

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037407**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.25

(21) Номер заявки
201790294

(22) Дата подачи заявки
2015.07.30

(51) Int. Cl. *A61K 47/42* (2006.01)
C07K 14/255 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ФЛАГЕЛЛИНА И СПОСОБ ВАКЦИНАЦИИ С ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ**

(31) **62/031,116; 62/110,744; 62/117,366**

(32) **2014.07.30; 2015.02.02; 2015.02.17**

(33) **US**

(43) **2017.08.31**

(86) **PCT/US2015/042887**

(87) **WO 2016/019134 2016.02.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИНОУМ ПРОТЕКШН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Гудков Андрей В., Метт Вадим,
Кривокрысенко Вадим (US)**

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010040096
ROBERT L. COFFMAN et al. Vaccine
Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work,
Immunity, 2010 October 29, Vol. 33, no. 4, p. 492-503,
DOI: 10.1016/j.immuni2010.10.002, p. 1-21
US-A1-20130004515

(57) Изобретение относится, в частности, к композициям, содержащим усовершенствованные конструкторы производных флагеллина, и способам применения для вакцинации, включая адъюванты, содержащие средства на основе флагеллина.

037407

B1

037407

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на данное изобретение заявляется приоритет по предварительным заявкам на патенты США № 62/031116, поданной 30 июля 2014 г.; № 62/110744, поданной 2 февраля 2015 г.; и № 62/117366, поданной 17 февраля 2015 г., которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится, в частности, к новым композициям и способам вакцинации, включая адъюванты, содержащие средства на основе флагеллина.

Описание файла, представленного в электронном виде

Содержание файла, представленного в данном документе в электронном виде, включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме: Машиночитаемая копия Перечня последовательностей (название файла: CLE019PC SequenceListing.txt; дата записи: 24 июля 2015 г.; полный размер: 261 KB).

Уровень техники

Вакцины являются одним из наиболее эффективных профилактических средств здравоохранения против инфекционных заболеваний, рака и аллергии. Цели вакцинации - индуцировать сильный иммунный ответ на введенный антиген и обеспечить долгосрочную защиту против патологии. Часто, однако, одного антигена недостаточно, чтобы стимулировать защитный иммунитет.

Адъювантами вакцины являются соединения, которые усиливают специфические иммунные ответы против антигенов в вакцинах. В настоящее время известно несколько сотен природных и синтетических соединений, которые имеют адъювантную активность, но только соли квасцов и AS04 лицензированы для использования в организме человека в Соединенных Штатах. Этот ограниченный перечень адъювантов недостаточный для удовлетворения функциональных потребностей эффективной вакцинации. Например, хотя квасцы способны индуцировать хороший ответ T_{H2} , они имеют небольшую способность стимулировать клеточные (T_{H1}) иммунные ответы, которые так важны для защиты от многих патогенов.

Соответственно, существует потребность в улучшенных вакцинах и/или адъювантов, которые могут эффективно стимулировать иммунный ответ субъекта.

Сущность изобретения

Соответственно, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к усовершенствованным вакцинам и/или адъювантам.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции вакцины, включая адъювант, содержащий средство на основе флагеллина, такое как, например, CBLB502 (также известный как энтолимод), а также любое из средств на основе флагеллина или производных, описанных в данном документе (например, табл. 1), и гель или соль алюминия, и антиген, и, необязательно, дополнительный адъювант. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции адъюванта, включая адъювант, содержащий средство на основе флагеллина, включая CBLB502, а также любое из средств на основе флагеллина или производных, описанных в данном документе (например, табл. 1), и гель или соль алюминия. В различных вариантах реализации вакцина, описанная в данном документе, приводит к улучшению адъювантных свойств по сравнению с вакциной, содержащей только антиген и гель или соль алюминия. В различных вариантах реализации вакцина и/или адъювант, описанный в данном документе, вызывает более обширный, более разнообразный, более сильный и более продолжительный иммуностимулирующий эффект, чем вакцина, содержащая только антиген и гель или соль алюминия и/или адъювант, содержащий только гель или соль алюминия. В различных вариантах реализации вакцина и/или адъювант, описанный в данном документе, приводит к иммуностимуляции одного или нескольких из T_{H1} - и T_{H1} -опосредованного иммунного ответа (например, обоих из T_{H1} - и T_{H2} -опосредованных иммунных ответов) и/или вакцина и/или адъювант, описанный в данном документе, приводит к иммуностимуляции T_{H1} -опосредованного иммунного ответа на уровнях выше, чем вакцина, содержащая только антиген и гель или соль алюминия и/или адъювант, содержащий только гель или соль алюминия.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина может представлять собой молекулу флагеллина или средство на основе флагеллина или их варианты, которые имеют активность агониста TLR5. Средство на основе флагеллина может содержать одну или более из последовательностей, представленных в табл. 1 (SEQ ID NO: 1-252), или их варианты, которые имеют активность агониста TLR5, и может включать вариант флагеллина дикого типа *Salmonella dublin* (SEQ ID NO: 1), CBLB502 (SEQ ID NO: 2) или его варианты (включая близкородственные варианты, такие как S33ML (SEQ ID NO: 35), CBLB502-485CT (CBLB533, SEQ ID NO: 71) и CBLB502-S33MX (SEQ ID NO: 150)) и более отдаленно родственные варианты, такие как производные флагеллина из термофильных микроорганизмов или производные флагеллина из микроорганизма, хорошо переносимого человеком (например, SEQ ID NO: 243-252). В некоторых вариантах реализации гель или соль алюминия выбраны из гидроксида алюминия, фосфата алюминия и калий сульфата алюминия и альгидрогеля.

В различных вариантах реализации настоящая композиция вакцины является частью следующих вакцин (например, антигены этих вакцин могут быть использованы в качестве антигена настоящих вакцин): КДС (вакцины дифтерия-столбняк-коклюш), АКДС (вакцины дифтерия-столбняк-ацеллюлярный коклюш), Хиб (гемофильной инфекции типа b) конъюгированных вакцин, пневмококковой конъюгиро-

ванной вакцины, вакцин против гепатита А, вакцин против полиомиелита, вакцин против желтой лихорадки, вакцин против гепатита В, комбинированной вакцины против АКДС, КДС, Хиб, вируса папилломы человека (ВПЧ), вакцины против сибирской язвы и вакцины против бешенства.

В различных вариантах реализации вакцину, описанную в данном документе, создают, в частности, путем смешивания средства на основе флагеллина и геля или соли алюминия с образованием стабильного комплекса, при этом соотношение (мас./мас.) средства на основе флагеллина к гелю или соли алюминия составляет около 1:500 или менее (например, около 1: 500, или около от 1: 600 или 1: 700, или около от 1: 800, или около от 1: 900 или 1: 1000, или около от 1: 2000 или около 1: 5000). В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешивают в соотношении, которое значительно ниже нагрузочной емкости геля или соли алюминия. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и антиген адсорбированы на геле или соли алюминия.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу вакцинации субъекта против патологии, включающему введение эффективного количества вакцины, содержащей адъювант, содержащий средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, и антигена, связанного с патологией. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу иммуностимуляции субъекта перед или одновременно с вакцинацией, включающему введение эффективного количества адъюванта, содержащего средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, при этом оба T_{H1} - и T_{H2} -опосредованных иммунных ответа оказываются иммуностимулированными. В различных вариантах реализации патология выбрана из инфекционных заболеваний, рака, аллергии и аутоиммунных заболеваний (в качестве примера дифтерия, столбняк, коклюш, грипп, пневмония, гепатит А, гепатит В, полиомиелит, желтая лихорадка, инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ), различные виды рака, сибирская язва, бешенство, японский энцефалит, менингит, корь, эпидемический паротит, краснуха, гастроэнтерит, оспа, тиф, ветряная оспа (ветрянка), ротавирус и опоясывающий лишай).

Детали настоящего изобретения изложены в прилагаемом описании ниже. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы на практике или при испытании настоящего изобретения, на данный момент описаны иллюстративные способы и материалы. Другие особенности, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как общедоступное обычному специалисту в области техники, к которой принадлежит это изобретение.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А и 1В проиллюстрированы 13 консервативных аминокислот флагеллина, которые могут иметь важное значение для активности TLR5. На фиг. 1А и 1В проиллюстрировано сравнение аминокислотных последовательностей консервативных аминокислот (фиг. 1А) и карбоксиконцов (фиг. 1В) из 21 видов бактерий. 13 консервативных аминокислот, важных для активности TLR5, обозначены штриховкой. Аминокислотные последовательности идентифицируются их номерами доступа из TrEMBL (первая буква = Q) или Swiss-Prot (первая буква = P).

На фиг. 2 проиллюстрированы данные ELISA для среднего ответа пяти групп мышей для лечения в момент времени 1 недели после бустера. На панели А проиллюстрировано общее количество IgG, на панели В проиллюстрировано IgG1, на панели С проиллюстрировано IgG2a, на панели D проиллюстрировано IgG2b, и на панели Е проиллюстрировано IgG3. Группы 1-5 определены в табл. В (пример 2): группа 1 также называется "Необработанные"; группа 2 также называется "OVA"; группа 3 также называется "OVA + Квасцы"; группа 4 также называется "SA 1 мкг", и группа 5 также называется "SA 10 мкг".

На фиг. 3 проиллюстрированы данные ELISA для среднего ответа пяти групп мышей для лечения в момент времени 2 недель после бустера. На панели А проиллюстрировано общее количество IgG, на панели В проиллюстрировано IgG1, на панели С проиллюстрировано IgG2a, на панели D проиллюстрировано IgG2b и на панели Е проиллюстрировано IgG3. Группы 1-5 определены в табл. В (пример 2): группа 1 также называется "Необработанные"; группа 2 также называется "OVA"; группа 3 также называется "OVA + Квасцы"; группа 4 также называется "SA 1 мкг", и группа 5 также называется "SA 10 мкг".

На фиг. 4 проиллюстрированы данные ELISA для среднего ответа пяти групп мышей для лечения в момент времени 4 недель после бустера. На панели А проиллюстрировано общее количество IgG, на панели В проиллюстрировано IgG1, на панели С проиллюстрировано IgG2a, на панели D проиллюстрировано IgG2b и на панели Е проиллюстрировано IgG3. Группы 1-5 определены в табл. В (пример 2): группа 1 также называется "Необработанные"; группа 2 также называется "OVA"; группа 3 также называется "OVA + Квасцы"; группа 4 также называется "SA 1 мкг", и группа 5 также называется "SA 10 мкг".

На фиг. 5 проиллюстрировано определение активности CBLB502/альгидрогель с использованием анализа активации NF-κB на основе клеток. Препарат CBLB502/альгидрогель (5 мкг/100 мкл) и контроль альгидрогеля серийно разводили в среднем от 2000 до 13122000 раза в среде для анализа (2,6-0,0004 мкг/мл алюминия) и инкубировали с 293-hTLR5-LacZ клетками в течение 20 ч. Активность

β -галактозидазы измеряли после добавления буфера для лизиса клеток и ONPG субстрата и выражали в виде оптической плотности при 414 нм (OD414).

На фиг. 6 проиллюстрирована активность индуцирования NF- κ B CBLB502/альгидрогеля, составленного с различными CBLB502 дозами. 293-hTLR5-LacZ клетки инкубировали с суспензиями CBLB502/альгидрогеля, приготовленными с дозами CBLB502 в пределах от 2,5 до 0,00015 мкг/100 мкл, и разводили в 200 раз со средой. Активность фермента-репортера β -галактозидазы измеряли через 20 ч инкубации.

На фиг. 7 проиллюстрированы кривые титрования доза-реакция CBLB502/альгидрогеля, полученные от 293-hTLR5-LacZ репортерных клеток. CBLB502 абсорбировали на альгидрогеле в указанных дозах (20 мкг/100 мкл: верхняя панель, 0,31 мкг/100 мкл: средняя панель и 0,078 мкг/100 мкл: нижняя панель), серийно разводили со средой и анализировали вместе с растворимыми CBLB502 стандартами.

На фиг. 8 проиллюстрирована активность CBLB502/альгидрогеля (1 мкг /100 мкл дозы), который хранился при 4°C в течение 2 и 6 дней. Активность индуцирования NF- κ B измеряли с использованием анализа 293-hTLR5-LacZ репортерных клеток.

На фиг. 9 проиллюстрирована фармакокинетика CBLB502 в сыворотке мышей после подкожной инъекции в дозе 1 мкг CBLB502, адсорбированного на альгидрогеле 2%. На графике проиллюстрированы средние концентрации CBLB502 в сыворотке на группу и СОС (стандартную ошибку среднего значения) для каждого момента времени.

На фиг. 10 проиллюстрирована индукция KC, G-CSF и ИЛ-6 после подкожного введения в дозе 1 мкг CBLB502, адсорбированного на альгидрогеле 2%. Концентрации сыворотки цитокинов определяли с использованием R&D Systems DuoSet наборов DY453 (KC, верхняя панель), DY414 (G-CSF, средняя панель) и DY406 (ИЛ-6, нижняя панель). Графики иллюстрируют средние концентрации цитокина в сыворотке на группу и СОС (стандартную ошибку среднего значения) для каждого момента времени.

На фиг. 11 проиллюстрированы иммуностимулирующие эффекты 502 адьюванта. Продемонстрирован анти-МА IgG (мкг/ мл) ответ (панель А) и ответ антител анти-502 (группа В) с помощью ELISA для вакцины TT-SMA в присутствии и в отсутствие квасцов или энтолимода (варирующего в диапазоне от 0 до 20 мкг) в объединенных сыворотках собирали на неделе 2,4 и 6 после первичной вакцинации. Данные представляют собой уровни антител в объединенных пробах из каждой группы (n=5/группа).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение также основано частично на неожиданном открытии того, что средства на основе флагеллина, включая CBLB502, и любое из средств на основе флагеллина (например, средства, содержащие последовательности табл. 1, включая МХ-33), описанных в данном документе, могут быть смешаны с гелями или солями алюминия (и, необязательно, антигенами), в соотношениях значительно ниже нагрузочной/адсорбирующей емкости геля или соли алюминия (например, 1:500), и вызывают более обширный, более разнообразный, более сильный и более продолжительный иммуностимулирующий эффект, чем вакцина, содержащая только антиген и гель или соль алюминия и/или адьювант, содержащий только гель или соль алюминия. Авторы настоящего изобретения также неожиданно обнаружили, что иммуностимулирующий эффект может влиять как на T_{H1} , так и на T_{H2} -опосредованные составляющие иммунного ответа. Авторы настоящего изобретения также неожиданно обнаружили, что малые количества средств на основе флагеллина, включая CBLB502 и любое из средств на основе флагеллина (например, средств, содержащих последовательности табл. 1, включая МХ-33), по отношению к антигену, являются эффективными для иммуностимуляции.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к композиции вакцины, содержащей адьювант, содержащий средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, и антиген, и, необязательно, дополнительный адьювант. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к адьюванту, содержащему средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия.

В некоторых вариантах реализации описанная вакцина приводит к улучшению адьювантных свойств применительно к вакцине, содержащей только антиген и гель или соль алюминия. В различных вариантах реализации вакцина и/или адьювант, описанный в данном документе, вызывает более обширный, более разнообразный, более сильный и более продолжительный иммуностимулирующий эффект, чем вакцина, содержащая только антиген и гель или соль алюминия (или если сравнивать с вакциной, содержащей только антиген и средство на основе флагеллина), и/или адьювант, содержащий только гель или соль алюминия (или если сравнивать с адьювантом, содержащим только средство на основе флагеллина).

В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают иммуностимуляцию одного или нескольких из T_{H1} - и T_{H2} -опосредованных иммунных ответов. В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают иммуностимуляцию обоих T_{H1} - и T_{H2} -опосредованных иммунных ответов. В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают иммуностимуляцию T_{H1} -опосредованного иммунного ответа на уровнях выше, чем вакцина, содержащая только антиген и гель или соль алюминия, или адьювант, содержащий только гель или соль алюминия.

T_{H1} -опосредованный иммунный ответ (или "ответ типа 1") в основном включает в себя взаимодействие с макрофагами и $CD8^+$ Т-клетками и может быть связан с продукцией γ -интерферона, ФНО- β , интерлейкина-2 и интерлейкина-10. T_{H1} -опосредованный иммунный ответ стимулирует клеточную иммунную систему и обеспечивает максимальную убивающую эффективность макрофагов и пролиферацию цитотоксических $CD8$ Т-клеток. T_{H1} -опосредованный иммунный ответ также стимулирует выработку опсонизирующих антител (например, IgG, IgM и IgA).

Цитокин типа 1 ИФН- γ повышает выработку интерлейкина-12 дендритных клеток и макрофагов, а также с помощью положительной обратной связи, ИЛ-12 стимулирует выработку ИФН- γ в Т-хелперах, стимулируя тем самым профиль T_{H1} . Интерферон- γ также ингибирует выработку цитокинов, таких как интерлейкин-4, цитокина, связанного с ответом типа 2, и, таким образом, он также действует, чтобы сохранить свой собственный ответ.

T_{H2} -опосредованный иммунный ответ (или "ответ типа 2") в основном включает в себя взаимодействие с В-клетками, эозинофилами и тучными клетками и может быть связан с интерлейкином-4, интерлейкином-5, интерлейкином-6, интерлейкином-9, интерлейкином-10 и интерлейкином-13. T_{H2} -опосредованный иммунный ответ стимулирует гуморальную иммунную систему и может стимулировать В-клетки к пролиферации, индуцировать В-клеточное переключение класса антител и увеличить выработку нейтрализующих антител (например, IgG, IgM и IgA, а также IgE антител). Другие функции ответа типа 2 включают стимуляцию своего собственного профиля, используя два разных цитокина. Интерлейкин-4 действует на Т-хелперы, чтобы стимулировать выработку цитокинов T_{H2} (включая самого себя, он является автоматически регулируемым), в то время как интерлейкин-10 (ИЛ-10) ингибирует различные цитокины, включая интерлейкин-2 и ИФН- γ в Т-хелперах и ИЛ-12 в дендритных клетках и макрофагах. Совместное действие этих двух цитокинов позволяет предположить, что как только Т-клетка решила производить эти цитокины, это решение сохраняется (а также вовлекает другие Т-клетки делать то же самое).

Разделение с медицинской точки зрения, кроме всего прочего и без желания привязываться к теории, соответствует тому факту, что квасцовые адьюванты эффективны только при индукции T_{H2} -опосредованного ответа, а не T_{H1} -опосредованного ответа (см., например, Smith Korsholm, et al. Immunology. Jan 2010; 129(1): 75-86, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

В различных вариантах реализации стимуляцию T_{H1} - и T_{H2} -опосредованных иммунных ответов можно измерить с помощью анализов, известных в данной области, включая суррогатные анализы количества антител (например, ELISA и т.п.). Например, без желания привязываться к теории, IgG1 связан с T_{H2} -подобным ответом, в то время как T_{H1} ответ связан с индукцией IgG2a, IgG2b и IgG3 антител.

В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают увеличение титра одного или нескольких из IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 антител (например, сравнительно с адьювантом, содержащим только гель или соль алюминия или средство на основе флагеллина, или сравнительно с вакциной, содержащей только антиген и гель или соль алюминия (или средство на основе флагеллина)). В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают относительное увеличение титра всех IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 антител. В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают относительное увеличение титра IgG3 антител более, чем описанная вакцина и/или описанный адьювант при отсутствии средства на основе флагеллина (или описанная вакцина и/или описанный адьювант при отсутствии только геля или соли алюминия).

Соответственно, в некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адьювант вызывают разнобразный иммунный ответ. Например, в некоторых вариантах реализации общее количество IgG, выработанного с помощью описанных вакцин и/или адьювантов, составляет больше, чем с помощью описанных вакцин и/или адьювантов без средства на основе флагеллина.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина может представлять собой молекулу флагеллина или полипептид, связанный с флагеллином, или их варианты, которые имеют активность агониста TLR5. Средство на основе флагеллина может быть из различных источников, включая различные грамположительные и грамотрицательные виды бактерий. В некоторых вариантах реализации средства на основе флагеллина могут иметь аминокислотную последовательность, которая получена от любого из флагеллинов из видов бактерий, которые описаны ниже, например на фиг. 7 публикации патента США № 2003/0044429, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Средство на основе флагеллина может иметь нуклеотидные последовательности, связанные с теми, которые кодируют полипептиды флагеллина, перечисленные, например, на фиг. 7 в публикации патента США № 2003/0044429, которые публично доступны в источниках, включая базу данных NCBI Genbank.

Средство на основе флагеллина может быть основным компонентом бактериального жгутика. Средства на основе флагеллина могут состоять из одного, или двух, или трех, или четырех, или пяти, или шести, или семи доменов или их фрагментов (см., например, фиг. 10 публикации патента США

№ 8324163, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Домены могут быть выбраны из ND0, ND1, ND2, D3, CD2, CD1 и CD0. Домены 0 (D0), 1 (D1) и 2 (D2) могут быть прерывистыми и могут быть образованы, когда в amino- и карбоксиконце остатки сопоставляются путем формирования шпильчатой структуры. Amino- и карбоксиконец, содержащие домены D1 и D2, могут быть наиболее консервативными, в то время как средний гипервариабельный домен (D3) может сильно варьировать. Неконсервативный домен D3 может быть на поверхности флагеллярной нити и может содержать основные антигенные эпитопы. Мощная провоспалительная активность флагеллина может осуществляться высококонсервативными N и CD1 и D2 участками.

Средства на основе флагеллина могут быть из видов сальмонеллы, представительными примерами которых являются *S. Typhimurium* и *S. dublin* (кодируемый номером доступа GenBank M84972). Полипептид, связанный с флагеллином, может быть фрагментом, вариантом, аналогом, гомологом или производным от флагеллина дикого типа (SEQ ID NO: 1) или их комбинацией. Фрагмент, вариант, аналог, гомолог или производное флагеллина могут быть получены с помощью рационального проектирования на основе доменной структуры флагеллина и консервативной структуры, которая узнается TLR5.

Средство на основе флагеллина может быть связано с полипептидом флагеллина из любых видов грамположительных или грамотрицательных бактерий, включая, но не ограничиваясь ими, полипептиды флагеллина, раскрытые в патенте США. Pub. 2003/0044429, содержание которого включено в данный документ, и пептиды флагеллина, соответствующие регистрационным номерам, перечисленным в результатах BLAST, проиллюстрированных на фиг. 7 (панели A-F) публикации патента США 2003/0044429, или их варианты.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из любых полипептидов или нуклеиновых кислот, кодирующих упомянутые полипептиды, перечисленные в табл. 1. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина кодируется последовательностями нуклеотидов, перечисленными в табл. 1. В дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит полипептиды, перечисленные в табл. 1. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит одну или несколько из SEQ ID NO: 1-252. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит гибкий линкер. В дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит SEQ ID NO: 16. В еще одном дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит SEQ ID NO: 242.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина представляет собой вариант SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина не является вариантом SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из CBLB502 (SEQ ID NO: 2) или варианта CBLB502 (SEQ ID NO: 2). В различных вариантах реализации CBLB502 обеспечивает преимущество, в частности удаления эпитопов, которые приводят к генерации нейтрализующих антител против флагеллина и, следовательно, предусматривают неожиданные свойства адьюванта, рассмотренные в данном документе в комбинации с квасцами.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит мутации в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими антителами против CBLB502. Средство на основе флагеллина может содержать одну или несколько мутаций в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими антителами против CBLB502, которые ингибируют или аннулируют способность антител нейтрализовать композицию. В еще одном дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит укорачивание и мутации в одном или нескольких эпитопах. В еще одном варианте реализации мутации содержат замену остатков эпитопа на аланин. В еще одном варианте реализации мутированные эпитопы содержат один или несколько из следующих остатков: E153, S444, T154, N440, Q142, F131, D443, N68, T447, S110, Q117, R124, D113, E120, N127 и Q128.

Средство на основе флагеллина может содержать инсерции, делеции, инсерции транспозона и изменения в любом одном из D0, D1, D2 и переменных доменов D3. Домен D3 может быть заменен частично или полностью с шарнирным или линкерным полипептидом, который позволяет доменам D1 и D2 правильно складываться таким образом, что вариант стимулирует TLR5 активность.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина может быть минимальным функциональным ядром флагеллина, например удаляя остатки по отношению к уже укороченной молекуле CBLB502. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина имеет измененную аминокислотную идентичность по сравнению с диким типом, включая делеции, вставки и замены, которые обеспечивают улучшенную активность. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина происходит от CBLB502 (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит укорачивание в одном или нескольких доменах.

В дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит делецию в N-концевом домене. В еще одном дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит делецию в домене ND0. В еще одном дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит делецию целого домена ND0. В дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит делецию в C-концевом домене. В еще одном другом варианте реализации

средство на основе флагеллина содержит делецию в домене CD0. В еще одном другом варианте реализации в средстве на основе флагеллина остаются аминокислоты 470-485 домена CD0. В еще одном дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина представляет собой CBLB502-S33 (SEQ ID NO: 17).

Средство на основе флагеллина может содержать по меньшей мере 10, 11, 12 или 13 из 13 консервативных аминокислот, проиллюстрированных на фиг. 1A и 1B (позиции 89, 90, 91, 95, 98, 101, 115, 422, 423, 426, 431, 436 и 452). Флагеллин может быть по меньшей мере на 30-99% идентичным к аминокислотам 1-174 и 418-505 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит метку. В еще одном дополнительном варианте реализации метка прикреплена к N-терминали средства на основе флагеллина. В еще одном дополнительном варианте реализации метка прикреплена к C-терминали средства на основе флагеллина.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит гибкий линкер. В дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит SEQ ID NO: 16. В еще одном дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит SEQ ID NO: 242.

В различных вариантах реализации средство на основе флагеллина представляет собой одну или несколько из композиций, связанных с флагеллином, происходящих от SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина представляет собой один или несколько из CBLB502-S33ML (SEQ ID NO: 35), CBLB502-485CT (CBLB533, SEQ ID NO: 71) и CBLB502-S33MX (SEQ ID NO: 150).

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина представляет собой производное флагеллина из термофильного микроорганизма. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина представляет собой производное флагеллина из микроорганизма, хорошо переносимого человеком. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина представляет собой одну или несколько из SEQ ID NO: 243-252.

В некоторых вариантах реализации вариант включает молекулы, которые имеют активность агониста TLR5. В некоторых вариантах реализации вариант включает молекулы, содержащие аминокислотную последовательность по меньшей мере с около 70% (например, около 70%, или около 71%, или около 72%, или около 73%, или около 74%, или около 75%, или около 76%, или около 77%, или около 78%, или около 79%, или около 80%, или около 81%, или около 82%, или около 83%, или около 84%, или около 85%, или около 86%, или около 87%, или около 88%, или около 89%, или около 90%, или около 91%, или около 92%, или около 93%, или около 94%, или около 95%, или около 96%, или около 97%, или около 98%, или около 99%) идентичности последовательности с SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из любых полипептидов или нуклеиновых кислот, кодирующих упомянутые полипептиды, перечисленные в табл. 1. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина кодируется последовательностями нуклеотидов, перечисленными в табл. 1. В дополнительном варианте реализации средство на основе флагеллина содержит один или несколько полипептидов, перечисленных в табл. 1. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из полипептидов, кодируемых либо SEQ ID NO: 69 или 70. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из полипептидов SEQ ID NO: 71, "CBLB543". В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из полипептидов, кодируемых либо SEQ ID NO: 149, либо 151. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина содержит или состоит из полипептидов SEQ ID NO: 150, "CBLB533".

Иллюстративные средства на основе флагеллина

SEQ ID NO	Название конструктора	ДНК/Белок	Виды	Последовательность
0001	Дикий тип	Белок	Salmonella dublin	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATN GTNSDSDI.KSIQDFIQQRI.FEIDRVSNQTQFNGVKVI.SQDNQMKIQVGAN DGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNGPKVATVGDVKSSFKNVTGYDTYAA GADKYRVDINSGAVVTDAAAPDKVYVNAANGQLTDDAENNTAVDLF KTTKSTAGTAEAKAIAAGAIKGGKEGDTFDYKGVTFITIDTKTGDDGNGKV STTINGEKVTLTVADIATGAADVNAATLQSSKNVYTSVYVNGQTFDDKT KNESAKLSDLEANNAVKGESKITVNGAEYATANATGDKITLAGKTMFIDK TASGVSTLINEDAAAACKSTANPLASIDSALSVDVAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQ VPQNVLSLLR
0002	СВLB502	Белок	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQAS RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEAAAACKSTANPLASIDSAL SKVDVAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNM SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0003	Промотор T7 (прямой)	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGG
0004	Flc AA74-80 (прямой)	ДНК	Искусственная последовательность	ATTGCGCAGACCACTGAAGG
0005	Сайт расщепления тромбина	Белок	Искусственная последовательность	LVPRGS
0006	Сайт расщепления энтерокиназы		Искусственная последовательность	DDDDK
0007	NS (N-терминальный участок-спика; Ser32 – Ala44)	Белок	Искусственная последовательность	SSGLRINSKDDA
0008	CS (C-терминальный участок-спика; от Glu464 до Ala469)	Белок	Искусственная последовательность	EDADYA
0009	линкер	Белок	Искусственная последовательность	AASAGAGQGGGGSG
0010	линкер	Белок	Искусственная последовательность	EGKSSGSGSESKST
0011	линкер	Белок	Искусственная последовательность	GGGRTSSSAASAGAGQGGGGSG
0012	линкер	Белок	Искусственная последовательность	GPSG

0013	линкер	Белок	Искусственная последовательность	GSAGSAAGSGEF
0014	линкер	Белок	Искусственная последовательность	GSPG
0015	линкер	Белок	Искусственная последовательность	KESGSVSSEQLAQFRSLD
0016	линкер	Белок	Искусственная последовательность	SPGISGGGGGILDSMG
0017	Мутант 33-485 Мутант S33	Белок	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQOMGRDLYDLVPRGSAKDPGSLRINSAKD DAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRV ELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQ MKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGISGGGGGILDSMGTL INEDAAAkkSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTV TNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSL LR
0018	Мутант 33-485 Прямой праймер CBLB485	ДНК	Искусственная последовательность	GCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTTGATAATCTGGCGCAGGCTAACCAG G
0019	Мутант 33-485 502 матричная последовательность	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAG GCTAACCAGGTT
0020	Мутант 33-485	ДНК	Искусственн	CCTGGTTAGCCTGCGCCAGATTATCAACCAGCCTGCTGCAGAATCTGC
	Обратный праймер CBLB485		ая последовательность	
0021	Мутант 33-485 последовательность ДНК мутанта 485 (промотор T7 для остановки)	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATGATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAG CAAATGGGTGCGGATCTGTACGACCTGGTCCGCGCGGTAGCGCGAA GGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAG GCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTC AGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTG AAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAG TTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAA TCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTT TCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGCTCAGGACAAC CAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGTCAACGATGGTGAACCATTACCAT CGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAA TGTTAATTCCTCCGGGAATTCCTGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGACTC CATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGAGCCAAGAAAAAGTA CCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACG CAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAGCCAT TACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCTAGCCG TATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGC GCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTTGATAA
0022	Мутант 33-485 Экспрессированный мутант 33-485	Белок	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQOMGRDLYDLVPRGSAKDPGSLRINSAKD DAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRV ELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQ MKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGISGGGGGILDSMGTL INEDAAAkkSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTV TNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAG
0023	Мутант 45CT Мутант 506T	Белок	Искусственная последовательность	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRELSVQATN GTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGAN

			ьность	DGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEAAAA KKSTANPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTLNLSARS RIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP
0024	Мутант 45СТ Мутант 506Т	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGGCACAAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAAT AACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCGGCTATTGAGCGTCTG TCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGTGAAGG TGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAATAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTA ATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTCAGACTCCATGG GTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCT AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGAGTT CGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAACCGTTTGTATTGATCAGCCATTACC AACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGATC GAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTCTAATATGTCTAAAGCGCA GATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCCAGGT TCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTCCGCGGGGTTCTCATCATC CATCATCATGGTATGGTAGCATGACTGGTGGACAGCAAAATGGGTGCG GGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTAAGTCGACAAGCTTGC CG
0025	Мутант 45СТ Прямой F45СТ	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	CGAAAGACCATATGGCAGGCCAGGCGATTGC
0026	Мутант 45СТ Обратный R45СТ	ДНК	Искусствен ная	CGCAAGCTTGTGCGACTTACGGATCCTTATCGTC
			последовател ьность	
0027	Мутант 45СТ Последовательност ь конструкта 45СТ	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTC TAGAAATAATTTGTTAACTTAAAGAAGGAGATATACATATGGCAGG CCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCA GGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGTGA AGGTGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGT TGTTCTGTTACAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAT CTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACC AGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTTCTAGACTCC ATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTAC CGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGC AGTTCTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAACCGCTTGTATTGAGCCATT ACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGT ATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCG CAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCCAG GTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTCCGCGGGGTTCTCATCATC ATCATCATCATGGTATGGTAGCATGACTGGTGGACAGCAAAATGGGTG GGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTAAGTCGACAAGCTTGC CG
0028	Мутант 45СТ Экспрессированны й мутант 45СТ	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRE LSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQM KIQVGANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLI NEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTV TLNLSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSL LVPRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP
0029	Мутант 33GPS Экспрессированны й мутант 33ML	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGTGAAGG TGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC

				TG TTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCGGACCATCAGGTCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGAATACGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAA
0030	Мутант 33GPS Экспрессированный мутант 33ML	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIGPSGQDEIQRL EEDRVSNQTQFNQVVKLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFVNNSPGSTANPLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0031	Мутант 33GPS Прямой праймер FSY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	GATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAG
0032	Мутант 33GPS Обратный праймер RMIMxN	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCCGGGGAATTAACATTGAACCC
0033	Мутант 33GPS Последовательность ДНК мутанта 33GPS	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCTCTAGATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGCCAGCTTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CCGTAAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAA TGAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTT CAGG
				CACTGGACCATCAGGTGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGTTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAAGTGCAC
0034	Мутант 33GPS Экспрессированный мутант 33GPS	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATGPSGEIQRL EEDRVSNQTQFNQVVKLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFVNNSPGSTANPLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHHHG
0035	Мутант 33ML Мутант 33CT (фиксированный А)	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIGPSGQDEIQRL EEDRVSNQTQFNQVVKLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFVNNSPGISGGGGLDMSGTLINEDAAA AKKSTANPLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHHHG
0036	Мутант 33ML Мутант 33CT (фиксированный А)	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTA

				ATTCCCCGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTCTAGACTCCATGG GTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCT AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTT CGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTACGCCATTACC AACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCTAGCCGTATC GAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCA GATTCTGCAGCAGGCTGGTACTCCGTTCTGGCGCAGCTAACCCAGGT TCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCCGCGGGTTCTCATCATCAT CATCATCATGGTTAA
0037	Мутант 33ML Прямой праймер F502ML	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TCTAGACCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0038	Мутант 33ML Обратный праймер R33CT	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CCAGTCATGTCTGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAG
0039	Мутант 33ML 502 матричная последовательност ь	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGACAAGCTTGGCGCCGAG AGCTCGC
0040	Мутант 33ML конструкт 33ML	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGTTCACCTTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAAGCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTACAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCCGGG
				AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCCGCGC TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0041	Мутант 33ML Экспрессированны й мутант 33ML	ДНК	Искусствен ная последовател ность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGG TGGCGTGAATGAAATCAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAAGTTGTC TGTTACGGCCACTAACGGGACTAAGCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATC TGCAAAAATTTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTA ATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTCAAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACC GCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGCTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTT CTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCT TGCGCAGGCTAACCCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCT CGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0042	Мутант 33ML Мутант 33ML	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFN GVKVLSDNQMKIQVANDGETIITDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0043	Мутант 37CT дельта ND0 мутант на основе CBLB506T	ДНК	Искусствен ная последовател ность	ATGGCACAAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAAT AACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTG TCCTCTGGTCTGCGTATCAACGGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGC

				TTCCCCTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAATCAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGAACCAATACCAICGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTA ATTCCCAGGAAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTTAGACTCCATGG GTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCT AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGAGTT CGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTACGCCATTACC AACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCTAGCCGTATC GAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCA GATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGTAACCGGT TCCGCAAAACGTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCAT CATCATATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAAATGGGTGCG GGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTAAGTCGACAAGCTTG CG
0044	Мутант 37CT дельта ND0 мутант на основе CBLB506T	Белок	Искусствен ная последовател ность	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINGAKDDAAGQAI NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNLRVRELSVQATN GTNSDSLKSIQDEIQRLLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGAN DGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEAAAA KKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARS RIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP
0045	Мутант 37CT Прямой F37CT	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CTCTGGTCATATGATCAACAGCGCGAAAGACGATGC
0046	Мутант 37CT Обратный R37CT	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TCTAGAGTCGACTATTAAGCCATACCATGATGATGATGATGATGAG
0047	Мутант 37CT конструкт 37CT	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTC TAGAATAATTTTGTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGATCAA CAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACG GCATTTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACA ACAACTGCAGCGTGTGCGTGTGCTGTTCAGGCCACTAACGGGA CTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAAC GTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTG TTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAATCCAGGTTGGTGCTA ACGATGGTGAACCATTAACATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCGCCGGAATTCGGGT GGTGGTGGTGAATTTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGAC GCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGAT TCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCTGTTCTTCTCTGGGGCAATT CAAAACCGCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGTAACC AATCTGAACTCCGCGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACG GAAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACT TCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGTTCCGCAAAACGTCTCTTTA CTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGATGGCTAAT AGTCGAC
0048	Мутант 37CT Мутант 37CT	Белок	Искусствен ная последовател ность	MINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN NLQVRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLLEEIDRVSNQTFNGVKV LSQDNQMKIQVGVANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGIL DSMGTLINEAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVP QNVLSLLVPRGSHHHHHHGM
0049	Мутант 445 502-SY1	Белок	Искусствен ная последовател ность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSL SLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNLRVRELSVQATNGTNSDSLKSI QDEIQRLLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGVANDGETITIDLQK IDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEAAAAKKSTANPLASI

				DSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATE VSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSSLR
0050	Мутант 445 502-SY1	ДНК	Искусствен ная последовател ность	ATGCGGGGTTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACT GGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTCCGCGCGG TAGCGCGAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGT CGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTT CCGCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGGAAAG ACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTCACTTCTAATATCA AAGGTCTGACTCAGGCTTCCCCTAACGCTAACGACGGCATTCTATTG CGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAG CGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGAT TCCGATCGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCGAAAGA AATCGATCGGTTTCTAATCAGACTCAATTAACGGTGTAAAGTCTCT GTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTG AAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCC TTGATGGGTTCAATGTTAATCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGT GAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGAC CCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGT CAAAAGTGGACGCAGTTCTGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTT TTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACT CCGCGCGTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTCTA ATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTCCGTTCTGG CGCAGGCTAACCCAGGTTCCGCAAAACGCTCTCTTTACTGCGTTAA
0051	Мутант 445 Прямой праймер СВLB445	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAAGCCATTACCAACCTTGG
0052	Мутант 445 Обратный праймер СВLB445	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CCAAGGTTGGTAATGGCTTAATCAAAACGGTTTTGAATTGCC
0053	Мутант 445	ДНК	Искусствен	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC
	Мутант 445		ая последовател ность	TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAG CAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTCCGCGCGGTAGCGCGAA GGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCTGTTGAC CCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTCCGCTATTGA GCTGTCTCTGCTGCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGAC TCAGGCTTCCCCTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAC TGAAGGTGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTG AGTTGTCTGTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGA AATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATCGC GTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGAC AACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTAC CATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGTATGGGT CAATGTTAATTTCCCCTGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGAGCCAAGAAAA GTACCCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTTGCAAAAGTGG ACGCGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTA
0054	Мутант 445 Мутант 445	Белок	Искусствен ная последовател ность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQMGDRDLYLVPRGSAKDPMAQVINTNSL SLLTQNNLNKSSQSSLSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSI QDEIQRLLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQK IDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDMSMGTLINEDAAAANKSTANPLASI DSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD
0055	Мутант 461 Прямой праймер СВLB461	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CAATCTGAACTCCGCGCGTTGACGTATCTAAGATGCTGACTATGC
0056	Мутант 461 Обратный праймер СВLB461	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GCATAGTCAGCATCTTAGATACGTCAACGCGCGGAGTTTCAGATTG

0057	Мутант 461 Мутант 461	ДНК	Искусственн ая последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAG CAAATGGGTGCGGATCTGTACGACCTGGTTCGCGCGGTAGCGCGAA GGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGAC CCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTCCGCTATTGA GCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGAC TCAGGCTTCCCCTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAC TGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTG AGTTGTCTGTTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGA AATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGC GTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGAC AACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGAACCATTAC CATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTT CAATGTAAATCCCCTGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCAAGAAAA GTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGG ACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAG CCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGGCTT GACGATCTAA
0058	Мутант 461 Мутант 461	Белок	Искусственн ая последовател ьность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSL SLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSI QDEIQRLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQK IDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEAAAAKKSTANPLASI DSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNTVTNLNSAR
0059	Мутант 467 Прямой праймер CBLB467	ДНК	Искусственн ая последовател ьность	CGTAGCCGTATCGAAGATGCTTAATAGGCAACGGAAGTTTCTAATATG
0060	Мутант 467	ДНК	Искусственн	CATATTAGAACTTCCGTTGCCTATTAAGCATCTTCGATACGGCTACG
	Обратный праймер CBLB467		ая последовател ьность	
0061	Мутант 467 Мутант 467	ДНК	Искусственн ая последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAG CAAATGGGTGCGGATCTGTACGACCTGGTTCGCGCGGTAGCGCGAA GGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGAC CCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTCCGCTATTGA GCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGAC TCAGGCTTCCCCTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAC TGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTG AGTTGTCTGTTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGA AATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGC GTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGAC AACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGAACCATTAC CATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTT CAATGTAAATCCCCTGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCAAGAAAA GTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGG ACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAG CCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTA GCCGATCGAAGATGCTTAATAG
0062	Мутант 467 Мутант 467	Белок	Искусственн ая последовател ьность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSL SLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSI QDEIQRLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQK IDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEAAAAKKSTANPLASI DSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNTVTNLNSARSRIEDA
0063	Мутант 470CT CBLB502	ДНК	Искусственн ая	ATGCGGGGTTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACT GGTGGACAGCAAATGGGTGCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGA

			последовательность	TCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCA GAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTCCGCTATTGAGCG TCTGTCCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGG CCAGGCGATTGCTAACCCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCA GGCTTCCCGTAACGCTAACGACGCGCATTTCTATTGCGCAGACCCTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGT TGTCTGTTCAAGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAT CTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACC AGATGAAAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGA AACATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGACTCC ATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTAC CGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGC AGTTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTTGGATTAGCCATT ACCAACCTTGGAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGT ATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTCTAATATGTCTAAAGCG CAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCG GTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGCGTTAA
0064	Мутант 470СТ Прямой праймер F470СТ	ДНК	Искусствен ная последователь ность	CGATAAGGATCATATGGCACAAGTCATTAATAC
0065	Мутант 470СТ Обратный праймер R470СТ	ДНК	Искусствен ная последователь ность	AGATCTGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCG GAACCAGTGCATAGTCAGCATCTTCGATACG
0066	Мутант 470СТ Мутант 470СТ	ДНК	Искусствен ная последователь ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGGCACAA GTCATTAATACAAACAGCCTGTGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAAC AAATCTCAGTCTCACTGAGTCCGCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTC TGCATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGCCGATTGCT
				AACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCCTAAC GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAAT GAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAA ATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAA TTAACCGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCAG GTTGGTGTAAACGATGGTGA AACATTACCATCGATCTGCAAAAAATT GATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCAGGGA ATTTCCGTTGGTGGTGGTGAATTTAGACTCCATGGGTACATTAATC AATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGTAACCCACTGGC TTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTCTCG GGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAGCCATTACCAACCTTGGCAAT ACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGA CTATGCACCTGGTTCCGCGGGTTCTCATCATCATCATCATGTTA AGTCGAC
0067	Мутант 470СТ Мутант 470СТ	Белок	Искусствен ная последователь ность	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATN GTNSDSLKSIQDEIQRLLEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGAN DGETTIDLQKIDVKSGLDGFVNNSPGISGGGGILDMSGTLINEDAAAA KKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTLNLSARS RIEDADYALVPRGSHHHHHHG
0068	Мутант 485СТ Обратный праймер R485MC	ДНК	Искусствен ная последователь ность	AGATCTCCGCGGAACCAGACCAGCCTGCTGCAGAATCTGC
0069	Мутант 485СТ Последовательность ДНК 485СТ	ДНК	Искусствен ная последователь ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCCTGAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA

				AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAACCGCTTTGATT AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTA TCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0070	Мутант 485CT Мутант 485CT	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCCTTGATGGGTCAATGTTA ATTCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTCAAAAGTGGACGCAGTTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAAC GCTTTGATTTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTT CTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGC GGGTTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0071	Мутант 485CT Мутант 485CT	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQVRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFN GVKVLSDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0072	Мутант 485D Матричная ДНК	ДНК	Искусствен ная	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCAGTT CGTTCCTCTGGGGCAATTCAAAAACCGTTTTGATTACGCCATTACC
	для мутаций делеций из варианта мутанта 485CT		последовател ьность	GCCCTTGGCAATACGGTAACCAAT
0073	Мутант 485D Последовательност ь белка для мутаций делеций из варианта мутанта 485CT	Белок	Искусствен ная последовател ьность	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITALGNTVTN
0074	Мутант 485D Прямой праймер F485D	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTACGCCATTACCGCCCTTG
0075	Мутант 485D Обратный праймер R485D	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	CAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAATTGCCCCAGAGAAGAACGAAC
0076	Мутант 485D Последовательност ь ДНК конструктора 485CT_Delta	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGG CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTACGCCATTACCGC CCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGGTAGCCGTATCGA

				AGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGAT TCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCGCGGGGTTCTCATCATCATCA TCATGGTTAAGTCGAC
0077	Мутант 485D Мутант 485D (CT_Delta 439-442)	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIDSAITLGNVTNLNSARSRIEDADYATE VSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0078	Мутант CGD1 Мутант SY3CT	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTA ATTCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTTCGAT TGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTCTTCTCTGGGGCAATTCAAACC GCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGC GGGTTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0079	Мутант CGD1 Мутант SY3CT	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNVTNLNSARSRIEDAD YALVPRGSHHHHHHG
0080	Мутант CGD1 GFPuv4	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGTAAAGGAGAAGAAGTCTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTT GAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTCTGTCAGTGGAGAG GGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACCTACCCTAAATTTATTTCG ACTACTGGAAAACCTACCTGTCCATGGCCAAACACTGTCACTACTCTG ACGTATGGTGTTCATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCATATGAAACCGG
				CATGACTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGC ACTATATCTTTCAAAGATGACGGAACTACAAGACGCGTGTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCCTTGTTAATCGTATCGAGTAAAAAGGTAT TGATTTTAAAGAAGATGGAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACA ACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAACAAAAGAAT GGAATCAAAGCTAACTTCAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATC CGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGG CCCTGTCTTTTACCAGACAACCAATTACCTGTGACACAACTGTCCCTT TTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCTTCTTGAGTTT GTAAGTGTCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAA
0081	Мутант CGD1 GFPuv4	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSGEGEDATYGLKTLKFICTT GKLPVPWPTLVTTLYGVQCFRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTIS FKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGFIDKEDGNILGHKLEYNYNH NVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALLKDPNEKRDMVLEFVTAAGITHGMDELYK
0082	Мутант CGD1 Мутация GFPuv4 сайта NdeI дикого типа	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGTAAAGGAGAAGAAGTCTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTT GAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTCTGTCAGTGGAGAG GGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACCTACCCTAAATTTATTTCG ACTACTGAAAAACTACCTGTTCATGGCCAACACTGTCACTACTCTG ACGTATGGTGTTCATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGG CATGACTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGC ACTATATCTTTCAAAGATGACGGAACTACAAGACGCGTGTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCCTTGTTAATCGTATCGAGTAAAAAGGTAT TGATTTTAAAGAAGATGGAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACA ACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAACAAAAGAAT GGAATCAAAGCTAACTTCAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATC CGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGG CCCTGTCTTTTACCAGACAACCAATTACCTGTGACACAATCTGCCCTT TTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCTTCTTGAGTTT GTAAGTGTCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAAATA A
0083	Мутант CGD1	ДНК	Искусствен	TCTAGACGGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAA

	Прямой праймер FCGFP		ая последовательность	AATTCGC
0084	Мутант CGD1 Измененная белковая последовательность GFPuv4	Белок	Искусственная последовательность	NVYIPISGKNGIKANFKIRH
0085	Мутант CGD1 Обратный RCGFP	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGTTTGTATAGTTCATCCATGCCATGTGTAATCCC
0086	Мутант CGD1 Последовательность в ДНК конструкта CGD1	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTC TAGAATAATTTTGTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGCCAGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCGCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCGATTCTGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTGGATTCT AGCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCGCCGATCTCAGG TAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAG ATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATCTCCAATTG CGCATGGCCCTGTCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTGACACAAT CTGCCCTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCTTCT TTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTAT
				ACAAAACCGCGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAAGTCGAC
0087	Мутант CGD1 Экспрессированный мутант CGD1	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGC TTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGG TGGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTA ATTCGCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTCAAAAAGTGGACGCGAGTTCTGTTCTTCTGGGGGCAATTCAAAACC GCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGCGTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCGCG CGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAAATTCGCCAC AACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAA TACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCTTTTACCAGACAACCATTACCT GTGACACAATCTGCCCTTTTGAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACC ACATGGTCTTCTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCA TGGATGAACTATACAAAACCGCGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTTAA
0088	Мутант CGD1 Экспрессированный мутант CGD1	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLLEEIDRVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YALVPPISGKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH YLSTQSALLKDPNEKRDMVLEFVTAAGITHGMDELYKPRGSHHHHHH HG
0089	Мутант CPM194 Мутант CPM194	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAA GTGGACGCGAGTTCTGTTCTTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTGTAT TCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCG CGTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCGGGGAAGCGGGTT

				ACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCGATTGCTA ACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACG CTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATG AAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAGGCCA CTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAA TTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAAT TTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAG GTTGGTGTAACGATGGTCTGGTCCGCGGGTTCTCATCATCATCAT CATCATGGTTAA
0090	Мутант СРМ194 Мутант СРМ194	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSTANPLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTLNLSARSR IEDADYASPGSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISI AQTEGALNEINNLRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRL E EIDR VSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGLVPRGSHHHHHHG
0091	Мутант СРМ194 Мутант СРМ194	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTTGTTAACCTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTACC GCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCA GTTCTGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAAACCGCTTGTTCAGCCATTA CCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTA TCGAAGATGCTGACTATGCATCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAAC AGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCGATTGCTAACCGCTTAC TCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGG CATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAA CAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAGGCCACTAACGGGAC TAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACG TCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACCGTGT TAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTA ACGATGGTCTGGTCCGCGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTT AAGTCGAC
0092	Мутант СРМ194 Прямой праймер FCD1	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TCTAGACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0093	Мутант СРМ194 Обратный праймер RCD1J	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GCTTCCCGGGGATGCATAGTCAGCATCTTCGATACGGC
0094	Мутант СРМ194 Прямой праймер FND1J	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGCG
0095	Мутант СРМ194 Обратный праймер RND1	ДНК	Искусствен ная последовател ность	AGATCTCCGCGGAACCAGACCATCGTTAGCACCAACCTGGATTTTCAT CT
0096	Мутант СРМ217 Мутант СРМ217	ДНК	Искусствен ная последовател ность	ATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAA GTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAAACCGCTTGTAT TCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCG CGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCGGGAAGCGGGTT ACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCGATTGCTA ACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACG CTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATG AAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAGGCCA CTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAA TTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAAT TTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAG GTTGGTGTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT GATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCTGGTTCCG CGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAA
0097	Мутант СРМ217 Мутант СРМ217	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSTANPLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTLNLSARSR IEDADYASPGSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISI AQTEGALNEINNLRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRL E EIDR VSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFN VNLVPRGSHHHHHHG
0098	Мутант СРМ217	ДНК	Искусствен	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC

	Мутант СРМ217		ая последовательность	TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTACC GCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCA GTTCTGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTACGCCATTA CCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCTAGCCGTA TCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAAC AGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTAC TTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAACGTAACGACGG CATTTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAA CAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCCAGGCCACTAACGGGAC TAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACG TCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGT TAAAGTCCGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTA ACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCTGGTCCGCGGGGTTCT CATCATCATCATCATATGGTTAAGTCGAC
0099	Мутант СРМ217 Обратный праймер RCPM217	ДНК	Искусствен ая последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGATTAACATTGAACCCATCAAGGCCAAG
0100	Мутант GD1G Прямой праймер FGFP77	ДНК	Искусствен ая последовательность	CCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTTC
0101	Мутант GD1G Обратный праймер RGFP77	ДНК	Искусствен ая последовательность	GAAAAAGTCATGCCGTTTCATGTGATCCGGATAACGGG
0102	Мутант GD1G FGFP54	ДНК	Искусствен ая последовательность	CTGTTCCATGGCCAACACTTG
0103	Мутант GD1G	ДНК	Искусственн	TCTAGACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTC
	Прямой праймер FNGFP		ая последовательность	
0104	Мутант GD1G Измененная последовательность ДНК GFP	ДНК	Искусствен ая последовательность	GGCCTATGCGGCCGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGT CCCAATCTTGTGAA
0105	Мутант GD1G Обратный RNFPP	ДНК	Искусствен ая последовательность	AGATCTATTAATGCGGCCTGATAGGCCTTGTGTTGCTGCCGTGATGTA TACATTTGTG
0106	Мутант GD1G Измененная последовательность белка GFP	Белок	Искусствен ая последовательность	SHNVYITADKQGLSGRNM
0107	Мутант GD1G Последовательность ДНК конструкта GD1G	ДНК	Искусствен ая последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTAAA GGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATCTTGTGTAATTAGAT GGTGATGTTAATGGGCACAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGG TGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGG AAAACCTACCTGTTCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGG TGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTT TCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCATATATCT TTCAAAGATGACGGGAACACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGA AGGTGATACCCTTGTAAATCGTATCGAGTAAAAGGATTGATTTTAA AGAAGATGGAACATTTCTCGGACACAACTCGAGTACAACATAAAT CACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAACAAGGCATCAGGGCCGC ATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGG CCAGGGCATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCA GGCTTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCCTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGT TGTTCTGTTCCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAT

				CTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCAGGACAACC AGATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCAATACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATTCGCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATGATTCT GCATTGTCAAAGTGGACGAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAA AACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAAT CTGAACCTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTT CCGCCGATCTCAGGTAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCG CCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACA AAATCTCCAAATGGCGATGGCCCTGTCTTTTACCAGACAAACCATTA CCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAGATCCCAACGAAAAGCGTGA CCACATGGTCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGG CATGGATGAACTATACAACCGCGGGTTCTCATCATCATCATCATCA TGGTTAAGTCGAC
0108	Мутант GD1G Экспрессированный мутант GD1G	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTT GAATTAGATGGTGTATGTTAATGGGCACAAATTTCTGTAGTGGAGAG GGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTGTC ACTACTGGAACACTACCTGTTCCATGGCCAACACTGTCACTACTCTG ACGTATGGTGTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAAACGG CATGACTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGC ACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACATAAGACGCGTGTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCCTTGTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTAT TGATTTTAAAGAAGATGGAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACA ACTATAACTCACAAATGTATACATCACGGCAGACAAACAAGGACTTA TCAGGCCGATTATGAGCGGGTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGA TGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGG TCTGACTCAGGCTTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCA GACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTG TGCGTGAGTTGTCTGTTTACGGCCACTAACGGGACTAATCTGATTCCG ATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATC GATCGGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCT
				CAGGACAACCAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAC CATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGA TGGGTTCAATGTTAATTCGCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTC AATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCGAGTTCGTTCTTCTTGGG GGCAATTCAAAACCGCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATAC GGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTA TGCCTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTT CAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGAC ATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCTTTTACCAG ACAACCTTACCTGTGACACAATCTGCCCTTTTGAAGATCCCAACG AAAAGCGTGACCACATGGTCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGA TTACACATGGCATGGATGAACTATACAACCGCGGGTTCTCATCATC ATCATCATCATGGTTAA
0109	Мутант GD1G Экспрессированный мутант GD1G	Белок	Искусственная последовательность	MSKGEELFTGVVPIVLELDGVDVNGHKFVSVEGEGDATYGLKTLKFICTT GKLPVPWPTLVTTLYGVQCFSTRYPDHMKRHDFKSSAMPEGYVQERTIS FKDDGNYKTRAEVKFEGDITLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNNSH NVYITADKQGLSGRIMSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRN ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQ RLEEIDRVSNQTFQNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL GLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNT VTNLNSARSRIEDADYALVPPISGKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHLYLSTQSALLKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITHG MDELTKPRGSHHHHHHG
0110	Мутант MF227C Матрица мутанта 470СТ	ДНК	Искусственная последовательность	CTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCGCCGGGAATTCGGGTGGT GGTGGTGAATTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGAGCCAAGAA AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0111	Мутант MF227C Матрица мутанта 470СТ	Белок	Искусственная последовательность	LGLDGFNVNSPGISGGGGITLINEDAAAANKSTANPLASI
0112	Мутант MF227C	ДНК	Искусственн	AGATCTCCGCGGAACCAGTAAAGAGAGGACGTTTTTGCGGAACCTGGT

	Обратный праймер R2YU		ая последовательность	TTGCATAGTCAGCATCTTCGATACG
0113	Мутант MF227C Последовательность ДНК мутанта MF227C	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTTGTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGC CACTAACGGGACTAAGTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTTCCCGGG AAGTACCGCTAACCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAAAACCGTTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAAAACAGGTTCCGCAAAACG TCCTCTTTACTGGTTCGCGGGGTCTCATCATCATCATCATATG TTAAGTCGAC
0114	Мутант MF227C Мутант MF227C	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACCGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGG TGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGGCCACTAACGGGACTAAGTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACGATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTA ATTTCCCGGGAAGTACCGCTAACCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGCAAAAAGTGACGCAGTTCGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAAAAC GTTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA
				ACTCCGCGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAAAACAGGTTCC CGAAAACGTCCTCTTTACTGGTTCGCGGGGTCTCATCATCATCA TCATCATGGTTAA
0115	Мутант MF227C Мутант MF227C	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEIDRVSNQTFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGSTAN PLASIDSLSKVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0116	Мутант MF227N Обратный праймер RMF227N	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCCGGGAACCATCGTTAGCACCAACCTGGATTTTC
0117	Мутант MF227N Последовательность ДНК мутанта MF227N	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTTGTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGC CACTAACGGGACTAAGTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTTCCCGGGAAGTACCGCTAACCACTGGC TTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTG GGGCAATTCAAAAACCGTTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAAT ACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGA CTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCA GGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAACGT CCTCTCTTACTGGTTCGCGGGGTCTCATCATCATCATCATATG TTAAGTCGAC
0118	Мутант MF227N Мутант MF227N	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACCGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGG

			бность	TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTGGTGTACACGATGGTCCCGGGAAAGTACCGCTA ACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGAGTTC GTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTTCAGCCATTACCA ACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGATCG AAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAG ATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACAGGTT CCGCAAAACGCTCTCTTTACTGGTCCGCGGGGTTCTCATCATCATC ATCATCATGGTTAA
0119	Мутант MF227N Мутант MF227N	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLEEIDRVSNQTQFN GVK VLSQDNQMKIQVGANDGSPGSTANPLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQ NRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVL AQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0120	Мутант MF233 Обратный праймер RMF233	ДНК	Искусствен ная последовател ность	AGATCTCCGCGGAACAGCAGGTTATTCTGGGTCAACAGCGACAGGC TGTTTGTATTAATGACTTGTGCATAGTCAGCATCTTCGATACG
0121	Мутант MF233 Последовательност ь ДНК конструкта MF233	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAATCTATCCAGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCGATGAAAATCCA GGTTGGTCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCCCTGG
				AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATCAAAAACCGCTTTGATT AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCACAAGTCATTAATACAAAACA GCCTGTGCTGTTGACCCAGAATAACCTGCTGGTCCGCGGGGTTCTC ATCAICATCAICATCAIGGTTAAGTCGAC
0122	Мутант MF233 MF233	ДНК	Искусствен ная последовател ность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TCCCCTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAATCTA CCAGGATGAAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGAACCAATTACCATCGATC TGCAAAAAATGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTA ATCCCCTGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTTCAAAAAGTGGACGCAGTTCTGTTCTTCTGGGGGCAATTCAAAACC GCTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCACAAGTCATTA ATACAAACAGCCTGTGCTGTTGACCCAGAATAACCTGCTGGTCCGCG GGGTTCTCATCATCATCATCATGTTAA
0123	Мутант MF233 MF233	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLEEIDRVSNQTQFN GVK VLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD Y AQVINTNSLSLLTQNNLLVPRGSHHHHHHG
0124	Мутант MF471 Прямой праймер F471-77	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GCTGACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTG C
0125	Мутант MF471 Обратный праймер	ДНК	Искусствен ная	GCAGAATCTGCGCTGCAGACATAGCAGAAACTGCCGTTGCATAGTCA GC

	R471-77		последовательность	
0126	Мутант MF471 Последовательность ДНК конструкта MF471	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTTCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTC TGCAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCA TCATCATCATCATATGGTTAAGTCGAC
0127	Мутант MF471 MF471	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTAGATTGTC TGTTACAGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATC TGCAAAAAATTTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTA ATTCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAAC GCTTTGATTACGCAATACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGCAGTTT
				CTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGC GGGTTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAA
0128	Мутант MF471 MF471	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRL EIDRVSNQTFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNVPSTAN PLASIDSLSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNVTNLNSARSRIEDAD YATAVSAMSA AQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0129	Мутант MF479 Прямой праймер F479-83	ДНК	Искусственная последовательность	GTTTCTAATATGTCTAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTT CCGCGG
0130	Мутант MF479 Обратный праймер R479-83	ДНК	Искусственная последовательность	CCGCGGAACCCAGACCAGCCGCTCCCAGAATCGCCGCTTTAGACATATT AGAAAC
0131	Мутант MF479 Последовательность ДНК конструкта MF479	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTTCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCA TCATCATCATCATATGGTTAAGTCGAC

0132	Мутант MF479 Мутант MF479	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCCTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTTGATGTGAAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTA ATTCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACC GCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTT CTAATATGTCTAAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTCCGC GGGTTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0133	Мутант MF479 Мутант MF479	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFN GVK VLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAALGAGL VPRGSHHHHHHG
0134	Мутант N45 Прямой праймер N45_F	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TCTAGAGGATCCGGCAGGCCAGGCG
0135	Мутант N45 Обратный R502D0	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	CGCAAGCTTGTCGACTTAACGC
0136	Мутант N45 Последовательност ь ДНК мутанта N45	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATATGGTATGGCTAGCATGATGGTGGACAG CAATGGGTCCGGATCTGTACGACCTGGTTCGCGCGGTAGCCGCAAG
				GGATCCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAA AGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGC GCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGC GTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATT CCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTGGAAGAA ATCGATCGGTTTCTAATCAGACTCAATTAACGGTGTAAAGTCTG TCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGTGTAACGATGGTGA AACCATTAACCATCGATCTGCAAAAATTTGATGTGAAAAGCCTTGGCCT TGATGGGTCAATGTTAATTTCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGG AATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGAGC CAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTC AAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTT TGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTC CGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAA TATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTCCGTTCTGGC GCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAAGT CGACAAGCTTGCGG
0137	Мутант N45 Мутант N45	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQMGDRDLYDLVPRGSAKDPAGQAIANRFT SNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNS DSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVANDGET ITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGISGGGGILD SMGTLINEDAAA AKKST ANPLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIED ADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0138	Мутант NGD1 Последовательност ь ДНК конструкта NGD1	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGTAAA GGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCC AATTCTGTGTAATTAGAT GGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGG TGATGCAACATACGGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGG AAAACACTGTTCCATGGCCAACTTGTCACTACTCTGACGTATGG TGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAAACGGCATGACTT TTCAAAGATGCCATGCCGAAGGTTATGTACAGGAACGC ACTATATCT TTCAAAGATGACGGGA ACTACAAGACGGGTGCTGAAGTCAAGTTTGA

				AGGTGATACCTTGTAAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTAA AGAAGATGGAACATTCTCGGACACAACTCGAGTACAATAAAT CACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAACAAGCCTATCAGGCCG ATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGGAAAGACGATGCGGCAGG CCAGGCGATTGCTAACCCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCA GGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCATGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGT TGCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAT CTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACC AGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATC GATCTGCAAAAATGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCT GCATTGTCAAAAAGTGGACGCGAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATCAA AACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAAT CTGAATCCCGCGCTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTT CCGCGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAAGTTCGAC
0139	Мутант NGD1 Экспрессированный мутант SY3-GFP	ДНК	Искусствен ная последовател ность	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGT GAATTAGATGGTGTATGTTAATGGGCACAAATTTCTGTCAAGTGGAG GGTGAAGGTGATGCAACATACGGAACCTTACCCTTAAATTTATTTGC ACTACTGGAAAACTACCTGTTCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTG ACGTATGGTGTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGG CATGACTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGC ACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACACTACAAGACGCGTGTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCTTGTAAATCGTATCGAGTTAAAAGGTAT TGATTTTAAAGAAGATGGAACATTCTCGGACACAACTCGAGTACA ACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAACAAGGCCTA TCAGGCCGCTATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGA TGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCCTTCACTTCTAATATCAAAGG TCTGACTAGGCTTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCA GACCCTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTG TGGCTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAECTCTGATTCCG
				ATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATC GATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCT CAGGACAACCAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAC CATTACCATCGATCTGCAAAAAATGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGA TGGGTTCAATGTTAATTTCCCGGGAAGTACCCTAACCCTGGCTTC AATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCGATTCTTCTCTGGG GGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATC GGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTA TGCACTGGTTCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAA
0140	Мутант NGD1 Экспрессированный мутант SY3- GFP/мутант NGD1	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSGEGDATYGLKTLKFICTT GKLPVWPWTLVTTLYGVQCFSRYPDHMKRHFDFKSAMPEGVVQERTIS FKDDGNYKTRAEVVKFEGDILVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYN NVYITADKQGLSGRIMSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRN ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQ RLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKS GLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNT VTNLNSARSRIEDADYALVPRGSHHHHHH
0141	Мутант S33 Прямой F502_S33	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TCTAGAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGC
0142	Мутант S33 Последовательность ДНК мутанта S33	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAG CAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCGCGCGGATAGCGCGAA GGATCCGCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAG GCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTC AGGCTTCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTG AAGGTGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAG TTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAECTCTGATTCCGATCTGAAA TCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTT TCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAAC

				CAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCCTTGATGGGTTCAA TGTTAATTCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTCTAGACTCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTTCGTTCTTCTTGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTACGCCATACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGCGTTAAGTCGAC
0143	Мутант S33 Мутант S33	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCCGGATCTGTACGACCTGGTTCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGTTCACCTCTAATATCAAAAGTCTGACTCAGGCTTCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCTGAAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGGCCACTAACGGGACTAECTCTGATTCCGATCTGAAAATCTATCCAGGATGAAAATTCAGCAACGCTTGGAAGAAATCGATCGGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGTAAACGATGGTGAAA CCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCGCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAA TTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAA AAGTGGACGCAGTTTCGTTCTTCTTGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATA TGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGCGTTAAGTCGAC
0144	Мутант S33 Мутант S33	Белок	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQOMGRDLVDLVPGRSAKDPGLRINSAKD DAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNLQRVR ELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLIEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQ
			Искусственная последовательность	MKIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGILDSMGTL INEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTV TNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSLVAQANQVPQNVLSL LR
0145	Мутант SY3CT Обратный праймер RSY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGTGCATAGTCAGCATCTTCGATACGGC
0146	Мутант SY3CT Последовательность ДНК конструктора SY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAECTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTGGTGTCAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCGCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTTCGTTCTTCTTGGGGCAATTCAAAACCGCTTGTATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCGCGGGGTTCTCA TCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0147	Мутант SY3CT Экспрессированный мутант SY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC GTTACAGGCCACTAACGGGACTAECTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAAATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGA TGAATCCAGGTTGGTGTAAACGATGGTGAACCATTACCATCGATC

				TGCAAAAAATTTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCATGTTA ATTCCCGGGAAGTACCCTAACCCTGGCTTCAATTGATTTGCAT TGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACC GCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCCTGGTTCCGC GGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAA
0148	Мутант SY3CT Экспрессированный мутант SY3CT	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGAL NEINNNLQVRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLIIDRVSNTQFNF GVKVLSDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGSTAN PLASIDSLSKVDVAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNVTNLNSARSRIEDAD YALVPRGSHHHHHH
0149	Мутант 33MX Мутант 33MX	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCCAGACCCACTGAAGG TGGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGGCCACTGCCGGGGTAAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTAT CCAGGCTGAAATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATGCTGCTTCA GCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCTGTCTCAGGACAACGCAAT GGCAATCCAGTGTGGTGAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCT GCAAAAAATTTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCATGTTAA TTCCCGGGAAGTACCCTAACCCTGGCTTCAATTGATTTGCTGATT GTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCG CTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAA CTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAAGTTTC TCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCT GGCGCAGGCTAACAGGTTCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCC CGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGTTAA
0150	Мутант 33MX Мутант 33MX	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGAL NEINNNLQVRVRELSVQATAGANADAALKAIQAEIQRLIIDRVSQQTQA AAVKVLSQDNAMAIQVANDGAAITIDLQKIDVKSLGLDGFVNNSPGST ANPLASIDSLSKVDVAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNVTNLNSARSRIED ADYATEVQSMSKAIQILQQAGTSLVAQANQVQNVLSLLVPRGSHHHHH
				HG
0151	Мутант 33MX Последовательность ДНК 33MX	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTTGTGAGCGGATAACAATTCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTAAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTGCAGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTCAGGC CACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCA AGCTGCCGCTGTTAAAGTCTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCA GGTTGGTCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCATGTTAATTCCCGGG AAGTACCCTAACCCCTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0152	Мутант 485MX Последовательность ДНК конструкта 485MX	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTTGTGAGCGGATAACAATTCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTAAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTGCAGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTCAGGC CACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCA AGCTGCCGCTGTTAAAGTCTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCA GGTTGGTCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCATGTTAATTCCCGGG AAGTACCCTAACCCCTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCCGCTTTGATTC

				AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAAGTTTCTCAAATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCGCCGGGGTTCTCATCATCATCATCATATGGTTAAGTCGAC
0153	Мутант 485MX конструкт 485MX	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAAATATCAAAGGTTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTTACAGGCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCAGGTTGGTCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTAAATCCCCGGGAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAAGTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCGCCGGGTTCTCATCATCATCATCATATGGTTAA
0154	Мутант 485MX конструкт 485MX	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATAGANADAALKAIQAEIQRLLEEIDRVSVQQTQAAAVKVLSDNAMAIQVANDGAAITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNVTNLNSARSRIEDADYATEVVSQMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0155	Мутант МИМ4 Вариант CBLB502	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCAATTAATACAAACAGCCTGTGCGTGTGACCCGAATAACCTGCAGAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCGCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAAGGTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGT
				TGTCTGTTCAGGCCACTCAAGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTGCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGTCTAACGATGGTGAACCAATTACCATGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAAATCCCCGGGAAATTCGGGTGGTGGTGGTGGAAATCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAAGTACCGTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTTGTATTGAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGAGTTCGCCGAAAACGTCCTCTCTTACTGCGTTAA
0156	Мутант МИМ4 Дизайн праймеров (для делеции Gln439; Asn440; Arg441; Phe442):	ДНК	Искусственная последовательность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTTGTATTGAGCCATTACGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCTAGCGCTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGAGTTCGCCGAAAACGTCCTCTCTTACTGCGTTAA
0157	Мутант МИМ4 Дизайн праймеров (для делеции Gln439; Asn440; Arg441; Phe442):	Белок	Искусственная последовательность	NPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDSAITLALGATVTALASARSAIEDADYATEVSNM
0158	Мутант МИМ4 Прямой праймер МИМ4	ДНК	Искусственная последовательность	GCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTGATTGAGCCATTACCGCCCTTG
0159	Мутант МИМ4 Обратный праймер МИМ4	ДНК	Искусственная последовательность	CCAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAATTGCCCCAGAGAAGAACGAACGTC
0160	Мутант МИМ4	ДНК	Искусственн	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC

	MIM4		ая последовательность	TAGAAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTTCGCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTGGTGTAAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAATAATGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGAGTTCGTTCTTCTGGGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGTACGGTAACCGCTTGGCCTCCGCGGCTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAAACGCTCTCTTTACTGCGTTAA
0161	Мутант MIM4 MIM4	Белок	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNLQRVRELSVQATNNGTNSDSLKSIQDEIQRLLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPISGGGGGILDSMGTLINEAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIDSAITALGATVTALASAASRIEDADYATEVSNMSKAQILQAGTSLVAQANQVPQNVLSLLR
0162	Мутант MIM5 Дизайн праймеров (мутации)	ДНК	Искусственная последовательность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGAGTTCGTTCTTCTGGGGCAATTGCAAAGGCTTTTGATTACGCCATTACGCCCTTGGCGTACGGTAACCGCTTGGCCTCCGCGGCTAGCGCTATC
	Gln439Ala; Asn440Lys; Arg441Ala):		ность	GAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATG
0163	Мутант MIM5 Дизайн праймеров (мутации Gln439Ala; Asn440Lys; Arg441Ala):	Белок	Искусственная последовательность	NPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIKAFDSAITALGATVTALASARSAIEDADYATEVSNM
0164	Мутант MIM5 Прямой праймер MIM5	ДНК	Искусственная последовательность	CGTTCTTCTTCTGGGGCAATTGCAAAGGCTTTTGATTACGCCATTACCGC
0165	Мутант MIM5 Обратный праймер MIM5	ДНК	Искусственная последовательность	GCGGTAATGGCTGAATCAAAGCCTTTGCAATTGCCCCAGAGAAGACG
0166	Мутант MIM5 MIM5	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCTCTAGAAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTTCGCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAA

				ATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAA AAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCC CCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTCTAGACTCCATGGGTACA TTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCC ACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCAGTTCCGTT TTCTCTGGGGCAATTGCAAAGGCTTTIGATTACAGCCATTACCGCT TGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGGCTAGCCGTATCGAAGA TGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCT GCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCCAGGTTCCGCA AACCGTCTCTTACTGCGTTAA
0167	Мутант MIM5 MIM5	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQMQMRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT QNNLNKSSLSIAIERLSSGLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQAS RNANDGISIAQTTEGALNEINNLRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI QQRLEEIDRVSNQTFNNGVKVLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGISGGGGILDSMGTLINEAAAANKSTANPLASIDSAL SKVDVAVRSSLGAIKAFDSAITALGATVTRALASASRIEDADYATEVSNM SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0168	Мутант MIMX Мутант 33MIMX	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGCGGGTTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACT GGTGGACAGCAAATGGGTGGGATCTGTACGACCTGGTCCGCGCGG TAGCGCGAAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACG ATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTACTTCTAATATCAAAG GTCTGACTCAGGCTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTCTATTGCGC AGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCGAGCGT GTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAECTGTACTTCC GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAAT CGATCGGTTTCTAATCAGACTCAAGCTAACGGTGTAAAGTCTGTGTC TCAGGACAACGCAATGAAATCCAGGTTGGTGTACGATGGTGGCCG CTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTG ATGGGTTCAATGTTAATTTCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAA TTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCA AGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAA AAGTGGACGCAGTTCTGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAGCTCGTTTTG
				CCGCGGCCATTGCTAACCTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCG CGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATA TGTTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGC AGCTAACCCAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTTTACTGCGTTAA
0169	Мутант MIMX MIMx	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQMQMRDLYDLVPRGSAKDPGLRINSKID DAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNLRV ELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTFANGVKVLSQDNA MKIQVANDGAAITIDLQKIDVKSLSGLDGFNVNSPGISGGGGILDSMGT LINEAAAANKSTANPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQARFAAIAANLGN TVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNV SLLR
0170	Мутант MIMX Последовательност ь ДНК 33MIMx	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCCCTC TAGAATAATTTTGTTAACCTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAG CAAATGGGTGGGATCTGTACGACCTGGTCCGCGCGGTAGCGCGAA GGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAG GCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTC AGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTG AAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAG TTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAECTCTGATTCCGATCTGAAA TCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTT TCTAATCAGACTCAAGCTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAAC GCAATGAAAATCCAGGTTGGTGTAAACGATGGTGGCGCTATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATTTCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAAATCTAGACTCC ATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTAC CGTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGC AGTTCTTCTTCTTCTGGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCCGCGGCCATT GCTAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGGTAGCCGT ATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCG CAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCG GTTCCGCAAAAACGTCCTCTTACTGCGTTAAGTCGAC

0171	Мутант MIXC Обратный праймер RMIXC	ДНК	Искусствен ая последовател ьность	AGATCTGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCG GAACCAGTAAAGAGAGGACGTTTTGCGGAACC
0172	Мутант MIXC Последовательност ь ДНК MIXC	ДНК	Искусствен ая последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATAIGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTTCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCCGC GGCATTGCTAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0173	Мутант MIXC MIXC	Белок	Искусствен ая последовател ьность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQARFAAAILNLTNTLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG AGATCTCATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCAAAAGACGATGC
0174	Мутант MIXN Прямой праймер FMIMxN	ДНК	Искусствен ая последовател ьность	
0175	Мутант MIXN	ДНК	Искусствен	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC
	Последовательност ь ДНК MIX.N		ая последовател ьность	TAGAATAAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTGCAGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA AGCTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACGCAATGAAAATCC AGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAA TTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTTCCCGG GAAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAG TGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAACCGCTTGATT CAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGT CTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGG CTAACCGGTTCCGCAAAACGTCCTCTTTACTGGTTCGCGGGGTTCT CTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0176	Мутант MIXN Экспрессированны й мутант MIX.N	Белок	Искусствен ая последовател ьность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQA NGVKVLSQDNAMKIQVGANDGAAITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGST ANPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTLNLSARSRIE ADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHH HG
0177	Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3 502 Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3 С-терминальная часть SBLB502	ДНК	Искусствен ая последовател ьность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGCAGTT CGTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAACCGTTTTGATTACGCCATTACC AACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGATC GAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCA GATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGGT TCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0178	Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3	ДНК	Искусствен ая	ATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGC CGTATCGAAGAT

	Дизайн праймеров (мутант М1М1)		последовательность	
0179	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Дизайн праймеров (мутант М1М1)	Белок	Искусственная последовательность	ITNLGNTVTNLNSARSRIED
0180	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Прямой праймер 455-57	ДНК	Искусственная последовательность	CCTTGGCAATACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCCGTATC
0181	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Обратный праймер 455-57	ДНК	Искусственная последовательность	GATACGGCTACGCGCGGAGGCCAGAGCGGTTACCGTATTGCCAAGG
0182	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Дизайн праймеров (мутант М1М2_М1М1 плюс R460A)	ДНК	Искусственная последовательность	ACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGAC TATGCAACGGAA
0183	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Дизайн праймеров (мутант М1М2_М1М1 плюс R460A)	Белок	Искусственная последовательность	TVTALASARSRIEDADYATE
0184	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Прямой праймер 460	ДНК	Искусственная последовательность	GCTCTGGCCTCCGCGGCTAGCCGTATCGAAGATG
0185	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3	ДНК	Искусственная последовательность	CATCTTCGATACGGCTAGCCGCGGAGGCCAGAGC
	Обратный праймер 460		последовательность	
0186	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Дизайн праймеров (мутант М1М3_М1М2 плюс N448A ; N451A)	ДНК	Искусственная последовательность	CAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCGCTCTGGCCTCC
0187	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Дизайн праймеров (мутант М1М3_М1М2 плюс N448A ; N451A)	Белок	Искусственная последовательность	QNRFDSAITNLGNTVTALAS
0188	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Прямой праймер 448-51	ДНК	Искусственная последовательность	GTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGG
0189	Мутанты М1М1; М1М2 и М1М3 Обратный праймер 448-51	ДНК	Искусственная последовательность	CCAGAGCGGTTACCGTAGCGCCAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAAAAC
0190	Мутант ME42 Прямой праймер ME42	ДНК	Искусственная последовательность	CAACAGCGCGAAAGCCGATGCGGGAGGCCAGGCGATTGC
0191	Мутант ME42 обратный праймер ME42	ДНК	Искусственная последовательность	GCAATCGCCTGGCCTCCGCATCGGCTTTCGCGCTGTTG
0192	Мутант ME42 Последовательность	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG

	ь конструкта ME42		последовательность	TTACGGATCAACAGCGCGAAAGCCGATGCGGGAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGAAAAAAT TGATGTGAAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCTCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0193	Мутант ME42 Мутант ME42	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKADAGGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTQFN GVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPOQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0194	Мутант ME110 Прямой праймер ME100	ДНК	Искусственная последовательность	GTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCGATCTG
0195	Мутант ME110 Обратный праймер ME100	ДНК	Искусственная последовательность	CAGATCGGAATCAGAGTTAGCCCCGGCAGTGGCCTGAACAGAC
0196	Мутант ME110 Последовательность в конструкта	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC
	ME100		ьность	TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGAAAAAAT TGATGTGAAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCTCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0197	Мутант ME110 Мутант ME110	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATAGANSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTQFN GVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPOQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0198	Мутант ME100/110 Прямой праймер ME110	ДНК	Искусственная последовательность	CTGATTCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTC
0199	Мутант ME100/110 Обратный праймер ME110	ДНК	Искусственная последовательность	GACGTTGCTGAATTCAGCCTGGATAGCTTTCAGATCGGAATCAG
0200	Мутант ME100/110 Последовательность в конструкта ME100/110	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA

				CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGGC CACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTGAAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGAAAAAAT TGATGTGAAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTAAATCCCGGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTCTGGCGCAGGC TAACAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTTTACTGGTTCGCGGGGGTTT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0201	Мутант ME104N Промежуточный Мутант ME100/110	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGCACTGAAAGG TGCCTGTAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACAGCCACTGCCGGGGTAACTCTGATTCCGATCTGAAAAGCTAT CCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAA TCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACAGAT GAAAATCCAGGTTGGTCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCT GCAAAAAATGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTAA TTCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATT GTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAACCG CTTTGATTACAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAACTGAA CTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCT TAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTCT GGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTTTACTGGTTC GCGGGTTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0202	Мутант ME100/110 Мутант ME110/110	Белок	Искусствен ная	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQVRVRELSVQATAGANSDSLKAIQAEIQRLEEDRVSNQTF
			последовател ьность	NGVKVLSQDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTA NPLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHH G
0203	Мутант ME104 Прямой праймер ME104	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	GCCACTAACGGGACTAACGCTGATGCCGCTCTGAAATCTATCCAG
0204	Мутант ME104 Обратный праймер ME104	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	CTGGATAGATTTAGAGCGGCATCAGCGTTAGTCCCGTTAGTGGC
0205	Мутант ME104 Последовательност ь конструкта ME104	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATCAGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACGCTGATGCCGCTCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTAAATCCCGGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTCTGGCGCAGGC TAACAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTTTACTGGTTCGCGGGGGTTT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0206	Мутант ME104 Мутант ME104	Белок	Искусствен ная	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQVRVRELSVQATNGTNADAALKSIQDEIQRLEEDRVSNQTF

			последовательность	NGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGG
0207	Мутант ME104N Праймер FME104New	ДНК	Искусственная последовательность	GCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAG
0208	Мутант ME104N Праймер RME104New	ДНК	Искусственная последовательность	CTGGATAGCTTTCAGAGCGGCATCAGCGTTAGCCCCGGCAGTGGC
0209	Мутант ME104N Последовательность конструкта ME104New	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTCTAGAATAATTTTGTTAACCTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAAGTTGGTGTAAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCGCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACAACCTTGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0210	Мутант ME104N Мутант ME104N	Белок	Искусственная	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATAGANADAALKAIQAEIQORLEEIDRVSNQTF
			последовательность	NGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGG
0211	Мутант ME110 Последовательность конструкта ME110	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCGCCCTCTAGAATAATTTTGTTAACCTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAAGTTGGTGTAAACGATGGTGAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCGCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGAGTTCGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACAACCTTGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0212	Мутант ME110 Мутант ME110	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKAIQAEIQORLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGG
0213	Мутант ME117 Прямой праймер ME117	ДНК	Искусственная последовательность	CTATCCAGGATGAAATTCAGGCACGCTCTGGCAGAAATCGATCGCG

0214	Мутант ME117 Обратный праймер ME117	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CGCGATCGATTTCTGCCAGACGTGCTGAATTCATCCTGGATAG
0215	Мутант ME117 Последовательност ь конструкта 33ML (Следует ли сказать ME117?)	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAAATTTGTGTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGGCACGTCTGGCAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATT AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAAACGTCTCTTTACTGGTTCGCGGGGGTTC TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0216	Мутант ME117 Мутант ME117	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQARLAEIDRVSNQTFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNM SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVL SLLVPRGSHHHHHHG
0217	Мутант ME124 Прямой праймер ME104	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GGAAAGAAATCGATGCCGTTTCTGCTGCGACTCAATTTAACGGTGTTAA AGTCTGTCTC
0218	Мутант ME124	ДНК	Искусственн	GAGACAGGACTTTAACACCGTTAAATTGAGTTCGAGCAGAAACGGCA
	Обратный праймер ME104		ая последовател ность	TCGATTTCTTCC
0219	Мутант ME124 Последовательност ь конструкта ME124	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTC TAGAATAAATTTGTGTTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACAGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTGCTGCGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATT AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAAACGTCTCTTTACTGGTTCGCGGGGGTTC TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0220	Мутант ME124 Мутант ME124	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQRLLEEIDAVSAATQFN GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNM SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVL SLLVPRGSHHHHHHG
0221	Мутант ME124P Прямой праймер ME124P	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCAATTT AACGG
0222	Мутант ME124P Обратный праймер	ДНК	Искусственн	CCGTTAAATTGAGTCTGATTAGAAACGGCATCGATTTCTTCCAGACGT TGCTG

	ME124P		последовательность	
0223	Мутант ME124 Экспрессированный мутант ME124P	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TCCCCGTAAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGGAAAGG TGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTC TGTTACGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCGAGA TGAAATCCAGTTGGTGTCTAACGATGGTGAACCATACCATCCAGTAC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAAGCCTTGGCCTTGATGGTTCAATGTTA ATCCCCGGGAAGTACCCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCAT TGTCAAAAGTGGACGCAGTTCTGTTCTCTGGGGCAATTCAAACCC GCTTTGATTGAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGA ACTCCGCGGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTT CTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT TGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAACGCTCTCTTTACTGGTTT CGCGGGTTCTCATCATCATCATCATGTTAA
0224	Мутант ME124P ME124P	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCA GGTTGGTGTCTAACGATGGTGAACCATACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTCTGGGGCAATTCAAACCCGCTTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG
				TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACAGGTTCCGCAAAACGCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGTTAAGTCGAC
0225	Мутант ME124P ME124P	Белок	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNLRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEIDAVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFDASITNLGNTVTLNLSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSLVAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0226	Мутант ME132 Прямой праймер ME132	ДНК	Искусственная последовательность	CGTTTCTAATCAGACTCAATTTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGA CAACC
0227	Мутант ME132 Обратный праймер ME132	ДНК	Искусственная последовательность	GGTTGCTCAGACAGGACTTTAACAGCGGCAAATTGAGTCTGATTAG AAACG
0228	Мутант ME132 Последовательность в конструкта ME132	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCAGTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCA GGTTGGTGTCTAACGATGGTGAACCATACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCCCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTCTGGGGCAATTCAAACCCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC

				TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0229	Мутант ME132 Мутант ME117 (ME132?)	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTF AVKVLSDNQMKIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0230	Мутант ME142 Прямой праймер ME142	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GTAAAGTCTGTCTCAGGACAACGCGATGGCAATCCAGGTTGGTGT AACG
0231	Мутант ME142 Обратный праймер ME142	ДНК	Искусствен ная последовател ность	CGTTAGCACCAACCTGGATTGCCATCGCGTTGTCTGAGACAGGACTT TAAC
0232	Мутант ME142 Последовательность конструкта ME142	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCTC TAGAATAATTTTGTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACGCGATGGCAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCTCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC
				TAACCAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0233	Мутант ME142 Мутант ME142	Белок	Искусствен ная последовател ность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTF GKVLSDNQMAIQVANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALSKVDVAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0234	Мутант ME150 Прямой праймер ME150	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GATGAAAATCCAGGTTGGTGTAGCGCTGTGAAACCAATTACCATCGA TCTGC
0235	Мутант ME150 Обратный праймер ME150	ДНК	Искусствен ная последовател ность	GCAGATCGATGGTAATGGTTTCAGCAGCGCTAGCACCAACCTGGATTT TCATC
0236	Мутант ME150 Последовательность конструкта ME150	ДНК	Искусствен ная последовател ность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCTC TAGAATAATTTTGTAACTTTAAGAAGGAGATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCTGTCTCAGGACAACCATGAAATCCCA GGTTGGTGCTAGCGCTGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTCAATGTTAATTCCTCCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTTCTGCGGGCAATTCAAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT

				TCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0237	Мутант ME150 Мутант ME150	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEIDRVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVGSAAETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNVTNLNSARSRIEDAD YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0238	Мутант ME468 Прямой праймер ME468	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	GCCGATATCGAAGATGCTGACGCTGGAGCGGAAGTTGCTAATATGTCTA AAGCGCAG
0239	Мутант ME468 Обратный праймер ME468	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	CTGCGCTTAGACATATTAGCAACTTCCGCTCCAGCGTCAGCATCTTC GATACGGC
0240	Мутант ME468 Последовательност ь конструкта ME468	ДНК	Искусствен ная последовател ьность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCTC TAGAATAATTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGG TTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAA CGTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGC CACTAACGGGACTAACTCTGATTCGATCTGAAATCTAATTCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCA GGTTGGTGTCAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAAT TGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGTTCAATGTTAATTCGCGGG AAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGT GGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACGCTGGAGCGGAAGTTGCTAATATGTC TAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT TCATCATCATCATCATCATGTTAAGTCGAC
0241	Мутант ME468 Мутант ME468	Белок	Искусствен ная последовател ьность	MSGLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEIDRVSNQTQFN GVKVLSDNQMKIQVGSAAETITIDLQKIDVKSGLDGFNVNSPGSTAN PLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNVTNLNSARSRIEDAD AGAEVANMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0242	линкер	Белок	Искусствен ная Последовате льность	SPG
0243	Lru283	Белок	Искусствен ная последовател ьность	mghhhhhsgMEEFNMRINTNVAAMNTYSRLTAANTAKSNLAKLSSGLRI NKAGDDAAGLAISEKMKSQIGGLTQAKRNAQDGISLVQTAEAGALNETHS ILERMRDLAVQGSNGTLTSSDRGSINKELKALHQELTRISNTTEFNQTQKLF SQTQKQSVTFTFQIGANAGOTLSVAITAMSGEALLVSTDAKFSLNAAAGTN AGAMIKSIDAIAIKVSDQRADLGA VQNRLEHTINNLATNENLSDANSRI RDVDMAEEMMTFTKSNLSQAATSMLAQANAMPNSVLNLLQG
0244	Тре270	Белок	Искусствен ная последовател ьность	mghhhhhsgMRINHNISALNAWRNIDQTYSMKTLERLSSGLRINRAGDD AAGLAISEKMRGQIKGLNMAIKNAQDAISLIQTAEAGALTEVHSILQRMRE LAVQAASDTNTNVREIQKEIDQLREEIDRIARTTEFNKLLDGKLEGF RSQVDAKVVTTGGNINVLGTVSSKAVEGTYVIEV GaAERAIMVVDAAIH RVSTARAALGAIQNRLEHTISNLGVAEENLTAESRIRDADMAKEMMEF TKQOILLQSSMAMLAQSNTLPQNVLQLMR
0245	Тре159w	Белок	Искусствен ная последовател ьность	mghhhhhsgGLNMAIKNAQDAISLIQTAEAGALTEVHSILQRMRELAVQAASD TNTNVREIQKEIDQLREEIDRIARTTEFNKLLDGKLEGF RSQVDAKV VTGGNINVLGTVSSKAVEGTYVIEV GaAERAIMVVDAAIHRVSTARAAL GAIQNRLEHTISNLG
0246	Chy275	Белок	Искусствен ная последовател ьность	mghhhhhsgMSLRINNNIEALNAWRALNSTSNALQKSMEKLSGLRINRAG DDAAGLAISEKLR AQIRGLNQAIRNAQDGISLIQTAEAGLSEIQNLQRM ELGVQAANGTLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATEFNKLLAVSTGL VVTLQVGANAGQVIAFTIDNAGTASLGLSSADLAINDNASAFISKVDS ALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLGIASENLSASESRIRDVDMAEEM NFTKNQLQQAGVAILAQANQAPQAVLQLLR
0247	Chy162w	Белок	Искусствен	mghhhhhsgGLNQAIRNAQDGISLIQTAEAGLSEIQNLQRMRELGVQAANG

			ая последовательность	TLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATEFNTKNLLAVSTGLVVTLQVGANAGQVIAFTIDNAGTASLGLSSADLAINDNASASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLG
0248	ChyU137	Белок	Искусственная последовательность	mghhhhhhsGLNQAIRNAQDGLISLIQTAEGLSEIQNILQRMRELGVQAANGTLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATEFNTKNLLAAGTASLGLSSADLAINDNASASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLG
0249	ChyN108	Белок	Искусственная последовательность	mghhhhhhsSASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLGpdGLNQAIRNAQDGLISLIQTAEGLSEIQNILQRMRELGVQAANGTLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIA
0250	ChyZ94	Белок	Искусственная последовательность	mghhhhhhsNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATgsGGLSEIQNILQRMRELGVQAANGTLNgSASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLG
0251	Fir161B	Белок	Искусственная последовательность	mghhhhhhsGLAQASRNAQDAISIAQTAEALDETSILQRVRELGVQGANGLTADDINALQAEVDQLIAEIDRIAGATEFNTQNLDDGSFTTKAFQVGA NSGQNMTLTIGKMDTTTLGLSSADLAINDNANGAISTVDSALQKVSARAKLGAIQNRLEHTIANLG
0252	Fir161MNB	Белок	Искусственная последовательность	mghhhhhhsGLAQASRNAQDAISIAQTAEALDETSILQRVRELGVQGANGLTADDIDALQAEVDQLIAEIDRIAGATEFATQKLLDGSFTTKAFQVGA ASGQDVTLTIGKVDTTTLGLSSADLAIDSAFADGAISTVDSALQKVSARAKLGAIQNRLEHTIAQLG

В некоторых вариантах реализации гель или соль алюминия выбраны из гидроксида алюминия, фосфата алюминия и калий сульфата алюминия, ASO4 (который состоит из алюминия, соли алюминия и MPL) и альгидрогеля. В некоторых вариантах реализации гель или соль алюминия представляют собой препарат или смесь с любым из дополнительных адъювантов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах реализации адъюванты в дополнение к описанному средству на основе флагеллина и гелю или соли алюминия находят применение в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации дополнительный адъювант выбран из препаратов эмульсий "масло в воде", сапониновых адъювантов, авальбумина, адъюванта Фрейнда, цитокинов и хитозанов. Иллюстративные дополнительные адъюванты включают, но не ограничиваясь ими, (1) овалбумин (например, ENDOFIT), который часто используется для биохимических исследований; (2) эмульсионные препараты "масло в воде" (с или без других специфических иммуностимулирующих средств, таких как мурамилпептиды или компоненты бактериальной клеточной стенки), такие как, например, (а) MF59 (PCT публикация WO 90/14837), содержащий 5% сквалена, 0,5% Tween 80 и 0,5% Span 85 (необязательно содержащий различные количества МТР-РЕ), изготовленный в виде субмикронных частиц с использованием микрофлюидизатора, такого как, например, модель Ноу Microfluidizer (Microfluidics, Ньютон, Массачусетс); (б) SAF, содержащий 10% сквалена, 0,4% Tween 80, 5% плуроник-блокированного полимера L121, и Thg-MDP либо микрофлюидизированный в субмикронной эмульсии, либо вортиксированный до образования эмульсии с большим размером частиц; (с) система адъювант RIBI (PAC), (RIBI Immunochem, Гамильтон, Миссури), содержащая 2% сквалена, 0,2% Tween 80 и, необязательно, один или более компонентов бактериальной клеточной стенки из группы монофосфориллипида А (MPL), трегалозы димиколат (TDM) и скелет клеточной стенки (CWS), в том числе MPL + CWS (DETOX™); и (d) ADDAVAX (Invitrogen); (3) сапониновые адъюванты, такие как STIMULON (Cambridge Bioscience, Вустер, Массачусетс), могут быть использованы или частицы, сформированные из них, такие как ISCOMs (иммуностимулирующие комплексы); (4) Полный адъювант Фрейнда (CFA) и неполный адъювант Фрейнда (IFA); (5) цитокины, такие как интерлейкины (в качестве не ограничивающего примера ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12 и т.д.), интерфероны (например, гамма-интерферон), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), фактор некроза опухолей (ФНО) и т.д.; (6) хитозан и другие производные хитина или поли-N-ацетил-D-глюкозамина, в которой большая часть N-ацетильных групп была удалена путем гидролиза (см., например, заявку на Европейский патент 460020, который включен в данном документе посредством ссылки в полном объеме, раскрывая фармацевтические препараты, включая хитозаны в качестве усилителей абсорбции через слизистую оболочку; и (7) другие вещества, которые действуют в качестве иммуностимулирующих средств, для повышения эффективности композиции, например монофосфориллипид А. В других вариантах реализации дополнительный адъювант представляет собой одно или более из средств на основе флагеллина (например, CBLB502 или любое из средств в табл. 1), соль или гель алюминия, агонист паттерн-распознающих рецепторов (PRR), CpG - ODN и имидазохинолины. В некоторых вариантах реализации дополнительный адъювант представляет собой один или несколько из циклического [G (3', 5') pA (3', 5') p] (например, 3'3'-цГАМФ VACCIGRADE); циклического [G (2', 5') pA (3', 5') p] 2'3' (например, 2'3' цГАМФ VACCIGRADE); циклического [G (2', 5') pA (2', 5') p] (например, 2'2'-цГАМФ VACCIGRADE); циклического диаденилат монофосфата (например, ц-ди-АМФ VACCIGRADE); циклического дигуанилат монофосфата (например, ц-ди-ГМФ VACCIGRADE); соединения TLR7 агонистов-имидазохинолинов (например, агонистов TLR7, таких как, например, Гардиквимод VACCIGRADE, Имиквимод VACCIGRADE, R848 VACCIGRADE); липополисахаридов (например, агонистов TLR4), как, например, из E.coli 0111: B4 штамма (например, ЛПС-ЕВ VACCIGRADE); монофосфориллипида А (например, МПЛА-СМ VACCIGRADE и МПЛА Синтетические VACCIGRADE);

N-гликолилированных маримилдипептид (например, N-гликолил-МДП VACCIGRADE); CpG ODN, класс А и/или CpG ODN класса В и/или CpG - ODN, класс С (например, ОДН 1585 VACCIGRADE, ОДН 1826 VACCIGRADE, ОДН 2006 VACCIGRADE, ОДН 2395 VACCIGRADE), триацелированного липопротеина (например, Pam3CSK4 VACCIGRADE); полиинозин-полицитидиловой кислоты (например, поли (I: C) (HMW) VACCIGRADE); и фактора жгутообразования (т.е. компонента клеточной стенки микобактерий трегалозу 6,6 'димиколат (ТДМ)) или его аналога (например, TDB VACCIGRADE, TDB-HS15 VACCIGRADE). В некоторых вариантах реализации, дополнительный адъювант представляет собой агонист TLR (например, TLR1, и/или TLR2, и/или TLR3, и/или TLR4, и/или TLR5, и/или TLR6, и/или TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, и/или TLR10, и/или TLR11, и/или TLR12, и/или TLR13), агонист нуклеотид-связывающего домена олигомеризации (NOD), лиганд стимулятора генов интерферона (STING) или связанное с ними средство.

В некоторых вариантах реализации дополнительные адъюванты представляют собой один или более из минерального адъюванта, адъюванта на основе геля, тензоактивного средства, бактериального продукта, масляной эмульсии, гранулированного адъюванта, слитого белка и липопептида. Другие адъюванты минеральных солей, помимо алюминиевых адъювантов, описанных где-либо еще, включают соли кальция (например, фосфата кальция), железа и циркония. Другие адъюванты на основе геля, помимо адъювантов алюминия на основе геля, описанных где-либо еще, включают ацеманнан. Тензоактивные средства включают Quil А, сапонин, полученный из водного экстракта из коры *Quillaja saponaria*; сапонины, тензоактивные гликозиды, содержащие гидрофобное ядро структуры тритерпеноидов с углеводных цепей, связанных с ядром, и QS-21. Бактериальные продукты включают пептидогликан клеточной стенки или липополисахарид грамотрицательных бактерий (например, из *Mycobacterium spp.*, *Corynebacterium parvum*, *S. granulosum*, *Bordetella pertussis* и *Neisseria meningitidis*), N-ацетил-мурамил-L-аланил-D-изоглутамин (MDP), различные соединения, полученные из MDP (например, треонил-MDP), липополисахариды (J111C) (например, из клеточной стенки грамотрицательных бактерий), трегалозы димиколат (TDM) и ДНК, содержащие CpG мотивы. Масляные эмульсии включают FIA, Montanide, адъювант 65, Lipovant, семейство адъювантов монтанидов на основе масла, а также различные липосомы. Среди гранулированных и полимерных систем поли (DL-лактид-когликолид) микросферы были тщательно изучены и находят применение в данном документе.

Кроме того, в некоторых вариантах реализации цитокины представляют собой адъювант по настоящему изобретению (например, ИФН- γ и колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF)). Также углеводные адъюванты (например, адъюванты инулинового происхождения, такие как гамма инулин, альгамулин (сочетание γ -инулина и гидроксида алюминия), а также полисахариды на основе глюкозы и маннозы, такие как глюканы, декстраны, лентинаны, глюкоманнаны и галактоманнаны) находят применение в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации препараты адъювантов могут быть использованы в настоящем изобретении и включают соли квасцов в сочетании с другими адъювантами, такими как липид А, альгамулин, иммуностимулирующие комплексы (ISCOMS), которые являются вирус-подобными частицами размером 30-40 им и двенадцатигранной структуры, состоящие из Quil А, липидов и холестерина.

В некоторых вариантах реализации дополнительные адъюванты описаны в Jennings et al. *Adjuvants and Delivery Systems for Viral Vaccines-Mechanisms and Potential*. В: Brown F., Haaheim L.R., (eds). *Modulation of the Immune Response to Vaccine Antigens*. Dev. Biol. Stand, Vol. 92. Basel: Karger 1998; 19-28 and/or Sayers et al. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012:831486, and/or Petrovsky and Aguilar, *Immunology and Cell Biology* (2004) 82, 488-496 содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В различных вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия) могут быть частью живых и ослабленных, или убитых, или инактивированных или анатоксина или субъединичных, или конъюгированных вакцин.

В различных вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия) могут быть частью одной или нескольких одобренных вакцин и/или антигены одной или нескольких одобренных вакцин могут быть антигенами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации одобренные вакцины включают аденовирус; сибирскую язву (biothrax); БЦЖ (Tice); ДС (Sanofi); АКДС (Dartacel); АКДС (Infanrix); АКДС-гепатит В-ИПВ (Pediarix); АКДС-ИПВ (Kinrix); АКДС-ИПВ/Хиб (Pentacel); Хиб (ActHIB); Хиб (Hiberix); Хиб (PedvaxHIB); Хиб/гепатит В (Comvax); Хиб/менингит СУ (MenHibrix); гепатит А (Havrix); гепатит А (Havrix); гепатит В (Engerix-B); гепатит В (Recombivax); гепатит А/гепатит В (Twinrix); вирус папилломы человека (ВПЧ) (Cerverix); вирус папилломы человека (ВПЧ) (Gardasil); грипп (Afluria); грипп (Agriflu); грипп (Fluarix); грипп (Flublok); грипп (Flucelvax); грипп (Fluvirin); грипп (Flulaval); грипп (Fluzone: стандарт, высокая доза & внутривенная); грипп (FluMist); японский энцефалит (Ixiao); менингококк (MCV4-Menactra); менингококк (MCV4-Menveo); менингококк (MPSV4-Menomune); КПК (MMR-II); КПКВ (ProQuad); пневмококк (PCV13 - Prevnar 13); пневмококк (PPSV-23 - Pneumovax); полиомиелит (IPV - Ipol); бешенство (Imovax); бешенство (RabAvert); ротавирус (RotaTeq); ротавирус (Rotarix); оспу (Vaccinia -

АСАМ2000); СД (Decavac); СД (Tenivac); СД (Mass Biologies); КДС (Adacel); КДС (Boostrix); тиф (инактивированная - Typhim Vi); тиф (oral - Ty21a); ветряную оспу (Varivax); желтую лихорадку (YF-Vax) и опоясывающий лишай (Shingles - Zostavax).

В различных вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия) могут быть частью одной или нескольких иллюстративных вакцин и/или антигены одной или нескольких иллюстративных вакцин могут быть антигенами по настоящему изобретению. Иллюстративные вакцины включают в качестве примера субъединичную вакцину и инактивированную или "убитую" вакцину (например, инфанрикс-ИПВ/Хиб (*Bordetella pertussis*), инфанрикс-ИПВ/Хиб (*Haemophilus influenzae*), инфанрикс-ИПВ/Хиб (*Poliovirus*), инфанрикс-ИПВ/Хиб (*Clostridium tetani*), инфанрикс-ИПВ/Хиб (*Corynebacterium diphtheriae*), инфанрикс-гекса (*Bordetella pertussis*), инфанрикс-гекса (*Haemophilus influenzae*), инфанрикс-гекса (полиовирус), инфанрикс-гекса (вирус гепатита В), инфанрикс-гекса (*Clostridium tetani*), инфанрикс-гекса (*Corynebacterium diphtheriae*), инфанрикс-ИПВ (*Bordetella pertussis*), инфанрикс-ИПВ (полиовирус), инфанрикс-ИПВ (*Clostridium tetani*), инфанрикс-ИПВ (*Corynebacterium diphtheriae*), инфанрикс/Хиб (*Corynebacterium diphtheriae*), Pediarix (*Clostridium tetani*), Pediarix (полиовирус), Pediarix (вирус гепатита В), ViVaxim (*Salmonella* spp.), ViVaxim (вирус гепатита А); субъединичные вакцины (например, 5СVMB (*Neisseria meningitidis*), вакцину белка СуА В. Pertussis (*Bordetella pertussis*), вакцину белка РТх В. Pertussis (*Bordetella pertussis*), вакцину белка рака VEGFA (рак), E.coli вакцину с использованием интимин полипептида (*Escherichia coli*), Engerix-B (вирус гепатита В), вакцину белка H. Pylori VacA (*Helicobacter pylori*), HC типа C и D (*Clostridium botulinum*), инфанрикс/Хиб (*Bordetella pertussis*), инфанрикс/Хиб (*Haemophilus influenzae*), инфанрикс/Хиб (*Clostridium tetani*), M. gallisepticum ТМ-1 белковую субъединичную вакцину (*Mycoplasma gallisepticum*), MDA-модифицированную вакцину человеческого апо В-100 пептида (атеросклероз), MSP3-ЛСП с гидроксидом алюминия (*Plasmodium* spp.), субъединичную вакцину белка паротита HN (вирус эпидемического паротита), вакцину белка N. meningitidis TBP2, (*Neisseria meningitidis*), вакцину белка P. aeruginosa Opri (*Pseudomonas aeruginosa*), вакцину белка субъединицы SE36 P. falciparum (*Plasmodium* spp.), вакцину субъединицы Phleum pratense Phl p 12 аллергии (аллергия), Recombivax HB (вирус гепатита В), S.pneumoniae, ClpP белковую вакцину (*Streptococcus pneumoniae*); токсид вакцину (например, BoNT/F (Hc) (*Clostridium botulinum*), DAPTACEL (*Corynebacterium diphtheriae*), инфанрикс (*Bordetella pertussis*), инфанрикс (*Clostridium tetani*), KINRIX (*Clostridium tetani*), PBT (*Clostridium botulinum*), Pediarix (*Bordetella pertussis*), инактивированные или "убитые" вакцины (например, Avaxim (вирус гепатита А), Avaxim-Pediatric (вирус гепатита А), FSME-IMMUN (вирус клещевого энцефалита (ВКЭ)), инфанрикс (*Corynebacterium diphtheriae*), Ixiaro (вирус японского энцефалита), KINRIX (*Corynebacterium diphtheriae*) и Pediarix (*Corynebacterium diphtheriae*)), а также конъюгированные вакцины (например, арабиноманнан-анатоксина токсид конъюгат (*Mycobacterium tuberculosis*)), CCPS-P64kR (*Neisseria meningitidis*), COM-VAX (*Haemophilus influenzae*), Menjugate (*Neisseria meningitidis*), NeisVac-C (*Neisseria meningitidis*) и PedvaxHIB (*Haemophilus influenzae*)).

В некоторых вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия) объединены в вакцине, направленной на наркотическую зависимость. Например, в одном варианте реализации настоящие адъюванты используются в вакцинах против зависимости от фентанила, героина, морфина, опиума, оксикодона, гидрокодона, кетамина, РСР, барбитуратов, бензодиазепинов, флунизтазепи, ГОМК, метаквалона, гашиша, марихуаны, ЛСД, мескалина, псилоцибина, амфетамина, кокаина, МДМА, метамфетамина, метилфенидата и никотина (например, TA-CD (Celtic Pharma), те, которые описаны в патентной публикации США № 2013/0011432, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки (например, с использованием 6-(2R,3S)-3-(бензоилокси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонилкси-капроновой кислоты (GNC) или 6-((2R,3S)-3-(бензоилокси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидо)капроновой кислоты (GNE) в качестве антигена и TA-NIC (Celtic Pharma)).

В некоторых вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соли алюминия) и/или настоящие вакцины могут содержать любой один из адъювантов или антигенов, аннотированных в базах данных VIOLIN или Vaxjo (как описано в He et al. Nucleic Acids Research. 2014. 42 (D1):D1124-D1132 и Xiang et al. Nucleic Acids Res. 2008 Jan; 36:D923-8, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

В различных вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия) могут быть частью одной или нескольких противораковых вакцин и/или антигены одной или нескольких противораковых вакцин могут быть антигенами по настоящему изобретению. Иллюстративные противораковые вакцины включают терапевтические и профилактические вакцины. Например, противораковые вакцины включают ONCOPHAGE (ANTIGENICS INC., одобренные в России в 2008 году для рака почек), APC8015/Sipuleucel-T/PROVENGE (DENDREON, например, для метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы), CANCERVAX (CANVAXIN), GENITOPRE CORP (MYVAX персонализированная иммунотерапия) и FAVRILLE INC (FAVID), профилактические вакцины, которые атакуют онкогенные вирусы папилломы человека (например, CERVARIX (GSK) и GARDASIL (MERCK)), вирус гепатита А (например, CERVARIX (GSK) и GARDASIL

(MERCK)) и вирус гепатита В (например, RECOMBIVAX HB (MERCK), ENGERIX-B (GSK), ELOVAC B (HUMAN BIOLOGICALS INSTITUTE), GENEVAC B (SERUM INSTITUTE), SHANVAC B и т.д.

В различных вариантах реализации настоящие адъюванты (например, средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия) могут быть частью одной или нескольких аллерговакцин и/или антигены одной или нескольких аллерговакцин могут быть антигенами по настоящему изобретению. Например, противоаллергенные композиции для подкожной иммунотерапии (SCIT) и способы применимы к настоящему изобретению (например, "уколы от аллергии"). Например, прививки от аллергического ринита и конъюнктивита (например, от пыльцы (включая амброзию), пылевых клещей, шерсти животных и спор плесени в воздухе); аллергической или экзогенной бронхиальной астмы (например, от клещей домашней пыли, пыльцы, шерсти животных, плесени (*Cladosporium*), латекса) и гиперчувствительности к яду насекомых. Аллергены включают пыльцу (например, дерево, траву, сорняки), шерсть домашних животных (например, кошачью шкуру), пылевые клещи, плесень в воздухе, профессиональные аэроаллергены, яд медоносных пчел, яд складчатокрылых ос, яд шершня, яд осы и яд огненного муравья.

В некоторых вариантах реализации антигены настоящих вакцин могут быть антигенами живых и ослабленных, или убитых или инактивированных или анатоксина, или субъединичных или конъюгированных вакцин. В некоторых вариантах реализации антиген настоящих вакцин представляет собой антиген любых вакцин, описанных в данном документе. Например, в некоторых вариантах реализации настоящий антиген представляет собой такой из одной или нескольких из следующих вакцин: КДС (вакцины дифтерия-столбняк-коклюш), АКДС (вакцины дифтерия-столбняк-ацеллюлярный коклюш), Хиб (геофильной инфекции типа b) конъюгированных вакцин, пневмококковой конъюгированной вакцины, вакцин против гепатита А, вакцин против полиомиелита, вакцин против желтой лихорадки, вакцин против гепатита В, комбинированной вакцины против АКДС, КДС, Хиб, вируса папилломы человека (ВПЧ), вакцины против сибирской язвы, бациллы Кальметта-Герена и вакцины против бешенства.

В различных вариантах реализации средство на основе флагеллина и антиген адсорбированы на геле или соли алюминия. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны с образованием стабильного комплекса. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешивают в соотношении, которое значительно ниже нагрузочной емкости соли алюминия. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия присутствуют в соотношении, которое значительно ниже нагрузочной емкости соли алюминия. В различных вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны или присутствуют в соотношении (мас./мас.) около 1:500, или около 1:600, или около 1:700, или около 1:800, или около 1:900, или около 1:1000, или около 1:2000, или около 1:5000, или около 1:6000, или около 1:7000, или около 1:8000, или около 1:9000, или около 1:10000. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешивают в соотношении (мас./мас.) около 1:500 или менее. В некоторых вариантах реализации средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия присутствуют в соотношении, которое значительно ниже нагрузочной емкости соли алюминия даже в присутствии антигена.

Нагрузочная способность (или адсорбция) адъюванта (например, геля или соли алюминия) могут быть измерены с помощью различных аналитических методов. В общем, это делается путем сравнения содержания белка в водной фазе средства, будучи загруженным или адсорбированным (например, средства на основе флагеллина и/или раствора антигена) до и после адсорбции на адъюванте. Например, может быть использован тест флокуляции Рамона (как используется для определения адсорбции дифтерийного и столбнячного анатоксина). Кроме того, нагрузка может быть измерена с помощью методов иммунопреципитации (например, количественного иммуноэлектрофореза или единичной радиальной иммунодиффузии) или спектрофотометрических методов (например, метод ВСА). Методы ELISA также могут быть использованы в качестве иммуноэлектрофореза или ВЭЖХ. Содержание алюминия в конечной вакцине можно контролировать с помощью множества известных технологий, включая спектрометрические методы, такие как, например, атомно-адсорбционная спектрометрия.

В некоторых вариантах реализации количество геля или соли алюминия в вакцинах и/или адъювантов, описанных в данном документе, составляет от около 0,05 до около 1,0 мг/дозу или около 0,125 до около 0,625 мг/дозу. В различных вариантах реализации количество геля или соли алюминия в вакцинах и/или адъювантов, описанных в данном документе, составляет от около 0,05, или около 0,10, или около 0,15, или около 0,20, или около 0,25, или около 0,30, или около 0,35, или около 0,40, или около 0,45, или около 0,50, или около 0,55, или около 0,60, или около 0,65, или около 0,70, или около 0,75, или около 0,80, или около 0,85, или около 0,90, или около 0,95, или около 1,0 мг/дозу.

В некоторых вариантах реализации количество средства на основе флагеллина составляет от около 0,03 до около 5 мкг/дозу (например, около 0,03 мкг/дозу, около 0,1 мкг/дозу, около 0,3 мкг/дозу, около 0,5 мкг/дозу, около 1,0 мкг/дозу, около 1,5 мкг/дозу, около 2,0 мкг/дозу, около 2,5 мкг/дозу, около 3,0 мкг/дозу, около 4,0 мкг/дозу, около 4,5 мкг/дозу, около 5,0 мкг/дозу). В различных вариантах реализации композиции по настоящему изобретению и способы включают дозы средства на основе флагеллина, которые составляют менее чем около 5 мкг/дозу, или менее чем 4 мкг/дозу, или менее чем 3 мкг/дозу, или менее чем 2 мкг/дозу, или менее чем 1 мкг/дозу, или менее чем 0,5 мкг/дозу. В некоторых вариантах

реализации композиции по настоящему изобретению и способы включают низкие дозы средства на основе флагеллина.

В различных вариантах реализации композиции по настоящему изобретению и способы не включают ковалентное присоединение антигена к средству на основе флагеллина либо в виде слитого белка или посредством химической конъюгации. В различных вариантах реализации композиции по настоящему изобретению не имеют ни эквимольного соотношения количества антигена к средству на основе флагеллина (как в виде гибрида), ни нескольких молекул гаптена на одну молекулу средства на основе флагеллина (как в химических конъюгатах). В различных вариантах реализации количество средства на основе флагеллина в любой из присутствующих вакцин меньше, чем количество антигена. В различных вариантах реализации количество средства на основе флагеллина в любой из присутствующих вакцин практически менее, чем количество антигена. В различных вариантах реализации количество средства на основе флагеллина в любой из существующих вакцин составляет около в 500 раз, или около в 450 раз, или около в 400 раз, или около в 350 раз, или около в 325 раз, или около в 300 раз, или около в 250 раз, или около в 200 раз, или около в 150 раз, или около в 100 раз, или около в 50 раз меньше, чем количество антигена.

В различных вариантах реализации комбинация средства на основе флагеллина и квасцов практически не оказывает влияния на взаимодействие средства на основе флагеллина с TLR5.

В различных вариантах реализации композиции по настоящему изобретению и способы не индуцируют выработку ФНО- α .

В различных вариантах реализации настоящее сочетание средства на основе флагеллина и квасцов практически стабильно при низких температурах в течение около одной недели (например, при температуре около 4°C в течение около 3 дней, или около 5 дней, или около 6 дней, или около 7 дней, или около 10 дней).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу вакцинации субъекта против патологии, включающему введение эффективного количества вакцины, содержащей адъювант, содержащий средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, и антигена, связанного с патологией. В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к применению вакцины, содержащей адъювант, содержащий средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, и антиген, связанный с патологией для вакцинации субъекта против патологии. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению эффективного количества вакцины, содержащей адъювант, содержащий средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, и антиген, связанный с патологией в производстве медикаментов для вакцинации субъекта против патологии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу иммуностимуляции субъекта перед или одновременно с вакцинацией, включающему введение эффективного количества адъюванта, содержащего средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия, при этом оба T_{H1}- и T_{H2}-опосредованных иммунных ответа оказываются иммуностимулированными. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению эффективного количества адъюванта, содержащего средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия для иммуностимуляции субъекта перед или одновременно с вакцинацией. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению эффективного количества адъюванта, содержащего средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия в производстве медикаментов для иммуностимуляции субъекта перед или одновременно с вакцинацией.

В различных вариантах реализации вакцина, описанная в данном документе, приводит к улучшению адъювантных свойств по сравнению с вакциной, содержащей только антиген и гель или соль алюминия (или только средство на основе флагеллина и антиген). В различных вариантах реализации вакцина и/или адъювант, описанные в данном документе, вызывают более обширный, более разнообразный, более сильный и более продолжительный иммуностимулирующий эффект, чем вакцина, содержащая только антиген и гель или соль алюминия (или только средство на основе флагеллина и антиген), и/или адъювант, содержащий только гель или соль алюминия (или адъювант, содержащий только средство на основе флагеллина).

В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адъювант вызывают увеличение титра 1 или нескольких из, или 2 или более из, или 3 или более из, или всех IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 антител (например, сравнительно с адъювантом, содержащим только гель или соль алюминия или средство на основе флагеллина, или сравнительно с вакциной, содержащей только антиген и гель или соль алюминия или только средство на основе флагеллина)). В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адъювант вызывают относительное увеличение титра всех IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 антител. В некоторых вариантах реализации описанная вакцина и/или описанный адъювант вызывают относительное увеличение титра IgG3 антител более, чем описанная вакцина и/или описанный адъювант при отсутствии средства на основе флагеллина (или описанная вакцина и/или описанный адъювант при отсутствии только геля или соли алюминия).

В некоторых вариантах реализации антиген вводят одновременно с или последовательно за адъювантом.

В некоторых вариантах реализации патология выбрана из инфекционных заболеваний, рака, аллергии и аутоиммунных заболеваний.

В некоторых вариантах реализации патология выбрана из дифтерии, столбняка, коклюша, гриппа, пневмонии, гепатита А, гепатита В, полиомиелита, желтой лихорадки, инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ), сибирской язвы, бешенства, японского энцефалита, менингита, кори, эпидемического паротита, краснухи, гастроэнтерита, оспы, тифа, ветряной оспы (ветрянки), ротавируса и опоясывающего лишая.

В некоторых вариантах реализации патология представляет собой рак выбранный, но не ограничиваясь ими, из базально-клеточной карциномы, рака желчных путей; рака мочевого пузыря; рака кости; рака мозга и центральной нервной системы; рака молочной железы; рака брюшной полости; рака шейки матки; хориокарциному; рака толстой кишки и прямой кишки; рака соединительной ткани; рака пищеварительной системы; рака эндометрия; рака пищевода; рака глаз; рака головы и шеи; рака желудка (включая рак желудочно-кишечного тракта); глиобластомы; карциномы печени; гепатомы; интраэпителиального новообразования; рака почек или ренального рака; рака гортани; лейкемии; рака печени; рака легкого (например, мелкоклеточного рака легких, немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких и плоскоклеточного рака легких); меланомы; миеломы; нейробластомы; рака ротовой полости (губ, языка, рта и глотки); рака яичников; панкреатического рака; рака простаты; ретинобластомы; рабдомиосаркомы; рака прямой кишки; рака дыхательной системы; рака слюнной железы; саркомы; рака кожи; плоскоклеточного рака; рака желудка; рака яичек; рака щитовидной железы; рака матки или рака эндометрия; рака мочеполовой системы; рака вульвы; лимфомы, включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, а также В-клеточной лимфомы (включая низкой степени злокачественности/ фолликулярную неходжкинскую лимфому (НХЛ), малую лимфоцитарную (МЛ) НХЛ, средней степени злокачественности/ фолликулярную НХЛ, средней степени злокачественности диффузную НХЛ; высшей степени злокачественности иммунобластную НХЛ, высшей степени злокачественности лимфобластную НХЛ, высшей степени злокачественности мелкоклеточную лимфому с нерассеченными ядрами НХЛ, НХЛ с массивным поражением, лимфому клеток мантийной ткани, лимфому связанную со СПИДом и Макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); волосатоклеточный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз), а также других карцином и сарком, а также посттрансплантационного лимфопролиферативного синдрома (PTLD), а также ненормальной пролиферации сосудов, связанной с факоматозами, эдему (такую как связанную с опухолями головного мозга) и синдрома Мейгса.

В некоторых вариантах реализации патология представляет собой аллергию, выбранную в качестве неограничивающих примеров из аллергического ринита и конъюнктивита, аллергического или экзогенной бронхиальной астмы и гиперчувствительности к яду насекомых.

В некоторых вариантах реализации патология представляет собой патологию наркотической зависимости (например, от фентанила, героина, морфина, опиума, оксикодона, гидрокодона, кетамина, РСР, барбитуратов, бензодиазепинов, флуниразепа, ГОМК, метаквалона, гашиша, марихуаны, ЛСД, мескалина, псилоцибина, амфетамина, кокаина, МДМА, метамфетамина, метилфенидата и никотина).

В некоторых вариантах реализации композиции по настоящему изобретению (например, описанные адьюванты и вакцины) могут обладать достаточной основной функциональной группой, которая может вступать в реакцию с неорганической или органической кислотой, или карбоксильную группу, которая может вступать в реакцию с неорганическим или органическим основанием с образованием фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль образуется из фармацевтически приемлемой кислоты, как хорошо известно в данной области техники. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные, например, в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) and *The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use*. P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Фармацевтически приемлемые соли включают в качестве не ограничивающего примера сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, иодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислота цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, камфорасульфат, памоат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, хлорбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, метилбензоат, о-ацетоксibenзоат, нафталин-2-бензоат, изобутират, фенилбутират, α-гидроксibenзутират, бутин-1,4-дикарбоновую кислоту, гексин-1,4-дикарбоновую кислоту, каприновую, каприловую кислоту, коричную кислоту, гликолевую кислоту, гептановую, гиппураты, малат, гидроксималеат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, фталат, терефталат, пропионат, пропионат, фенилпропионат, себацат, пробковой, п-бромбензолсульфонат, хлорбензолсульфонат, этилсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, метилсульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1,5-сульфонат, ксиленсульфонат и тартрат соли.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" также относится к соли композиций по настоящему

изобретению с кислотной функциональной группой, такой как функциональная группа карбоновой кислоты и основание. Подходящие основания включают, но не ограничиваясь ими, гидроксиды щелочных металлов, таких как натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; аммиак и органические амины, такие как незамещенные или гидроксизамещенные моно-, ди- или триалкиламины, дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил, N-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, ди- или три-(2-ОН-низишие алкиламины), такие как моно-; бис- или трис-(2-гидроксиэтил)амин, 2-гидрокси-трет-бутиламин или трис-(гидроксиметил)метиламин, N,N-ди-низиший алкил-N-(гидроксил-низиший алкил)амины, такие как N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)амин или три-(2-гидроксиэтил)амин; N-метил-D-глюкамин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и т.п.

В некоторых вариантах реализации композиции по настоящему изобретению (например, описанные адьюванты и вакцины), описанные в данном документе являются в форме фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации композиции по настоящему изобретению (например, описанные адьюванты и вакцины) могут содержать фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду. Такие композиции могут необязательно содержать подходящее количество фармацевтически приемлемого наполнителя таким образом, чтобы обеспечить форму для надлежащего введения.

Фармацевтические наполнители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включая полученные из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. Фармацевтические наполнители могут быть, например, физиологическим раствором, аравийской камедью, желатином, крахмальной пастой, тальком, кератином, коллоидным диоксидом кремния, мочевиной и т.п. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие средства и красители. В одном из вариантов реализации фармацевтически приемлемые наполнители являются стерильными при введении субъекту. Вода является используемым наполнителем, когда любое средство, описанное в данном документе, вводят внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей, в частности для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерин, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и т.п. Любая композиция, описанная в данном документе, при желании, может также содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих средств или pH-буферные средства.

Настоящее изобретение включает композиции по настоящему изобретению (например, описанные адьюванты и вакцины) в различных препаратах. Любая композиция по настоящему изобретению может иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, капель, таблеток, пилюль, гранул, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, препаратов с замедленным высвобождением, суппозиториях, эмульсий, аэрозоль, спреев, суспензий или любой другой формы, подходящей для использования. В одном варианте реализации композиции является в форме капсулы (см., например, патент США № 5698155). Другие примеры подходящих фармацевтических наполнителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995), включены в данный документ посредством ссылки.

Там, где это необходимо, композиции по настоящему изобретению могут также включать солибутилизующее средство. Кроме того, средства могут быть доставлены с подходящим носителем или устройством доставки, как известно в данной области техники. Комбинированные терапии, изложенные в данном документе, могут быть совместно доставлены в одной доставке носителем или устройством доставки. Композиции для введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как, например, лидокаин, для того, чтобы уменьшить боль в месте инъекции.

Препараты, содержащие композиции по настоящему изобретению, могут быть представлены в виде единичных дозированных форм и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Такие методы, как правило, включают стадию приведения терапевтических средств в сочетании с носителем, который состоит из одного или нескольких вспомогательных ингредиентов. Как правило, препараты получают путем равномерного и тщательного приведения терапевтического средства в ассоциацию с жидким носителем, тонко измельченным твердым носителем или обоими, а затем, при необходимости, придания продукту формы в виде лекарственных форм желаемого препарата (например, влажное или сухое гранулирование, порошковые смеси и т.д., с последующим таблетированием с использованием общепринятых способов, известных в данной области техники).

В одном варианте реализации любую композиция по настоящему изобретению составляют в соответствии с рутинными процедурами в виде композиции, адаптированной для способа введения, описанного в данном документе.

Пути введения включают внутримышечный, например, с помощью инъекции или инфузии. В некоторых вариантах реализации описанный адьювант из средства на основе флагеллина (например, CVLB502) и гель или соль алюминия может предотвратить системную доставку средства на основе флагеллина и индуцируют локализованную доставку. В других вариантах реализации пути введения вклю-

чают назальный, пероральный и сублингвальную доставку.

Пути введения также могут быть внутрикожным, внутримышечным, внутривенным, подкожным, интраназальным, пероральным, сублингвальным, интраназальным, трансдермальным или путем ингаляции. В некоторых вариантах реализации введение осуществляют перорально или путем парентеральной инъекции. Способ введения остается на усмотрение практика и будет зависеть, в частности, от медицинского состояния. В большинстве случаев введение приводит к высвобождению любого средства, описанного в данном документе, в кровоток.

Любые композиции по настоящему изобретению (например, описанные адъюванты и вакцины) могут быть введены перорально. Такие композиции также могут быть введены любым другим удобным путем, например путем внутривенной инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые выстилающие ткани (например, слизистую оболочку полости рта, прямой кишки и слизистой оболочки кишечника и т.д.), и могут быть введены вместе с другим биологически активным средством. Введение может быть системным или локальным. Известны различные системы доставки, например инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы и т.п., и могут быть использованы для введения.

Лекарственные формы, пригодные для парентерального введения (например, внутривенного, внутримышечного, внутривагинального, подкожного и внутрисуставного введения и инфузионного), включают, например, растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии и т.п. Они также могут быть изготовлены в виде стерильных твердых композиций (например, лиофилизированной композиции), которые могут быть растворены или суспендированы в стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Они могут содержать, например, суспендирующие или диспергирующие средства, известные в данной области техники.

Дозировка любой композиции по настоящему изобретению (например, описанных адъювантов и вакцин), а также режим дозирования могут зависеть от различных параметров, включая, но не ограничиваясь ими, патологию, подлежащую лечению, общее состояние здоровья субъекта, а также решение управляющего врача.

In vitro или in vivo анализы могут быть использованы для определения оптимальных диапазонов доз. Например, дозы могут быть определены со ссылкой на Physicians' Desk Reference, 66th Edition, PDR Network; 2012 Edition (December 27, 2011), содержание которого включено посредством ссылки в полном объеме.

Для введения композиции по настоящему изобретению (например, описанных адъювантов и вакцин) путем парентеральной инъекции доза обычно составляет от около 0,1 до около 250 мг в день, от около 1 до около 20 мг в день или от около 3 до около 5 мг в день. Инъекции могут быть даны до четырех раз в день. В общем случае при введении перорально или парентерально дозировка любого средства, описанного в данном описании, как правило, составляет от около 0,1 до около 1500 мг в день, или от около 0,5 до около 10 мг в день, или от около 0,5 мг до около 5 мг в день. Можно вводить дозировку до около 3000 мг в день.

В другом варианте реализации доставка может быть в везикуле, в липосомной частичке (см. Langer, 1990, Science, 249:1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, p. 353-365 (1989).

Любые композиции по настоящему изобретению (например, описанные адъюванты и вакцины) могут быть введены путем контролируемого высвобождения активных веществ или замедленного высвобождения средств или устройств для доставки, которые хорошо известны обычным специалистам в данной области техники. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, те, которые описаны в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556 и 5733556, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Такие лекарственные формы могут быть полезны для обеспечения контролируемого или замедленного высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации для того, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения в различных пропорциях. Подходящие препараты с регулируемым высвобождением или с замедленным высвобождением, известные специалистам в этой области техники, в том числе те, которые описаны в данном документе, могут быть легко выбраны для использования с активными ингредиентами средств, описанных в данном документе. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает единичные стандартные лекарственные формы, пригодные для перорального введения, такие как, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капсуловидные таблетки, которые адаптированы для регулируемого или замедленного высвобождения.

Контролируемое или замедленное высвобождение активного ингредиента можно стимулировать различными условиями, в том числе, но не ограничиваясь ими, изменениями pH, изменениями температуры, стимуляцией с помощью соответствующей длины волны света, концентрацией или наличием ферментов, концентрацией или наличием воды или другими физиологическими условиями или соединениями.

В другом варианте реализации могут использоваться полимерные материалы (см. *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; см. также Levy et al, 1985, *Science*, 228:190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105).

В другом варианте реализации система с контролируемым высвобождением может быть размещена в непосредственной близости от целевой области, подлежащей обработке, при этом требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, p. 115-138 (1984)). Могут быть использованы другие системы с контролируемым высвобождением, обсуждаемые в обзоре Langer, 1990, *Science*, 249:1527-1533.

Введение композиции по настоящему изобретению (например, описанных адъювантов и вакцин) может быть, независимо, однократным для одного пациента или может быть использовано в стратегии бустера. Введение может быть от около одного до четырех раз в день, или около одного до четырех раз в месяц, или около одного до около шести раз в год, или один раз в два, три, четыре или пять лет. Введение может быть осуществлено на протяжении около одного дня или около одного месяца, около двух месяцев, около трех месяцев, около шести месяцев, около года, около двух лет, около трех лет и может быть даже на протяжении всей жизни субъекта. Дозировка может быть введена в виде разовой дозы или разделенной на несколько доз.

Схема приема с использованием любой композиции, связанной с флагеллином (и/или дополнительных средств), описанной в данном документе, может быть выбрана в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние субъекта; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечную или печеночную функцию субъекта; фармакогеномный характер индивида; и применяется специфическое соединение по настоящему изобретению. Любая композиция, связанная с флагеллином (и/или дополнительные средства), описанная в данном документе, может быть введена в виде одной суточной дозы или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз на два, три или четыре раза в день. Кроме того, любая композиция, связанная с флагеллином (и/или дополнительные средства), описанная в данном документе, может быть введена непрерывно, чаще чем периодически на протяжении всей схемы приема.

В некоторых вариантах реализации композиции по настоящему изобретению (например, описанные адъюванты и вакцины) могут быть использованы в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к совместному введению и/или совместному формулированию. Любая из композиций, описанных в данном документе, может быть совместно сформулирована и/или совместно введена.

В некоторых вариантах реализации любая композиция, описанная в данном документе, действует синергически при совместном введении с другим средством, и вводится в дозах, которые ниже, чем дозы, обычно используемых, когда такие средства используются в качестве монотерапии. В различных вариантах реализации любое средство, упомянутое в данном документе, может быть использовано в комбинации с любой из композиций, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к дополнительным средствам, описанным в данном документе в других местах. В одном варианте реализации любое средство, связанное с флагеллином, или композиция, содержащая то же самое, могут быть использованы со средствами, которые стимулируют NOD рецепторы (например, NOD1 и NOD2 агонисты, такие как пептидогликан, C12-iE-DAP и L18-MDP), и, как описано в *Infect Immun.* Oct 2013; 81(10):3855-3864, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к химиотерапевтическим средствам в качестве дополнительных средств.

Примеры химиотерапевтических средств включают, но не ограничиваясь ими, алкилирующие средства, такие как тиотеп и цитоксан циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфид, импросульфид и пипосульфид; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилолмеламин; ацетогенины (например, буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; кэлистатин; CC-1065 (включая его адозелезин, карзелезин и бизелезин синтетические аналоги); криптофицины (например, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB 1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азота горчицы, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустином, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксида гидрохлорид, мелфалан, povembichin, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевинны, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как энедииноновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (см., например, Agnew, *Chem. Intl. Ed. Engl.* 33: 183-186 (1994)); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарциностатиновый хромофор и родственные хромопротеиновые энедииноновые антибиотические хромофоры), аклациномизины, актиномицин, аутра-

мицин, азазерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карцинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, адриамицин доксорубицин (включая морфолино доксорубицина, цианоморфолино-доксорубицина, 2-пирролино-доксорубицин и дезокси доксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идаруцибин, марцеломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофенолоксилата, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатины, зорубицина; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестостерон; антинадпочечники, такие как миноглутетимид, митотан, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фолиевая кислота; ацеглатон; алдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдатрексат; дэф амина; демеколцин; диазиквон; элформитин; элиптиниум ацетат; эпотилон; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинид; мейтансиноиды, такие как маитанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитразерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманиум; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлоротриэтиламин; трихотецины (например, Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотеп; таксоиды, например таксол паклитаксел (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), ABRAXANE без кремофора, альбумин-спроектированный препарат в виде наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, 111), и таксотер доксетаксел (Rhone-Poulenc Roger, Антони, Франция); хлорабуницил; GEMZAR гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; НЕВАЛБИН. винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселод; ибандронат; иринотекан (камптозар, СРТ-11) (в том числе схемы лечения иринотекана с 5-FU и лейковорином), ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; комбретастатин; лейковорин (LV); оксалиплатин, в том числе схемы лечения оксалиплатином (FOLFOX); лапатиниб (Tykerb); ингибиторы PKC- α , Raf, H-Ras, EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva)) и VEGF-A, которые уменьшают пролиферацию клеток и их фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Кроме того, способы лечения могут дополнительно включать применение радиации. Кроме того, способы лечения могут дополнительно включать применение фотодинамической терапии.

В некоторых вариантах реализации средства на основе флагеллина (и/или дополнительные средства), описанные в данном документе, включают производные, которые изменяются, т.е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы в композиции таким образом, что ковалентное присоединение не препятствует активности композиции. Например, но не в качестве ограничения, производные включают композиции, которые были модифицированы, в частности, гликозилированием, липидизацией, ацетилированием, пэгиллированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными методами, в том числе, но не ограничиваясь ими, специфическим химическим расщеплением, ацетилированием, формилированием, метаболическим синтезом турамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать один или более неклассических аминокислот.

В других вариантах реализации настоящего изобретения средства на основе флагеллина (и/или дополнительные средства), описанные в данном документе, дополнительно содержат цитотоксическое средство, содержащее в иллюстративных вариантах реализации, токсин, химиотерапевтическое средство, радиоактивный изотоп и средство, которое вызывает апоптоз или клеточную смерть. Такие средства могут быть конъюгированы с композицией, описанной в данном документе.

Средства на основе флагеллина (и/или дополнительные средства), описанные в данном документе, могут быть, таким образом, модифицированы посттрансляционно для добавления эффекторных фрагментов, таких как химические линкеры, детектируемые остатки, такие как, например, флуоресцентные красители, ферменты, субстраты, светящиеся материалы, радиоактивные материалы, а также хемилюминесцентные фрагменты или функциональные остатки, такие как, например, стрептавидин, авидин, биотин, цитотоксин, цитотоксическое средство и радиоактивные материалы.

Иллюстративные цитотоксические средства включают, но не ограничиваясь ими, метотрексат, аминоптерин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацил декарбазин; алкилирующие средства, такие как мехлорэтамин, тиоэпа хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), митомицин С, ломустин (CCNU), 1-метилнитрозомочевину, циклотосфамид, мехлорэтамин, бусульфана, дибромоманнитол,

стрептозотозин, митомицин С, цис-дихлородиамин платины(II), (ДДП) цисплатин и карбоплатин (параплатин); антрациклины включают даунорубин (ранее дауномицин), доксорубин (адриамицин), доторубин, карминомицин, идарубин, эпирубин, митоксантрон и бизантрон; антибиотики включают дактиномицин (актиномицин D), блеомицин, калихеамицин, митрамицин и антрамицин (АМС); и антимитотические средства, такие как алкалоиды барвинка, винкрестин и винбластин. Другие цитотоксические средства включают паклитаксел (таксол), рицин, экзотоксин *Pseudomonas*, гемцитабин, цитохалазином В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, этопозид, тенопозид, колхицин, дигидроксид антрацидион, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол, пуромицин, прокарабазин, гидроксимочевину, аспарагиназу, кортикостероиды, митоган (O,P'-(DDD)), интерфероны и смеси этих цитостатических средств.

Дополнительные цитотоксические средства включают, но не ограничиваясь ими, химиотерапевтические средства, такие как карбоплатин, цисплатин, паклитаксел, гемцитабин, калихеамицин, доксорубин, 5-фторурацил, митомицин С, актиномицин D, циклофосфамид, винкрестин, блеомицин, антагонисты VEGF, антагонисты EGFR, Platins, таксолы, иринотекан, 5-фторурацил, гемцитабин, лейковорин, стероиды, циклофосфамид, мелфалан, алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкрестин, виндезин и винорелбин), мустины, ингибиторы тирозинкиназы, радиотерапия, антагонисты половых гормонов, селективные андрогенные модуляторы рецепторов, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, антагонисты PDGF, антагонисты ФНО, ИЛ-1 антагонисты, интерлейкины (например, ИЛ-12 или ИЛ-2), антагонисты ИЛ-12R, токсин-конъюгированные моноклональные антитела, специфические моноклональные антитела с опухолевыми антигенами, Эрбитукс, Авастин, Пертузумаб, анти-СБ20-антитела, Ритуксан, окрелизумаб, офатумумаб, DXL625, HERCEPTIN®, или любую их комбинацию. Токсичные ферменты из растений и бактерий, такие как рицин, дифтерийный токсин и токсин *Pseudomonas*, могут быть конъюгированы с терапевтическими средствами (например, антителами) для создания средств, специфично убивающих клеточный тип (Youle, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 77:5419 (1980)).

Другие цитотоксические средства включают цитотоксические рибонуклеазы, как описано Goldenberg в патенте США № 6653104. Варианты реализации настоящего изобретения также относятся к радиоиммуноконъюгатам, где радионуклид, который излучает альфа- или бета-частицы, является стабильным в сочетании с антителом, или их связывающим фрагментам, с использованием или без использования комплексобразующего средства. Такие радионуклиды включают бета-излучатели, такие как фосфор-32, скандий-47, медь-67, галлий-67, иттрий-88, иттрий-90, йод-125, йод-131, самарий-153, лютеций-177, рений-186 или рений-188 и альфа-излучатели, такие как астатин-211, свинец-212, висмут-212, висмут-213 или актиний-225.

Иллюстративные детектируемые фрагменты дополнительно включают, но не ограничиваясь ими, пероксидазу хрена, ацетилхолинэстеразу, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу и люциферазу. Дополнительные иллюстративные флуоресцентные материалы включают, но не ограничиваясь ими, родамин, флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, умбеллиферон, дихлоротриазиниламин, фикоэритрин и дансилхлорид. Дополнительные иллюстративные хемилюминесцентные группы включают люминол, но не ограничиваясь им. Дополнительные иллюстративные биоломинесцентные материалы включают, но не ограничиваясь ими, люциферин и акворин. Дальнейшие иллюстративные радиоактивные материалы включают, но не ограничиваясь ими, йод-125, углерод-14, серу-35, тритий и фосфор-32.

В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное представляет собой млекопитающее, например человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья, кролик, овца или не являющийся человеком примат, такой как обезьяна, шимпанзе или бабуин. В других вариантах реализации субъект и/или животное представляет собой не млекопитающее, такое как, например, даниорерио. В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное может содержать флуоресцентно меченые клетки (например, с GFP). В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное представляет собой трансгенное животное, содержащее флуоресцентную клетку.

В некоторых вариантах реализации субъектом и/или животным является человек. В некоторых вариантах реализации человеком является человеческий ребенок. В других вариантах реализации человеком является взрослый человек. В других вариантах реализации человеком является пожилой человек. В других вариантах реализации человеком может называться пациент.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения человек имеет возраст в диапазоне от около 0 до около 6 месяцев, от около 6 до около 12 месяцев, от около 6 до около 18 месяцев, от около 18 до около 36 месяцев, от около 1 до около 5 лет, от около 5 до около 10 лет, от около 10 до около 15 лет, от около 15 до около 20 лет, от около 20 до около 25 лет, от около 25 до около 30 лет, от около 30 до около 35 лет, от около 35 до около 40 лет, от около 40 до около 45 лет, от около 45 до около 50 лет, от около 50 до около 55 лет, из около от 55 до около 60 лет, от около 60 до около 65 лет, от около 65 до около 70 лет, от около 70 до около 75 лет, от около 75 до около 80 лет, от около 80 до около 85 лет, от около 85 до около 90 лет, от около 90 до около 95 лет или от около 95 до около 100 лет.

В других вариантах реализации субъект представляет собой не являющееся человеком животное, и, следовательно, данное изобретение относится к применению в ветеринарии. В конкретном варианте ре-

лизации изобретения не являющееся человеком животное представляет собой домашнее животное. В другом конкретном варианте реализации изобретения не являющееся человеком животное представляет собой животное домашнего скота.

Изобретение относится к наборам, которые могут упростить введение любого средства, описанного в данном документе. Иллюстративный набор по изобретению включает любую композицию, описанную в данном документе, в виде стандартной лекарственной формы. В одном варианте реализации стандартная лекарственная форма представляет собой контейнер, такой как предварительно заполненный шприц, который может быть стерильным, содержащим любое средство, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, наполнитель или носитель. Набор может дополнительно содержать этикетку или напечатанные инструкции, дающие указания по использованию любого средства, описанного в данном документе. Набор может также включать векорасширитель, местный анестетик и чистящее средство для места введения. Набор может также дополнительно включать одно или несколько дополнительных средств, описанных в данном документе. В одном варианте реализации набор содержит контейнер, содержащий эффективное количество композиции по настоящему изобретению и эффективное количество другого состава, например, того, которое описано в данном документе.

Следующие определения используются в связи с изобретением, раскрытым в данном документе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как общедоступное специалисту в области техники, к которой принадлежит данное изобретение.

Используемые в данном документе слова в единственном числе могут означать одно или более одного.

Кроме того, термин "около" при использовании в связи со ссылкой на цифровое обозначение означает ссылочное цифровое обозначение плюс или минус до 10% от этого ссылочного цифрового обозначения. Например, выражение "около 50" охватывает диапазон от 45 до 55.

Термин "эффективное количество" при использовании в связи с медицинским применением представляет собой количество, которое является эффективным для обеспечения измеримого лечения, профилактики или снижения скорости патогенеза заболевания, представляющего интерес.

Используемое в данном документе, что-то "уменьшилось", если считанная активность и/или эффект снижаются на значительную величину, например, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по крайней мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, или более, вплоть до и включая по меньшей мере около 100%, в присутствии агента или стимула по сравнению с отсутствием такой модуляции. Как будет понятно специалисту с обычной квалификацией в данной области, в некоторых вариантах реализации активность снижается и некоторые последующие считывания значений будет уменьшаться, а другие могут увеличиваться.

С другой стороны, активность "увеличивается", если считанная активность и/или эффект увеличиваются на значительную величину, например, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, или более, вплоть до и включая по меньшей мере около 100% или более, по меньшей мере, около в 2 раза, по меньшей мере, около в 3 раза, по меньшей мере, около в 4 раза, по меньшей мере, около в 5 раз, по меньшей мере, около в 6 раз, по меньшей мере, около в 7 раз, по меньшей мере, около в 8 раз, по меньшей мере, около в 9 раз, по меньшей мере, около в 10 раз, по меньшей мере, около в 50 раз, по меньшей мере, около в 100 раз, в присутствии средства или стимула, по сравнению с отсутствием такого средства или стимула.

Как упоминается в данном документе, все композиционные проценты даны по массе от общей массы композиции, если не указано иное. Используемое в данном документе слово "включать" и его варианты предназначено быть неограничивающим таким образом, что перечисление позиций в списке не является исключением других подобных элементов, которые также могут быть использованы в композициях и способах этой технологии. Аналогичным образом, термины "могут" и "может" и их варианты предназначены быть неограничивающими таким образом, что перечисление того, что вариант реализации может или могут содержать определенные элементы или функции не исключает другие варианты реализации настоящей технологии, которые не содержат те элементы или особенности.

Хотя неограничивающий термин "содержащий", так же как и синоним таких терминов, как включающий, содержащий или имеющий, используется в данном документе для описания и заявления изобретения, настоящее изобретение или их варианты реализации могут в качестве альтернативы быть описаны с использованием альтернативных терминов, таких как "состоящий из" или "практически состоящий из".

Используемые в настоящем документе слова "предпочтительный" и "предпочтительно" относятся к вариантам реализации технологии, которые предоставляют определенные выгоды при определенных

обстоятельствах. Тем не менее, также могут быть предпочтительными и другие варианты реализации, при тех же самых или других обстоятельствах. Кроме того, перечисление одного или нескольких предпочтительных вариантов реализации не подразумевает, что другие варианты реализации не являются полезными и не предназначены для исключения других вариантов реализации из объема технологии.

Количество композиций, описанных в данном документе, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может быть определено эмпирически в соответствии с обычными процедурами для конкретной цели. Как правило, для введения терапевтических средств (например, средств на основе флагеллина, средств на основе флагеллина (и/или дополнительных средств), описанных в данном документе) для терапевтических целей терапевтические средства приведены в фармакологически эффективной дозе. Термины "фармакологически эффективное количество", "фармакологически эффективная доза", "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относятся к количеству, достаточному для получения желаемого физиологического эффекта, или количеству, способному достичь желаемого результата, в частности, для лечения патологии или болезни. Эффективное количество, используемое в данном документе, будет включать количество, достаточное для того, чтобы, например, задержать развитие симптома патологии или заболевания, изменить ход симптома патологии или заболевания (например, замедлить прогрессирование симптом заболевания), уменьшить или устранить один или несколько симптомов или проявления патологии или заболевания и обратный симптом патологии или заболевания. Например, введение терапевтических средств для пациента, страдающего от рака, обеспечивает терапевтический эффект не только тогда, когда основное патологическое состояние ликвидируется или облегчается, но и тогда, когда пациент сообщает о снижении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с этим заболеванием, например уменьшение опухолевой массы, уменьшение циркулирующих опухолевых клеток, увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания. Терапевтическое преимущество также включает прекращение или замедление прогрессирования основного заболевания или патологии, независимо от того, наблюдается ли улучшение.

Эффективные количества, токсичность и терапевтическая эффективность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной у около 50% популяции). Дозировка может варьировать в зависимости от используемой лекарственной формы и способа введения. Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. В некоторых вариантах реализации являются предпочтительными композиции и способы, которые проявляют большие терапевтические индексы. Терапевтически эффективная доза может быть оценена первоначально из *in vitro* анализов, в том числе, например, анализов культуры клеток. Кроме того, доза может быть сформулирована на животных моделях для достижения диапазона концентраций циркулирующих в плазме, который включает IC₅₀, как определено в клеточной культуре, или в соответствующей животной модели. Уровни описанных композиций в плазме могут быть измерены, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Эффекты любой конкретной дозировки можно контролировать с помощью подходящего биоанализа. Дозировка может быть определена лечащим врачом и модифицироваться при необходимости, чтобы удовлетворить наблюдаемые эффекты лечения.

В некоторых вариантах реализации эффект будет приводить к количественному изменению по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 90%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения эффект будет приводить к количественному изменению на около 10%, около 20%, около 30%, около 50%, около 70%, или даже около 90% или более. Терапевтическое преимущество также включает прекращение или замедление прогрессирования основного заболевания или патологии, независимо от того, наблюдается ли улучшение.

В некоторых вариантах реализации фармакологически эффективное количество, которое будет лечить рак, будет модулировать симптомы, как правило, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40% или по меньшей мере на около 50%. В иллюстративных вариантах реализации такие модуляции приведут в результате, например, к статистически значимым и поддающимся количественному определению изменениям количества раковых клеток.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими не ограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1. Получение модельной вакцины.

Квасцы адьюванта (IMJECT ALUM, ТЕРМО) были использованы в сочетании с СВЛБ502 для заражения мышей с моделью антигена, овальбумина (OVA). Вакцина состояла из следующих компонентов, как показано в табл. А.

Таблица А

Компонент	Количество (на мышь)
Овальбумин	10 мг
СВЛБ502	1 мкг/10 мкг
Адьювант квасцы	500 мкг

Для достижения превосходного поглощения СВЛБ502 (либо 1, либо 10 мкг) смешивали с 10 мг ОВА и 500 мкг квасцов адьюванта в течение 30 мин при 300 об/мин при комнатной температуре.

Пример 2. Исследование иммунизации мышей.

C57BL/6 мыши-самцы (10-недельного возраста, n=6 для каждого эксперимента) были использованы для инъекций. Мыши были разделены на пять групп по шесть животных в каждой группе (n=6). Мышам вводили 100 мкл описанной выше вакцины в каждую из задних ног (200 мкл общего количества на мышь), как это показано в табл. В.

Таблица В

	Овальбумин	СВЛБ502	Адьювант квасцы
Группа 1			
Группа 2	10 мг		
Группа 3	10 мг		500 мкг
Группа 4	10 мг	1 мкг	500 мкг
Группа 5	10 мг	10 мкг	500 мкг

Через две недели после первоначальной иммунизации мышей заражали с дополнительным бустером, следуя той же установке, что и оригинальная инъекция. Плазму собирали одну, две и четыре недели после бустера через челюстную вену. Использованием анализа на основе ELISA было измерено общее количество IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3. Результаты показаны на фиг. 2, 3. На фигурах группа 1 также называется "Необработанные"; группа 2 также называется "OVA", группа 3 также называется "OVA + квасцы", группа 4 также называется "SA 1 мкг", и группа 5 также называется "SA 10 мкг".

На фиг. 2 проиллюстрированы данные ELISA для среднего ответа пяти вышеупомянутых групп мышей для лечения в момент времени 1 недели после бустера.

На фиг. 3 проиллюстрированы данные ELISA для среднего ответа пяти вышеупомянутых групп мышей для лечения в момент времени 2 недель после бустера.

На фиг. 4 проиллюстрированы данные ELISA для среднего ответа пяти вышеупомянутых групп мышей для лечения в момент времени 4 недель после бустера.

Пример 3. Оценка связывания СВЛБ502 с альгидрогелем.

Оценивали способность связывания СВЛБ502 с альгидрогелем. Альгидрогель адьювант 2%, суспензию влажного геля (коллоидный) гидроксида алюминия (INVIVIGEN Cat. # VAC-Alu-250), смешивали с СВЛБ502 при различных объемных соотношениях, в результате чего выходило от 10 до 52% суспензии альгидрогеля в реакции. Концентрацию СВЛБ502 поддерживали на уровне 10 мкг/мл, что соответствует 1 мкг/100 мкл дозы инокуляции (100 мкл объем инокуляции является рекомендуемым максимальным объемом для подкожной инъекции антигена/адьюванта смесей на участок инъекции для мышей). После инкубации в течение ночи при 4°C пробирки центрифугировали для осаждения альгидрогеля и несвязанного СВЛБ502, оставляя в растворе измеряли с помощью ELISA. Количества адсорбированного СВЛБ502 рассчитывали как разницу между общим белком добавленного к смеси и несвязанным СВЛБ502 (табл. С). Максимальная адсорбция СВЛБ502, более чем 99,9% связывания, наблюдалась, когда реакции были сформулированы с 40 до 52 мкл альгидрогеля/100 мкл; при более низких соотношениях эффективность связывания постепенно снижалась до около 83%, при 10 мкл/100 мкл суспензии альгидрогеля.

Таблица С

Адсорбция СВЛБ502 при разных соотношениях объема альгидрогеля 2%.
Реакции связывания были составлены из СВЛБ502,
PBS и указанных объемов адьюванта альгидрогеля 2%

	Альгидрогель 2% мкл/100мкл	Доза СВЛБ502 мкг/100мкл	Общее количество СВЛБ502 нг/мл	Несвязанный нг/мл	Связанный нг/мл	Связанный (%)
1	52	1	10000	2,1	9997,9	99,98
2	50	1	10000	1,6	9998,4	99,98
3	40	1	10000	2,9	9997,1	99,97
4	30	1	10000	22,7	9977,3	99,77
5	20	1	10000	173,4	9826,6	98,27
6	10	1	10000	1692,5	8307,5	83,07

Связывание СВЛБ502 с альгидрогелем также оценивали при различных дозах СВЛБ502. Адсорбцию СВЛБ502 к альгидрогелю (52 мкл/100 мкл адьюванта альгидрогеля 2%) определяли при дозах СВЛБ502 в диапазоне от приблизительно 0,02 до 20 мкг на 100 мкл. Реакции инкубировали, как описано выше, и несвязанный СВЛБ502 измеряли с помощью ELISA. Результаты (табл. D) демонстрируют, что почти полное связывание препарата с альгидрогелем, от 99,82 до 99,99% связывания было достигнуто при всех испытанных концентрациях СВЛБ502.

Таблица D

Эффективность СВЛБ502 связывания с альгидрогелем в PBS.
Инкубацию проводили с СВЛБ502 в указанных дозах
в PBS и 52 мкл/100 мкл адьюванта альгидрогеля 2%

	Доза СВЛБ502 мкг/100мкл	Общее количество СВЛБ502 нг/мл	Несвязанный нг/мл	Связанный нг/мл	Связанный (%)
1	20	200000	199,3	199800,7	99,90
2	5	50000	90,6	49909,4	99,82
3	1,25	12500	0,79	12499,2	99,99
4	0,31	3125,0	0,029	3124,97	99,99
5	0,078	781,25	0,023	781,23	99,99
6	0,02	195,31	0,011	195,30	99,99

Связывание СВЛБ502 с альгидрогелем оценивали в присутствии вакцины TT-SMA. Эффективность связывания СВЛБ502 с альгидрогелем тестировали в присутствии испытуемой вакцины TT-SMA, гаптена сукцинил метамфетамина (SMA), конъюгированного со столбнячным анатоксином. В отдельном исследовании, как показано ниже, эту вакцину вводили мышам в дозе 32 мкг/100 мкл для сравнения эффективности с использованием и без СВЛБ502. Эта доза TT-SMA была совместно инкубирована с СВЛБ502 (от 0,02 до 20 мкг/100 мкл) и альгидрогелем (52 мкл/100 мкл) в стандартных условиях, и несвязанный СВЛБ502 измеряли с помощью ELISA. Эффективность связывания составляла от 99,7 до 99,9% при всех испытанных концентрациях СВЛБ502, что указывает на то, что адсорбция СВЛБ502 на альгидрогеле не подвергалась влиянию при добавлении TT-SMA к реакционной смеси

Таблица E

Связывание СВЛБ502 с альгидрогелем в присутствии TT-SMA.

Инкубацию проводили с СВЛБ502 в указанных дозах в PBS,
52 мкл/100 мкл адьюванта альгидрогеля 2% и 32 мкг/100 мкл конъюгата TT-SMA

	Доза СВЛБ502 мкг/100мкл	Общее количество СВЛБ502 нг/мл	Несвязанный нг/мл	Связанный нг/мл	Связанный (%)
1	20	200000	668,88	199331,1	99,67
2	5	50000	50,21	49949,8	99,90
3	1,25	12500	11,44	12488,6	99,91
4	0,31	3125,0	1,65	3123,4	99,95
5	0,078	781,25	0,13	781,1	99,98
6	0,02	195,31	0,06	195,2	99,96

Пример 4. Анализ *in vitro* СВЛБ502 активности после адсорбции на альгидрогеле.

Был проведен анализ активности СВЛБ502/альгидрогеля с использованием 293-hTLR5-LacZ репортерных клеток. Биологическую активность СВЛБ502 после адсорбции на альгидрогеле тестировали с использованием анализа *in vitro*, который измеряет активацию NF-κB-контролируемого фермента - репортера, β-галактозидазы, в HEK293-hTLR5::NF-κB-LacZ (293-hTLR5-LacZ) клетках. Так как 293-hTLR5-LacZ клетки экспрессируют только один Toll-подобный рецептор, связанный с клеточной мембраной, человеческий TLR5, СВЛБ502 активность может быть определена без помех от других ли-

гандов Toll-подобных рецепторов, таких как LPS (эндотоксин).

Специфическая индукция β -галактозидазы репортера.

СВЛБ502/альгидрогелем была продемонстрирована после инкубации клеток с серийно разведенным препаратом СВЛБ502/альгидрогеля (5 мкг/100 мкл), начиная с 2000-кратного разведения в средах для роста клеток и приводит к концентрации альгидрогель-адсорбированного СВЛБ502 в диапазоне от 25 до 0,004 нг/мл (фиг. 5). Максимальная активность β -галактозидазы наблюдалась при 0,93 нг/мл альгидрогель-адсорбированного СВЛБ502; это значение согласуется с типичными результатами анализа с использованием растворимого СВЛБ502, где активность фермент-репортера, как правило, на пике около 1 нг/мл. Сам альгидрогель, испытанный при тех же разведениях, не индуцировал репортер. Таким образом, можно сделать вывод, в частности, что СВЛБ502 сохраняет свою биологическую активность после адсорбции на альгидрогеле и становится легко доступным для взаимодействия с целевым рецептором (TLR5) в обычных условиях культивирования клеток.

Затем готовили суспензии СВЛБ502/альгидрогеля в инокуляции дозах для СВЛБ502 в пределах от 2,5 до 0,00015 мкг/100 мкл и добавляли в 293-hTLR5-LacZ клетки при 200-кратном разведении (фиг. 6). NF- κ B-индуцирующая активность следовала по типичной схеме реакции от дозы, и ее измеряли при субнанограммных дозах СВЛБ502/альгидрогеля (менее 0,001 мкг/100 мкл), указывая, что при таких низких дозах СВЛБ502 не необратимо связывался с адьювантом квасцами и оставался активным.

Было проведено титрование активности СВЛБ502/альгидрогеля при различных СВЛБ502 дозах. Суспензии СВЛБ502/альгидрогеля титровали в среде для культивирования клеток и инкубировали с клетками 293-hTLR5-LacZ. Стандарты СВЛБ502 были включены в анализе для сравнения извлеченной активности. Полученный в результате активности фермент-репортера наносили на график против теоретической концентрации альгидрогель-связанного СВЛБ502, если предположить, что этот белок был полностью доступен (фиг. 7).

Результаты анализа титрования показали, что при дозе препарата 20 мкг/100 мкл активность СВЛБ502 следовала ожидаемым концентрациям, по существу соответствуя активности растворимых стандартов. Тем не менее, снижение дозы 64- и 256-кратного соответственно до около 0,31 и 0,078 мкг/100 мкл привело к снижению относительного восстановления NF- κ B-индуцирующей активности приблизительно на 15-30%. Эта очевидная потеря активности СВЛБ502 может быть связана с более сильным связыванием конкретных количеств белка относительно количества квасцов в композиции. Эти фиксированные количества могут представлять собой небольшую часть от общего СВЛБ502 при более высоких дозах, таких как 20 мкг/100 мкл, и не оказывать существенного влияния на измеренную активность. Тем не менее при более низких дозах эта сильно адсорбированная фракция может стать существенной по сравнению с общим белком, что приводит к более низкой измеримой активности СВЛБ502.

Пример 5. Оценка Стабильности для кратковременного хранения СВЛБ502/альгидрогеля при 4°C.

Препарат 1 мкг/100 мкл СВЛБ502 (52 мкл/100 мкл альгидрогеле 2%) готовили и испытывали на активность через 2 и 6 дней хранения при 4°C. Результаты анализа активности СВЛБ502 с использованием 293-hTLR5-LacZ репортерных клетки показаны на фиг. 8. На основе сравнения с растворимым стандартом СВЛБ502 можно сделать вывод, что NF- κ B, индуцирующая активность альгидрогель-адсорбированного СВЛБ502, оставалась неизменной после 6 дней при условиях хранения.

Пример 6. Оценка СВЛБ502 диссоциации из альгидрогеля в PBS и клеточных средах.

Аликвоты СВЛБ502/альгидрогеля (1 мкг доза/100 мкл, 52 мкл/100 мкл альгидрогеля 2%) повторно суспендировали в PBS или клеточных средах (DMEM, дополнений с 10% FBS) и инкубировали в течение 3 ч при температуре 22°C и 37°C. После центрифугирования для удаления альгидрогеля измеряли диссоциированный СВЛБ502 в супернатантах с помощью ELISA. Подсчет количеств СВЛБ502, которые были восстановлены в процессе инкубации, продемонстрировал, что белок оставался стабильно связанным с альгидрогелем в PBS; однако в клеточной среде 28 и 53% СВЛБ502 было освобождено из комплекса при температуре 22 и 37°C соответственно (табл. F). Такая быстрая диссоциация от альгидрогеля в средах может быть облегчена с помощью сывороточных белков, которые могут вытеснить СВЛБ502 из комплекса с квасцами, объясняя, как белок становится легко доступным в анализе активности на основе клеток.

Таблица F
Восстановление СВЛБ502 из альгидрогеля после инкубации
в PBS и клеточных средах

Условия инкубации	Доза СВЛБ502 мкг/100мкл	Общее количество СВЛБ502 нг/мл	22°C		37°C	
			Восстановленный нг/мл	Десорбция (%)	Восстановленный нг/мл	Десорбция (%)
PBS	1	10000	2,3	0,02	33,2	0,33
Среды	1	10000	2807,6	28,1	5300,9	53,0

Пример 7. Количественная оценка уровней CBLB502 и цитокинов в сыворотке мышей после подкожного введения CBLB502/альгидрогеля.

Исследование на животных было проведено с целью оценки целесообразности методов определения уровней CBLB502 и цитокинов в сыворотке после введения препарата CBLB502/альгидрогеля. Дизайн исследования представлен в табл. G. В этом исследовании мышам вводили CBLB502 подкожно с дозой 1 мкг, адсорбированного на 52 мкл/100 мкл альгидрогеле 2% и пробы сыворотки были отобраны от 0,5 до 24 ч после инокуляции.

Таблица G

Дизайн исследования

Номер группы	Размер группы	Возраст Линия Пол	Лечение	Объем инъекции μ L	Момент Времени, сбор крови	Оценка
1	3	8 недельны е C57BL/6 самки	Альгидрогель/PBS/CBLB502, (1 мкг /100 мкл CBLB502; 52 мкл/100 мкл альгидрогеля 2%) подкожно	100	1 час	Сыворотку получали из собранной крови и анализировали на уровни концентрации и цитокина с помощью ELISA
2	3			100	30 мин	
3	3			100	1 час	
4	3			100	2 часа	
5	3			100	4 часа	
6	3			100	8 часа	
7	3			100	24 часа	

Концентрации CBLB502 в сыворотке определяли с помощью ELISA и были обнаружены на измеримых уровнях во всех группах животных, инокулированных CBLB502/альгидрогелем. Фармакокинетический профиль, представляющий средние концентрации CBLB502 в сыворотке на группу, проиллюстрирован на фиг. 9. Максимальная средняя концентрация CBLB502, 0,516 нг/мл, наблюдалась при первом же сборе крови в момент времени 0,5 ч после введения; минимальная концентрация составляла 0,012 нг/мл через 24 ч. Время полуэлиминации CBLB502 рассчитывали на 2,4 ч. Как обсуждалось выше, CBLB502 быстро диссоциирует из комплекса с альгидрогелем после инкубации в клеточной среде, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Таким образом, следует ожидать, что можно обнаружить белок, который высвобождается из квасцов в кровотоке животного вскоре после инокуляции.

Концентрации трех цитокинов, KC, G-CSF и ИЛ-6, были измерены в собранных образцах сыворотки с помощью ELISA (фиг. 10). Быстрая индукция KC и ИЛ-6 была обнаружена через 1 ч после введения CBLB502/альгидрогеля; максимальные средние концентрации на группу, 29624 и 479 пг/мл соответственно были определены в момент времени 2 ч. После достижения максимума уровни содержания в крови этих цитокинов снизились до исходного уровня от 4 до 8 ч после инъекции. Концентрация G-CSF в сыворотке увеличилась примерно через 1 ч по сравнению с KC и ИЛ-6 и была максимальной между 2 и 4 ч после введения CBLB502/альгидрогеля (7141 и 7169 пг/мл средние концентрации на группу на 2 и 4 ч соответственно). Тем не менее CBLB502-индуцированный уровень G-CSF снижался более медленными темпами, оставаясь выше исходного уровня в момент времени 24 ч. В общем, кинетика индукции цитокина после введения CBLB502/альгидрогеля была сходной с кинетикой, наблюдаемой после инъекции растворимых препаратов CBLB502, предполагая последовательные эффекты этого лекарственного препарата.

Пример 8. Адъювант CBLB502 с метамфетаминовой вакциной.

В данном исследовании оценивали адъювант CBLB502 при дозе 32 мкг человеческой метамфетаминовой вакцины (SMA-TT) для достижения высоких и длительных уровней антител против МА у мышей. Был изучен диапазон от низкой к высокой дозе CBLB502 от 0,03 до 20 мкг с TT-SMA и квасцами. Десять групп (n=5) самок мышей BALB/C использовали для тестирования 0, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 20 мкг 502 в комбинации с 32 мкг TT-SMA и 1,5 мг квасцов по сравнению с невакцинированными контролями и TT-SMA только с 502. Всем вакцинированным группам вводили два бустера, через 3 и 6 недель после первичной вакцинации. Уровни IgG против МА оценивали с помощью ELISA в суммарных образцах сывороток, собранных в возрасте 2, 4 и 6 недель после первичной вакцинации. Уровни антител были выше при 0,03 до 0,3 мкг 502 по сравнению с более высокими дозами (от 1 до 20 мкг) в 502. В этом эксперименте уровни антител были в 2 раза выше в группах с 0,1 мкг 502 в сочетании с TT-SMA и квасцами

(группа 4), чем в группе сравнения только с ТТ-SMA и квасцами (группа 1), и приблизительно в 4 раза выше по сравнению с группой только с ТТ-SMA и 502 (группа 2), как проиллюстрировано на фиг. 11 (панель А). Анти-502 антитела в том же образце сыворотки были также оценены. Как проиллюстрировано на фиг. 11 (панель В), уровень анти-502 антител был минимальным при низком диапазоне доз 502 и увеличивался при более высоких дозах 502.

Пример 9. Получение вакцин с различными антигенами.

В этом примере композиция компонента адьюванта для адьювант-улучшенной вакцины устанавливается путем тестирования диапазона доз СВЛБ502 и СВЛБ502 необязательно в сочетании с антигеном, таким как, путем неограничения, Nod1 агониста С12-Ie-DAP. Кроме того, была проведена характеристика эффектов этих средств на гуморальный иммунный ответ на антигенной модели (овальбумина).

Как было показано выше, гидроксид алюминия и СВЛБ502 образуют комплекс, который, без желая привязываться к теории, стабилизирован с помощью электростатических сил, как веществ с противоположными зарядами в водной среде. Чтобы проверить относительную эффективность различных композиций в качестве адьювантного компонента вакцины, использовалась стандартная доза алюминия (1,5 мкг на инъекцию), загруженного с диапазоном доз СВЛБ502 (до 30 мкг, а в том числе 10, 3, 1, 0,3 и 0,1 мкг). СВЛБ502 в водном растворе добавляли к суспензии квасцов в PBS и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Гидроксид алюминия затем осаждали центрифугированием и следы СВЛБ502 в супернатантах определяли с использованием двух количественных аналитических анализов: (i) на основе ELISA и (ii) на основе репортеров клеток (293 клеток TLR5-положительных, несущих NF-κB отвечающий репортер и откалиброванных для обнаружения СВЛБ 502 в среде). В свете, в частности, вышеприведенных примеров, ожидается, что значительная доля СВЛБ 502 будет устойчиво связанной с квасцами в этих условиях и в пределах выбранного диапазона доз агонистов TLR5.

Для того чтобы определить, остается ли этот адьювант локализовано в месте инъекции вакцины, будут использоваться взрослые мыши самки BALB/C (n=10), несущие в своей зародышевой линии кДНК люциферазы светлячка под контролем NF-κB отвечающего промотора. Эти "NF-κB репортерные мыши", являются чувствительным инструментом для обнаружения высвобождения СВЛБ502 из места инъекции путем мониторинга активности люциферазы в TLR5-позитивных тканях, таких как печень или тонкая кишка. Только одна доза СВЛБ502-содержащей адьювантной композиции будет использоваться, что соответствует самой высокой дозе, демонстрирующей стабильность в композиции с алюминиевыми квасцами *in vitro* (предположительно 30 мкг). Две дозы свободного СВЛБ502 (1 и 3 мкг в водном растворе, инъекции подкожно) будут использоваться для сравнения в качестве положительного контроля системно распределенного TLR5 агониста. Детекция люциферазы будет осуществляться с помощью люминесцентного визуализатора *in vivo* следующих инъекций люциферина на 2, 4, 6 и 18 ч после инъекции адьюванта. Для более точной и чувствительной детекции 3 животных из каждой группы умерщвляли через 6 ч после инъекции препарата адьюванта и ткани были собраны из места инъекции, лимфатические узлы возле укола и печень. Уровень активности люциферазы, свидетельствующий о наличии СВЛБ 502, подсчитывается в этих образцах тканей после лизиса ткани. В дополнение к функциональной детекции СВЛБ 502 на основе ожидаемой NF-κB-индуцирующей активности, используется альтернативный аналитический способ установленного чувствительного анализа ELISA для прямого обнаружения СВЛБ502 в тканевых экстрактах.

Препараты адьювантов, содержащие описанный выше диапазон доз СВЛБ502, смешивают с 10 мг овальбумина и проводят вакцинацию, как описано в данном документе, с последующим ELISA определением титров различных классов противораковых антител против альбумина IgG (IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3). Результаты сравниваются с контролем "только квасцы". Определение воздействия на различные типы IgG обеспечивает определение степени участия различных путей иммунизации (например, T_{H1}- против T_{H2}-опосредованных путей) с помощью адьюванта.

После определения композиции адьюванта (относительно эффективности индуцирования антитела против овальбумина) дополнительное усиление иммунизации проверяется путем добавления в композицию агониста Nod1, С12-Ie-DAP.

Кроме того, на мышах проводится определение эффективности вакцины при различных дозах СВЛБ 502 для получения антител к антигену. Самок мышей выбирали по тому принципу, что они имеют более сильный иммунный ответ, чем самцы мышей, и мыши BALB/c являются широко используемой линией в иммунологических исследованиях вследствие их сильного иммунного ответа. В начале исследования мыши весом около 25 г помещены группами (5 на клетку) в стандартных акриловых клетках (7" X 11" X 5") с поликарбонатной подстилкой из кукурузных початков и верхних частей. Мыши будут иметь неограниченный доступ к пище (Harlan) и воде. Виварий будет поддерживаться на уровне 22±1°C и на 12:12 цикле свет/темнота (включение света в 6 ч утра). Все экспериментальные процедуры одобрены Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных (Institutional IACUC) и происходят в рамках принципов, очерченных в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных.

Мышам проводили внутримышечные инъекции с вакциной в ягодичную мышцу. Каждую группу

необязательно иммунизировали бустерной дозой с таким же составом вакцины через 3 и 6 недель после начальной иммунизации. Если устойчивые уровни антител не сохраняются в течение не менее 4 недель, будет проведена дополнительная иммунизация на 10 неделю.

Кровь собирается на 14-, 28-, 42-, 56- и 84-й день после начальной иммунизации, и ей давали свернуться при комнатной температуре в течение 2 ч. Сыворотку собирали центрифугированием при 4000 об/мин в течение 15 мин. Образцы хранятся при температуре -80°C до готовности, чтобы осуществить фермент-связанные иммуносорбентные анализы (ELISA). В контексте вакцины с антигеном X специфические антитела анти-антиген X оценивали с помощью анализов ELISA. Для измерения антител ELISA планшеты (Immulon 2HB, Daigger, Верной Хилс, Иллинойс) покрывали в течение ночи в карбонатном буфере (0,05 M, pH 9,6) с использованием рыбьего желатина, который является гетерологичным белковым носителем, в качестве сопряженного партнера для SMA. Объединенные или отдельные образцы сыворотки добавляют к пластинам в двукратных серийных разведениях, начиная с 1K в фосфатно-буферном солевом растворе (PBS)-Tween (0,1%), и инкубируют в течение 2 ч. Планшеты промывают PBS-Tween перед добавлением козьего антитела против мышинного IgG, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP) (Southern Biotech, Бирмингем, Алабама). Планшеты инкубируют в течение еще 30 мин и промывают перед добавлением субстрата (тетраметилбензидин, Sigma, Сент-Луис, Миссури). Планшеты инкубируют в течение 45 мин в темноте до остановки реакции 1 M HCl. Оптическая плотность (OD) полученных темных пятен на пластинах из антитела с антигеном X связывания используется для измерения уровней титра на микропланшете-ридере (iMARK Microplate Absorbance Reader) с использованием программного обеспечения Microplate Manager v 6.1.

Данные ELISA анализируют с помощью SigmaPlot (Systat Software Inc.), и фон связывания антител только с носителем будет вычитаться из каждого образца. Сравнения выполнены в каждой пластине со стандартной кривой очищенного мышинного IgG (Sigma), связанного непосредственно в лунках в серийном разведении.

Пример 10. Сравнение адъювантов/вакцин на основе CBLB502 с адъювантами/вакцинами на основе флагеллина.

Адъювант CBLB502/квасцы из приведенных выше примеров тестируется на равных против адъюванта флагеллин/квасцы с использованием способов и изучения по принципу, например, примера 9 (необязательно с антигеном). Кроме того, исследования связывания и диссоциации квасцов, а также исследования оценки на мышах, все описанные в приведенных выше примерах, являются повторяемыми с адъювантом флагеллин/квасцы для сравнения с адъювантом CBLB502/квасцы. Также тестируется эффективность варианта CBLB502, т.е. CBLB502-S33MX.

В одном эксперименте сравнения группу мышей ($n=6$) иммунизируют TT-SMA, которая является метамфетаминовой вакциной и используется иллюстративно, совместно с адсорбированной на альгидрогеле либо с флагеллином, CBLB502 или CBLB502-S33MX. Иммунизация осуществляется в дни 0, 14 и 28 исследования. Каждая доза иммунизации включает 32 мкг TT-SMA и адъювантов следующим образом:

- Группа 1: флагеллин 0,03 мкг,
- Группа 2: флагеллин 0,1 мкг,
- Группа 3: флагеллин 0,3 мкг,
- Группа 4: флагеллин 1 мкг,
- Группа 5: CBLB502 0,03 мкг,
- Группа 6: CBLB502 0,1 мкг,
- Группа 7: CBLB502 0,3 мкг,
- Группа 8: CBLB502 1 мкг,
- Группа 9: CBLB502-S33MX 0,03 мкг,
- Группа 10: CBLB502-S33MX 0,1 мкг,
- Группа 11: CBLB502-S33MX 0,3 мкг,
- Группа 12: CBLB502-S33MX 1 мкг.

Образцы сыворотки собирали и анализировали в дни -1 (предварительно иммунизированная сыворотка), 14 (после прайма), 28 (после первого бустера) и 35 (после второго бустера). Например, образцы сыворотки анализировали для определения уровней антител против метамфетамина и против энтолимода. Анализ указывает на то, что CBLB502/квасцы и CBLB502-S33MX/квасцы вызывают более широкий, более разнообразный, более сильный и более продолжительный иммуностимулирующий эффект, чем флагеллин/квасцы. Кроме того, CBLB502/квасцы и CBLB502-S33MX/квасцы активируют как T_{H1} -, так и T_{H2} -опосредованный иммунный ответ и больше T_{H1} -опосредованный иммунный ответ, чем флагеллин/квасцы.

Эквиваленты

В то время как настоящее изобретение было описано в связи с конкретными вариантами реализации, следует понимать, что возможны дополнительные модификации и данное изобретение охватывает любые вариации, применения или адаптации настоящего изобретения, следуя, в общем, принципам изобретения и включая такие отклонения от настоящего описания, которые приходят от известной или обычной практики в данной области, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены

к важным признакам, изложенным ранее в данном документе и следующим образом в объеме прилагаемой формулы изобретения.

Специалистам в данной области будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов реализации, описанных конкретно в данном документе. Такие эквиваленты охватываются в объеме следующей формулы изобретения.

Включение в качестве ссылки

Все патенты и публикации, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Рассмотренные в настоящем документе публикации предоставлены исключительно для их раскрытия до даты подачи заявки на данное изобретения. Ничто в данном документе не должно быть истолковано как принятие того, что настоящее изобретение не имеет права датировать задним числом такую публикацию в силу предшествующего изобретения.

Как используется в настоящем документе, все заголовки представлены просто для организации и не предназначены для ограничения раскрытия каким-либо образом. Содержание любого отдельного раздела может быть в равной степени применимо ко всем разделам.

Ссылки

1. Yoon S.I., Kurnasov O., Natarajan V., Hong M., Gudkov A.V., Osterman A.L., Wilson I.A., 2012. Structural Basis of TLR5-Flagellin Recognition and Signaling. *Science*, 335:859-864 (PMID: 22344444).

2. Smith K.D., Andersen-Nissen E., Hayashi F., Strobe K., Bergman M.A., Barrett S.L., Cookson B.T., Aderem A. 2003. Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility. *Nat. Immunol.* 4:1247-53 (PMID: 14625549).

3. Mizel, S.B., A.P. West, R.R. Hantgan. 2003. Identification of a sequence in human Toll-like receptor 5 required for the binding of Gram-negative flagellin. *J. Biol. Chem.* 278:23624-23629 (PMID: 12711596).

4. Murthy, K.G., Deb, A., Goonesekera, S., Szabo, C. & Salzman, A.L. (2004), *J. Biol. Chem.* 279:5667-5675 (PMID: 14634022).

5. Andersen-Nissen E., Smith K.D., Strobe K.L., Barrett S.L., Cookson B.T., Logan S.M., Aderem A. (2005), Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102:9247-9252 (PMID: 15956202).

6. Andersen-Nissen E., Smith K.D., Bonneau R., Strong R.K., Aderem A. 2007. A conserved surface on Toll-like receptor 5 recognizes bacterial flagellin. *J. Exp. Med.* 204:393-403 (PMID: 17283206).

7. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C., Strom E., Gleiberman A.S., Gupta D., Kurnasov O.V., Fort F.L., Osterman A.L., Didonato J.A., Feinstein E., Gudkov A.V., 2008. An agonist of Toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science*, 320:226-230 (PMID: 18403709).

8. Huleatt J.W., Nakaar V., Desai P., Huang Y., Hewitt D., Jacobs A., Tang J., McDonald W., Song L., Evans R.K. et al. 2008. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TRL5 ligand flagellin. *Vaccine*. 26:201-214.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция вакцины, содержащая:

(а) адъювант, содержащий средство на основе флагеллина, содержащее аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 98% идентичности с SEQ ID NO: 2, и гель или соль алюминия; и

(б) антиген, стимулирующий защитный иммунитет против патологии, где антиген представляет собой часть инфекционного агента, выбранного из живых и ослабленных, убитых, инактивированных и анатоксиновых инфекционных агентов; и средство на основе флагеллина и антиген не являются ковалентно присоединенными в виде слитого белка.

2. Композиция вакцины по п.1, где патология выбрана из инфекционных заболеваний, рака и аллергий.

3. Композиция вакцины по п.2, где патология выбрана из дифтерии, столбняка, коклюша, гриппа, пневмонии, гепатита А, гепатита В, полиомиелита, желтой лихорадки, инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ), сибирской язвы, бешенства, японского энцефалита, менингита, кори, эпидемического паротита, краснухи, гастроэнтерита, оспы, тифа, ветряной оспы (ветрянки), ротавируса и опоясывающего лишая.

4. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что средство на основе флагеллина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

5. Композиция вакцины по п.1, где средство на основе флагеллина ингибирует и аннулирует способность нейтрализующих антител против флагеллина нейтрализовать адъювант.

6. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что гель или соль алюминия выбраны из гидроксида алюминия, фосфата алюминия и сульфата алюминия.

7. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что одно или несколько из средства на основе флагеллина и/или антигена адсорбированы на геле или соли алюминия.

8. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны с образованием стабильного комплекса.

9. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны в соотношении, которое значительно ниже нагрузочной емкости соли алюминия.

10. Композиция вакцины по п.9, отличающаяся тем, что средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны в соотношении (мас./мас.) около 1:500, или около 1:600, или около 1:700, или около 1:800, или около 1:900, или около 1:1000, или около 1:2000, или около 1:5000, или около 1:10000.

11. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что антиген соответствует одной или несколькими из следующих вакцин: КДС (вакцина дифтерия-столбняк-коклюш), АКДС (вакцина дифтерия-столбняк-ацеллюлярный коклюш), Хиб (геофильной инфекции типа b) конъюгированных вакцин, пневмококковой конъюгированной вакцины, вакцин против гепатита А, вакцин против полиомиелита, вакцин против желтой лихорадки, вакцин против гепатита В, комбинированной вакцины против АКДС, КДС, Хиб, вируса папилломы человека (ВПЧ), вакцины против сибирской язвы и вакцины против бешенства.

12. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что вакцина дополнительно содержит дополнительный адъювант, выбранный из препаратов эмульсий "масло в воде", сапониновых адъювантов, овальбумина, адъюванта Фрейнда, цитокинов и хитозанов.

13. Композиция вакцины по п.1, отличающаяся тем, что вакцина и/или адъювант вызывают иммуностимуляцию одного или нескольких из T_{H1} - и T_{H2} -опосредованных иммунных ответов.

14. Композиция вакцины по п.1, где вакцина представлена в виде, пригодном для введения перорально или путем парентеральной инъекции.

15. Композиция вакцины по п.1, где вакцина представлена в виде, пригодном для введения путем контролируемого высвобождения или замедленного высвобождения.

16. Композиция вакцины по п.1, где вакцина представлена в виде, пригодном для введения однократно для одного субъекта или для использования в стратегии бустера.

17. Способ вакцинации субъекта против патологии, включающий введение эффективного количества вакцины, содержащей:

(а) адъювант, содержащий средство на основе флагеллина, содержащее аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 98% идентичности с SEQ ID NO: 2, и гель или соль алюминия, где соотношение (мас./мас.) средства на основе флагеллина и геля или соли алюминия составляет около 1:500 или менее; и

(б) антиген, стимулирующий защитный иммунитет против патологии, где антиген представляет собой часть инфекционного агента, выбранного из живых и ослабленных, убитых, инактивированных и атотоксиновых инфекционных агентов; патология выбрана из инфекционных заболеваний, рака и аллергий; и средство на основе флагеллина и антиген не являются ковалентно присоединенными в виде слитого белка.

18. Способ по п.17, отличающаяся тем, что патология выбрана из дифтерии, столбняка, коклюша, гриппа, пневмонии, гепатита А, гепатита В, полиомиелита, желтой лихорадки, инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ), сибирской язвы, бешенства, японского энцефалита, менингита, кори, эпидемического паротита, краснухи, гастроэнтерита, оспы, тифа, ветряной оспы (ветрянки), ротавируса и опоясывающего лишая.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что средство на основе флагеллина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

20. Способ по п.17, где средство на основе флагеллина ингибирует и аннулирует способность нейтрализующих антител против флагеллина нейтрализовать адъювант.

21. Способ по п.17, где гель или соль алюминия выбраны из гидроксида алюминия, фосфата алюминия и сульфата алюминия.

22. Способ по п.17, где одно или несколько из средства на основе флагеллина и/или антигена адсорбированы на геле или соли алюминия.

23. Способ по п.17, где средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны с образованием стабильного комплекса.

24. Способ по п.17, где средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны в соотношении, которое значительно ниже нагрузочной емкости соли алюминия.

25. Способ по п.24, где средство на основе флагеллина и гель или соль алюминия смешаны в соотношении (мас./мас.) около 1:500, или около 1:600, или около 1:700, или около 1:800, или около 1:900, или около 1:1000, или около 1:2000, или около 1:5000, или около 1:10000.

26. Способ по п.17, где антиген соответствует одной или несколькими из следующих вакцин: КДС (вакцина дифтерия-столбняк-коклюш), АКДС (вакцина дифтерия-столбняк-ацеллюлярный коклюш), Хиб

(геофильной инфекции типа b) конъюгированных вакцин, пневмококковой конъюгированной вакцины, вакцин против гепатита А, вакцин против полиомиелита, вакцин против желтой лихорадки, вакцин против гепатита В, комбинированной вакцины против АКДС, КДС, Хиб, вируса папилломы человека (ВПЧ), вакцины против сибирской язвы и вакцины против бешенства.

27. Способ по п.17, где вакцина дополнительно содержит дополнительный адъювант, выбранный из препаратов эмульсий "масло в воде", сапониновых адъювантов, овальбумина, адьюванта Фрейнда, цитокинов и хитозанов.

28. Способ по п.17, где вакцина и/или адьювант вызывают иммуностимуляцию одного или нескольких из T_{H1}- и T_{H2}-опосредованных иммунных ответов.

29. Способ по п.17, где введение является пероральным или путем парентеральной инъекции.

30. Способ по п.17, где введение происходит путем контролируемого высвобождения или замедленного высвобождения.

31. Способ по п.17, где вакцину вводят однократно для одного субъекта или используют в стратегии бустера.

Q53970 1 MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSSQSSLSAERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNKGLTQASRNAND
P72151 1 MALTVNTNIAISLNTQRNLNASSNDLNTSLQRLTTGYRINSKDDAAGLQISNRLSNQSISGLNVAASRNAND
Q5X5M6 1 MAQVINTNSLSLTAQRNLTGVSGNMMQTSIQRLLSSGLRINSAKDDAAGLAIQSORMTAQIRGMNQAVRNAND
Q6VMV6 1 MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSSQSSLSAERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANIKGLTQASRNAND
P13713 1 MAQVINTNSLSLMAQNNLNKSSQSSLGTAEERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANIKGLTQASRNAND
Q93RK8 1 --MRINHNIAALNTSRQNLNAGSNAAKNNMKLSSGLRINRAGDDAAGLAISEKMRSQIRGLDMASKNAQD
Q02551 1 --MKVNTNIISLKTQEYLRKNNECMTQOQRRLASGKRINSLSDDAAGLAVVTRMNVKSTGLDAASKNSSM
Q09012 1 MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSSQSSLSAERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANIKGLTQASRNAND
Q8GNT8 1 MAQVINTNSLSLMAQNNLNKSSQSSLGTAEERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANIKGLTQASRNAND
Q9FAE7 1 MASTINTNVSSLTQQRNLSLQSSSLNTSIQRLLSSGLRINSAKDDAAGLAISEKMRSQIRGLNQAARNAND
Q8ZF76 1 MA-VINTNSLSLLTQNNLNKSSQSSLGTAEERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNKGLTQASRNAND
Q7N5J4 1 MAQVINTNSLSLLTQNNLNRSQGTLSAERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANVRGLTQAARNAND
O33578 1 --MTTINTNIGALAAQANMTKVNDFQNTAMTRLSLGLRINAAKDDAAGMAIEKMTAQVMGLNQAIRNAQD
Q56826 1 MASVINTNSLSLQANNLTSSKGLLGSALERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANVKGLTQAARNAND
P42273 1 MAQVINTNYLSLVLTQNNLNRSQSSALQNAIEERLSSGMRINSKDDAAGQAIANRFTSNINGLTQASRNAND
O31059 1 --MVQHNMQAANASRMLGITGDSQSKSTKLLSSGFKINRAADDAAGLSISEKMRQIRGLDQASTNASD
Q7VZC2 1 MAAVINTNYLSLVQAQNNLNKSSQSSALQNSAIEERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTANVKGLTQAARNAND
Q9FAA4 1 --MIINHNMAALNAHRNMMGNIATAGKSMKLSGLRINRAGDDAAGLAISEKMRQIRGLDQASRNAND
Q8P9C4 1 MAQVINTNVMSLNAQRNLNNTNNSSEMSLSIQQLSSGKRITSASVDAAGLAISEKMRQIRGLDVAARNAND
O82UA3 1 MPQVINTNIAISLNAQRNLNNTNSQSLTALQRLLSSGLRINSAKDDAAGLAISEKMRQIRGLDVAARNAND
Q84IC5 1 -GFRINTNGASLNAQVNAGLNSRNLDSSSLARLSSGLRINSAKDDAAGLAIADSLTQANSIGQALNNAND

71 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
71 GISLAQTAEGALNQSTNTLQRIRDALQSANGSNDADRAALQKQVAAQQABLTRISDTITTEGGRKLLDG
71 GISLAQVAEGAMQETTNLQRVRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
71 GISVAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
71 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEINRSEQDFNGVKVLSQ
69 GISLIQTSSEALNEETHSILQRMSAETQAANDTNTDSDRSELQKEMDQLASEVTRISDTDFNVIKLLDG
71 GIDLLQTADSALSMSSTLQRMRQLAVQSSNGSFPDDEDRKYTABFGSLLKELDHWADITFNVINIKLLDG
Q02551 71 GISVAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
Q09012 69 GISVAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
Q8GNT8 71 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
Q9FAE7 71 GISLAQTAEGALKSTGDIQRVRELVQASGANATNSGDRKIAQAEVQQLLESEMDRITAGNTEFNKLLDG
Q8ZF76 70 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITSLRLAIEIDRVSDQTFNGVKVLSQ
Q7N5J4 71 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
Q02551 70 GKNLVDITTEGAHVVEVSSMLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITNADRGSLAEKQQLIAEINRVAEISTFNGVKVLSQ
Q56826 71 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQRLSEIDRVSNQTFNGVKVLSQ
P42273 71 GISVQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITQAKNGTNSNSDINSIQNVNQRLEIDRVRSEQTFNGVKVLSQ
O31059 69 GISAVQTAEGALTEVHSMQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEINQLTTEIDRVAEITKFFNETYLLKQ
Q7VZC2 71 GISIAQTTTEGALNEINNNLQRRELVQASGNSGSDLSKSIQDEIVNQRLEENRVAEQDFNVIKVLKQ
Q9FAA4 69 GISLIQTAEGALAEETHSILQRVRELVQASGNSGSDLSKSIQDEITNMSLTTEEINRISGDITFNKLLDG
Q8P9C4 71 GISLAQTAEGAMVEIGNNLQRRELVQASGANATNSATDRBALNSVQKLTSEIDRVANQTFNFGTKLLDG
Q82UA3 71 GISLAQTAEGALVEIGNNLQRRELVQASGANATNSEDDREALQKQVTQLIDEIQRVGEQTFNFGTKLLDG
Q84IC5 70 ANSMQLIADKAMDEQLKILLETIKVKAQAADGGQTAKTAMIQGSEINKLMEBEDNITANTTYNGKQLLDS

141 DNQ-MK--IQVGANDG-----ETITIDLQ-----KID-VKSLG---LDGFN
P72151 141 SFGTTS--FQVGSNAY-----ETIDISLQNASASAIQSYQVG-SNAGTVASVAGTA
Q5X5M6 141 SFGAS--FQVGANSN-----QTINFSIG-----SFK-ASSIGIATATGTE
Q6VMV6 141 NNE-MK--IQVGANDG-----ETITINLA-----KID-AKTLG---LDGFN
P13713 141 DQK-LT--IQVGANDG-----ETTDIDLK-----KID-AKQLG---MDTF-
Q93RK8 139 TAQNLIT--FQIGANEG-----QTMSLSIN-----KMD-SE-----SLK
Q02551 139 TATGAATQVSIQASDKAN-----DLINIDLFNAKGLSAGTITLGSSTVAGYALSVD
Q09012 141 DQT-MK--IQVGANDG-----ETIEIADL-----KID-AKTLG---LDNFS
Q8GNT8 141 DQK-LT--IQVGANDG-----ETIDIDLK-----NIN-AQSLG---LDKFN
Q9FAE7 141 SFGSAT--FQVGANAN-----QTIITATTGNFRITNNY-GAQLT-ASASG--AATSGAS
Q8ZF76 140 NTT-MS--IQVGANDG-----ETIDINLQ-----KID-SKSLG---LGSYS
Q7N5J4 141 DSK-MT--IQVGANDN-----EVIDIDLK-----KID-KEALN---LGKFT
O33578 140 SFTGKQ--LQIGADSG-----QTMANVDVSAATDIGHAKLSSASTVADALDITD
Q56826 141 DVTEMK--IQVGANDN-----ETIGIKLG-----KIN-SEKLN---LKEFS
P42273 141 EKSKMT--IQVGTNDN-----EVIENFLD-----KID-NDTIG---VASDK
O31059 139 GNGDRT--VRVYAHDAVLGSLSQNTTKATFQMRKLEIGDSYTIQGGTYKIG-ABTVK--HAMTALK
Q7VZC2 141 NATDMLTSIQVGAKDN-----ETIDIKID-----RNS-NWNLY---DAVGT
Q9FAA4 139 GFKG-K--FQIGANSN-----QTVKLDIG-----NMS-AA-----SLG
Q8P9C4 141 DFSGAL--FQVGADAG-----QTIGINS-----IVDAN-VDSLQ--KANFAAS
Q82UA3 141 SFASQI--FQVGANEC-----ETIDFTD-----
Q84IC5 140 SFSNAQ--FQIGDKAN-----QTVNATIG-----STN-SAKVQTRFETGAV

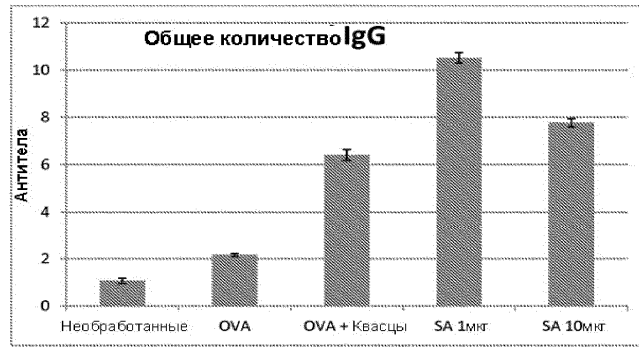
Фиг. 1А

```

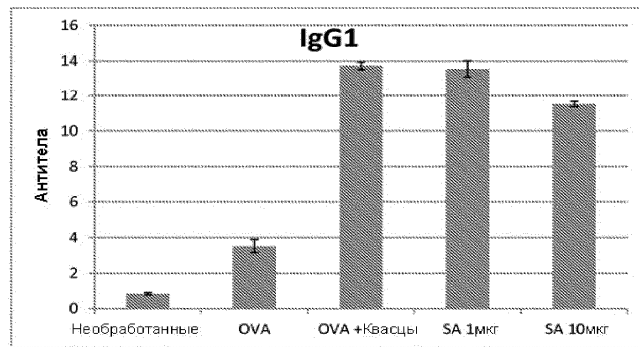
Q53970 418 PLASTDPAKSKVDEVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVFNVLSLLR--
P72151 401 AIAVVDNAPAAIDAQRADLGAVQNRFKNIIDNLTNISENATNARSRIKDDFAAETAALSKNQVLLQQAGTATLAQANQLFQAVLSLLR--
Q5X5M6 387 AIKRIDDAANSVNSNRANMGALQNRFFESTIANLQNVSDNLSAARSRIQDADYAAEMASLTKNQILQQAGTAMLAQANSLEQSVLSLLGR--
Q6VMV6 400 PLETIIDKAKAKVDNLRSGLGAVQNRFDSAITNLGNTVNLNSARSRIEDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQPTQNVLSLLQG-
P13713 264 PLATLEKAKAQVDELRSSLGAVQNRFDVIVNNLNSTVNNLSAQSRIQDADYATEVSNMSRANILQQAGTSVLAQANQSTQNVLSLLR--
Q93RK8 245 ALTTIKTAIDTVSERAKLGAQNRLEHTINNLTSSSENLTSAESRIIRDVDMASEMMEYTKNNILTQASQAMLAQANQQEQVLLQLLKG-
Q02551 481 VIGLADPAATKIMQQRADMGAYNLELEYTAKGLMGAYNQAESRIIRDADMAEVEVSLTTRQILVQSGTAMLAQANMKFNSVLLKLLQOI
Q09012 437 PLSKLEDAKAKVDLRSSLGAVQNRFDSAITNLGNTVNDLSSARSRIEDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQTTQNVLSLLR--
Q8GNT8 329 PLATLEKAKAQVDELRSSLGAVQNRFDVIVNNLNSTVNNLSAARSRIQDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQSTQNVLSLLR--
Q9FAE7 405 ALKILIDPAASAVNQRASFGALQSRFFETVNNLQSTSENMSAARSRIQDADFAAETANLSRSQILQQAGTAMVLAQANQLPQGVLSLLK--
Q8ZF76 282 PLETLLEDAKQVDELRSSLGAVQNRFEASAVTNLNNTVNLTSARSRIEDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLSQANQVPTVLSLLN--
Q7N5J4 268 PLETLLEDAKQVDELRSSLGAIQNRLESTVNNLNNTVNNLSAARSRIEDADYATEVSNMSRGQILQQAGTAVLAQANQVPTVLSLLR--
O33578 405 AIGVIDPAASKISRSRSLGAVSNRLDSTISNLTNLSVQAAKSQVMDADFAAESTNLARSQILSQASTAMLAQANSKQNVLSLLR--
Q56826 226 PLDTLEKAKAQVDELRSSLGAVQNRLESTVNNLNNTVNNLSAARSRIEDADYATEVSNMSRGQILQQAGTSVLAQANQVPTVLSLLR--
P42273 280 ALATLEDAKQVDELRSSLGAIQNRFFQSTINNLTSSSENLTSAESRIIRDADYATEVSNMSKINILQQAGTAVLAQANQVPTVLSLLR--
O31059 385 AIDAISDAKAKVSRQASALGSIQNRLEHSTIANLNVVENINAAESRIIRDADMADEMVTYSKNNILMQAGQSMLAQANQATQGVLSLLQ--
Q7VZC2 304 ALSKLEDAKAKVDLRSSLGAIQNRFFESTVANLNNTVNLNSAARSRIEDSDYATEVSNMTKNQILQQAGTSVLAQANQVFNVLSLLR--
Q9F4A4 326 SKTINSAIEQVSRQSKLGAQNRLEHTINNLTSSSENLTSAESRIIRDVDMASEMMEYTKNNILTQASQAMLAQANQQEQVLLQLLKG--
Q8P9C4 312 ALELIDKAKAKVDLRSSLGAVQNRFFSTIANLNTSSENLTSAESRIADTVYAKTAELETRTQILQQAGTAMLAQAKSPQNVLSLLQ--
Q82UA3 192 -- --IDDAKIVNSTRADLGAIQNRFFSAIANLQTSAEINLSARSRIQDADFAAETAALTRAQILQQAGVAMLSQANALPNNVLSLLR--
Q84IC5 403 VMDIADPAANLDIRANIGATQNTITSTINNISVTVQVNVKLAESQIRVDVFASESANYSKANILAQSGSYAMAQANAASQNVLSLLQ--
      . * : : * : * : . : . : * : * * * : : * * . : . * : *
    
```

Фиг. 1B

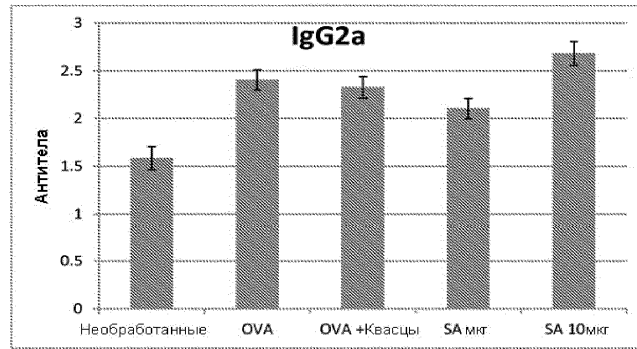
A.



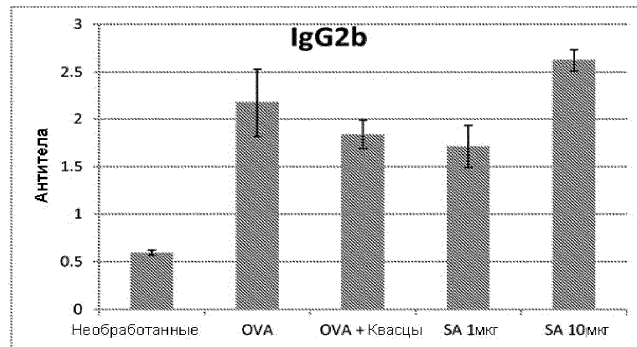
B.



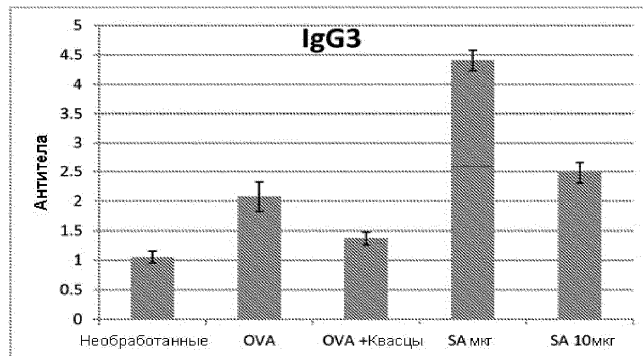
C.



D.

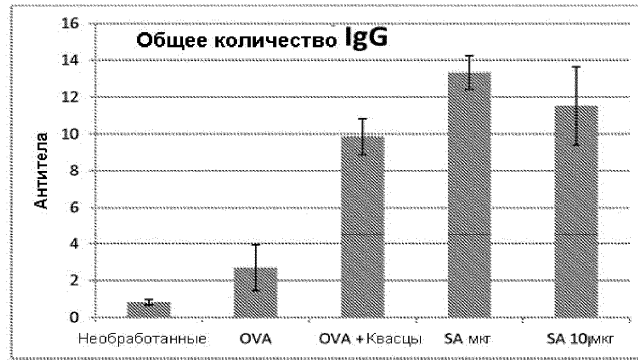


E.

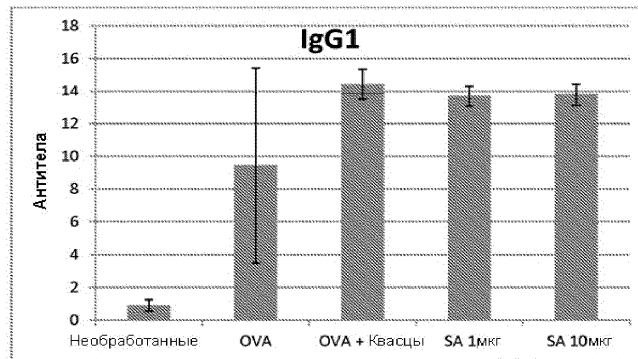


Фиг. 2

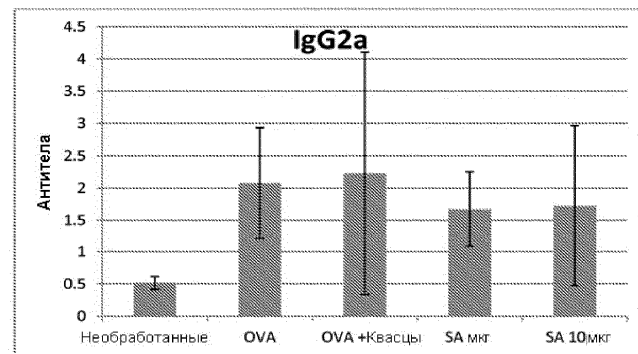
A.



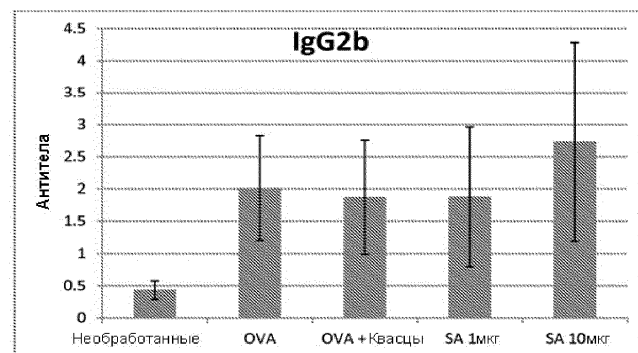
B.



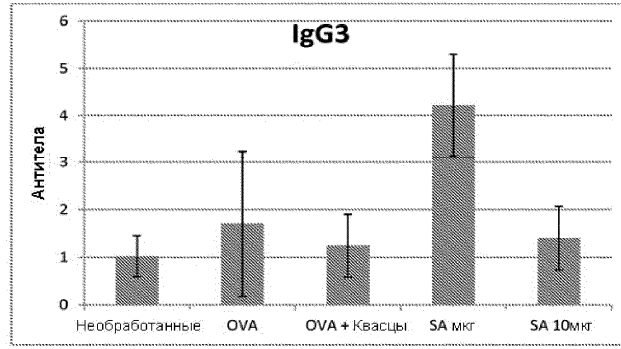
C.



D.

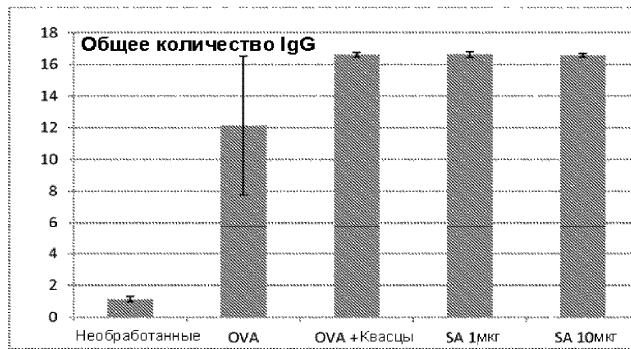


Е.

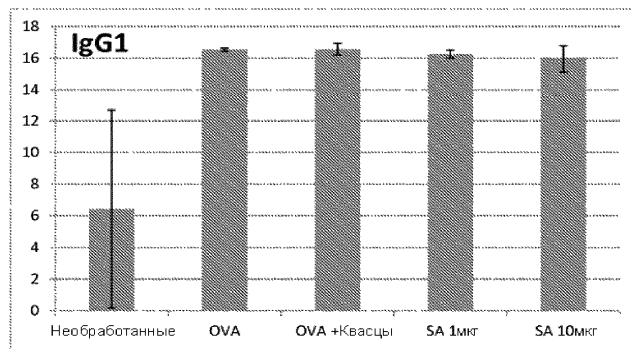


Фиг. 3

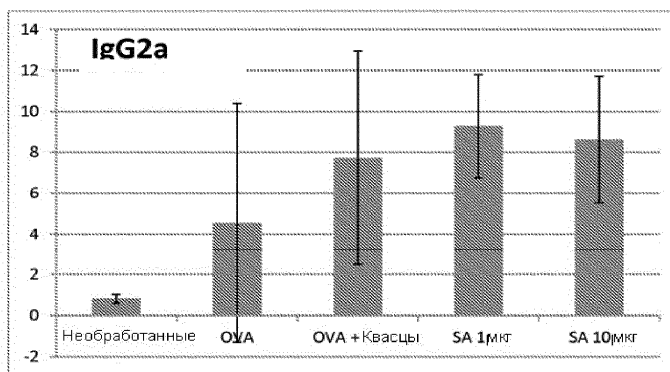
А.



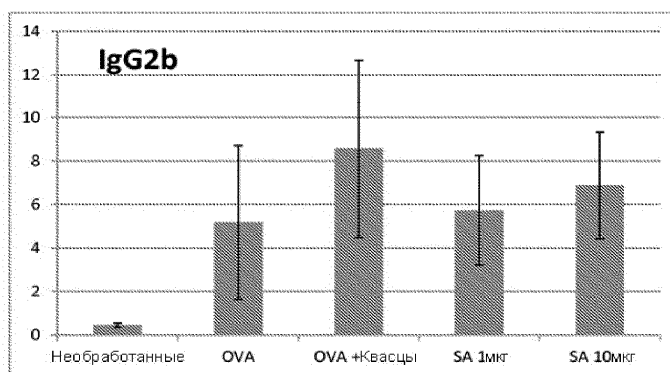
В.



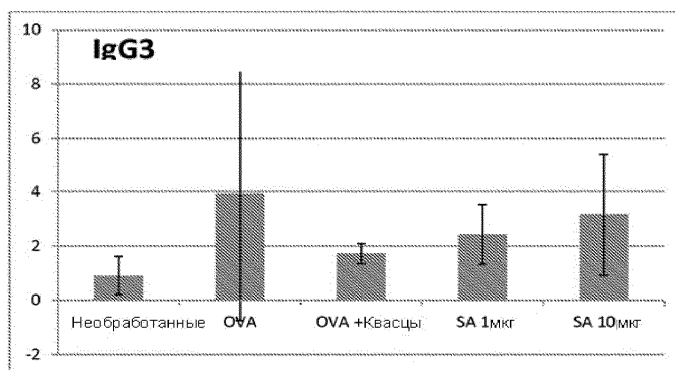
C.



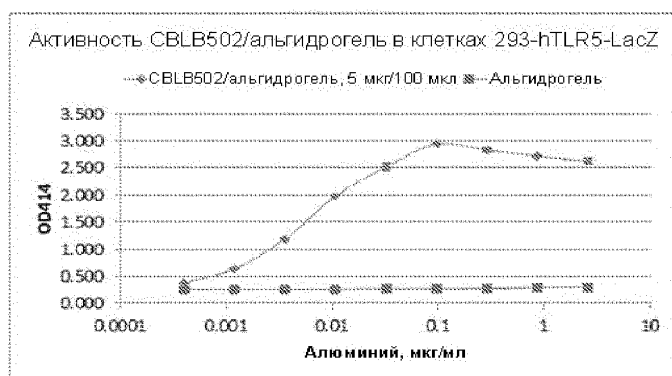
D.



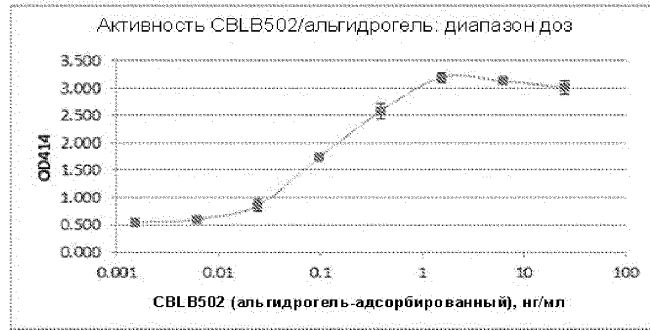
E.



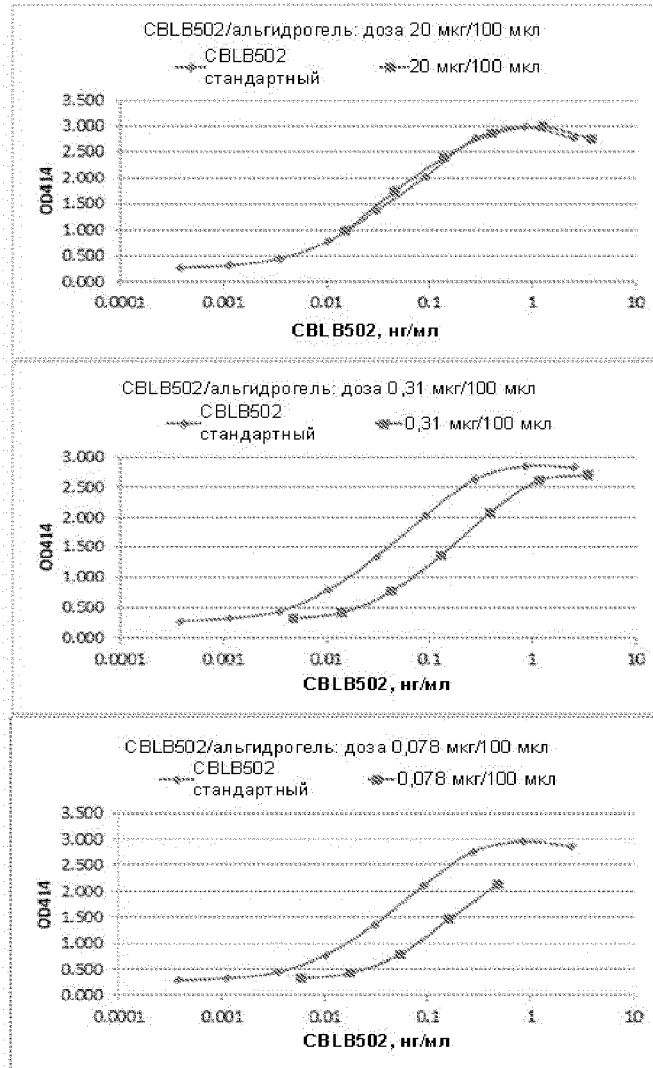
Фиг. 4



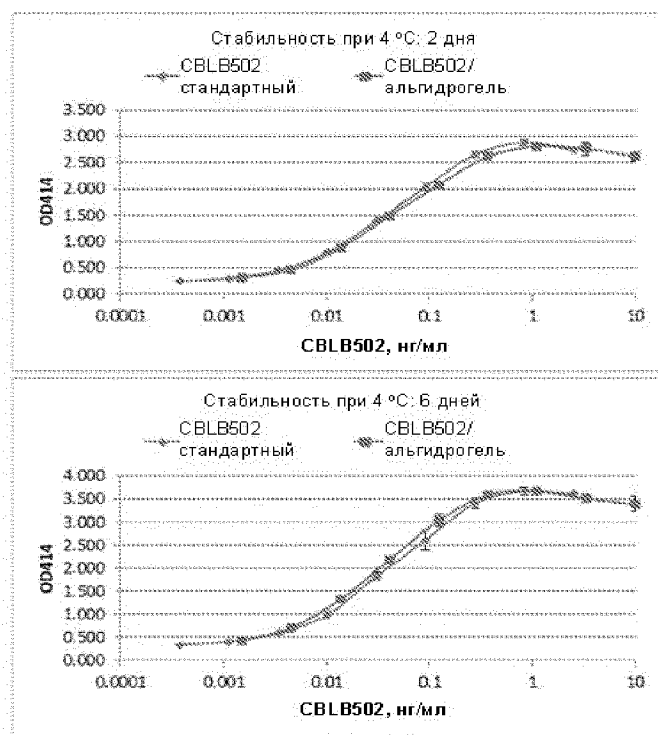
Фиг. 5



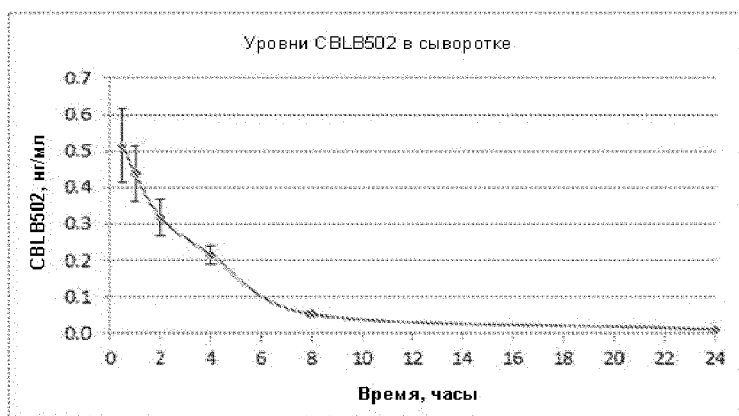
Фиг. 6



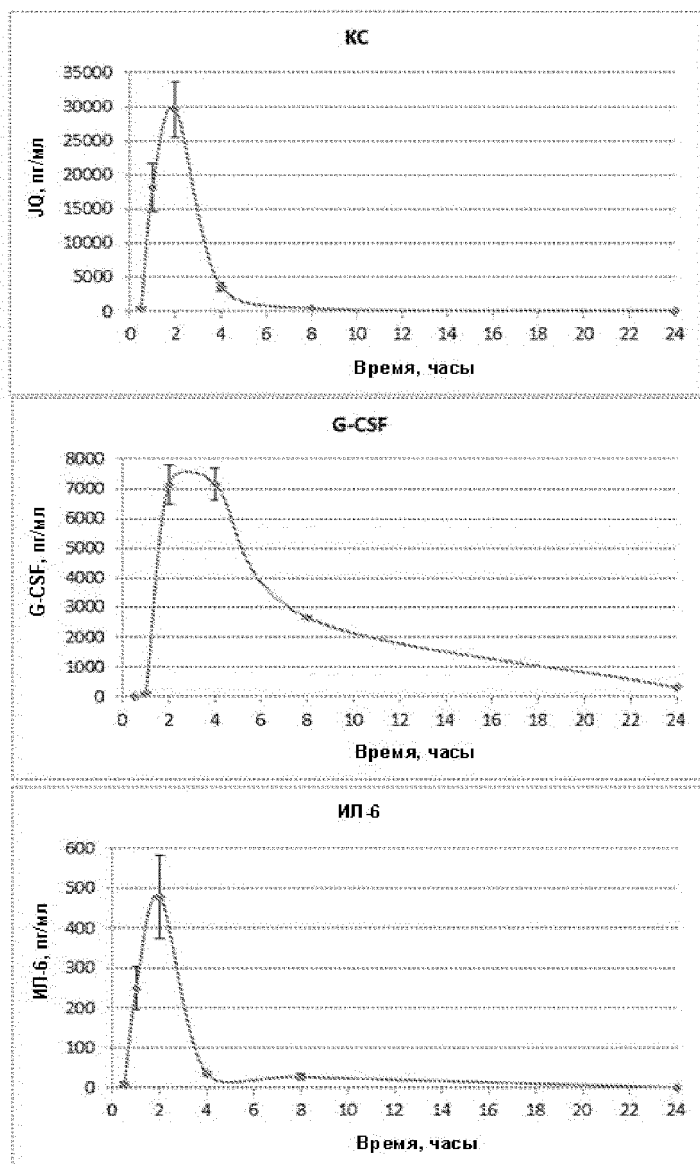
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

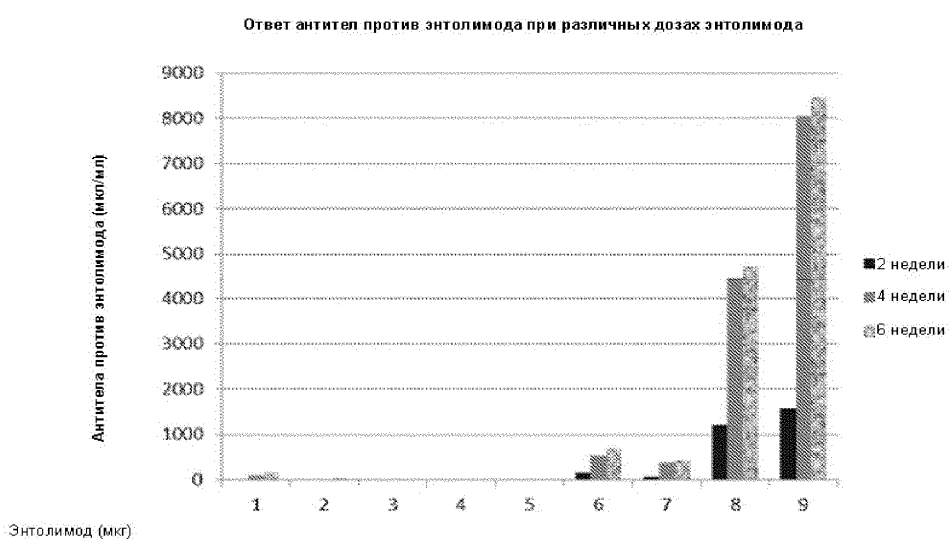


Фиг. 10

A.



B.



Фиг. 11

