella*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Brucella*, *Francisella*, *Bordetella*, *Legionella*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Gardnerella*, *Spirochaetaceae* (*Treponema* and *Borrelia*), *Leptospiraceae*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Spirillum*, *Streptobacillus*, *Bacteroidaceae* (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*), *Acinetobacter*, в особенности *A. baumannii*.

Способ лечения заболеваний, расстройств или прочих дисфункций у пациентов предусматривает введение пациенту эффективной дозы слитого белка в соответствии с заявленным изобретением и/или эффективного количества хозяина, трансформированного с использованием нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок в соответствии с заявленным изобретением или композицию в соответствии с заявленным изобретением. Пациентами могут быть человек или животные.

В частности, упомянутый способ лечения могут применять для лечения и/или профилактики инфекций кожи, мягких тканей, респираторной системы, легких, пищеварительного тракта, глаз, ушей, зубов, носоглотки, рта, костной системы, влагалища, осложнений в виде раневых поверхностей при бактериемии и/или эндокардите, вызываемых грамотрицательными бактериями, в частности вышеперечисленными грамотрицательными бактериями.

Дозировка и путь введения, используемые в способе лечения (или профилактики) в соответствии с заявленным изобретением, зависят от специфики заболевания/локализации инфекции. Путь введения, например, может быть пероральный, наружный, внутриназальный, парентеральный, внутривенный, ректальный или другие.

Для введения слитого белка в соответствии с заявленным изобретением и/или эффективного количества хозяина, трансформированного с использованием нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок в соответствии с заявленным изобретением или композицию в соответствии с заявленным изобретением, в место локализации (или возможного распространения инфекции), применяют такую форму упаковки, которая защищает активные компоненты от воздействий внешних факторов, таких как протеазы, окисление, иммунный ответ и т.п., вплоть до достижения ими очага инфекции. Следовательно, лекарственная форма может представлять собой капсулу, драже, таблетку, порошок, суппозиторий, эмульсию, гель, лосьон, крем, мазь, инъекционный раствор, сироп, спрей, состав для ингаляций или любую другую приемлемую по медицинским показаниям упаковку. Предпочтительно фармацевтическая композиция может содержать подобранные носители, стабилизаторы, красители, буферы или другие подходящие реагенты. Например, для местного нанесения лекарственная форма может представлять собой лосьон, крем, гель, мазь или пластырь, для назофарингального применения - физраствор для интраназального нанесения при помощи спрея. Для перорального применения с целью лечения и/или профилактики очага инфекции, к примеру, во внутренних органах возникает необходимость в дополнительной защите слитого белка в соответствии с заявленным изобретением от агрессивного воздействия среды желудочно-кишечного тракта вплоть до проникновения в очаг инфекции. Таким образом, при пероральном введении в очаг инфекции во внутренних органах требуется использование бактерии как носителя, который преодолет начальные стадии пищеварения в желудке и только после этого секретируется на слитый белок в соответствии с заявленным изобретением.

В одном из узконаправленных воплощений заявленного изобретения использование слитого белка в соответствии с заявленным изобретением и/или хозяина, трансформированного с использованием вектора, содержащего молекулу нуклеиновой кислоты с нуклеотидной последовательностью, кодирующей слитый белок в соответствии с заявленным изобретением, для применения в производстве медикаментозного средства для лечения и/или профилактики дисфункции, заболевания или симптоматики, вызванных *Pseudomonas*, в особенности *Pseudomonas aeruginosa* в особенности, поражения внутренних органов, в частности у грудных младенцев, инфекционные менингиты, например геморрагический менингит, инфекции среднего уха, кожного покрова (*Ecthyma gangraenosum*), в частности ожоги, мочеполового тракта, риниты, бактериальные пневмонии, в частности, при которых пациент страдает от кистозного фибро-

за (муковисцидоза) или гематологических осложнений, например, при лейкемии, при развитии нейтропении в период проведения иммунодепрессивной терапии, септицемии, в особенности вследствие длительной внутривенной или мочевого катетеризации, полостных хирургических операций и тяжелых ожоговых поражений, эндокардита, в частности, при котором пациент находится на внутривенном катетерном введении лекарственных препаратов, или пациент с осложнениями после открытого хирургического вмешательства на сердце, при тяжелых инфекциях глаз, в частности, после использования зараженных офтальмологических растворов или тяжелых ожоговых поражений лица, остеохондроза, в частности вследствие тяжелых травм или колотых ран с входным отверстием сквозь грязную одежду.

В другом специализированном варианте практического воплощения заявленного изобретения, дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Burkholderia pseudomallei*, в особенности болезнь Уитмора, хроническая пневмония, септицемия, в частности, при которой у пациента наблюдается травматическое поражение кожного покрова.

В другом узконаправленном практическом воплощении заявленного изобретения дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Salmonella thyphimurium* и *Salmonella enteritidis*, в особенности острые гастроэнтериты и локальные гнойные процессы, в частности остеомиелит, эндокардит, холецистит и особенно менингит, вызванный бактериями *Salmonella thyphimurium*, при котором возраст пациента менее 2 лет.

В другом узконаправленном практическом воплощении заявленного изобретения дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Salmonella typhi*, в частности тиф.

В другом узконаправленном практическом воплощении заявленного изобретения дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Salmonella paratyphi*, в частности паратиф.

В другом узконаправленном практическом воплощении заявленного изобретения дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Acinetobacter baumannii*, в частности бронхит, пневмония, раневые инфекции и септицемия, в особенности вследствие внутривенной катетеризации.

В другом узконаправленном практическом воплощении заявленного изобретения дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Escherichia coli*, в особенности экстраинтестинальные инфекции, в частности аппендицит, гнойный холецистит, периотонит, гнойный менингит и инфекции мочеполового тракта, интраинтестинальные инфекции, вызванные бактериями *E. coli*, в частности эпидемический энтерит, а также инфекционные заболевания, подобные дизентерии, септицемия, энтеротоксемия, мастит и дизентерия.

В другом узконаправленном практическом воплощении заявленного изобретения дисфункция, заболевание или симптоматика вызваны бактериями *Klebsiella pneumoniae*, в частности пневмония, бактериемия, менингит и инфекции мочеполового тракта.

Предпочтительно слитый белок в соответствии с заявленным изобретением используется как компонент терапии или профилактики в случае, если инфекция вызвана мультирезистентными бактериальными штаммами, в частности штаммами, устойчивыми к одному или более из следующей группы антибиотиков: стрептомицин, тетрациклин, цефалотин, гентамицин, цефатоксин, цефалоспорин, цефтазидим или имипенем. Кроме этого, слитый белок в соответствии с заявленным изобретением применяют как компонент терапии путем введения в сочетании с традиционными антибактериальными препаратами, такими как антибиотики, лантибиотики, бактериоцины или эндолизины и т.п.

Композиция в соответствии с заявленным изобретением может представлять собой косметическую композицию. Некоторые виды бактерий могут вызывать раздражение на открытых участках тела пациента, например на кожном покрове. Для предотвращения появления таких раздражений кожного покрова или вероятного патогенного влияния упомянутых бактериальных организмов представляется возможным применение специальных косметических составов, которые содержат достаточное количество слитого белка в соответствии с заявленным изобретением для разрушения уже размножившихся или потенциально опасных очагов инфекции, вызванных грамотрицательными бактериями.

В расширенном аспекте заявленное изобретение относится к применению слитого белка в соответствии с заявленным изобретением в качестве средства диагностики в здравоохранении, пищевой и природоохранной промышленности, в частности в качестве средства диагностики для диагностирования бактериальных инфекций, вызванных, в частности, грамотрицательными бактериями. Слитый белок в соответствии с заявленным изобретением можно применять в качестве инструмента направленного разрушения патогенных бактерий, в особенности грамотрицательных патогенных бактерий. Разрушению бактериальных стенок слитым белком в соответствии с заявленным изобретением можно способствовать путем добавления детергентов, как, например, Triton X-100 или других добавок, которые ослабляют точечную защиту бактерий, например полимиксин В. Специально направленное разрушение клеток необходимо как начальный этап последующего направленного уничтожения бактерий с использованием НК-методов, как, например, полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация нуклеиновой кислоты или амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот, иммунобиологических методов, например, IMS, иммунофлюоресценции или анализ ELISA, или методов, основанных на распознавании клеточного материала бактерий, как то энзим-анализы с использованием протеинов, чувствительных к определенным группам или видам бактерий (например, β -галактозидаза для энтеробактерий, коагулаза

для коагулаз-позитивных штаммов).

Заявленное изобретение относится также к использованию слитого белка для устранения, уменьшения и/или профилактики заражения грамотрицательными бактериями пищевых продуктов, оборудования на пищеперерабатывающих предприятиях, различных поверхностей, контактирующих с пищевыми продуктами, как, например, полки и места хранения пищевых продуктов, а также в любой другой области, где присутствует вероятность заражения пищевых продуктов, медицинского инструментария или прочих поверхностей в клиниках и хирургических блоках патогенными, потенциально болезнетворными и нежелательными бактериями.

В частности, слитые белки в соответствии с заявленным изобретением можно применять в профилактических целях в качестве обеззараживающего средства. Такое обеззараживающее средство можно использовать до или после хирургических вмешательств, или, например, во время гемодиализа. Кроме того, слитый белок в соответствии с заявленным изобретением можно применять как компонент терапии у недоношенных детей, пациентов с ослабленной иммунной реакцией или пациентов с протезными устройствами. Данную терапию можно проводить как профилактику, так и в острый период. В этом же контексте внутрибольничные инфекции, в особенности вызванные резистентными к антибиотикам штаммами, как, например, бактериями *Pseudomonas aeruginosa* (FQRP), *Acinetobacter* и энтеробактерии, как, например, *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* и *Yersinia* можно лечить как профилактически, так и в стадии острого обострения с использованием слитого белка в соответствии с заявленным изобретением. В связи с этим, слитый белок в соответствии с заявленным изобретением можно использовать в качестве дезинфицирующего средства, а также в сочетании с другими ингредиентами в составе дезинфицирующего раствора, как, например, детергенты, поверхностно-активные вещества, растворители, антибиотики, лантибиотики или бактериоцины.

Применение слитого белка в соответствии с заявленным изобретением в качестве дезинфицирующего средства, например, в клиниках, стоматологических и ветеринарных кабинетах, кухне или ванной комнате сопровождается приготовлением состава в виде жидкости, порошка, геля или ингредиента дезинфицирующих салфеток или простыней. В данный состав можно дополнительно включить подходящий носитель, добавки, растворители и/или эксципиенты для различных способов применения, а также агенты, которые способствуют повышению антимикробной активности, такие как, например, ЭДТК или агенты, повышающие антимикробную активность слитых белков. Слитые белки можно использовать с традиционными дезинфицирующими агентами, такими, как, например, этиловые спирты, альдегиды, окислители, фенолы, четвертичные аммониевые соединения или УФ-излучение. Для дезинфекции, например, поверхностей, объектов и/или приборов, слитый белок можно наносить на указанные поверхности, объекты и/или приборы. Нанесение можно осуществлять при помощи мягкой ткани, смоченной в дезинфицирующем составе, нанесенном при помощи спрея или окунания. Слитые белки можно использовать в различных концентрациях, в зависимости от соответствующего способа нанесения и времени воздействия для достижения эффекта полного обеззараживания.

Другим аспектом заявленного изобретения является тот факт, что заявленное изобретение может служить универсальным алгоритмом, т.е. любая пептидная цепь, заявленная в описании, может быть слита с любым эндолизином, аутолизином или бактериоцином, также заявленными в описании. Таким образом, представляется возможным комбинировать соответствующую пептидную цепь, которая позволяет осуществить связывание слитого белка с соответствующими бактериями и эндолизином, аутолизином или бактериоцином, которые препятствуют росту соответствующих бактерий. Наконец, представляется возможным построение приемлемого слитого белка для любых бактерий, которые необходимо уничтожить.

Далее по тексту описания заявленного изобретения следует расширенное описание применимости заявленного изобретения; тем не менее, следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, при том, что таковые служат исключительно цели продемонстрировать примеры практического воплощения заявленного изобретения, не носят ограничительный характер, поскольку различные изменения и модификации, не выходящие за рамки цели и задач изобретения, понятны специалистам в данной области техники. Необходимо понимать, что как описание, так и примеры носят иллюстративный характер и не являются ограничительными касательно сути заявленного изобретения.

Если не указано иначе, в нижеследующих примерах использованы стандартные методики, принятые в молекулярной биологии, как, например, описано в издании Sambrock et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.

Пример 1. Клонирование, экспрессия и очистка gp144 и gp188, модифицированных с использованием амфипатичного пептида.

В качестве доказательного примера продемонстрировали потенциал ЛПС-разрушающей активности амфипатичных пептидов при направлении gp144 и gp188 через внешнюю мембрану и последующую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий. gp144 и gp188 представляют собой модульные эндолизины, полученные из *Pseudomonas aeruginosa* фагов фКZ и EL с N-концевым пептидогликанным связыванием и C-концевым каталитическим доменом (Briers et al., 2007).

Для удлинения 5' конца открытой рамки считывания, кодирующей gp144 или gp188 с геным фрагментом, кодирующим амфипатичный $\alpha 4$ спиральный T4 лизосом (aa 143-155: Pro-Asn-Arg-Ala-Lys-Arg-Val-Ile-Thr-Thr-Phe-Arg-Thr в соответствии с SEQ ID NO: 92), применили хвост PCR с удлиненным 5' праймером и стандартным 3' праймером. Продукт ПЦР клонировали в экспрессионном векторе pEXP5CT/TOPO® (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA).

Экспрессию всех составляющих провели в клетках *E. coli* BL21 (DE3) pLysS. Все белки подвергли очистке при помощи Ni^{2+} аффинной хроматографии с использованием C-концевого 6xHis-тага. Выход при различных очистках представлен в табл. 4. Показательно, что получение $\alpha 4$ -KZ144 не оказало токсического воздействия на хозяина, по сравнению с KZ144, приводя к значительно большему выходу.

Очищенные стоковые растворы показали степень очистки ~90%. Все производные gp144 показали образование мультимеров, которые могут быть превращены в мономеры путем аддиции β -меркапто-этанола, что доказывает, что междисульфидные связи вызывают мультимеризацию.

Таблица 4

Выходы рекомбинантной очистки эндолизинов, модифицированных с использованием амфипатичного пептида*

Слитый белок	Эндолизин	
	gp144	gp188
$\alpha 4$ спиральный	179 мг	38 мг

Примечание*. Показан общий выход очищенного рекомбинантного белка на литр экспрессионной культуры клеток *E. coli*. Данное значение определили спектрофотометрическим измерением концентрации белка и общего объема очищенного стокового раствора. Очистку производных gp188 провели при более жестких условиях (65 мМ имидазола) по сравнению с производными gp144 (50 мМ имидазола) с целью обеспечения высокой степени очистки.

Характеристика gp144 и gp188, модифицированных с использованием амфипатичного пептида.

1.А. Энзиматическая (ферментативная) активность gp144 и gp188, модифицированных с использованием амфипатичного пептида.

Для оценки влияния модификации на энзиматическую активность gp144 или gp188 измерили специфическую активность вариантов при помощи хлороформ-пермеабиллизированных клеток *Pseudomonas aeruginosa* и сравнили с соответствующим немодифицированным эндолизином. Измерили различные величины прироста всех модифицированных эндолизинов с целью определения (построения) соответствующей кривой насыщаемости. Угловой коэффициент линейной регрессии линейной области данной кривой служит мерой специфичной активности и экспрессирован относительно углового коэффициента немодифицированных gp144 или gp188 (табл. 5).

Таблица 5

Энзиматическая активность gp144 или gp188, модифицированных с использованием амфипатичного пептида*

Слитый белок	Эндолизин	
	gp144	gp188
$\alpha 4$ спиральный	23%	146%

Примечание*. Определена специфичная энзиматическая активность различных вариантов и экспрессирована относительно специфичной активности соответствующего начального эндолизина (=100%) с одновременным тестированием. Буферные условия теста представляли собой оптимальные условия соответствующих эндолизинов (KH_2PO_4/K_2HPO_4 I = 120 мМ pH 6,2 и I = 80 мМ pH 7,3 для gp144 и gp188 соответственно).

1.Б. Антибактериальная активность gp144 и gp188, модифицированных с использованием амфипатичного пептида.

Экспоненциальные клетки ($\sim 10^6$ /мл) *P. aeruginosa* PAO1 инкубировали при комнатной температуре с немодифицированными и модифицированными gp144/gp188. По истечении 1 ч клеточные суспензии разбавили и поместили в чашки Петри. Остаточные колонии пересчитали после ночного инкубирования (табл. 6). Немодифицированный gp144 gp188 не уменьшает число клеток в значительной степени по сравнению с отрицательным контролем. Данный факт наглядно демонстрирует эффективность внешней мембраны как защитного барьера. Слитые белки с амфипатичным $\alpha 4$ -спиральным инактивирует экспоненциальные клетки с 50 ± 11 и $34 \pm 11\%$ для $\alpha 4$ -KZ144 и $\alpha 4$ -EL188 соответственно. При использовании стационарных клеток с 100-кратноразличенной плотностью данные величины одинаковы (35 ± 18 и

32±17% соответственно). Несмотря на довольно высокую вариабельность между различными репликами, данные величины значительно отличаются от необработанных клеток ($\alpha = 0.05$). В целом, модифицированные gp144 производные показывают тенденцию к более высокой антибактериальной активности, чем gp188 производные.

Таблица 6

Антибактериальная активность эндолизинов gp144 и gp188 и их производных*

Экспоненциально растущие клетки	Эндолизины			
	gp144		gp188	
Слитый	%	лог	%	лог
немодифицированный	0 ± 15	0,00 ± 0,06	10 ± 13	0,05 ± 0,06
α4 спиральный	50 ± 11	0,31 ± 0,09	34 ± 11	0,19 ± 0,07

Примечание* Экспоненциально растущие клетки *P. aeruginosa* PAO1 разбавили 100 × и инкубировали (конечная плотность ~10⁶/мл) с 10 мкг недиализованного белка (конечная концентрация 100 мкг/мл, буфер 20 мМ NaH₂PO₄-NaOH pH 7.4; 0.5M NaCl; 0.5M имидазола) в течение 1 ч при комнатной температуре. Аликвоты разбавили поместили в чашки Петри. Антибактериальная активность выражена как относительная инактивация (%) (=100-(N_i/N₀)×100 м, N₀ = число необработанных клеток и N_i = число обработанных клеток) и в логарифмических единицах (=log₁₀N₀/N_i). Все образцы реплицировали в шесть раз. Представлены средние/стандартные отклонения. Статистический анализ осуществили с использованием Т-теста.

Пример 2. Клонирование, экспрессия и очистка gp144 and gp188, модифицированных с использованием гидрофобного пептида.

В качестве доказательного примера продемонстрировали потенциал ЛПС-разрушающей активности гидрофобных пентапептидов при направлении gp144 и gp188 через внешнюю мембрану и последующую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий. gp144 и gp188 представляют собой модульные эндолизины, полученные из *Pseudomonas aeruginosa* фагов φKZ и EL с N-концевым пептидогликанным связыванием и C-концевым каталитическим доменом (Briers et al., 2007).

Для удлинения 5' конца открытой рамки считывания, кодирующей gp144 или gp188, генным фрагментом, кодирующим 5 гидрофобных остатков (Phe-Phe-Val-Ala-Pro), применили хвост ПЦР с удлиненным 5' праймером и стандартным 3' праймером. Продукт ПЦР клонировали в экспрессионном векторе pEXP5CT/ТОРО® (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA).

Экспрессию всех составляющих провели в клетках *E. coli* BL21 (DE3) pLysS. Все белки подвергли очистке при помощи Ni²⁺ аффинной хроматографии с использованием C-концевого 6×His-тага. Выход при различных очистках представлен в табл. 7.

Очищенные стоковые растворы показали степень очистки ~90%. Все производные gp144 показали образование мультимеров, которые могут быть превращены в мономеры путем аддиции β-меркаптоэтанол, что доказывает, что междисульфидные связи вызывают мультимеризацию.

Таблица 7

Выходы рекомбинантной очистки производных эндолизинов*		
Слитый белок	Эндолизин	
	gp144	gp188
Phe-Phe-Val-Ala-Pro	25 мг	85 мг

Примечание*. Показан общий выход очищенного рекомбинантного белка на литр экспрессионной культуры клеток *E. coli*. Данное значение определили спектрофотометрическим измерением концентрации белка и общего объема очищенного стокового раствора. Очистку производных gp188 провели при более жестких условиях (65 мМ имидазола) по сравнению с производными gp144 (50 мМ имидазола) с целью обеспечения высокой степени очистки.

Характеристика gp144 и gp188, модифицированных с использованием гидрофобного пентапептида.

2.А. Энзиматическая (ферментативная) активность gp144 и gp188, модифицированных с использованием гидрофобного пентапептида.

Для оценки влияния модификации на энзиматическую активность gp144 или gp188 измерили специфическую активность вариантов при помощи хлороформ-пермеабилитированных клеток *Pseudomonas aeruginosa* и сравнили с соответствующим немодифицированным эндолизином. Измерили различные величины прироста всех модифицированных эндолизинов с целью определения (построения) соответствующей кривой насыщаемости. Угловой коэффициент линейной регрессии линейной области данной

кривой служит мерой специфичной активности и экспрессирован относительно углового коэффициента немодифицированных gp144 или gp188 (табл. 8).

Таблица 8

Энзиматическая активность gp144 или gp188, модифицированных с использованием гидрофобного пептида*

Слитый белок	Эндолизин	
	gp144	gp188
Гидрофобный пентапептид	150%	100%

Примечание*. Определена специфичная энзиматическая активность различных вариантов и экспрессирована относительно специфичной активности соответствующего начального эндолизина (=100%) с одновременным тестированием. Буферные условия теста представляли собой оптимальные условия соответствующих эндолизинов ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ I = 120 mM pH 6,2 и I = 80 mM pH 7,3 для gp144 и gp188 соответственно).

2.Б. Антибактериальная активность gp144 и gp188, модифицированных с использованием гидрофобного пентапептида.

Экспоненциальные клетки ($\sim 10^6$ /мл) *P. aeruginosa* PAO1 инкубировали при комнатной температуре с немодифицированными и модифицированными gp144/gp188. По истечении 1 ч клеточные суспензии разбавили и поместили в чашки Петри. Остаточные колонии пересчитали после ночного инкубирования (табл. 9). Немодифицированный gp144 gp188 не уменьшает число клеток в значительной степени по сравнению с отрицательным контролем. Данный факт наглядно демонстрирует эффективность внешней мембраны как защитного барьера. Инкубация с использованием гидрофобных пентапептидных слитых белков вызывает значительное снижение ($\alpha = 0.05$) числа бактериальных клеток (83 ± 7 и $69 \pm 21\%$ для модифицированных gp144 и gp188 соответственно). В целом, модифицированные gp144 производные показывают тенденцию к более высокой антибактериальной активности, чем gp188 производные.

Таблица 9

Антибактериальная активность эндолизинов gp144 и gp188 и их производных*

Экспоненциально растущие клетки	Эндолизин			
	gp144		gp188	
Слитый	%	log	%	log
немодифицированный	0 ± 15	$0,00 \pm 0,06$	10 ± 13	$0,05 \pm 0,06$
Гидрофобный пентапептид	83 ± 7	$0,9 \pm 0,2$	69 ± 21	$0,7 \pm 0,3$

Примечание*. Экспоненциально растущие клетки *P. aeruginosa* PAO1 разбавили 100× и инкубировали (конечная плотность $\sim 10^6$ /мл) с 10 мкг недидализированного белка (конечная концентрация 100 мкг/мл, буфер: 20 mM NaH_2PO_4 -NaOH pH 7.4; 0.5M NaCl; 0.5M имидазола) в течение 1 ч при комнатной температуре. Аликвоты разбавили поместили в чашки Петри. Антибактериальная активность выражена как относительная инактивация (%) ($=100 - (N_i/N_0) \times 100$ с N_0 = число необработанных клеток и N_i = число обработанных клеток) и в логарифмических единицах ($=\log_{10} N_0/N_i$). Все образцы реплицировали в шесть раз. Представлены средние/стандартные отклонения. Статистический анализ осуществили с использованием Т-теста.

Пример 3. Клонирование, экспрессия и очистка KZ144 и STM0016, модифицированных с использованием различных пептидных цепей на N-конце эндолизина.

KZ144 в соответствии с SEQ ID NO: 25 представляет собой модульный эндолизин, получаемый из *Pseudomonas aeruginosa* фага φKZ с N-концевым пептидогликанным связыванием и C-концевым каталитическим доменом (Briers et al., 2007). Эндолизин KZ144 кодируют молекулой нуклеиновой кислоты в соответствии с SEQ ID NO: 64. Молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с SEQ ID NO: 64 получили синтетическим путем с BamH I (5'-GGA TCC-3') сайтом рестрикции на 5'-конце молекулы нуклеиновой кислоты и Xho I (5'-CTC GAG-3') сайтом рестрикции на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты.

STM0016 является гипотетическим белком с гомологией в отношении *E. coli* фага N4 эндолизина N4-gp61. Эндолизин STM0016 кодируют молекулой нуклеиновой кислоты в соответствии с SEQ ID NO: 65. Молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с SEQ ID NO: 65 получили синтетическим путем с BamH I (5'-GGA TCC-3') сайтом рестрикции на 5'-конце молекулы нуклеиновой кислоты и Xho I (5'-CTC GAG-3') сайтом рестрикции на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты.

N4-gp61 является *E. coli* N4 фагом эндолизина. Эндолизин кодируют молекулой нуклеиновой кислоты в соответствии с SEQ ID NO: 91. Молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с SEQ ID NO: 91 получили синтетическим путем с BamH I (5'-GGA TCC-3') сайтом рестрикции на 5'-конце молекулы нук-

леиновой кислоты и Xho I (5'-CTC GAG-3') сайтом рестрикции на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты.

Представленные в табл. 10 пептидные цепи использовали для получения слитых белков с эндолизином KZ144 или STM0016.

Таблица 10

Пептидная цепь	Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая пептидную цепь
Pseudin I (SEQ ID NO:29)	SEQ ID NO: 66
Ranalexin (SEQ ID NO:30)	SEQ ID NO: 67
Sushi I (SEQ ID NO:32)	SEQ ID NO: 68
WLBU2-Variant (SEQ ID NO:33)	SEQ ID NO:69
Melittin (SEQ ID NO:31)	SEQ ID NO:70
SMAP-29 (SEQ ID NO:11)	SEQ ID NO:71
Pleurocidin (SEQ ID NO: 6)	SEQ ID NO: 72
Cecropin A (<i>A. aegypti</i>) (SEQ ID NO:14)	SEQ ID NO:73
Cecropin A (<i>A. melanogaster</i>) (SEQ ID NO:15)	SEQ ID NO:74
Buforin II (SEQ ID NO:8)	SEQ ID NO:75
Sarcotoxin IA (SEQ ID NO:16)	SEQ ID NO:76

Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие соответствующие пептидные цепи, получили синтетическим путем с Nde I (5'-CAT ATG-3') сайтом рестрикции на 5'-конце молекулы нуклеиновой кислоты и BamH I (5'-GGA TCC-3') сайтом рестрикции на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты за исключением молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей Sushi I пептид, который получили с Nco I сайтом рестрикции плюс два дополнительных нуклеотида (5'-CCA TGG GC-3') на 5'-конце молекулы нуклеиновой кислоты.

Слитые белки получают путем соединения как минимум двух последовательностей нуклеиновых кислот с использованием стандартных методов клонирования, описанных, например, в публикации Sambrook et al. 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Таким образом, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие пептидные цепи, частично расщепили с соответствующими энзимами рестрикции Nde I и BamH I, и в случае молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей пептидную цепь Sushi I, поглощение осуществили с энзимами рестрикции Nco I и BamH I. После этого расщепленные нуклеиновые кислоты, кодирующие пептидные цепи, лигандировали в pET21b экспрессионном векторе (Novagen, Darmstadt, Germany), который также до этого подвергли расщеплению с соответствующими энзимами рестрикции Nde I and BamH I. Расщепленную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидную цепь Sushi I, лигандировали в модифицированный pET32b экспрессионный вектор (немодифицированный вектор производства компании Novagen, Darmstadt, Germany), который также до этого подвергли расщеплению с соответствующими энзимами рестрикции Nco I and BamH I. Модификация pET32b экспрессионного вектора относится к делеции последовательности, кодирующей S-таг и центральный His-таг.

После этого молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую эндолизин KZ144, частично расщепили с энзимом рестрикции BamH I и Xho I, таким образом, чтобы было возможно лигандировать эндолизин в pET21b экспрессионном векторе (Novagen, Darmstadt, Germany) и в модифицированном pET32b экспрессионном векторе, соответственно, который также до этого подвергли расщеплению с соответствующими энзимами рестрикции BamH I and Xho I. Молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую эндолизин STM0016, и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую эндолизин N4gp61, подвергли частичному расщеплению с энзимом рестрикции BamH I and Xho I, таким образом, чтобы было возможно лигандировать эндолизин в pET21b экспрессионном векторе (Novagen, Darmstadt, Germany).

Таким образом, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидную цепь, лигандировали в соответствующем векторе на 5-конце молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей эндолизин KZ144 или STM0016. Помимо этого, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующей эндолизин KZ144 или STM0016, лигандировали в соответствующей плазмиде, таким образом, чтобы молекула, кодирующая His-таг, состоящий из шести гистидиновых остатков, ассоциировалась на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей эндолизин.

Поскольку некоторые слитые белки могут либо проявлять токсичность после экспрессии в бактериальных клетках, либо терять гомогенность вследствие деградации белка, стратегическим выходом из сложившейся дилеммы была бы экспрессия данных слитых белков, в слиянии или соединении в другими белками. Примером такого прочего дополнительного белка является тиоредоксин, который показал способность опосредовать экспрессию токсичных антимикробных пептидов в клетках *E. coli* (TgxA mediating fusion expression of antimicrobial peptide CM4 from multiple joined genes in *Escherichia coli*. Zhou L., Zhao Z., Li B., Cai Y., Zhang S. *Protein Expr Purif.* 2009 Apr; 64(2):225-230). В случае слитого белка, состоящего из N-концевого Sushi 1 пептида и эндолизина KZ144, Sushi 1 пептид лигандируют в модифицированном pET32b экспрессионном векторе, таким образом, чтобы дополнительный тиоредоксин ассоциировался на 5'-конце Sushi 1 пептида. Тиоредоксин можно удалить из экспрессированного слитого белка путем использования энтерокиназы, причем сайт рестрикции энтерокиназы вводят между молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей Sushi пептид, и молекулой, кодирующей тиоредоксин.

Последовательность слияний эндолизин-пептид контролировали при помощи секвенирования ДНК, а корректные клоны трансформировали в *E. coli* BL21(DE3) (Novagen, Darmstadt, Germany) для экспрессии белка.

Рекомбинантную экспрессию слитого белка в соответствии с SEQ ID NO: 77 до 90 осуществили в клетках *E. coli* BL21 (DE3) pLysS и *E. coli* BL21 (DE3) (Novagen, Darmstadt, Germany). Клетки росли до достижения уровня значения оптической плотности OD600 0,5-0,8 мкм. Затем индуцировали экспрессию слитого белка с 1 mM IPTG (изопронилтиогалактозидом) и осуществили экспрессию при 37°C в течение 4 ч.

Клетки *E. coli* BL21 собрали центрифугированием в течение 20 мин при 6000 г и дезинтегрировали путем разрушения ультразвуком на льду. Суммарный экстракт растворимой и нерастворимой фракций клеток *E. coli* сепарировали центрифугированием (Sorvall, SS34, 30 мин, 15000 об/мин). Все белки очистили при помощи Ni²⁺ аффинной хроматографии (Akta FPLC, GE Healthcare) с использованием C-концевого 6xHis-тага, кодируемого векторами pET21b и pET32b.

Как описано выше, некоторые слитые белки экспрессировали с использованием модифицированного pET32b вектора (S-таг и центральный His-таг удалили), который соединяет слиянием тиоредоксин на N-конце необходимых белков. Вектор также содержит сайт расщепления энтерокиназы, как раз непосредственно перед необходимым белком. Данный сайт позволяет осуществить протеолитическое расщепление между тиоредоксином и необходимым белком, который может быть очищен через оставшийся C-концевой His-таг. Для повышения антимикробной активности слитого белка Sushi 1-KZ144 может возникнуть необходимость удаления тиоредоксина путем электролитического расщепления. В связи с этим, слитый белок расщепили с использованием 2-4 юнитов/мг рекомбинантной энтерокиназы (Novagen, Darmstadt, Germany) для удаления тиоредоксина в соответствии с протоколом производителя. После энтерокиназного расщепления слитый белок очистили при помощи His-таг очистки, как описано далее по тексту.

Ni²⁺ аффинную хроматографию осуществили в 4 последовательных этапа, все при комнатной температуре.

1. Эквилибрация Histrap HP 5 мл колонки (GE Healthcare) с 10 об. колонки отмывочного буфера (20 mM имидазола, 1 M NaCl и 20 mM Hepes (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты) при pH 7,4) при скорости потока 3-5 мл/мин.

2. Загрузка всего лизата (с требуемым объемом слитого белка) в Histrap HP 5 мл колонки при скорости потока 3-5 мл/мин.

3. Отмывка колонки с 10 об. колонки отмывочного буфера для удаления несвязанного образца с последующей повторной отмывкой с 10% элюирующего буфера (500 mM имидазола, 0,5 M NaCl и 20 mM Hepes при pH 7,4) при скорости потока 3-5 мл/мин.

4. Элюирование связанных слитых белков из колонки с линейным градиентом 4 об. колонки элюирующего буфера (500 mM имидазола, 0,5 mM NaCl и 20 mM Hepes при pH 7,4) до 100% при скорости потока 3-5 мл/мин.

Очищенные стоковые растворы слитых белков в элюирующем буфере (20 mM Hepes pH 7,4; 0,5 M NaCl; 500 mM имидазола) показали как минимум 90% степень чистоты в соответствии с визуальным контролем на SDS-PAGE гелях (данные не приведены).

Пример 4. Антимикробная активность эндолизина KZ144, модифицированного с использованием различных пептидных цепей на N-конце.

Слитый белок, содержащий KZ144 и пептидную цепь $\alpha 4$ спираль, построили в соответствии с опи-

санием в примере 1. Другие слитые белки, содержащие KZ144 и соответствующие пептидные цепи, построили в соответствии с описанием в примере 3.

Клетки *E. coli* DSMZ 11753, *Acinetobacter baumannii* DSMZ 30007 и *Pseudomonas aeruginosa* PAO1p (Burn wound isolate, Queen Astrid Hospital, Brussels; Pirnay J.P. et al. (2003), *J. Clin. Microbiol.*, 41(3): 1192-1202) использовали в качестве тест-штаммов. Инкубированные в течение ночного времени суток культуры разбавили в 10 раз в свежей среде Лурия-Бертани и вырастили до $OD_{600}=0.6$. Культуру осадили центрифугированием и разбавили в 10 раз в буфере разбавления (10 мМ НЕРЕС, 0,5 мМ ЭДТК; pH 7.4). Бактерии инкубировали при комнатной температуре с 10 мкг недиализованного слитого белка при конечной концентрации 100 мкг/мл в буфере (20 мМ NaH_2PO_4-NaOH pH 7,4; 0,5 М NaCl; 0,5 М имидазола). По истечении 1 ч в ФСБ построили серии разведения клеток и выселили на среду Лурия-Бертани. Дополнительно отрицательный контроль выселили с использованием буфера (20 мМ NaH_2PO_4-NaOH pH 7,4; 0,5 М NaCl; 0,5 М имидазола). Остаточные колонии пересчитали после ночной инкубации при 37°C. На основе чисел клеток рассчитали антибактериальную активность в логарифмических юнитах ($=\log_{10}N_0/N_i$ с N_0 = число необработанных клеток и N_i = число обработанных клеток) (табл. 11). Все образцы реплицировали как минимум в 4 раза.

Антимикробная активность данных слитых белков представлена в следующей таблице.

Таблица 11
Антимикробная активность KZ144, модифицированного с использованием различных пептидных цепей, в отношении грамотрицательных бактерий

Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-концевая, если не указано иначе)	Активность в отношении <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Активность в отношении <i>E. coli</i> DSMZ 11753	Активность в отношении <i>Acinetobacter baumannii</i> DSMZ 30007
SEQ ID	KZ144	Pseudin I	+	не опр.	не опр.
NO: 77	(SEQ ID NO:25)	(SEQ ID NO:29)			
SEQ ID NO: 78	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Ranalexin (SEQ ID NO:30)	+	не опр.	не опр.
SEQ ID NO: 79	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Sushi 1 (SEQ ID NO:32)	+	не опр.	++
SEQ ID NO: 80	KZ144 (SEQ ID NO:25)	WLBU2-Variant (SEQ ID NO:33)	не опр.	+	не опр..
SEQ ID NO: 81	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Melittin (SEQ ID NO:31)	+	не опр.	не опр.
SEQ ID NO: 82	KZ144 (SEQ ID NO:25)	SMAP-29 (SEQ ID NO:11)	+++	+++	не опр.
SEQ ID NO: 83	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Cecropin A (A. aegypti) (SEQ ID NO:14)	++	+	++
SEQ ID NO: 84	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Pleurocidin (SEQ ID NO: 6)	+	не опр.	не опр.
SEQ ID NO: 85	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Cecropin A (A. melanogaster) (SEQ ID NO:15)	+	не опр.	не опр.
SEQ ID NO: 86	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Bufoforin II (SEQ ID NO:8)	+	не опр.	не опр.
SEQ ID NO: 87	KZ144 (SEQ ID NO:25)	Sarcotoxin IA (SEQ ID NO:16)	++	++	++
SEQ ID NO: 93	KZ144 (SEQ ID NO:25)	α 4 helix (SEQ ID NO:92)	±	не опр.	не опр.

Сокращения: ± <1 лог; +: 1 лог; ++: 2-3 лог; +++: 4 или более лог; не опр. обозначает, что данный штамм не был протестирован с соответствующим слитым белком.

Пример 5. Антимикробная активность эндолизина STM0016, модифицированного с использованием различных пептидных цепей на N-конце.

Слитые белки, состоящие из STM0016, и пептидную цепь Sarcotoxin IA или SMAP-29 построили в соответствии с описанием в примере 3.

Клетки *E. coli* DSMZ 11753, *Salmonella typhimurium* DSMZ 17058 and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1p (Burn wound isolate, Queen Astrid Hospital, Brussels; Pirnay J.P. et al. (2003), *J. Clin. Microbiol.*, 41(3): 1192-1202) использовали в качестве тест-штаммов. Исследовали в соответствии с описанием в примере 4 антимикробную активность слитых белков, состоящих из эндолизина STM0016 и пептида Sarcotoxin IA или SMAP-29. Антимикробная активность данных слитых белков представлена в следующей таблице.

Таблица 12

Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-концевая, если не указано иначе)	Активность в отношении <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Активность в отношении <i>E. coli</i> DSMZ 11753	Активность в отношении <i>Salmonella typhimurium</i> DSMZ 17058
SEQ ID NO: 88	STM0016 (SEQ ID NO: 22)	Sarcotoxin IA (SEQ ID NO: 16)	+	не опр.	+
SEQ ID NO: 89	STM0016 (SEQ ID NO: 22)	SMAP-29 (SEQ ID NO: 11)	+	+	+

Сокращения: +: 1 лог; не опр. обозначает, что данный штамм не был тестирован с соответствующим слитым белком.

Пример 6. Антимикробная активность эндолизина N4gp61, модифицированного с использованием пептидной цепи на N-конце.

Слитый белок, содержащий N4gp61, и пептидную цепь SMAP-29 спираль построили в соответствии с описанием в примере 3.

Клетки *E. coli* DSMZ 11753, *Salmonella typhimurium* DSMZ 17058 и *Pseudomonas aeruginosa* PAO1p (Burn wound isolate, Queen Astrid Hospital, Brussels; Pirnay J.P. et al. (2003), *J. Clin. Microbiol.*, 41(3): 1192-1202) использовали в качестве тест-штаммов. Исследовали в соответствии с описанием в примере 4 антимикробную активность слитого белка, состоящего из эндолизина N4gp61 и пептида SMAP-29. Антимикробная активность данного слитого белка представлена в следующей таблице.

Таблица 13

Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-концевая, если не указано иначе)	Активность в отношении <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Активность в отношении <i>E. coli</i> DSMZ 11753	Активность в отношении <i>Salmonella typhimurium</i> DSMZ 17058
SEQ ID NO: 90	N4-gp61 (SEQ ID NO: 23)	SMAP-29 (SEQ ID NO: 11)	+	+	+

Сокращения: +: 1 лог; не опр. обозначает, что данный штамм не был тестирован с соответствующим слитым белком.

Пример 7. Антимикробная активность эндолизина gp188, модифицированного с использованием пептидной цепи на N-конце.

Слитые белки, содержащие эндолизин gp188, и пептидные цепи $\alpha 4$ спирали, SMAP-29 или Sarcotoxin IA построили в соответствии с описанием в примере 1. Клетки *E. coli* DSMZ 11753, *Acinetobacter baumannii* DSMZ 30007 и *Pseudomonas aeruginosa* PAO1p (Burn wound isolate, Queen Astrid Hospital, Brussels; Pirnay J.P. et al. (2003), *J. Clin. Microbiol.*, 41(3): 1192-1202) использовали в качестве тест-штаммов. Исследовали в соответствии с описанием в примере 4 антимикробную активность слитого белка, состоящего из эндолизина gp188 и соответствующих пептидных цепей. Антимикробная активность данных слитых белков представлена в следующей таблице.

Таблица 14

Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-концевая, если не указано иначе)	Активность в отношении <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Активность в отношении <i>E. coli</i> DSMZ 11753	Активность в отношении <i>Acinetobacter baumannii</i> DSMZ 30007
SEQ ID NO: 94	gp188 (SEQ ID NO:2)	α 4 helix (SEQ ID NO: 92)	±	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 95	gp188 (SEQ ID NO:2)	SMAP-29 (SEQ ID NO: 11)	++	++	++
SEQ ID NO: 96	gp188 (SEQ ID NO:2)	Sarcotoxin IA (SEQ ID NO: 16)	+	+	+

Сокращения: ± <1 лог; +: 1 лог; ++: 2-3 лог; не опр. обозначает, что данный штамм не был тестируем с соответствующим слитым белком.

Пример 8. Антимикробная активность эндолизина *Salmonella*, модифицированного с использованием пептидной цепи SMAP-29 на N-конце.

Слитые белки, содержащие эндолизин *Salmonella* с аминокислотной последовательностью, в соответствии с SEQ ID NO: 3 и пептидной цепью SMAP-29 построили в соответствии с описанием в примере 3. Клетки *E. coli* DSMZ 11753 и *Salmonella typhimurium* DSMZ 17058 использовали в качестве тест-штаммов. Исследовали в соответствии с описанием в примере 4 антимикробную активность слитого белка. Антимикробная активность данного слитого белка представлена в следующей таблице.

Таблица 15

Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-концевая, если не указано иначе)	Активность в отношении <i>E. coli</i> DSMZ 11753	Активность в отношении <i>Salmonella typhimurium</i> DSMZ 17058
SEQ ID NO: 97	<i>Salmonella endolysin</i> (SEQ ID NO:3)	SMAP-29 (SEQ ID NO: 11)	+	+

Сокращения: +: 1 лог.

Пример 9. Антимикробная активность эндолизина *Acinetobacter baumannii*, модифицированного с различными пептидными цепями на N-конце.

Слитые белки, содержащие эндолизин *Acinetobacter baumannii* с аминокислотной последовательностью, в соответствии с SEQ ID NO: 5 и пептидными цепями SMAP-29, Pseudin 1 и Sushi 1 построили в соответствии с описанием в примере 3. Клетки *Acinetobacter baumannii* DSMZ 30007 и *Pseudomonas aeruginosa* PAO1p (Burn wound isolate, Queen Astrid Hospital, Brussels; Pirnay J.P. et al. (2003), J. Clin. Microbiol., 41(3): 1192-1202) использовали в качестве тест-штаммов. Исследовали в соответствии с описанием в примере 4 антимикробную активность слитых белков. Антимикробная активность данных слитых белков представлена в следующей табл. 16.

Слитый белок	Энзимная составляющая	Пептидная цепь (N-концевая, если не указано иначе)	Активность в отношении <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Активность в отношении <i>Acinetobacter baumannii</i> DSMZ 30007
SEQ ID NO: 98	<i>Acinetobacter baumannii</i> эндолизин (SEQ ID NO:5)	Pseudin 1 (SEQ ID NO: 29)	±	не опр.
SEQ ID NO: 99	<i>Acinetobacter baumannii</i> эндолизин (SEQ ID NO:5)	SMAP-29 (SEQ ID NO: 11)	++	++
SEQ ID NO: 100	<i>Acinetobacter baumannii</i> эндолизин (SEQ ID NO:5)	Sushi 1 (SEQ ID NO: 32)	+	+

Сокращения: ± <1 лог; +: 1 лог; ++: 2-3 лог; не опр. обозначает, что данный штамм не был тестирован с соответствующим слитым белком.

Слитые белки в табл. 11-16 без тагов (меток) и линкеров также были протестированы в соответствии с вышеописанными опытами по определению активности. Все они показали антимикробную активность в отношении используемых бактериальных штаммов (данные не приведены).

Список последовательностей

<110> КАТОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕЙТ ЛЕВЕН
ЛИСАНО ХОЛДИНГ АП

<120> Слитые белки для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями

<130> LYS-002 PCT

<140> неизвестно
<141> 2010-06-28

<150> 09 163 953.4
<151> 2009-06-26

<160> 100

<170> версия для патентования 3.3

<210> 1
<211> 260
<212> EFT
<213> неизвестно

<220>
<223> phiK2gp144

<400> 1

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Thr Phe Ala
100 105 110

037202

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser
 115 120 125
 Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
 130 135 140
 Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
 165 170 175
 Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
 180 185 190
 Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg
 195 200 205
 Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
 210 215 220
 Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
 225 230 235 240
 Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
 245 250 255
 Ala His Arg Lys
 260
 <210> 2
 <211> 292
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> ELgpl88
 <400> 2
 Met Asn Phe Arg Thr Lys Asn Gly Tyr Arg Asp Leu Gln Ala Leu Val
 1 5 10 15
 Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Thr Gly Gln Ile Asp Gly Val Trp Gly Lys
 20 25 30
 Gly Thr Ser Ser Ser Thr Glu Thr Leu Leu Arg Gly Tyr Ala Glu Val
 35 40 45
 Val Gly Lys Asn Thr Gly Gly Ile Gly Leu Pro Thr Thr Ser Asp Ala
 50 55 60
 Ser Gly Tyr Asn Val Ile Thr Ala Leu Gln Arg Asn Leu Ala Phe Leu
 65 70 75 80
 Gly Leu Tyr Ser Leu Thr Val Asp Gly Ile Trp Gly Asn Gly Thr Leu
 85 90 95
 Ser Gly Leu Asp Lys Ala Phe Glu Val Tyr Lys Glu Arg Tyr Arg Thr
 100 105 110
 Pro Thr Tyr Asp Ile Ala Trp Ser Gly Lys Val Ser Pro Ala Phe Thr
 115 120 125
 Ala Lys Val Lys Asp Trp Cys Gly Val His Val Pro Asn His Arg Ala
 130 135 140
 Pro His Trp Leu Met Ala Cys Met Ala Phe Glu Thr Gly Gln Thr Phe
 145 150 155 160
 Ser Pro Ser Ile Lys Asn Ala Ala Gly Ser Glu Ala Tyr Gly Leu Ile
 165 170 175
 Gln Phe Met Ser Pro Ala Ala Asn Asp Leu Asn Val Pro Leu Ser Val
 180 185 190
 Ile Arg Ser Met Asp Gln Leu Thr Gln Leu Asp Leu Val Phe Lys Tyr
 195 200 205
 Phe Glu Met Trp Met Lys Arg Gly Lys Arg Tyr Thr Gln Leu Glu Asp
 210 215 220
 Phe Tyr Leu Thr Ile Phe His Pro Ala Ser Val Gly Lys Lys Ala Asp
 225 230 235 240
 Glu Val Leu Phe Leu Gln Gly Ser Lys Ala Tyr Leu Gln Asn Lys Gly
 245 250 255

Phe Asp Val Asp Lys Asp Gly Lys Ile Thr Leu Gly Glu Ile Ser Ser
 260 265 270

Thr Leu Tyr Thr Thr Tyr Tyr Lys Gly Leu Leu Pro Glu Asn Arg His
 275 280 285

Val Ile Ser Tyr
 290

<210> 3
 <211> 181
 <212> PPT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Salmonella эндолизин

<400> 3

Met Lys Pro Lys Asp Glu Ile Phe Asp Glu Ile Leu Gly Lys Glu Gly
 1 5 10 15

Gly Tyr Val Asn His Pro Asp Asp Lys Gly Gly Pro Thr Lys Trp Gly
 20 25 30

Ile Thr Glu Lys Val Ala Arg Ala His Gly Tyr Arg Gly Asp Met Arg
 35 40 45

Asn Leu Thr Arg Gly Gln Ala Leu Glu Ile Leu Glu Thr Asp Tyr Trp
 50 55 60

Tyr Gly Pro Arg Phe Asp Arg Val Ala Lys Ala Ser Pro Asp Val Ala
 65 70 75 80

Ala Glu Leu Cys Asp Thr Gly Val Asn Met Gly Pro Ser Val Ala Ala
 85 90 95

Lys Met Leu Gln Arg Trp Leu Asn Val Phe Asn Gln Gly Gly Arg Leu
 100 105 110

Tyr Pro Asp Met Asp Thr Asp Gly Arg Ile Gly Pro Arg Thr Leu Asn
 115 120 125

Ala Leu Arg Val Tyr Leu Glu Lys Arg Gly Lys Asp Gly Glu Arg Val
 130 135 140

Leu Leu Val Ala Leu Asn Cys Thr Gln Gly Glu Arg Tyr Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Ala Glu Lys Arg Glu Ala Asp Glu Ser Phe Val Tyr Gly Trp Met Lys
 165 170 175

Glu Arg Val Leu Ile
 180

<210> 4
 <211> 163
 <212> PPT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Enterobacteria фaг T4 эндолизин

<400> 4

Met Asn Ile Phe Glu Met Leu Arg Ile Asp Glu Gly Leu Arg Leu Lys
 1 5 10 15

Ile Tyr Lys Asp Thr Glu Gly Tyr Tyr Thr Ile Gly Ile Gly His Leu
 20 25 30

Leu Thr Lys Ser Pro Ser Leu Asn Ala Ala Lys Ser Glu Leu Asp Lys
 35 40 45

Ala Ile Gly Arg Asn Cys Asn Gly Val Ile Thr Lys Asp Glu Ala Glu
 50 55 60

Lys Leu Phe Asn Gln Asp Val Asp Ala Ala Val Arg Gly Ile Leu Arg
 65 70 75 80

Asn Ala Lys Leu Lys Pro Val Tyr Asp Ser Leu Asp Ala Val Arg Arg
 85 90 95

Cys Ala Leu Ile Asn Met Val Phe Gln Met Gly Glu Thr Gly Val Ala
 100 105 110

Gly Phe Thr Asn Ser Leu Arg Met Leu Gln Gln Lys Arg Trp Asp Glu
 115 120 125

Ala Ala Val Asn Leu Ala Lys Ser Arg Trp Tyr Asn Gln Thr Pro Asn
 130 135 140

037202

Arg Ala Lys Arg Val Ile Thr Thr Phe Arg Thr Gly Thr Trp Asp Ala
145 150 155 160

Tyr Lys Asn

<210> 5
<211> 280
<212> PPT
<213> неизвестно
<220>
<223> Acinetobacter baumannii эндолизин

<400> 5

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

Ala Thr Leu Gln Lys Gln Leu Ala Lys Met Gly Tyr Lys Gly Val Lys
20 25 30

Asp Lys Pro Leu Ser Val Asp Gly His Phe Gly Glu Ser Thr Glu Phe
35 40 45

Ala Val Ile Gln Leu Gln Arg Lys Phe Gly Leu Val Ala Asp Gly Lys
50 55 60

Val Gly Asp Lys Thr Arg Gln Ala Leu Ala Gly Asp Ser Val Ser Lys
65 70 75 80

Phe Leu Lys Asp Glu Asp Tyr Lys Lys Ala Ala Ile Arg Leu Lys Val
85 90 95

Pro Glu Leu Val Ile Arg Val Phe Gly Ala Val Glu Gly Leu Gly Val
100 105 110

Gly Phe Leu Pro Asn Gly Lys Ala Lys Ile Leu Phe Glu Arg His Arg
115 120 125

Met Tyr Phe Tyr Leu Cys Gln Ala Leu Gly Lys Thr Phe Ala Asn Ser
130 135 140

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

Lys Gly Asp Ala Ala Glu Tyr Thr Arg Leu Ser Met Ala Ile Asn Ile
165 170 175

His Lys Glu Ser Ala Leu Met Ser Thr Ser Trp Gly Gln Phe Gln Ile
180 185 190

Met Gly Glu Asn Trp Lys Asp Leu Gly Tyr Ser Ser Val Gln Glu Phe
195 200 205

Val Asp Gln Gln Gln Leu Asn Glu Gly Asn Gln Leu Glu Ala Phe Ile
210 215 220

Arg Phe Ile Glu Trp Lys Pro Gly Leu Leu Glu Ala Leu Arg Lys Gln
225 230 235 240

Asp Trp Asp Thr Val Phe Thr Leu Tyr Asn Gly Lys Asn Tyr Lys Lys
245 250 255

Leu Gly Tyr Gln Ala Lys Phe Gln Lys Glu Trp Asp His Leu Glu Pro
260 265 270

Ile Tyr Arg Glu Lys Thr Ala Ala
275 280

<210> 6
<211> 25
<212> PPT
<213> неизвестно
<220>
<223> амфипатический пептид Плеуроцидин

<400> 6

Gly Trp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Ala Ala His Val Gly Lys His Val
1 5 10 15

Gly Lys Ala Ala Leu Thr His Tyr Leu
20 25

<210> 7
<211> 31
<212> PPT
<213> неизвестно
<220>
<223> амфипатический пептид Цекролин P1

<400> 7

Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
1 5 10 15

Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg
20 25 30

<210> 8
<211> 21
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> амфипатический пептид Еуфорин II

<400> 8

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His
1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys
20

<210> 9
<211> 23
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> амфипатический пептид amphipatic peptide Маганин

<400> 9

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe
1 5 10 15

Val Gly Glu Ile Met Asn Ser
20

<210> 10
<211> 37
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> амфипатический пептид Кателицидин LL-37

<400> 10

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

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser
35

<210> 11
<211> 29
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> SMAP-29

<400> 11

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly
20 25

<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Indolicidin

<400> 12

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
1 5 10

<210> 13
<211> 18
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Протегрин

<400> 13

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 14
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> Цекропин А (A.aegypti)

 <400> 14
 Gly Gly Leu Lys Lys Leu Gly Lys Lys Leu Glu Gly Ala Gly Lys Arg
 1 5 10 15

 Val Phe Asn Ala Ala Glu Lys Ala Leu Pro Val Val Ala Gly Ala Lys
 20 25 30

 Ala Leu Arg Lys
 35

 <210> 15
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> Цекропин А (D. melanogaster)

 <400> 15
 Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
 1 5 10 15

 Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Pro Gln Gln Ala Ala
 20 25 30

 Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Gly
 35 40

 <210> 16
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> Саркотоксин IА

 <400> 16
 Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
 1 5 10 15

 Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala Ala
 20 25 30

 Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg
 35

 <210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> Pentapeptide

 <400> 17
 Phe Phe Val Ala Pro
 1 5

 <210> 18
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> E. coli φar K1F

 <400> 18
 Met Val Ser Lys Val Gln Phe Asn Pro Arg Ser Arg Thr Asp Ala Ile
 1 5 10 15

 Phe Val His Cys Ser Ala Thr Lys Pro Glu Met Asp Ile Gly Val Glu
 20 25 30

 Thr Ile Arg Met Trp His Lys Gln Gln Ala Trp Leu Asp Val Gly Tyr
 35 40 45

 His Phe Ile Ile Lys Arg Asp Gly Thr Val Glu Glu Gly Arg Pro Val
 50 55 60

 Asn Val Val Gly Ser His Val Lys Asp Trp Asn Ser Arg Ser Val Gly
 65 70 75 80

 Val Cys Leu Val Gly Gly Ile Asn Ala Lys Gly Gln Phe Glu Ala Asn
 85 90 95

037202

Phe Thr Pro Ala Gln Met Asn Ser Leu Arg Asn Lys Leu Asp Asp Leu
100 105 110

Lys Val Met Tyr Pro Gln Ala Glu Ile Arg Ala His His Asp Val Ala
115 120 125

Pro Lys Ala Cys Pro Ser Phe Asp Leu Gln Arg Trp Leu Ser Thr Asn
130 135 140

Glu Leu Val Thr Ser Asp Arg Gly
145 150

<210> 19
<211> 39
<212> PFT
<213> неизвестно

<220>
<223> Буфорин I

<400> 19

Ala Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr
1 5 10 15

Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg
20 25 30

Leu Leu Arg Lys Gly Asn Tyr
35

<210> 20
<211> 165
<212> PFT
<213> неизвестно
<220>
<223> P3P3 gp10 Salmonella эндолизин

<400> 20

Met Pro Val Ile Asn Thr His Gln Asn Ile Ala Ala Phe Leu Asp Met
1 5 10 15

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

Gly Tyr Asp Val Ile Val Thr Gly Phe Asp Gly Ser Pro Glu Ile Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Ser Asp His Pro Phe Ala His Gly Arg Pro Pro Lys Val
50 55 60

Phe Asn Arg Arg Gly Glu Lys Ser Thr Ala Ser Gly Arg Tyr Gln Gln
65 70 75 80

Leu Tyr Ile Phe Trp Pro His Tyr Lys Lys Gln Leu Ala Leu Pro Asp
85 90 95

Phe Ser Pro Leu Ser Gln Asp Lys Leu Ala Ile Gln Leu Ile Arg Glu
100 105 110

Arg Gly Ala Ile Asp Asp Ile Arg Ala Gly Arg Ile Glu Arg Ala Val
115 120 125

Ser Arg Cys Arg Asn Ile Trp Ala Ser Leu Pro Gly Ala Gly Tyr Gly
130 135 140

Gln Arg Glu His Ser Leu Glu Lys Leu Val Thr Val Trp Arg Thr Ala
145 150 155 160

Gly Gly Val Met Ala
165

<210> 21
<211> 165
<212> PFT
<213> неизвестно

<220>
<223> E. coli фaг эндолизин P2gp09

<400> 21

Met Pro Val Ile Asn Thr His Gln Asn Ile Ala Ala Phe Leu Asp Met
1 5 10 15

Leu Ala Val Ser Glu Gly Thr Ala Asn His Pro Leu Thr Lys Asn Arg
20 25 30

Gly Tyr Asp Val Ile Val Thr Gly Leu Asp Gly Lys Pro Glu Ile Phe
35 40 45

037202

Thr Asp Tyr Ser Asp His Pro Phe Ala His Gly Arg Pro Ala Lys Val
 50 55 60

Phe Asn Arg Arg Gly Glu Lys Ser Thr Ala Ser Gly Arg Tyr Gln Gln
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Phe Trp Pro His Tyr Arg Lys Gln Leu Ala Leu Pro Asp
 85 90 95

Phe Ser Pro Leu Ser Gln Asp Arg Leu Ala Ile Gln Leu Ile Arg Glu
 100 105 110

Arg Gly Ala Leu Asp Asp Ile Arg Ala Gly Arg Ile Glu Arg Ala Ile
 115 120 125

Ser Arg Cys Arg Asn Ile Trp Ala Ser Leu Pro Gly Ala Gly Tyr Gly
 130 135 140

Gln Arg Glu His Ser Leu Glu Lys Leu Val Thr Val Trp Arg Thr Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Val Pro Ala
 165

<210> 22
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> STM0016

<400> 22

Asn Pro Ile Ile Asp Gly Ile Ile Ala Leu Glu Gly Gly Tyr Val Phe
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Asp Lys Gly Gly Ala Thr His Trp Gly Ile Thr Glu Ala
 20 25 30

Thr Ala Arg Ala His Gly Tyr Ala Gly Asp Met Arg Asp Leu Thr His
 35 40 45

Ala Glu Ala Tyr Ala Ile Leu Glu Glu Asp Tyr Trp Ile Lys Pro Gly
 50 55 60

Phe Asp Val Ile Ser Thr Leu Ser Trp Pro Val Ser Phe Glu Leu Cys
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Asn Ile Gly Ala Tyr His Pro Ser Ala Trp Leu Gln
 85 90 95

Arg Trp Leu Asn Val Phe Asn His Glu Gly Lys Arg Tyr Pro Asp Ile
 100 105 110

His Val Asp Gly Asn Ile Gly Pro Arg Thr Leu Ala Ala Leu Glu His
 115 120 125

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

Leu Asn Cys Ser Gln Gly Thr Tyr Tyr Leu Asn Val Ala Glu Lys Asn
 145 150 155 160

His Asn Asn Glu Gln Phe Ile Tyr Gly Trp Ile Lys Asn Arg Val Thr
 165 170 175

<210> 23
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> E.coli фap N4 мурамидаза N4-ор61

<400> 23

Met Ala Ile Ser Lys Lys Lys Val Gly Gly Val Gly Gly Val Ile Ala
 1 5 10 15

Ala Ile Ile Ala Ala Val Phe Ala Val Glu Gly Gly Tyr Val Asn Asp
 20 25 30

Pro Lys Asp Pro Gly Gly Glu Thr Asn His Gly Val Thr Ile Gln Val
 35 40 45

Ala Gln Lys His Lys Gln Glu Leu Glu Ser Met Tyr Asn Trp Asp Gly
 50 55 60

Ser Met Lys Asn Leu Thr Gln Glu Met Ala Ser Ser Ile Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80

037202

Asp Tyr Ile Leu Lys Pro Gly Phe Val Lys Phe Ala Asp Val Ser Pro
 85 90 95
 Ala Val Thr Glu Lys Leu Val Asp Ala Gly Val Asn Thr Gly Pro Ala
 100 105 110
 Arg Pro Ser Arg Trp Leu Gln Glu Ser Leu Asn Ala Phe Ser Arg Asn
 115 120 125
 Gly Lys Asp Tyr Pro Lys Ile Gln Val Asp Gly Lys Val Gly Ser Gly
 130 135 140
 Thr Leu Ser Ala Tyr Lys Ser Leu Gln Asn Lys Arg Gly Lys Val Glu
 145 150 155 160
 Ala Cys Lys Leu Ile Leu Lys Ser Leu Asp Gly Lys Gln Leu Asn Tyr
 165 170 175
 Tyr Leu Ser Leu Asn Met Pro Glu Tyr Thr Thr Gly Trp Ile Ala Asn
 180 185 190
 Arg Ile Gly Asn Val Pro Leu Glu Arg Cys Asn Glu Asp Ile Val Asn
 195 200 205
 <210> 24
 <211> 184
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> 24 N4-gp61 trunc.
 <400> 24
 Val Glu Gly Gly Tyr Val Asn Asp Pro Lys Asp Pro Gly Gly Glu Thr
 1 5 10 15
 Asn His Gly Val Thr Ile Gln Val Ala Gln Lys His Lys Gln Glu Leu
 20 25 30
 Glu Ser Met Tyr Asn Trp Asp Gly Ser Met Lys Asn Leu Thr Gln Glu
 35 40 45
 Met Ala Ser Ser Ile Tyr Tyr Asn Asp Tyr Ile Leu Lys Pro Gly Phe
 50 55 60
 Val Lys Phe Ala Asp Val Ser Pro Ala Val Thr Glu Lys Leu Val Asp
 65 70 75 80
 Ala Gly Val Asn Thr Gly Pro Ala Arg Pro Ser Arg Trp Leu Gln Glu
 85 90 95
 Ser Leu Asn Ala Phe Ser Arg Asn Gly Lys Asp Tyr Pro Lys Ile Gln
 100 105 110
 Val Asp Gly Lys Val Gly Ser Gly Thr Leu Ser Ala Tyr Lys Ser Leu
 115 120 125
 Gln Asn Lys Arg Gly Lys Val Glu Ala Cys Lys Leu Ile Leu Lys Ser
 130 135 140
 Leu Asp Gly Lys Gln Leu Asn Tyr Tyr Leu Ser Leu Asn Met Pro Glu
 145 150 155 160
 Tyr Thr Thr Gly Trp Ile Ala Asn Arg Ile Gly Asn Val Pro Leu Glu
 165 170 175
 Arg Cys Asn Glu Asp Ile Val Asn
 180
 <210> 25
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> E.coli φar K2144
 <400> 25
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45
 Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80
 Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
 145 150 155 160
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 245 250 255
 His Arg Lys

<210> 26
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Нигроцин 2
 <400> 26

Gly Leu Leu Ser Lys Val Leu Gly Val Gly Lys Lys Val Leu Cys Gly
 1 5 10 15

Val Ser Gly Leu Val Cys
 20

<210> 27
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Аскафин 5
 <400> 27

Gly Ile Lys Asp Trp Ile Lys Gly Ala Ala Lys Lys Leu Ile Lys Thr
 1 5 10 15

Val Ala Ser His Ile Ala Asn Gln
 20

<210> 28
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Апидаэцин
 <400> 28

Ala Asn Arg Pro Val Tyr Ile Pro Pro Pro Arg Pro Pro His Pro Arg
 1 5 10 15

Leu

<210> 29
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Псеудин 1
 <400> 29

Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala Ile
1 5 10 15

Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln
20

<210> 30
<211> 18
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Паналексин

<400> 30

Phe Leu Gly Gly Leu Ile Val Pro Ala Met Ile Cys Ala Val Thr Lys
1 5 10 15

Lys Cys

<210> 31
<211> 26
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Мелитиг

<400> 31

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 32
<211> 34
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Sushi 1

<400> 32

Gly Phe Lys Leu Lys Gly Met Ala Arg Ile Ser Cys Leu Pro Asn Gly
1 5 10 15

Gln Trp Ser Asn Phe Pro Pro Lys Cys Ile Arg Glu Cys Ala Met Val
20 25 30

Ser Ser

<210> 33
<211> 27
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> WLUB2 вариант

<400> 33

Lys Arg Trp Val Lys Arg Val Lys Arg Val Lys Arg Trp Val Lys Arg
1 5 10 15

Val Val Arg Val Val Lys Arg Trp Val Lys Arg
20 25

<210> 34
<211> 332
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> OBPpPLYS

<400> 34

Met Gly Ser Lys Asn Ser Glu Lys Asn Ala Ser Ile Ile Met Ser Ile
1 5 10 15

Gln Arg Thr Leu Ala Ser Leu Ser Leu Tyr Gly Gly Arg Ile Asp Gly
20 25 30

Leu Phe Gly Glu Lys Cys Arg Gly Ala Ile Ile Leu Met Leu Asn Lys
35 40 45

Val Tyr Pro Asn Phe Ser Thr Asn Lys Leu Pro Ser Asn Thr Tyr Glu
50 55 60

Ala Glu Ser Val Phe Thr Phe Leu Gln Thr Ala Leu Ala Gly Val Gly
65 70 75 80

Leu Tyr Thr Ile Thr Ile Asp Gly Lys Trp Gly Gly Thr Ser Gln Gly
85 90 95

Ala Ile Asp Ala Leu Val Lys Ser Tyr Arg Gln Ile Thr Glu Ala Glu
100 105 110

Arg Ala Gly Ser Thr Leu Pro Leu Gly Leu Ala Thr Val Met Ser Lys
115 120 125

His Met Ser Ile Glu Gln Leu Arg Ala Met Leu Pro Thr Asp Arg Gln
130 135 140

Gly Tyr Ala Glu Val Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Glu Thr Met Asp Ile
145 150 155 160

Phe Glu Ile Asn Thr Pro Leu Arg Ile Ala His Phe Met Ala Gln Ile
165 170 175

Leu His Glu Thr Ala Cys Phe Lys Tyr Thr Glu Glu Leu Ala Ser Gly
180 185 190

Lys Ala Tyr Glu Gly Arg Ala Asp Leu Gly Asn Thr Arg Pro Gly Asp
195 200 205

Gly Pro Leu Phe Lys Gly Arg Gly Leu Leu Gln Ile Thr Gly Arg Leu
210 215 220

Asn Tyr Val Lys Cys Gln Val Tyr Leu Arg Glu Lys Leu Lys Asp Pro
225 230 235 240

Thr Phe Asp Ile Thr Ser Ser Val Thr Cys Ala Gln Gln Leu Ser Glu
245 250 255

Ser Pro Leu Leu Ala Ala Leu Ala Ser Gly Tyr Phe Trp Arg Phe Ile
260 265 270

Lys Pro Lys Leu Asn Glu Thr Ala Asp Lys Asp Asp Ile Tyr Trp Val
275 280 285

Ser Val Tyr Val Asn Gly Tyr Ala Lys Gln Ala Asn Pro Tyr Tyr Pro
290 295 300

Asn Arg Asp Lys Glu Pro Asn His Met Lys Glu Arg Val Gln Met Leu
305 310 315 320

Ala Val Thr Lys Lys Ala Leu Gly Ile Val Lys Gly
325 330

<210> 35
<211> 18
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> 35 Walmagh1

<400> 35

Gly Phe Phe Ile Pro Ala Val Ile Leu Pro Ser Ile Ala Phe Leu Ile
1 5 10 15

Val Pro

<210> 36
<211> 283
<212> PRT
<213> неизвестно
<220>
<223> Аскафин5-KZ144

<400> 36

Gly Ile Lys Asp Trp Ile Lys Gly Ala Ala Lys Lys Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Val Ala Ser His Ile Ala Asn Gln Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg
20 25 30

Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr
35 40 45

Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln
50 55 60

Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val
65 70 75 80

Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile
85 90 95

Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala
100 105 110

Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser
115 120 125

Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu
130 135 140

Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr
145 150 155 160

Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val
165 170 175

Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala
180 185 190

Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro
195 200 205

Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe
210 215 220

Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu
225 230 235 240

Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile
245 250 255

Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn
260 265 270

Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
275 280

<210> 37
<211> 276
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Апидаэцин-KZ144

<400> 37

Ala Asn Arg Pro Val Tyr Ile Pro Pro Pro Arg Pro Pro His Pro Arg
1 5 10 15

Leu Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu
20 25 30

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
35 40 45

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
50 55 60

Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
65 70 75 80

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
85 90 95

Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
100 105 110

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
115 120 125

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser
130 135 140

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
145 150 155 160

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
165 170 175

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
180 185 190

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
195 200 205

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg
210 215 220

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
225 230 235 240

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser

037202

245 250 255

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
260 265 270

Ala His Arg Lys
275

<210> 38
<211> 281
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Нигроцин2-K2144

<400> 38

Gly Leu Leu Ser Lys Val Leu Gly Val Gly Lys Lys Val Leu Cys Gly
1 5 10 15

Val Ser Gly Leu Val Cys Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp
20 25 30

Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val
35 40 45

Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val
50 55 60

Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys
65 70 75 80

Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr
85 90 95

Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr
100 105 110

Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu
115 120 125

Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys
130 135 140

Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr
145 150 155 160

Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr
165 170 175

Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met
180 185 190

Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu
195 200 205

Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly
210 215 220

Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala
225 230 235 240

Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr
245 250 255

Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met
260 265 270

Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
275 280

<210> 39
<211> 283
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Псеудин1-K2144

<400> 39

Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala Ile
1 5 10 15

Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg
20 25 30

Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr
35 40 45

Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln

037202

50 55 60

Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val
65 70 75 80

Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile
85 90 95

Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala
100 105 110

Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser
115 120 125

Gln Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu
130 135 140

Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr
145 150 155 160

Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val
165 170 175

Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala
180 185 190

Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro
195 200 205

Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe
210 215 220

Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu
225 230 235 240

Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile
245 250 255

Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn
260 265 270

Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
275 280

<210> 40
<211> 277
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Раналексин-KZ144

<400> 40

Phe Leu Gly Gly Leu Ile Val Pro Ala Met Ile Cys Ala Val Thr Lys
1 5 10 15

Lys Cys Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln
20 25 30

Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp
35 40 45

Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys
50 55 60

Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala
65 70 75 80

Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro
85 90 95

Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn
100 105 110

Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe
115 120 125

Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser
130 135 140

Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met
145 150 155 160

Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly
165 170 175

Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu
180 185 190

037202

Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro
 195 200 205

Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala
 210 215 220

Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe
 225 230 235 240

Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly
 245 250 255

Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val
 260 265 270

Ala Ala His Arg Lys
 275

<210> 41
 <211> 296
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> WLBW2-Вариант-KZ144

<400> 41

Lys Arg Trp Val Lys Arg Val Lys Arg Val Lys Arg Trp Val Lys Arg
 1 5 10 15

Val Val Arg Val Val Lys Arg Trp Val Lys Arg Lys Val Leu Arg Lys
 20 25 30

Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu
 35 40 45

Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr
 50 55 60

Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp
 65 70 75 80

Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser
 85 90 95

Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser
 100 105 110

Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly
 115 120 125

Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe
 130 135 140

Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln
 145 150 155 160

Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys
 165 170 175

Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg
 180 185 190

Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile
 195 200 205

Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu
 210 215 220

Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly
 225 230 235 240

Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn
 245 250 255

Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu
 260 265 270

Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 275 280 285

<210> 42
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Sushil-KZ144

<400> 42

037202

Gly Phe Lys Leu Lys Gly Met Ala Arg Ile Ser Cys Leu Pro Asn Gly
 1 5 10 15
 Gln Trp Ser Asn Phe Pro Pro Lys Cys Ile Arg Glu Cys Ala Met Val
 20 25 30
 Ser Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln
 35 40 45
 Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp
 50 55 60
 Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys
 65 70 75 80
 Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala
 85 90 95
 Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro
 100 105 110
 Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn
 115 120 125
 Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe
 130 135 140
 Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met
 165 170 175
 Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly
 180 185 190
 Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu
 195 200 205
 Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro
 210 215 220
 Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala
 225 230 235 240
 Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe
 245 250 255
 Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly
 260 265 270
 Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val
 275 280 285
 Ala Ala His Arg Lys
 290
 <210> 43
 <211> 285
 <212> PPT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Мелигин-KZ144
 <400> 43
 Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln Lys Val Leu Arg Lys Gly
 20 25 30
 Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys
 35 40 45
 Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe
 50 55 60
 Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly
 65 70 75 80
 Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro
 85 90 95
 Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg
 100 105 110
 Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val

037202

115 120 125
 Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp
 130 135 140
 Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe
 145 150 155 160
 Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr
 165 170 175
 Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile
 180 185 190
 Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu
 195 200 205
 Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala
 210 215 220
 His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln
 225 230 235 240
 Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro
 245 250 255
 Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val
 260 265 270
 Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 275 280 285

 <210> 44
 <211> 296
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> LL-37-KZ144

 <400> 44
 Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
 1 5 10 15

 Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
 20 25 30

 Pro Arg Thr Glu Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu
 35 40 45

 Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly
 50 55 60

 Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys
 65 70 75 80

 Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn
 85 90 95

 Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys
 100 105 110

 Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro
 115 120 125

 Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu
 130 135 140

 Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala
 145 150 155 160

 Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp
 165 170 175

 Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp
 180 185 190

 Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly
 195 200 205

 Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys
 210 215 220

 Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro
 225 230 235 240

 Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala
 245 250 255

037202

Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn
 260 265 270

Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp
 275 280 285

Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 290 295

<210> 45
 <211> 272
 <212> FRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Индолицин-KZ144

<400> 45

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg Lys Val Leu
 1 5 10 15

Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu
 20 25 30

Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn
 35 40 45

Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp
 50 55 60

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

Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn
 85 90 95

Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala
 100 105 110

Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser
 115 120 125

Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp
 130 135 140

Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly
 145 150 155 160

Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp
 165 170 175

Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met
 180 185 190

Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu
 195 200 205

Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr
 210 215 220

Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln
 225 230 235 240

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

Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 260 265 270

<210> 46
 <211> 288
 <212> FRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> SMAP-29-KZ144

<400> 46

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Lys Val Leu
 20 25 30

Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu
 35 40 45

Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn
 50 55 60

037202

Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp
65 70 75 80

Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys
85 90 95

Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn
100 105 110

Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala
115 120 125

Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser
130 135 140

Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp
145 150 155 160

Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly
165 170 175

Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp
180 185 190

Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met
195 200 205

Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu
210 215 220

Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr
225 230 235 240

Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln
245 250 255

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

Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
275 280 285

<210> 47
<211> 277
<212> FFT
<213> неизвестно

<220>
<223> Протегрин-K2144

<400> 47

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Phe Cys Val Cys Val
1 5 10 15

Gly Arg Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln
20 25 30

Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp
35 40 45

Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys
50 55 60

Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala
65 70 75 80

Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro
85 90 95

Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn
100 105 110

Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe
115 120 125

Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser
130 135 140

Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met
145 150 155 160

Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly
165 170 175

Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu
180 185 190

Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro

037202

<400> 49

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

<210> 50
 <211> 284
 <212> FRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Плеурошдин-KZ144

<400> 50

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

Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr
 130 135 140

Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu
 145 150 155 160

Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly
 165 170 175

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

Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg
 195 200 205

Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His
 210 215 220

Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn
 225 230 235 240

Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser
 245 250 255

Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr
 260 265 270

Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 275 280

<210> 51
 <211> 295
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Цекропин А (A.aegypti)-KZ144

<400> 51

Gly Gly Leu Lys Lys Leu Gly Lys Lys Leu Glu Gly Ala Gly Lys Arg
 1 5 10 15

Val Phe Asn Ala Ala Glu Lys Ala Leu Pro Val Val Ala Gly Ala Lys
 20 25 30

Ala Leu Arg Lys Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val
 35 40 45

Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys
 50 55 60

Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe
 65 70 75 80

Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr
 85 90 95

Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr
 100 105 110

Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val
 115 120 125

Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu
 130 135 140

Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys
 165 170 175

Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro
 180 185 190

Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala
 195 200 205

Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg
 210 215 220

Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240

Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr
 245 250 255

His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys

037202

260 265 270

Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly
275 280 285

Lys Val Ala Ala His Arg Lys
290 295

<210> 52
<211> 299
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Цекропин: A (D.melanogaster)-KZ144

<400> 52

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Pro Gln Gln Ala Ala
20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Gly Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg
35 40 45

Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr
50 55 60

Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln
65 70 75 80

Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val
85 90 95

Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile
100 105 110

Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala
115 120 125

Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser
130 135 140

Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu
145 150 155 160

Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr
165 170 175

Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val
180 185 190

Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala
195 200 205

Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro
210 215 220

Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe
225 230 235 240

Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu
245 250 255

Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile
260 265 270

Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn
275 280 285

Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
290 295

<210> 53
<211> 280
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> БуфоринII-KZ144

<400> 53

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His
1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu
20 25 30

Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly

037202

35 40 45

Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys
50 55 60

Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn
65 70 75 80

Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys
85 90 95

Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro
100 105 110

Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu
115 120 125

Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala
130 135 140

Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp
145 150 155 160

Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp
165 170 175

Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly
180 185 190

Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys
195 200 205

Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro
210 215 220

Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala
225 230 235 240

Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn
245 250 255

Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp
260 265 270

Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
275 280

<210> 54
<211> 298
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Саркотоксин IA-K2144

<400> 54

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala Ala
20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly
35 40 45

Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp
50 55 60

Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly
85 90 95

Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro
100 105 110

Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala
115 120 125

Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln
130 135 140

Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile
145 150 155 160

Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly
165 170 175

037202

Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu
 180 185 190
 Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu
 195 200 205
 Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val
 210 215 220
 Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe
 225 230 235 240
 Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu
 245 250 255
 Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe
 260 265 270
 Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu
 275 280 285
 Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 290 295
 <210> 55
 <211> 200
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Аскафин 5-STM0016
 <400> 55
 Gly Ile Lys Asp Trp Ile Lys Gly Ala Ala Lys Lys Leu Ile Lys Thr
 1 5 10 15
 Val Ala Ser His Ile Ala Asn Gln Asn Pro Ile Ile Asp Gly Ile Ile
 20 25 30
 Ala Leu Glu Gly Gly Tyr Val Phe Asn Pro Lys Asp Lys Gly Gly Ala
 35 40 45
 Thr His Trp Gly Ile Thr Glu Ala Thr Ala Arg Ala His Gly Tyr Ala
 50 55 60
 Gly Asp Met Arg Asp Leu Thr His Ala Glu Ala Tyr Ala Ile Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu Asp Tyr Trp Ile Lys Pro Gly Phe Asp Val Ile Ser Thr Leu Ser
 85 90 95
 Trp Pro Val Ser Phe Glu Leu Cys Asp Ala Ala Val Asn Ile Gly Ala
 100 105 110
 Tyr His Pro Ser Ala Trp Leu Gln Arg Trp Leu Asn Val Phe Asn His
 115 120 125
 Glu Gly Lys Arg Tyr Pro Asp Ile His Val Asp Gly Asn Ile Gly Pro
 130 135 140
 Arg Thr Leu Ala Ala Leu Glu His Tyr Leu Ala Trp Arg Gly Gln Glu
 145 150 155 160
 Gly Glu Ala Val Leu Val Lys Ala Leu Asn Cys Ser Gln Gly Thr Tyr
 165 170 175
 Tyr Leu Asn Val Ala Glu Lys Asn His Asn Asn Glu Gln Phe Ile Tyr
 180 185 190
 Gly Trp Ile Lys Asn Arg Val Thr
 195 200
 <210> 56
 <211> 198
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Нигроцин2-STM0016
 <400> 56
 Gly Leu Leu Ser Lys Val Leu Gly Val Gly Lys Lys Val Leu Cys Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Gly Leu Val Cys Asn Pro Ile Ile Asp Gly Ile Ile Ala Leu
 20 25 30
 Glu Gly Gly Tyr Val Phe Asn Pro Lys Asp Lys Gly Gly Ala Thr His
 35 40 45

037202

Trp Gly Ile Thr Glu Ala Thr Ala Arg Ala His Gly Tyr Ala Gly Asp
 50 55 60

Met Arg Asp Leu Thr His Ala Glu Ala Tyr Ala Ile Leu Glu Glu Asp
 65 70 75 80

Tyr Trp Ile Lys Pro Gly Phe Asp Val Ile Ser Thr Leu Ser Trp Pro
 85 90 95

Val Ser Phe Glu Leu Cys Asp Ala Ala Val Asn Ile Gly Ala Tyr His
 100 105 110

Pro Ser Ala Trp Leu Gln Arg Trp Leu Asn Val Phe Asn His Glu Gly
 115 120 125

Lys Arg Tyr Pro Asp Ile His Val Asp Gly Asn Ile Gly Pro Arg Thr
 130 135 140

Leu Ala Ala Leu Glu His Tyr Leu Ala Trp Arg Gly Gln Glu Gly Glu
 145 150 155 160

Ala Val Leu Val Lys Ala Leu Asn Cys Ser Gln Gly Thr Tyr Tyr Leu
 165 170 175

Asn Val Ala Glu Lys Asn His Asn Asn Glu Gln Phe Ile Tyr Gly Trp
 180 185 190

Ile Lys Asn Arg Val Thr
 195

<210> 57
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> SMAP-29-STM0016

<400> 57

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Asn Pro Ile
 20 25 30

Ile Asp Gly Ile Ile Ala Leu Glu Gly Gly Tyr Val Phe Asn Pro Lys
 35 40 45

Asp Lys Gly Gly Ala Thr His Trp Gly Ile Thr Glu Ala Thr Ala Arg
 50 55 60

Ala His Gly Tyr Ala Gly Asp Met Arg Asp Leu Thr His Ala Glu Ala
 65 70 75 80

Tyr Ala Ile Leu Glu Glu Asp Tyr Trp Ile Lys Pro Gly Phe Asp Val
 85 90 95

Ile Ser Thr Leu Ser Trp Pro Val Ser Phe Glu Leu Cys Asp Ala Ala
 100 105 110

Val Asn Ile Gly Ala Tyr His Pro Ser Ala Trp Leu Gln Arg Trp Leu
 115 120 125

Asn Val Phe Asn His Glu Gly Lys Arg Tyr Pro Asp Ile His Val Asp
 130 135 140

Gly Asn Ile Gly Pro Arg Thr Leu Ala Ala Leu Glu His Tyr Leu Ala
 145 150 155 160

Trp Arg Gly Gln Glu Gly Glu Ala Val Leu Val Lys Ala Leu Asn Cys
 165 170 175

Ser Gln Gly Thr Tyr Tyr Leu Asn Val Ala Glu Lys Asn His Asn Asn
 180 185 190

Glu Gln Phe Ile Tyr Gly Trp Ile Lys Asn Arg Val Thr
 195 200 205

<210> 58
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Саркотоксин IA-STM0016

<400> 58

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
 1 5 10 15

037202

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala Ala
 20 25 30
 Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Asn Pro Ile Ile Asp Gly Ile Ile Ala
 35 40 45
 Leu Glu Gly Gly Tyr Val Phe Asn Pro Lys Asp Lys Gly Gly Ala Thr
 50 55 60
 His Trp Gly Ile Thr Glu Ala Thr Ala Arg Ala His Gly Tyr Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Met Arg Asp Leu Thr His Ala Glu Ala Tyr Ala Ile Leu Glu Glu
 85 90 95
 Asp Tyr Trp Ile Lys Pro Gly Phe Asp Val Ile Ser Thr Leu Ser Trp
 100 105 110
 Pro Val Ser Phe Glu Leu Cys Asp Ala Ala Val Asn Ile Gly Ala Tyr
 115 120 125
 His Pro Ser Ala Trp Leu Gln Arg Trp Leu Asn Val Phe Asn His Glu
 130 135 140
 Gly Lys Arg Tyr Pro Asp Ile His Val Asp Gly Asn Ile Gly Pro Arg
 145 150 155 160
 Thr Leu Ala Ala Leu Glu His Tyr Leu Ala Trp Arg Gly Gln Glu Gly
 165 170 175
 Glu Ala Val Leu Val Lys Ala Leu Asn Cys Ser Gln Gly Thr Tyr Tyr
 180 185 190
 Leu Asn Val Ala Glu Lys Asn His Asn Asn Glu Gln Phe Ile Tyr Gly
 195 200 205
 Trp Ile Lys Asn Arg Val Thr
 210 215
 <210> 59
 <211> 233
 <212> FRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Мелитин-N4gp61
 <400> 59
 Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln Ala Ile Ser Lys Lys Lys
 20 25 30
 Val Gly Gly Val Gly Gly Val Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ala Val Phe
 35 40 45
 Ala Val Glu Gly Gly Tyr Val Asn Asp Pro Lys Asp Pro Gly Gly Glu
 50 55 60
 Thr Asn His Gly Val Thr Ile Gln Val Ala Gln Lys His Lys Gln Glu
 65 70 75 80
 Leu Glu Ser Met Tyr Asn Trp Asp Gly Ser Met Lys Asn Leu Thr Gln
 85 90 95
 Glu Met Ala Ser Ser Ile Tyr Tyr Asn Asp Tyr Ile Leu Lys Pro Gly
 100 105 110
 Phe Val Lys Phe Ala Asp Val Ser Pro Ala Val Thr Glu Lys Leu Val
 115 120 125
 Asp Ala Gly Val Asn Thr Gly Pro Ala Arg Pro Ser Arg Trp Leu Gln
 130 135 140
 Glu Ser Leu Asn Ala Phe Ser Arg Asn Gly Lys Asp Tyr Pro Lys Ile
 145 150 155 160
 Gln Val Asp Gly Lys Val Gly Ser Gly Thr Leu Ser Ala Tyr Lys Ser
 165 170 175
 Leu Gln Asn Lys Arg Gly Lys Val Glu Ala Cys Lys Leu Ile Leu Lys
 180 185 190
 Ser Leu Asp Gly Lys Gln Leu Asn Tyr Tyr Leu Ser Leu Asn Met Pro
 195 200 205
 Glu Tyr Thr Thr Gly Trp Ile Ala Asn Arg Ile Gly Asn Val Pro Leu

037202

210 215 220

Glu Arg Cys Asn Glu Asp Ile Val Asn
225 230

<210> 60
<211> 236
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> SMAP-29-N4gp61

<400> 60

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Ala Ile Ser
20 25 30

Lys Lys Lys Val Gly Gly Val Gly Gly Val Ile Ala Ala Ile Ile Ala
35 40 45

Ala Val Phe Ala Val Glu Gly Tyr Val Asn Asp Pro Lys Asp Pro
50 55 60

Gly Gly Glu Thr Asn His Gly Val Thr Ile Gln Val Ala Gln Lys His
65 70 75 80

Lys Gln Glu Leu Glu Ser Met Tyr Asn Trp Asp Gly Ser Met Lys Asn
85 90 95

Leu Thr Gln Glu Met Ala Ser Ser Ile Tyr Tyr Asn Asp Tyr Ile Leu
100 105 110

Lys Pro Gly Phe Val Lys Phe Ala Asp Val Ser Pro Ala Val Thr Glu
115 120 125

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

Trp Leu Gln Glu Ser Leu Asn Ala Phe Ser Arg Asn Gly Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ile Gln Val Asp Gly Lys Val Gly Ser Gly Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Tyr Lys Ser Leu Gln Asn Lys Arg Gly Lys Val Glu Ala Cys Lys Leu
180 185 190

Ile Leu Lys Ser Leu Asp Gly Lys Gln Leu Asn Tyr Tyr Leu Ser Leu
195 200 205

Asn Met Pro Glu Tyr Thr Thr Gly Trp Ile Ala Asn Arg Ile Gly Asn
210 215 220

Val Pro Leu Glu Arg Cys Asn Glu Asp Ile Val Asn
225 230 235

<210> 61
<211> 210
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> мелитин-N4gp61trunc

<400> 61

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln Val Glu Gly Gly Tyr Val
20 25 30

Asn Asp Pro Lys Asp Pro Gly Gly Glu Thr Asn His Gly Val Thr Ile
35 40 45

Gln Val Ala Gln Lys His Lys Gln Glu Leu Glu Ser Met Tyr Asn Trp
50 55 60

Asp Gly Ser Met Lys Asn Leu Thr Gln Glu Met Ala Ser Ser Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Asp Tyr Ile Leu Lys Pro Gly Phe Val Lys Phe Ala Asp Val
85 90 95

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

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

037202

50 55 60

Tyr Asn Trp Asp Gly Ser Met Lys Asn Leu Thr Gln Glu Met Ala Ser
65 70 75 80

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

Ala Asp Val Ser Pro Ala Val Thr Glu Lys Leu Val Asp Ala Gly Val
100 105 110

Asn Thr Gly Pro Ala Arg Pro Ser Arg Trp Leu Gln Glu Ser Leu Asn
115 120 125

Ala Phe Ser Arg Asn Gly Lys Asp Tyr Pro Lys Ile Gln Val Asp Gly
130 135 140

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

Arg Gly Lys Val Glu Ala Cys Lys Leu Ile Leu Lys Ser Leu Asp Gly
165 170 175

Lys Gln Leu Asn Tyr Tyr Leu Ser Leu Asn Met Pro Glu Tyr Thr Thr
180 185 190

Gly Trp Ile Ala Asn Arg Ile Gly Asn Val Pro Leu Glu Arg Cys Asn
195 200 205

Glu Asp Ile Val Asn
210

<210> 64
<211> 777
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> KZ144

<400> 64
aaagtattac gcaaaaggoga taggggtgat gaggtatgtc aactccagac actcttaaat 60
ttatgtggct atgatgttgg aaagccagat ggtatttttg gaaataacac ctttaatoag 120
gtagttaaat ttcaaaaaga taattgtcta gatagtgatg gtattgtagg taagaatact 180
tgggctgaat tttocagtaa atattotoca cctattoctt ataaaactat ccctatgcca 240
actgcaata aatcacgtgc agctgcaact ccagttatga atgcagtaga aaatgctact 300
ggcgttogta gccagttgct actaacattt gcttctattg aatcagcatt cgattacgaa 360
ataaaagcta agacttcac agctactbgtt tggttccaat tccttactgg aacatggaaa 420
acaatgattg aaaattatgg catgaagtat gccgtactta ctgatccaac tggggcatta 480
cgtaaagatc caagtataag tgctttaatg ggtgccgaac taattaaga gaatatgat 540
attctctgct ctgtccctaa acgtgaacca actgatactg atctttattt agctcacttc 600
tttgggctg gtgcagcccg tegtctctg accactggcc agaatgaatt agctgctacc 660
cattcccaa aagaagctca gccaaacca tctatttttt ataacaaga tgggtcacct 720
aaaaccattc aagaagtta taacttaatg gatgtaaag ttgcagcaca tagaaaa 777

<210> 65
<211> 528
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> STM0016

<400> 65
aaccogatta tcatggcat tatcgcctg gaaggagggt acgtotttaa tccgaaagat 60
aagggtggag caacacattg ggtattaca gaagcagcg cagcagcaca tggttatgca 120
ggagacatgc gtgatctaac tcatgcogaa gctacogaa tacttgagga ggattactgg 180
atcaaacggg gttttgatgt tatctcaacg ctgtcgtggc ctgtgagctt tgaatttgtt 240
gatgcagcgg ttaacatagg tgcataccac cctagtgcct ggttacagag atggcttaac 300
gtgttcaatc acgaaggcaa acgctatoca gacattoatg tagacggcaa cattggtccc 360
aggactttag cagccttaga acattacttg gcttgagag ggcaagaagg tgaagctgta 420
ctggtgaaag ctctgaattg cagccaaggg acctactatc taaaogtgc tgagaagaac 480
cacaacaacg aacagttcat ctacggttg atcaagaatc gbtgacc 528

<210> 66
<211> 528
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> Псеудин 1

<400> 66

aaccggatta tcgatggcat tategcgctg gaaggaggtt acgtctttaa tccgaaagat 60
aagggtggag caacacatty gggattata gaagcgacgg cagcagcaca tggttatgca 120
ggagacatgc tgatctaac tcatgcogaa goctaogcaa tacttgagga ggattactgg 180
atcaaacggg gttttgatgt tatctcaaog ctgtcgtggc ctgtgagctt tgaattgtgt 240
gatgcagcgg ttaacatagg tgcataccac cctagtgcct ggttacagag atggcttaac 300
gtgttcaatc aogaaggcaa acgctatcca gacattcatg tagacggcaa cattggctcc 360
aggactttag cagccttaga acattacttg gcttgagag ggcaagaagg tgaagctgta 420
ctggtgaaag ctctgaattg cagccaaggg acctactatc taaaogtgc tgagaagaac 480
cacaacaacg aacagttcat ctacggttgg atcaagaatc gtgtgacc 528

<210> 67
<211> 54
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> Паналексин

<400> 67
ttctctggcg gtctgattgt tccagctatg atctgtgogg tgaccaaaa atgc 54

<210> 68
<211> 102
<212> DNA
<213> unknown

<220>
<223> Sushi 1

<400> 68
ggcttcaaac tgaagggtat ggctcgtatc tctctctgc caaacggtca gtggtctaac 60
tttccaccga aatgcctccg tgaatgcggc atggtttagct ct 102

<210> 69
<211> 81
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> WLBU2-Вариант

<400> 69
aaacgctggg ttaaacogct gaaacgtgc aaacgttggg tcaaacgtgt tgtccgtgta 60
gtgaaacgtt ggggaaacg c 81

<210> 70
<211> 78
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> Мелитин

<400> 70
ggtatoggtg ctgtgctgaa agttctgacc actggctgc cggcaactgat ttcttggatc 60
aaaogcaaac gtcagcag 78

<210> 71
<211> 87
<212> DNA
<213> неизвестно
<220>
<223> SMAR-29

<400> 71
cgtggtctgc gtcgctggg tcgcaaaatt ggcgaogggc tcaaaaaata cggccogacc 60
gtgctgcgca ttatccgcat cgtcgtt 87

<210> 72
<211> 75
<212> DNA
<213> неизвестно

<220>
<223> Плеуроцидин

<400> 72
ggctgggggt cttctttaa aaaagoggct cagcttggca aacatgtagg taaagcagct 60
ctgaccact atctg 75

<210> 73
<211> 108
<212> DNA
<213> неизвестно
<220>
<223> Цекропин А (А. аegypti)

<400> 73
ggcggctgga aaaaactggg caaaaaactg gaaggtgccc gcaaacgtgt gttcaacgct 60
gcagaaaaag cactgocggt tgtagctggt gctaaagctc tccgtaaa 108

<210> 74
<211> 120
<212> DNA

<213> неизвестно
 <220>
 <223> Цекропин А (D. melanogaster)

<400> 74
 ggctggctga aaaaaattgg caaaaaaatc gaacgggtgg gccagcacac gogtgatgca 60
 accatccagg gtctgggtat cccacagcag gcagctaacg tagcogogac tgctcgtggt 120

<210> 75
 <211> 63
 <212> DNA
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Буфорин II

<400> 75
 acccgtagct ctcgtgctgg cctgcagttt ccggttggtc gogtgcaccg totgctccgc 60
 aaa 63

<210> 76
 <211> 117
 <212> DNA
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Сахротоксин IA

<400> 76
 ggatggctca aaaagattgg caagaaaatc gagcagctcg gtcagcatac gogtgatgca 60
 actatccagg gtttaggtat cgcacagcaa gcagctaag tagcagctac tgctcgg 117

<210> 77
 <211> 294
 <212> FRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Псеудин 1-KZ144

<400> 77
 Met Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala
 1 5 10 15
 Ile Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln Gly Ser Lys Val Leu Arg Lys
 20 25 30
 Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu
 35 40 45
 Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr
 50 55 60
 Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp
 65 70 75 80
 Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser
 85 90 95
 Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser
 100 105 110
 Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly
 115 120 125
 Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe
 130 135 140
 Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln
 145 150 155 160
 Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys
 165 170 175
 Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg
 180 185 190
 Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile
 195 200 205
 Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu
 210 215 220
 Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly
 225 230 235 240
 Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn
 245 250 255
 Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu
 260 265 270

Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu
275 280 285

His His His His His His
290

<210> 78
<211> 288
<212> PPT
<213> неизвестно

<220>
<223> Фаналексин-KZ144

<400> 78

Met Phe Leu Gly Gly Leu Ile Val Pro Ala Met Ile Cys Ala Val Thr
1 5 10 15

Lys Lys Cys Gly Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu
20 25 30

Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly
35 40 45

Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys
50 55 60

Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn
65 70 75 80

Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys
85 90 95

Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Thr Pro
100 105 110

Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu
115 120 125

Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala
130 135 140

Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp
145 150 155 160

Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp
165 170 175

Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly
180 185 190

Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys
195 200 205

Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro
210 215 220

Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala
225 230 235 240

Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn
245 250 255

Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp
260 265 270

Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu His His His His His
275 280 285

<210> 79
<211> 306
<212> PPT
<213> неизвестно

<220>
<223> Sushil-KZ144

<400> 79

Ala Met Gly Gly Phe Lys Leu Lys Gly Met Ala Arg Ile Ser Cys Leu
1 5 10 15

Pro Asn Gly Gln Trp Ser Asn Phe Pro Pro Lys Cys Ile Arg Glu Cys
20 25 30

Ala Met Val Ser Ser Gly Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly
35 40 45

Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp
50 55 60

037202

Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly
85 90 95

Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro
100 105 110

Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala
115 120 125

Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln
130 135 140

Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile
145 150 155 160

Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly
165 170 175

Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu
180 185 190

Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu
195 200 205

Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val
210 215 220

Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe
225 230 235 240

Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu
245 250 255

Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe
260 265 270

Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu
275 280 285

Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu His His His His
290 295 300

His His
305

<210> 80
<211> 297
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> WLB02-Вариант-K2144

<400> 80

Met Lys Arg Trp Val Lys Arg Val Lys Arg Val Lys Arg Trp Val Lys
1 5 10 15

Arg Val Val Arg Val Val Lys Arg Trp Val Lys Arg Gly Ser Lys Val
20 25 30

Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu
35 40 45

Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly
50 55 60

Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser
85 90 95

Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala
100 105 110

Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn
115 120 125

Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu
130 135 140

Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly
145 150 155 160

Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr

037202

165 170 175
 Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys
 180 185 190
 Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn
 195 200 205
 Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp
 210 215 220
 Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu
 225 230 240
 Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala
 245 250 255
 Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr
 260 265 270
 Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg
 275 280 285
 Lys Leu Glu His His His His His His
 290 295
 <210> 81
 <211> 296
 <212> PPT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Мелилин-KZ144
 <400> 81
 Met Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala
 1 5 10 15
 Leu Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln Gly Ser Lys Val Leu
 20 25 30
 Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu
 35 40 45
 Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn
 50 55 60
 Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp
 65 70 75 80
 Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys
 85 90 95
 Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn
 100 105 110
 Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala
 115 120 125
 Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser
 130 135 140
 Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp
 145 150 155 160
 Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly
 165 170 175
 Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp
 180 185 190
 Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met
 195 200 205
 Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu
 210 215 220
 Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr
 225 230 240
 Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln
 245 250 255
 Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile
 260 265 270
 Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys
 275 280 285

037202

Leu Glu His His His His His His
 290 295

<210> 82
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> SMAP-29-KZ144

<400> 82

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
 35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
 290 295

<210> 83
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Цекропин А (A.aegypti)-KZ144

<400> 83

Met Gly Gly Leu Lys Lys Leu Gly Lys Lys Leu Glu Gly Ala Gly Lys
 1 5 10 15

Arg Val Phe Asn Ala Ala Glu Lys Ala Leu Pro Val Val Ala Gly Ala
 20 25 30

Lys Ala Leu Arg Lys Gly Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly
 35 40 45

Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp
 50 55 60

037202

Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly
 85 90 95
 Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro
 100 105 110
 Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala
 115 120 125
 Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln
 130 135 140
 Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile
 145 150 155 160
 Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly
 165 170 175
 Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu
 180 185 190
 Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu
 195 200 205
 Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val
 210 215 220
 Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe
 225 230 235 240
 Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu
 245 250 255
 Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe
 260 265 270
 Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu
 275 280 285
 Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu His His His His
 290 295 300
 His His
 305
 <210> 84
 <211> 295
 <212> PPT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Плеуроцидин-KZ144
 <400> 84
 Met Gly Trp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Ala Ala His Val Gly Lys His
 1 5 10 15
 Val Gly Lys Ala Ala Leu Thr His Tyr Leu Gly Ser Lys Val Leu Arg
 20 25 30
 Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn
 35 40 45
 Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn
 50 55 60
 Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser
 65 70 75 80
 Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr
 85 90 95
 Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys
 100 105 110
 Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr
 115 120 125
 Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala
 130 135 140
 Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe
 145 150 155 160
 Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met

037202

Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu
290 295 300

His His His His His His
305 310

<210> 86
<211> 291
<212> FRT
<213> неизвестно

<220>
<223> БуфориинII-KZ144

<400> 86

Met Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val
1 5 10 15

His Arg Leu Leu Arg Lys Gly Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg
20 25 30

Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr
35 40 45

Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln
50 55 60

Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val
65 70 75 80

Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile
85 90 95

Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala
100 105 110

Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser
115 120 125

Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu
130 135 140

Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr
145 150 155 160

Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val
165 170 175

Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala
180 185 190

Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro
195 200 205

Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe
210 215 220

Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu
225 230 235 240

Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile
245 250 255

Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn
260 265 270

Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu His His His
275 280 285

His His His
290

<210> 87
<211> 309
<212> FRT
<213> неизвестно

<220>
<223> Саркотоксин IA-KZ144

<400> 87

Met Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln
1 5 10 15

His Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala
20 25 30

Ala Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Gly Ser Lys Val Leu Arg Lys Gly
35 40 45

037202

Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys
 50 55 60
 Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe
 65 70 75 80
 Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly
 85 90 95
 Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro
 100 105 110
 Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg
 115 120 125
 Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly Val
 130 135 140
 Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp
 145 150 155 160
 Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe
 165 170 175
 Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr
 180 185 190
 Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile
 195 200 205
 Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu
 210 215 220
 Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala
 225 230 235 240
 His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln
 245 250 255
 Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro
 260 265 270
 Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val
 275 280 285
 Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys Leu Glu His
 290 295 300
 His His His His His
 305
 <210> 88
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> Саркотоксин IA-STM0016
 <400> 88
 Met Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln
 1 5 10 15
 His Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala
 20 25 30
 Ala Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Gly Ser Asn Pro Ile Ile Asp Gly
 35 40 45
 Ile Ile Ala Leu Glu Gly Gly Tyr Val Phe Asn Pro Lys Asp Lys Gly
 50 55 60
 Gly Ala Thr His Trp Gly Ile Thr Glu Ala Thr Ala Arg Ala His Gly
 65 70 75 80
 Tyr Ala Gly Asp Met Arg Asp Leu Thr His Ala Glu Ala Tyr Ala Ile
 85 90 95
 Leu Glu Glu Asp Tyr Trp Ile Lys Pro Gly Phe Asp Val Ile Ser Thr
 100 105 110
 Leu Ser Trp Pro Val Ser Phe Glu Leu Cys Asp Ala Ala Val Asn Ile
 115 120 125
 Gly Ala Tyr His Pro Ser Ala Trp Leu Gln Arg Trp Leu Asn Val Phe
 130 135 140
 Asn His Glu Gly Lys Arg Tyr Pro Asp Ile His Val Asp Gly Asn Ile

037202

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

 <210> 94
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> неизвестно

 <220>
 <223> beta 4 helix:gp188

 <400> 94
 Pro Asn Arg Ala Lys Arg Val Ile Thr Thr Phe Arg Thr Asn Phe Arg
 1 5 10 15
 Thr Lys Asn Gly Tyr Arg Asp Leu Gln Ala Leu Val Lys Glu Leu Gly
 20 25 30
 Leu Tyr Thr Gly Gln Ile Asp Gly Val Trp Gly Lys Gly Thr Ser Ser
 35 40 45
 Ser Thr Glu Thr Leu Leu Arg Gly Tyr Ala Glu Val Val Gly Lys Asn
 50 55 60
 Thr Gly Gly Ile Gly Leu Pro Thr Thr Ser Asp Ala Ser Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Val Ile Thr Ala Leu Gln Arg Asn Leu Ala Phe Leu Gly Leu Tyr Ser
 85 90 95
 Leu Thr Val Asp Gly Ile Trp Gly Asn Gly Thr Leu Ser Gly Leu Asp
 100 105 110
 Lys Ala Phe Glu Val Tyr Lys Glu Arg Tyr Arg Thr Pro Thr Tyr Asp
 115 120 125
 Ile Ala Trp Ser Gly Lys Val Ser Pro Ala Phe Thr Ala Lys Val Lys
 130 135 140
 Asp Trp Cys Gly Val His Val Pro Asn His Arg Ala Pro His Trp Leu
 145 150 155 160
 Met Ala Cys Met Ala Phe Glu Thr Gly Gln Thr Phe Ser Pro Ser Ile
 165 170 175
 Lys Asn Ala Ala Gly Ser Glu Ala Tyr Gly Leu Ile Gln Phe Met Ser
 180 185 190
 Pro Ala Ala Asn Asp Leu Asn Val Pro Leu Ser Val Ile Arg Ser Met
 195 200 205

037202

Asp Gln Leu Thr Gln Leu Asp Leu Val Phe Lys Tyr Phe Glu Met Trp
 210 215 220
 Met Lys Arg Gly Lys Arg Tyr Thr Gln Leu Glu Asp Phe Tyr Leu Thr
 225 230 235 240
 Ile Phe His Pro Ala Ser Val Gly Lys Lys Ala Asp Glu Val Leu Phe
 245 250 255
 Leu Gln Gly Ser Lys Ala Tyr Leu Gln Asn Lys Gly Phe Asp Val Asp
 260 265 270
 Lys Asp Gly Lys Ile Thr Leu Gly Glu Ile Ser Ser Thr Leu Tyr Thr
 275 280 285
 Thr Tyr Tyr Lys Gly Leu Leu Pro Glu Asn Arg His Val Ile Ser Tyr
 290 295 300
 <210> 95
 <211> 320
 <212> PRT
 <213> неизвестно
 <220>
 <223> SMAP-29:gp188
 <400> 95
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Asn Phe Arg
 20 25 30
 Thr Lys Asn Gly Tyr Arg Asp Leu Gln Ala Leu Val Lys Glu Leu Gly
 35 40 45
 Leu Tyr Thr Gly Gln Ile Asp Gly Val Trp Gly Lys Gly Thr Ser Ser
 50 55 60
 Ser Thr Glu Thr Leu Leu Arg Gly Tyr Ala Glu Val Val Gly Lys Asn
 65 70 75 80
 Thr Gly Gly Ile Gly Leu Pro Thr Thr Ser Asp Ala Ser Gly Tyr Asn
 85 90 95
 Val Ile Thr Ala Leu Gln Arg Asn Leu Ala Phe Leu Gly Leu Tyr Ser
 100 105 110
 Leu Thr Val Asp Gly Ile Trp Gly Asn Gly Thr Leu Ser Gly Leu Asp
 115 120 125
 Lys Ala Phe Glu Val Tyr Lys Glu Arg Tyr Arg Thr Pro Thr Tyr Asp
 130 135 140
 Ile Ala Trp Ser Gly Lys Val Ser Pro Ala Phe Thr Ala Lys Val Lys
 145 150 155 160
 Asp Trp Cys Gly Val His Val Pro Asn His Arg Ala Pro His Trp Leu
 165 170 175
 Met Ala Cys Met Ala Phe Glu Thr Gly Gln Thr Phe Ser Pro Ser Ile
 180 185 190
 Lys Asn Ala Ala Gly Ser Glu Ala Tyr Gly Leu Ile Gln Phe Met Ser
 195 200 205
 Pro Ala Ala Asn Asp Leu Asn Val Pro Leu Ser Val Ile Arg Ser Met
 210 215 220
 Asp Gln Leu Thr Gln Leu Asp Leu Val Phe Lys Tyr Phe Glu Met Trp
 225 230 235 240
 Met Lys Arg Gly Lys Arg Tyr Thr Gln Leu Glu Asp Phe Tyr Leu Thr
 245 250 255
 Ile Phe His Pro Ala Ser Val Gly Lys Lys Ala Asp Glu Val Leu Phe
 260 265 270
 Leu Gln Gly Ser Lys Ala Tyr Leu Gln Asn Lys Gly Phe Asp Val Asp
 275 280 285
 Lys Asp Gly Lys Ile Thr Leu Gly Glu Ile Ser Ser Thr Leu Tyr Thr
 290 295 300
 Thr Tyr Tyr Lys Gly Leu Leu Pro Glu Asn Arg His Val Ile Ser Tyr
 305 310 315 320
 <210> 96

037202

<211> 330
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Саркотоксин IA:gp188

<400> 96

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
 1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala Ala
 20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Asn Phe Arg Thr Lys Asn Gly Tyr Arg
 35 40 45

Asp Leu Gln Ala Leu Val Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Thr Gly Gln Ile
 50 55 60

Asp Gly Val Trp Gly Lys Gly Thr Ser Ser Ser Thr Glu Thr Leu Leu
 65 70 75 80

Arg Gly Tyr Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Thr Gly Gly Ile Gly Leu
 85 90 95

Pro Thr Thr Ser Asp Ala Ser Gly Tyr Asn Val Ile Thr Ala Leu Gln
 100 105 110

Arg Asn Leu Ala Phe Leu Gly Leu Tyr Ser Leu Thr Val Asp Gly Ile
 115 120 125

Trp Gly Asn Gly Thr Leu Ser Gly Leu Asp Lys Ala Phe Glu Val Tyr
 130 135 140

Lys Glu Arg Tyr Arg Thr Pro Thr Tyr Asp Ile Ala Trp Ser Gly Lys
 145 150 155 160

Val Ser Pro Ala Phe Thr Ala Lys Val Lys Asp Trp Cys Gly Val His
 165 170 175

Val Pro Asn His Arg Ala Pro His Trp Leu Met Ala Cys Met Ala Phe
 180 185 190

Glu Thr Gly Gln Thr Phe Ser Pro Ser Ile Lys Asn Ala Ala Gly Ser
 195 200 205

Glu Ala Tyr Gly Leu Ile Gln Phe Met Ser Pro Ala Ala Asn Asp Leu
 210 215 220

Asn Val Pro Leu Ser Val Ile Arg Ser Met Asp Gln Leu Thr Gln Leu
 225 230 235 240

Asp Leu Val Phe Lys Tyr Phe Glu Met Trp Met Lys Arg Gly Lys Arg
 245 250 255

Tyr Thr Gln Leu Glu Asp Phe Tyr Leu Thr Ile Phe His Pro Ala Ser
 260 265 270

Val Gly Lys Lys Ala Asp Glu Val Leu Phe Leu Gln Gly Ser Lys Ala
 275 280 285

Tyr Leu Gln Asn Lys Gly Phe Asp Val Asp Lys Asp Gly Lys Ile Thr
 290 295 300

Leu Gly Glu Ile Ser Ser Thr Leu Tyr Thr Thr Tyr Tyr Lys Gly Leu
 305 310 315 320

Leu Pro Glu Asn Arg His Val Ile Ser Tyr
 325 330

<210> 97
 <211> 209
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> SMAP-29:Salmonella эндолизин

<400> 97

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Lys Pro Lys
 20 25 30

Asp Glu Ile Phe Asp Glu Ile Leu Gly Lys Glu Gly Gly Tyr Val Asn
 35 40 45

His Pro Asp Asp Lys Gly Gly Pro Thr Lys Trp Gly Ile Thr Glu Lys

037202

50 55 60

Val Ala Arg Ala His Gly Tyr Arg Gly Asp Met Arg Asn Leu Thr Arg
65 70 75 80

Gly Gln Ala Leu Glu Ile Leu Glu Thr Asp Tyr Trp Tyr Gly Pro Arg
85 90 95

Phe Asp Arg Val Ala Lys Ala Ser Pro Asp Val Ala Ala Glu Leu Cys
100 105 110

Asp Thr Gly Val Asn Met Gly Pro Ser Val Ala Ala Lys Met Leu Gln
115 120 125

Arg Trp Leu Asn Val Phe Asn Gln Gly Gly Arg Leu Tyr Pro Asp Met
130 135 140

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

Tyr Leu Glu Lys Arg Gly Lys Asp Gly Glu Arg Val Leu Leu Val Ala
165 170 175

Leu Asn Cys Thr Gln Gly Glu Arg Tyr Leu Glu Leu Ala Glu Lys Arg
180 185 190

Glu Ala Asp Glu Ser Phe Val Tyr Gly Trp Met Lys Glu Arg Val Leu
195 200 205

Ile

<210> 98
<211> 303
<212> PPT
<213> неизвестно

<220>
<223> Псеудин 1:Acinetobacter baumannii эндолизин

<400> 98

Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala Ile
1 5 10 15

Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln Glu Tyr Asp Met Ile Leu Lys Phe
20 25 30

Gly Ser Lys Gly Asp Ala Val Ala Thr Leu Gln Lys Gln Leu Ala Lys
35 40 45

Met Gly Tyr Lys Gly Val Lys Asp Lys Pro Leu Ser Val Asp Gly His
50 55 60

Phe Gly Glu Ser Thr Glu Phe Ala Val Ile Gln Leu Gln Arg Lys Phe
65 70 75 80

Gly Leu Val Ala Asp Gly Lys Val Gly Asp Lys Thr Arg Gln Ala Leu
85 90 95

Ala Gly Asp Ser Val Ser Lys Phe Leu Lys Asp Glu Asp Tyr Lys Lys
100 105 110

Ala Ala Ile Arg Leu Lys Val Pro Glu Leu Val Ile Arg Val Phe Gly
115 120 125

Ala Val Glu Gly Leu Gly Val Gly Phe Leu Pro Asn Gly Lys Ala Lys
130 135 140

Ile Leu Phe Glu Arg His Arg Met Tyr Phe Tyr Leu Cys Gln Ala Leu
145 150 155 160

Gly Lys Thr Phe Ala Asn Ser Gln Val Lys Ile Thr Pro Asn Ile Val
165 170 175

Asn Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Lys Gly Asp Ala Ala Glu Tyr Thr Arg
180 185 190

Leu Ser Met Ala Ile Asn Ile His Lys Glu Ser Ala Leu Met Ser Thr
195 200 205

Ser Trp Gly Gln Phe Gln Ile Met Gly Glu Asn Trp Lys Asp Leu Gly
210 215 220

Tyr Ser Ser Val Gln Glu Phe Val Asp Gln Gln Gln Leu Asn Glu Gly
225 230 235 240

Asn Gln Leu Glu Ala Phe Ile Arg Phe Ile Glu Trp Lys Pro Gly Leu
245 250 255

037202

Leu Glu Ala Leu Arg Lys Gln Asp Trp Asp Thr Val Phe Thr Leu Tyr
 260 265 270

Asn Gly Lys Asn Tyr Lys Lys Leu Gly Tyr Gln Ala Lys Phe Gln Lys
 275 280 285

Glu Trp Asp His Leu Glu Pro Ile Tyr Arg Glu Lys Thr Ala Ala
 290 295 300

<210> 99
 <211> 308
 <212> PPT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> SMAP-29: Acinetobacter baumannii эндолизин

<400> 99

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15

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

Met Ile Leu Lys Phe Gly Ser Lys Gly Asp Ala Val Ala Thr Leu Gln
 35 40 45

Lys Gln Leu Ala Lys Met Gly Tyr Lys Gly Val Lys Asp Lys Pro Leu
 50 55 60

Ser Val Asp Gly His Phe Gly Glu Ser Thr Glu Phe Ala Val Ile Gln
 65 70 75 80

Leu Gln Arg Lys Phe Gly Leu Val Ala Asp Gly Lys Val Gly Asp Lys
 85 90 95

Thr Arg Gln Ala Leu Ala Gly Asp Ser Val Ser Lys Phe Leu Lys Asp
 100 105 110

Glu Asp Tyr Lys Lys Ala Ala Ile Arg Leu Lys Val Pro Glu Leu Val
 115 120 125

Ile Arg Val Phe Gly Ala Val Glu Gly Leu Gly Val Gly Phe Leu Pro
 130 135 140

Asn Gly Lys Ala Lys Ile Leu Phe Glu Arg His Arg Met Tyr Phe Tyr
 145 150 155 160

Leu Cys Gln Ala Leu Gly Lys Thr Phe Ala Asn Ser Gln Val Lys Ile
 165 170 175

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

Ala Glu Tyr Thr Arg Leu Ser Met Ala Ile Asn Ile His Lys Glu Ser
 195 200 205

Ala Leu Met Ser Thr Ser Trp Gly Gln Phe Gln Ile Met Gly Glu Asn
 210 215 220

Trp Lys Asp Leu Gly Tyr Ser Ser Val Gln Glu Phe Val Asp Gln Gln
 225 230 235 240

Gln Leu Asn Glu Gly Asn Gln Leu Glu Ala Phe Ile Arg Phe Ile Glu
 245 250 255

Trp Lys Pro Gly Leu Leu Glu Ala Leu Arg Lys Gln Asp Trp Asp Thr
 260 265 270

Val Phe Thr Leu Tyr Asn Gly Lys Asn Tyr Lys Lys Leu Gly Tyr Gln
 275 280 285

Ala Lys Phe Gln Lys Glu Trp Asp His Leu Glu Pro Ile Tyr Arg Glu
 290 295 300

Lys Thr Ala Ala
 305

<210> 100
 <211> 313
 <212> PPT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Sushi 1: Acinetobacter baumannii эндолизин

<400> 100

Gly Phe Lys Leu Lys Gly Met Ala Arg Ile Ser Cys Leu Pro Asn Gly
 1 5 10 15

```

Gln Trp Ser Asn Phe Pro Pro Lys Cys Ile Arg Glu Cys Ala Met Val
 20                               25                               30

Ser Ser Glu Tyr Asp Met Ile Leu Lys Phe Gly Ser Lys Gly Asp Ala
 35                               40                               45

Val Ala Thr Leu Gln Lys Gln Leu Ala Lys Met Gly Tyr Lys Gly Val
 50                               55                               60

Lys Asp Lys Pro Leu Ser Val Asp Gly His Phe Gly Glu Ser Thr Glu
 65                               70                               75                               80

Phe Ala Val Ile Gln Leu Gln Arg Lys Phe Gly Leu Val Ala Asp Gly
 85                               90                               95

Lys Val Gly Asp Lys Thr Arg Gln Ala Leu Ala Gly Asp Ser Val Ser
100                               105                               110

Lys Phe Leu Lys Asp Glu Asp Tyr Lys Lys Ala Ala Ile Arg Leu Lys
115                               120                               125

Val Pro Glu Leu Val Ile Arg Val Phe Gly Ala Val Glu Gly Leu Gly
130                               135                               140

Val Gly Phe Leu Pro Asn Gly Lys Ala Lys Ile Leu Phe Glu Arg His
145                               150                               155                               160

Arg Met Tyr Phe Tyr Leu Cys Gln Ala Leu Gly Lys Thr Phe Ala Asn
165                               170                               175

Ser Gln Val Lys Ile Thr Pro Asn Ile Val Asn Thr Leu Thr Gly Gly
180                               185                               190

Tyr Lys Gly Asp Ala Ala Glu Tyr Thr Arg Leu Ser Met Ala Ile Asn
195                               200                               205

Ile His Lys Glu Ser Ala Leu Met Ser Thr Ser Trp Gly Gln Phe Gln
210                               215                               220

Ile Met Gly Glu Asn Trp Lys Asp Leu Gly Tyr Ser Ser Val Gln Glu
225                               230                               235                               240

Phe Val Asp Gln Gln Gln Leu Asn Glu Gly Asn Gln Leu Glu Ala Phe
245                               250                               255

Ile Arg Phe Ile Glu Trp Lys Pro Gly Leu Leu Glu Ala Leu Arg Lys
260                               265                               270

Gln Asp Trp Asp Thr Val Phe Thr Leu Tyr Asn Gly Lys Asn Tyr Lys
275                               280                               285

Lys Leu Gly Tyr Gln Ala Lys Phe Gln Lys Glu Trp Asp His Leu Glu
290                               295                               300

Pro Ile Tyr Arg Glu Lys Thr Ala Ala
305                               310

```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Слитый белок, состоящий из эндолизина с функцией разрушения клеточной стенки грамотрицательных бактерий и амфипатичной пептидной цепи, слитой с эндолизином со стороны N-конца и/или C-конца, причем амфипатичная пептидная цепь содержит от 5 до 100 аминокислотных остатков, при этом один или более аминокислотных остатков амфипатичной пептидной цепи представляют собой положительно заряженные остатки лизина и/или аргинина, и как минимум 60% аминокислотных остатков амфипатичной пептидной цепи представляют собой гидрофобные остатки валина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, цистеина, аланина, тирозина, треонина, серина, пролина и/или глицина.

2. Слитый белок по п.1, характеризующийся тем, что амфипатичная пептидная цепь содержит от 5 до 50 аминокислотных остатков.

3. Слитый белок по п.1 или 2, характеризующийся тем, что амфипатичная пептидная цепь представляет собой природный пептид.

4. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что как минимум 30% аминокислотных остатков амфипатичной пептидной цепи являются положительно заряженными остатками лизина и/или аргинина.

5. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что амфипатичная пептидная цепь имеет последовательность SEQ ID NO: 11, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 26, 27,

28, 29, 30 или 31.

6. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что эндолизин обладает функцией разрушения клеточной стенки *Campylobacter*.

7. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что эндолизин имеет происхождение из эндолизинов *Pseudomonas aeruginosa* фагов фKZ и EL.

8. Слитый белок по любому из пп.1-6, характеризующийся тем, что эндолизин имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 22, 24, 2, 3, 4, 5, 18, 20, 21 или 23.

9. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что содержит дополнительный аминокислотный остаток на N-конце.

10. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что включает метку (tag) на C- и/или N-концах.

11. Слитый белок по п.10, характеризующийся тем, что метка (tag) связана со слитым белком по меньшей мере через один дополнительный аминокислотный остаток.

12. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что амфипатичная пептидная цепь связана с эндолизином по меньшей мере через один дополнительный аминокислотный остаток.

13. Слитый белок по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, 82, 95, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 77, 78, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 96, 97, 98 или 99.

14. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая слитый белок по любому из пп.1-13.

15. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.14.

16. Клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п.14 или вектор по п.15.

17. Клетка-хозяин по п.16, представляющая собой бактериальную или дрожжевую клетку.

18. Применение слитого белка по любому из пп.1-13 в качестве компонента косметического препарата.

19. Применение слитого белка по любому из пп.1-13 в качестве медикаментозного препарата для лечения или профилактики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями.

20. Применение слитого белка по любому из пп.1-13 в качестве дезинфектанта.

21. Применение слитого белка по любому из пп.1-13 для обработки или профилактики заражения грамотрицательными бактериями пищевых продуктов, оборудования на предприятиях пищевой промышленности, поверхностей, контактирующих с пищевыми продуктами, медицинского оборудования, поверхностей в стационарах и хирургических блоках.

22. Применение слитого белка по любому из пп.1-13 в качестве средства диагностики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, в медицине, пищевой промышленности и природоохранной деятельности.

23. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, содержащая слитый белок по любому из пп.1-13.

