(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290836 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2015.10.05

(51) Int. Cl. ***A61K 39/12*** (2006.01)
A61K 39/21 (2006.01)
A61K 35/76 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
C07K 14/16 (2006.01)

(54) ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ), СОДЕРЖАЩИЕ ОДИН ИЛИ БОЛЕЕ ЭПИСЕНСУСНЫХ (EPISENSUS) ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ АНТИГЕНОВ

(31) **62/059,497; 62/059,506**
(32) **2014.10.03**
(33) **US**
(62) **201790680; 2015.10.05**

(71) Заявитель:
ТРИАД НЭШНЛ СЕКЬЮРИТИ, ЛЛС; ОРЕГОН ХЕЛС ЭНД САЙЕНС ЮНИВЕРСИТИ; ВИР БИОТЕКНОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Брюнинг Эрик, Фрюэ Клаус, Пикер Луис, Корбер Бетт Т.М., Тейлер Джеймс, Маршалл Эмили (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены вакцины против ВИЧ-1, содержащие носитель и эписенсусный для популяции антиген, определенный с применением подхода EpiGraph. Также предложены вакцины против ВИЧ-1, содержащие носитель, эписенсусный для популяции антиген и индивидуализированный антиген. Также предложены способы разработки и производства вакцины против ВИЧ-1 для субъекта, включающие разработку антигенов для вакцины для оптимального покрытия разнообразия в пределах географической области с использованием последовательности аминокислот антигена, полученной с применением подхода EpiGraph, и получения указанного разработанного антигена для вакцины. Также предложены способы стимулирования ответа эффекторных Т-клеток памяти, включающие разработку одной или более последовательностей аминокислот EpiGraph, получение вакцины, содержащей одну или более последовательностей аминокислот EpiGraph и вектор, и введение указанной вакцины субъекту. Дополнительно предложены способы лечения ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества описанных вакцин против ВИЧ-1 нуждающемуся в этом субъекту.

202290836 A1

202290836 A1

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ), СОДЕРЖАЩИЕ ОДИН ИЛИ БОЛЕЕ ЭПИСЕНСУСНЫХ (EPISENSUS) ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ АНТИГЕНОВ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/059497, поданной 3 октября 2014 г., и предварительной заявке на патент США № 62/059506, поданной 3 октября 2014 г., описания каждой из которых настоящим полностью включены в данную заявку посредством ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Содержимое поданного в электронном виде перечня последовательностей в текстовом файле ASCII (название: 3525.010PC02 Seq listing_ST25.txt; размер 3634253 байт и дата создания 5 октября 2015 г.), поданного вместе с настоящей заявкой, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Объект настоящего изобретения относится в целом к ВИЧ и в частности к вакцинам против ВИЧ.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] В 2013 г. было зарегистрировано приблизительно 2,3 миллиона вновь приобретенных инфекций вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), более 35 миллионов людей, живущих с ВИЧ, и 1,6 миллиона людей, погибших от синдрома иммунодефицита (СПИД). Несмотря на то, что был достигнут большой прогресс в лечении ВИЧ/СПИД, всех индивидов, живущих с ВИЧ, необходимо будет лечить с помощью антиретровирусной терапии (АРТ) до конца жизни, поскольку лекарственная терапия не способна устранить резервуары латентного вируса, которые находятся в покоящихся CD4+ Т-клетках с частотой, приблизительно составляющей $1/10^6$ клеток. См. Eriksson, S. 2013. *PLoS Pathog* 9:e1003174.

[0005] Главные стратегии по очистке латентных резервуаров ВИЧ, как правило, направлены на реактивацию латентного вируса с применением ингибиторов деацетилазы гистонов (HDAC), тем не менее, клинические исследования с ингибиторами HDAC не приводили к устойчивому уменьшению латентных резервуаров. Одна вероятная причина этого заключается в неспособности специфических к ВИЧ CD8+ Т-клеток уничтожать покоящиеся CD4+Т-клетки.

[0006] Было задокументировано лишь несколько случаев, когда ВИЧ-1 был устранен из организма индивида с существующей инфекцией. До тех пор, пока не будет разработана эффективная терапия, приблизительно 35 миллионов индивидов, живущих с ВИЧ-1, продолжат принимать противовирусные лекарственные средства для подавления вирусного резервуара, который устоял против всех попыток уничтожения.

[0007] Излечение от СПИДа труднодостижимо, но недавно проведенная работа позволяет предположить, что строгий иммунологический контроль может с течением времени устранить ВИЧ. В частности, обнаружили, что макаки-резус (RM), вакцинированные векторами на основе цитомегаловируса (CMV), экспрессирующими антигены вируса иммунодефицита обезьян (ВИО), изначально были инфицированы, но ВИО не возможно было обнаружить по нескольким строгим критериям через один - два года после инфекции. Данный результат еще более поразителен в свете того факта, что высоко вирулентный штамм SIVmac239, использованный в данных исследованиях, свел на нет все предыдущие усилия по созданию вакцины. Данные результаты расширили современную парадигму от сфокусированной на превентивной вакцине против ВИЧ до таковой, в которой иммунотерапия ВИЧ/СПИД в конечном счете станет незаменимой частью борьбы против этой пандемии. Таким образом, дополнительно к превентивной вакцине, остается потребность в эффективной терапии для лечения индивидов, живущих с ВИЧ-1. В частности, остается потребность в разработке, производстве и тестировании профилактических и терапевтических вакцин против ВИЧ в композиции для клинического испытания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В данной заявке предложены полипептиды ВИЧ/ВИО, содержащие одну или более последовательностей антигенов EpiGraph, содержащих последовательности

аминокислот, соответствующие Gag, Nef, Pol, Env из ВИЧ/ВИО, включая полноразмерные последовательности, их части или любые комбинации. Также в данной заявке предложены полипептиды ВИЧ/ВИО, содержащие одну или более последовательностей эписенсусных для популяции антигенов, содержащих последовательности аминокислот, соответствующие Gag, Nef, Pol, Env из ВИЧ/ВИО, или их комбинацию. Также в данной заявке предложены один или более носителей, содержащих полипептиды ВИЧ/ВИО, содержащие одну или более последовательностей эписенсусных для популяции антигенов. Дополнительно в данной заявке предложены полипептиды ВИЧ/ВИО, содержащие одну или более последовательностей индивидуализированных антигенов, содержащих последовательности аминокислот, соответствующие Gag, Nef, Pol, Env из ВИЧ/ВИО, или их комбинацию. Указанные полипептиды ВИЧ/ВИО согласно настоящему описанию могут содержать один или более индивидуализированных антигенов ВИЧ-1, при этом указанный полипептид содержит последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 692 - 696 и последовательностей SEQ ID NO: 754 - 789. Также в данной заявке предложены один или более носителей, содержащих полипептиды ВИЧ/ВИО, содержащие одну или более последовательностей индивидуализированных антигенов. В данной заявке предложены последовательности антигенов EpiGraph, представленные в SEQ ID NO: 691 - 789.

[0009] В данной заявке предложены вакцины против ВИЧ-1, содержащие один или более носителей и один или более эписенсусных для популяции антигенов. Также в данной заявке предложены вакцины против ВИЧ-1, содержащие вектор, способный экспрессировать эписенсусный для популяции антиген и один или более индивидуализированных антигенов.

[0010] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag, Pol, Nef, Env, Tat, Rev, Vpr, Vif или Vpu. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 представляет собой слитый антиген, содержащий два или более эписенсусных для популяции антигенов ВИЧ-1. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады В в Соединенных Штатах Америки. В некоторых

вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады С в Южной Африке. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для регионально эпидемического ВИЧ-1 клады 2 в Таиланде. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для ВИЧ-1 группы М в мировой популяции.

[0011] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из консервативной области ВИЧ-1. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из консервативной области Gag, Pol или Nef. В некоторых вариантах реализации указанные эпитопы из консервативной области Gag представляют собой эпитопы из капсидного белка p24 Gag.

[0012] В некоторых вариантах реализации указанный индивидуализированный антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag, Pol, Nef, Env, Tat, Rev, Vpr, Vif или Vpu. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 является основным для ВИЧ-1 группы М в мировой популяции. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады С в Южной Африке. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады В в Соединенных Штатах Америки.

[0013] Дополнительно предложены способы предупреждения или лечения инфекции ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества описанных вакцин против ВИЧ-1 нуждающемуся в этом субъекту. Дополнительно предложены способы разработки и производства вакцины против ВИЧ-1 для субъекта, включающие секвенирование вирусов ВИЧ-1 у индивида, выбор антигенов для вакцины, разработанных таким образом, чтобы они оптимально покрывали разнообразие в пределах географической области, и вставку указанных антигенов для вакцины в вектор. Также в данной заявке предложены способы лечения

инфекции ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества описанных вакцин нуждающемуся в этом субъекту.

[0014] Также в данной заявке предложены вакцины против ВИЧ-1, содержащие один или более носителей и эписенсусный для популяции антиген, определенный с применением подхода EpiGraph. Дополнительно в данной заявке предложены способы разработки антигенов для вакцины для оптимального покрытия разнообразия в пределах географической области с применением последовательности аминокислот антигена для вакцины, полученной с помощью способа EpiGraph выбора последовательности аминокислот антигена, и производства указанного разработанного антигена для вакцины. Дополнительно в данной заявке предложены способы разработки и производства вакцины против ВИЧ-1 для субъекта, включающие определение последовательности аминокислот вирусов ВИЧ-1 у индивида путем секвенирования, выбор антигенов для вакцины, разработанных таким образом, чтобы они оптимально покрывали разнообразие в пределах географической области, с применением последовательности аминокислот антигена для вакцины, полученной с помощью способа EpiGraph выбора последовательности аминокислот антигена, и вставку указанных антигенов для вакцины в вектор.

[0015] Также в данной заявке предложены способы стимулирования ответа эффекторных Т-клеток памяти, включающие определение одной или более последовательностей аминокислот EpiGraph, получение вакцины, содержащей указанную одну или более последовательностей аминокислот антигенов EpiGraph и один или более носителей, и введение указанной вакцины нуждающемуся в этом субъекту. Дополнительно предложены способы лечения ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества описанных вакцин против ВИЧ-1 нуждающемуся в этом субъекту. Также в данной заявке предложены способы защиты от инфекции ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества описанных вакцин против ВИЧ-1 нуждающемуся в этом субъекту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0016] На фигуре 1А показана полная диаграмма для клады CRF01-AE белка Nef. Прямоугольником выделен фрагмент, который показан на фигуре 1В.

[0017] На фигуре 1B представлен фрагмент из фигуры 1A. Узлы представлены серыми точками и представляют собой каждый *k*-мерный вариант, где k = 9. Ребра представляют собой горизонтальные линии, которые соединяют эпитопы, последовательности которых перекрываются по $k - 1$ аминокислоте, как показано для первых двух эпитопов (e_a = VTSSNMNNA [SEQ ID NO: 790], e_b = TSSNMNNAD [SEQ ID NO: 791]) в верхнем левом углу. Хотя топологические свойства диаграммы не зависят от положений узлов, в данном графике используют вертикальную ось, чтобы указать частоту эпитопа в наборе целевых последовательностей $y = f(e)$ для каждого узла. Горизонтальное положение $x(e) = 1 + \max_{e' \in P(e)} x(e')$, где $P(e)$ представляет собой набор предшествующих e, наделяет данный график таким свойством, что все ориентированные ребра соединяют слева направо. Идеальный путь через данную диаграмму проходит через как можно более высокие значения *y*. На данной фигуре показано два пути через узлы. Сплошная черная линия представляет собой оптимальный путь и соответствует последовательности TSSNMNNADSVWLRAQEEE [SEQ ID NO: 792], тогда как пунктирная линия соответствует TSSNMNNADCVWLRAQEEE [SEQ ID NO: 793]. Пунктирная линия достигает более высоких значений $f(e)$ в 4 узлах, но сплошная линия достигает более высоких $f(e)$ в 5 узлах и $\sum f(e)$ больше. Обратите внимание, что нет пути, который содержит во всех значениях *x* узлы с наибольшими значениями.

[0018] На фигуре 2 показаны узлы диаграммы эпитопов, показывающие последовательность эпитопа из k символов и частоту (f), с которой данный эпитоп находится в данном положении в выровненном наборе последовательностей, и совокупный оптимальный балл S соответствующих путей, которые заканчиваются в данном узле. Узлы расположены в колонках, где каждая колонка соответствует положению t, связанному с данным эпитопом. Линии, соединяющие данные узлы, соответствуют соседним эпитопам, которые совместимы. Цель состоит в том, чтобы найти соответствующий путь через данную диаграмму, который позволяет максимизировать сумму значений частоты в каждом узле. Жирные линии показывают один путь, который позволяет получить оптимальный суммарный бал.

[0019] На фигуре 3 показано, что у узлов из первоначального решения (представленного q1 = ARCHSLM [SEQ ID NO: 794], показанного на фигуре 2) значения частоты установили равными нулю, и совокупный балл S(t;e)

перерасчитали на основе данных узлов с новыми частотами. Это привело к оптимальному решению данной задачи комплементарного покрытия: q2=DEFGKLM [SEQ ID NO: 795]. Жирные линии показывают один путь, который позволяет получить оптимальный суммарный бал.

[0020] На фигурах 4 A - B показана диаграмма эпитопов для набора из 690 последовательностей белков Gag клады B из США [последовательности SEQ ID NO: 1 - 690], каждая из которых выровнена до положения 556. Горизонтальная ось представляет собой положение *t*, и колонки узлов указывают на различные эпитопы в каждом положении. Узлы расположены таким образом, что наиболее частые в каждом положении находятся внизу каждой колонки. Полная диаграмма показана на фиг. 4A; увеличенная часть той же диаграммы показана на фиг. 4B.

[0021] На фигурах 5 A - C показано, что исключение редких вариантов уменьшает покрытие, но лишь немного для Gag (фиг. 5A), Nef (фиг. 5B) и Pol (фиг. 5C). Покрытие поливалентных (m = 2) решений показано как функция минимального значения f_o (т.е. популяционной частоты самого редкого эпитопа в вакцине). Пунктирные линии соответствуют покрытию, полученному с помощью прямого последовательного алгоритма; черные сплошные линии построены на основе наилучших решений после 100 произвольных перезапусков. Вертикальная ось на всех трех графиках ограничена диапазоном 0,015.

[0022] На фигурах 6 A - B показано покрытие для двухантигенной вакцины. Сравнения иллюстрируют среднее покрытие эпитопов на последовательность для современных последовательностей клады B, выделенных в Соединенных Штатах Америки, которые считают гипотетической целевой популяцией для терапевтической вакцины. Для того, чтобы проиллюстрировать покрытие потенциальных Т-клеточных эпитопов (PTE) с применением пары природных последовательностей внутри клады в качестве антигенов для вакцины, 5000 произвольно выбранных пар природных последовательностей клады B (серый) оценивали как потенциальные вакцины, и распределение среднего покрытия 189 последовательностей клады B из Соединенных Штатов Америки показано на серой гистограмме. Его сравнивают со средним покрытием, которое обеспечивает набор 2 антигенов из группы M EpiGraph (база данных M), набор двух антигенов из мировой клады B EpiGraph (база данных B) и индивидуализированная вакцина клады B из

США, для производства которой были выбраны 2 наилучших совпадения из набора из 6 типичных EpiGraph в качестве “индивидуализированного” совпадения для каждой из 189 природных последовательностей клады B из США. На фиг. 6A показано сравнение для полноразмерного белка Gag. На фиг. 6B показаны сравнения только для консервативной области p24.

[0023] На фигуре 7 показано картирование покрытия потенциальных эпитопов по всему протеому ВИЧ.

[0024] На фигуре 8 показано среднее покрытие потенциальных эпитопов Gag последовательностей ВИЧ-1 клады B из США различными антигенами для вакцины. На фиг. 8A показано среднее покрытие эпитопов Gag одиночными антигенами для вакцины, а на фиг. 8B показано среднее покрытие эпитопов Gag парами антигенов для вакцины.

[0025] На фигурах 9 A - C показано, что разработанные с помощью EpiGraph синтетические антигены ВИЧ экспрессируются в виде полноразмерных белков. Клетки HeLa трансфицировали экспрессионными плазмидами, кодирующими: слитые белки gag и nef для ВИЧ или ВИО (EpiGraph 1 группы M ВИЧ [SEQ ID NO: 705] и EpiGraph 2 группы M ВИЧ [SEQ ID NO: 707], полноразмерные белки SIVmac239, гибридные белки вариантов из ВИО [SEQ ID NO: 713] и консервативные части gag и nef ВИО [SEQ ID NO: 714]), как представлено на фиг. 9A; белки полимеразы из ВИЧ или ВИО (полноразмерные (FL) из SIVmac239, гибридные белки вариантов из ВИО [SEQ ID NO: 715], (EpiGraph 1 группы M ВИЧ [SEQ ID NO: 709] и EpiGraph 2 группы M ВИЧ [SEQ ID NO: 711], и консервативные части pol для ВИО [SEQ ID NO: 716]), как представлено на фиг. 9B; и слитые белки gag и nef для ВИЧ (gag/nef EpiGraph 1 клады B [SEQ ID NO: 701]) и gag/nef EpiGraph 2 клады B [SEQ ID NO: 702]), и белки полимеразы для ВИЧ (pol EpiGraph 1 клады M [SEQ ID NO: 709]); pol EpiGraph 1 клады B [SEQ ID NO: 703]); pol EpiGraph 2 клады B [SEQ ID NO: 704]), как представлено на фиг. 9C. Все конструкции gag/nef содержат карбоксиконцевую метку V5 (фиг. 9A), и все конструкции pol содержат карбоксиконцевую метку HA (фигуры 9B и 9C). Для фиг. 9B 1 и 2 указывают на несколько клонов каждой конструкции. Лизаты собирали через 48 часов после трансфекции и подвергали иммуноблоттингу, применяя антитела к V5 (фиг. 9A) или

HA (фигуры 9B и 9C). Наблюдаемая молекулярная масса белков соответствовала предсказанной молекулярной массе для каждой из конструкций.

[0026] На фигурах 10 A - B показано, что разработанные с помощью EpiGraph синтетические антигены экспрессировались с векторов CMV. На фиг. 10A показано, что штамм 68-1 RhCMV, экспрессирующий полноразмерную полимеразу (FL) SIVmac239, гибридные полимеразы ВИО из различных вариантов ВИО [SEQ ID NO: 715], синтетический ген полимеразы на основании EpiGraph 1 мировой группы M ВИЧ [SEQ ID NO: 709] или EpiGraph 2 мировой группы M ВИЧ [SEQ ID NO: 711] конструировали с помощью мутагенеза BAC и воссоздавали в теломеризованных фибробластах макаки-резус. На фиг. 10B показано, что штамм 68-1 RhCMV, экспрессирующий консервативные области из конструкций полимеразы SIVmac239 [SEQ ID NO: 716], также конструировали путем мутагенеза BAC и воссоздавали в теломеризованных фибробластах макаки-резус. Во всех векторах экспрессия антигена запускалась с эндогенного вирусного промотора Rh107. Осадки клеток собирали при полном цитопатическом действии (ЦПД) и подвергали иммуноблоттингу для обнаружения метки HA, экспрессированной на карбоксильном конце каждого белка. Для консервативных областей pol два независимых клона (2.1 и 2.2) показаны на фиг. 10B.

[0027] На фигурах 11 A - C показаны консервативные области внутри: Nef (фиг. 11A), Gag (фиг. 11B) и Pol (фиг. 11C), определенные на основании возможности покрытия потенциальных Т-клеточных эпитопов (PTE) бивалентной (т.е., содержащей 2 антигена) вакциной.

[0028] На фигуре 12 проиллюстрировано среднее покрытие Epigraph каждой из консервативных областей различными антигенами для вакцины, по сравнению с более вариабельными участками белков.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ТИПИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

[0029] Различные термины, относящиеся к аспектам настоящего описания, используются повсюду в настоящем описании и формуле изобретения. Такие термины имеют обычные значения, понимаемые в данной области, если не указано иначе. Другие термины с конкретными определениями должны истолковываться таким образом, чтобы они согласовались с определениями, приведенными в данной заявке.

[0030] В настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает ссылку на множественное число, если только в содержании явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на “клетку” включает комбинацию двух или более клеток, и тому подобное.

[0031] Подразумевают, что в данной заявке в объем термина “приблизительно” по отношению к измеримому значению, такому как количество, временная продолжительность и тому подобное, входят вариации до ± 20% от указанного значения, так как такие вариации подходят для осуществления описанных способов. Если не указано иначе, то все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакций и так далее, используемые в настоящем описании и формуле изобретения, во всех случаях следует понимать как дополненные термином “приблизительно”. Соответственно, если не указано противоположное, численные параметры, изложенные в следующем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными и могут изменяться в зависимости от желательных свойств, которых стремяться добиться с помощью настоящего изобретения. По меньшей мере и без попытки ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый численный параметр должен по меньшей мере истолковываться с учетом количества указанных значащих разрядов и с применением обычных способов округления.

[0032] Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, устанавливающие общий объем настоящего изобретения, являются приблизительными, численные значения, изложенные в конкретных примерах, приведены настолько точно, насколько это возможно. Любое численное значение, тем не менее, по своему существу включает некоторые ошибки, которые обязательно возникают в результате стандартного отклонения в измерениях при соответствующем тестировании.

[0033] Выше и повсюду в настоящем описании термин “эффективное количество” относится к количеству, которое при необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени приводит к достижению желательного результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Должно быть очевидно, что эффективное количество компонентов согласно настоящему изобретению будет изменяться от пациента к пациенту не только в зависимости от конкретной выбранной вакцины, компонента или

композиции, пути введения и способности указанных компонентов приводить к желательному результату у индивида, но также и от таких факторов, как конкретное болезненное состояние или тяжесть состояния, которое необходимо облегчить, уровни гормонов, возраст, пол, масса тела индивида, состояние пациента и тяжесть патологического состояния, от которого лечат, сопутствующая лекарственная терапия или особая диета, которую соблюдает конкретный пациент, и другие факторы, которые очевидны для специалистов в данной области, при этом подходящую дозировку определяет лечащий врач. Режим дозирования можно изменять, чтобы добиться лучшего терапевтического ответа. Эффективное количество также представляет собой такое количество, при котором какие-либо токсичные или вредные действия указанных компонентов перевешиваются терапевтически полезными действиями.

[0034] Термин “введение” означает либо введение непосредственно соединения или композиции согласно настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, из которого будет образовываться эквивалентное количество активного соединения или вещества внутри организма.

[0035] Термины “субъект”, “индивид” и “пациент” используются взаимозаменяемо в данной заявке и относятся к животному, например, к человеку, которого лечат, включая профилактическое лечение, фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению. Термин “субъект” в данной заявке относится к человеку и к не относящимся к человеку животным. Термины “не относящиеся к человеку животные” и “не относящиеся к человеку млекопитающие” используют взаимозаменяемо в данной заявке, и они включают всех позвоночных, например, млекопитающих, таких как не относящиеся к человеку приматы (особенно высшие приматы), овца, собака, грызун (например, мышь или крыса), морская свинка, коза, свинья, кошка, кролики, коровы, лошади, и не млекопитающих, таких как рептилии, амфибии, куры и индейки.

[0036] Термин “коктейль” относится к набору антигенов, которые предназначены для введения пациенту в комбинации.

[0037] Термин “эписенсусный” относится к консенсусной последовательности на основе эпитопов. Это последовательность, эпитопы в которой совпадают, насколько это возможно, с эпитопами в эталонном наборе природных последовательностей.

Термины “эпитоп” и “потенциальный эпитоп” относятся к последовательности из k символов (обычно k находится в диапазоне от 8 до 12), часто в контексте подпоследовательности из k символов в гораздо более длинной природной последовательности или последовательности антигена для вакцины. Т-клетки могут распознавать такие пептиды при иммунном ответе.

[0038] Термин “EpiGraph” относится к новой вычислительной стратегии, разработанной для создания последовательностей, в которых предусмотрена оптимальная эписенсусная последовательность или набор последовательностей, которые в комбинации обеспечивают оптимальное покрытие популяции разнообразных вирусных последовательностей.

[0039] Термины “последовательность EpiGraph” или “эписенсусный антиген” относятся к компонентам вакцины, разработанным на основе алгоритма EpiGraph.

[0040] Термин “эписенсусный для популяции антиген” относится к последовательности, полученной с помощью алгоритма EpiGraph, которая является “центральной” для популяции последовательностей ВИЧ. Указанная популяция может представлять собой конкретную кладу ВИЧ, кластер последовательностей, полученный с применением разработанного нами алгоритма кластеризации на основе индивидуализированных эпитопов, или мировую эпидемическую популяцию. Термин “центральная” обозначает наличие общих потенциальных эпитопов, таким образом указанная последовательность представляет собой рассчитанную с помощью компьютера последовательность, которая обеспечивает максимальное среднее покрытие эпитопов в данной популяции.

[0041] Последовательности EpiGraph можно применять в качестве варианта профилактической, предупредительной вакцины или можно внедрить как часть более комплексных стратегий по разработке терапевтических вакцин, которые будут индивидуализированы, чтобы они подходили для лечения инфекций индивида. Термин “набор индивидуализированных вакцин” относится к набору последовательностей антигенов для вакцины, разработанному для производства, из которого можно выбрать подгруппу антигенов для наилучшего совпадения с вирусом пациента для доставки в качестве терапевтической вакцины.

[0042] Термин “индивидуализированный антиген” или “индивидуализированный эписенсусный антиген” относится к одной или более последовательностям

аминокислот из “набора индивидуализированных вакцин”, которые будут специально выбраны на основании наилучшего совпадения с инфицировавшим пациента штаммом ВИЧ-1 для доставки данному пациенту в качестве терапевтической вакцины.

[0043] В данной заявке термины “лечение” или “терапия” (а также различные формы данных терминов, включая “лечебный” или “паллиативный”) относятся к лечению инфицированного субъекта. В данной заявке, термин “лечение” включает облегчение или ослабление по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Указанное состояние, заболевание или расстройство может представлять собой ВИЧ-инфекцию.

[0044] В данной заявке термины “предупреждение” или “профилактика” относятся к предупреждению инфицирования субъекта, или снижению риска инфицирования субъекта, или остановке передачи или снижению риска передачи, например, ВИЧ, ВИО или родственного вируса.

[0045] “Фармацевтически приемлемый” относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках медицинской точки зрения, подходят для контактирования с тканями людей и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблемных осложнений, в соответствии с приемлемым отношением польза/риск.

[0046] Векторы, которые можно применять, включают, но не ограничены перечисленными: плазмиды, бактериальные векторы и вирусные векторы. Вирусные векторы включают цитомегаловирусные (CMV) векторы. Преимущество данных векторов CMV для применения для доставки терапевтической вакцины состоит в том, что они создают новую модель CD8+ Т-клеточного эпитопа и вызывают более эффективные и продолжительные ответы. В моделях на животных было показано, что вакцины на основе данных вирусных векторов могут устранять вирусные инфекции (Hansen, S. G. 2013. Science 340:1237874), и следовательно, данные подходы перспективны для создания терапевтической вакцины, в схеме лечения, в которой могут быть полезны индивидуализированные вакцины.

[0047] Другие вирусные векторы могут включать вирус оспы (вирус осповакцины), включая вирус осповакцины Анкара и вирус оспы канареек; аденовирусы, включая аденовирус типа 5 (Ad5); вирус краснухи; вирус Сендай; рабдовирус; альфавирусы и аденоассоциированные вирусы. В качестве альтернативы антигены EpiGraph для вакцины можно доставлять в виде ДНК, РНК или белковых компонентов вакцины. Так как это стратегия разработки антигена, разработанные с помощью EpiGraph антигены для вакцины будут совместимы по существу с любым способом доставки антигенов для вакцины.

[0048] В некоторых вариантах реализации вакцины, разработанные с применением последовательностей аминокислот EpiGraph, содержат один антиген. В некоторых вариантах реализации вакцины, разработанные с применением последовательностей аминокислот EpiGraph, содержат наборы антигенов.

[0049] В некоторых вариантах реализации указанные последовательности антигенов EpiGraph можно применять для получения профилактических вакцин.

[0050] В некоторых вариантах реализации стратегию EpiGraph можно применять для получения последовательностей, в которых полностью оптимизировано покрытие эпитопов для профилактической вакцины. Это может быть одна последовательность или несколько последовательностей, разработанных таким образом, чтобы они дополняли друг друга в виде превентивной вакцины. Вакцины EpiGraph можно использовать с любым вектором, включая, но не ограничиваясь перечисленными: плазмидные, бактериальные и вирусные векторы.

[0051] В алгоритме EpiGraph природные последовательности описаны в виде большой диаграммы узлов, каждый узел соответствует эпитопу, который встречается в природных последовательностях. Ориентированные ребра соединяют два узла, если соответствующие две цепочки эпитопа “совместимы”, то есть, последние k-1 символов в первой цепочке соответствуют первым k-1 символам во второй цепочке (например, “ЕРТАРРАЕРТАР” [SEQ ID NO: 796] и “РТАРРАЕРТАРР” [SEQ ID NO: 797] являются совместимыми k = 12-мерами). Если две цепочки совместимы, то цепочка длины k+1 (например, “ЕРТАРРАЕРТАРР”) [SEQ ID NO: 798] содержит оба эпитопа. В более общем смысле, путь через данную диаграмму узлов и ребер соответствует одной цепочке, которая содержит k-мерные подцепочки, соответствующие каждому из узлов на диаграмме. Каждый узел

взвешен в соответствии с количеством последовательностей в эталонном наборе, содержих подцепочку, соответствующую данному узлу. В алгоритме EpiGraph используют схему динамического программирования для обнаружения пути через данную полную диаграмму, для которого сумма данных весов максимальна, и следовательно, обеспечивают наилучшее покрытие.

[0052] В некоторых вариантах реализации предложена вакцина против ВИЧ-1, содержащая вектор и эписенсусный для популяции антиген или комбинацию оптимизированных антигенов EpiGraph, разработанную таким образом, чтобы использовать их в виде набора. Существует множество различных векторов, которые можно использовать для получения вакцины. Например, один тип вектора, который можно применять, представляет собой вирусный вектор. Данные вирусные векторы могут включать цитомегаловирус человека (HCMV), вирус оспы, аденовирусы, вирус краснухи, вирус Сендай, рабдовирус, альфавирус или аденоассоциированный вирус. Указанную вакцину также можно доставлять в виде гена, кодирующего белок EpiGraph, применяя либо ДНК, либо РНК, или в виде экспрессированного белка или части белка.

[0053] В некоторых вариантах реализации антиген EpiGraph из описанных вакцин может быть получен из белка Gag ВИЧ-1. В другом варианте реализации белок Gag ВИЧ-1 инактивировали путем удаления последовательности остатков миристиновой кислоты на N-конце белка Gag ВИЧ-1. В другом варианте реализации антиген EpiGraph может быть получен из белка Pol или Nef ВИЧ-1 или, в действительности, из любого другого белка ВИЧ, включая Env, Tat, Rev, Vif или Vpu.

[0054] В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген можно определить, применяя подход EpiGraph. Данный эписенсусный для популяции антиген затем можно применять для получения вакцины. В качестве альтернативы, антигены EpiGraph можно разработать в виде комбинации последовательностей, разработанных таким образом, чтобы использовать их в виде набора. ВИЧ-1 можно разбить на клады на основании географического положения. В одном варианте реализации в описанных вакцинах эписенсусный для популяции антиген является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады В в Соединенных Штатах Америки. В другом варианте реализации в описанных вакцинах эписенсусный для популяции антиген является основным для эпидемического ВИЧ-

1 клады C в Южной Африке. В другом варианте реализации в описанных вакцинах эписенсусный для популяции антиген является основным для регионально эпидемического ВИЧ-1 клады 2 в Таиланде. В другом варианте реализации в описанных вакцинах эписенсусный для популяции антиген является основным для ВИЧ-1 группы M в мировой популяции.

[0055] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag, Pol, Nef, Env, Tat, Rev, Vpr, Vif или Vpu. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 699 или SEQ ID NO: 700. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из консервативной области ВИЧ-1. В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из консервативной области Gag, Pol или Nef. В некоторых вариантах реализации указанные эпитопы из консервативной области Gag представляют собой эпитопы из капсидного белка p24 Gag.

[0056] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 представляет собой слитый антиген, содержащий два или более эписенсусных для популяции антигенов ВИЧ-1. В некоторых вариантах реализации указанный слитый антиген включает эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1, содержащий эпитопы из Gag, и эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1, содержащий эпитопы из Nef. В некоторых вариантах реализации указанный слитый антиген включает эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1, содержащий эпитопы из консервативной области Gag, и эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1, содержащий эпитопы из консервативной области Nef. В некоторых вариантах реализации указанные эпитопы слитого антигена из консервативной области Gag представляют собой эпитопы из капсидного белка p24 Gag.

[0057] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады B в Соединенных Штатах Америки. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады B содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 730, SEQ ID NO:

732 или SEQ ID NO: 778. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 731, SEQ ID NO: 733 или SEQ ID NO: 779. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из Nef и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 734 или SEQ ID NO: 736. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из консервативной области Nef и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 735 или SEQ ID NO: 737. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из Pol и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 704, SEQ ID NO: 738 или SEQ ID NO: 740. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из консервативной области Pol и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 739 или SEQ ID NO: 741. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В, содержащий эпитопы из Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В, содержащий эпитопы из Nef, при этом указанный слитый антиген содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 701 или SEQ ID NO: 702. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В, содержащий эпитопы из капсидного белка p24 Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады В, содержащий эпитопы из консервативной области Nef.

[0058] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады С в Южной Африке. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады С содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 742, SEQ ID NO: 744 или SEQ ID NO: 766. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-

1 клады C содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 745 или SEQ ID NO: 767. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C содержит эпитопы из Nef и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 746 или SEQ ID NO: 748. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C содержит эпитопы из консервативной области Nef и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 747 или SEQ ID NO: 749. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C содержит эпитопы из Pol и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 750 или SEQ ID NO: 752. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C содержит эпитопы из консервативной области Pol и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 751 или SEQ ID NO: 753. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C, содержащий эпитопы из Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C, содержащий эпитопы из Nef. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C, содержащий эпитопы из капсидного белка p24 Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады C, содержащий эпитопы из консервативной области Nef.

[0059] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для регионально эпидемического ВИЧ-1 клады 2 в Таиланде. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 содержит эпитопы из Gag. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 содержит эпитопы из Nef. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 содержит эпитопы из консервативной области Nef. В некоторых вариантах реализации эписенсусный

для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 содержит эпитопы из Pol. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 содержит эпитопы из консервативной области Pol. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2, содержащий эпитопы из Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2, содержащий эпитопы из Nef. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2 представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2, содержащий эпитопы из капсидного белка p24 Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 клады 2, содержащий эпитопы из консервативной области Nef.

[0060] В некоторых вариантах реализации указанный эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 является основным для ВИЧ-1 группы М в мировой популяции. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 720 или SEQ ID NO: 754. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 721 или SEQ ID NO: 755. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из Nef и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 722 или SEQ ID NO: 724. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из консервативной области Nef и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 723 или SEQ ID NO: 725. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М, содержащий эпитопы из Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М, содержащий эпитопы из Nef, при этом указанный слитый антиген содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 705 или SEQ ID NO: 707. В некоторых

вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М представляет собой слитый антиген, содержащий (1) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М, содержащий эпитопы из капсидного белка p24 Gag, и (2) эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М, содержащий эпитопы из консервативной области Nef, при этом указанный слитый антиген содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 706 или SEQ ID NO: 708. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из Pol и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 711, SEQ ID NO: 726 или SEQ ID NO: 728. В некоторых вариантах реализации эписенсусный для популяции антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из консервативной области Pol и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 710, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 727 или SEQ ID NO: 729.

[0061] В некоторых вариантах реализации описанные вакцины могут дополнительно содержать вектор HCMV, содержащий остов HCMV и индивидуализированный антиген, выбранный как наилучшим образом совпадающий с таковым для природного штамма ВИЧ-1. В другом варианте реализации описанные вакцины могут дополнительно содержать вектор HCMV, содержащий остов HCMV и индивидуализированный антиген, выбранный как наилучшим образом совпадающий с таковым для отличного штамма ВИЧ-1.

[0062] В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag, Pol, Nef, Env, Tat, Rev, Vpr, Vif или Vpu. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген содержит последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 692 - 696; SEQ ID NO: 756 - 765; SEQ ID NO: 769 - 777 или SEQ ID NO: 780 - 789.

[0063] В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 694, SEQ ID NO: 695 или SEQ ID NO: 696.

[0064] В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 является основным для ВИЧ-1 группы М в мировой популяции. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 группы М содержит

эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 756 - 765. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 группы М содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 761, SEQ ID NO: 763 или SEQ ID NO: 765.

[0065] В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады С в Южной Африке. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 клады С содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 768 - 777. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 клады С содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 771, SEQ ID NO: 773, SEQ ID NO: 775 или SEQ ID NO: 777.

[0066] В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 является основным для эпидемического ВИЧ-1 клады В в Соединенных Штатах Америки. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из Gag и содержит последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 780 - 789. В некоторых вариантах реализации индивидуализированный антиген ВИЧ-1 клады В содержит эпитопы из капсидного белка p24 Gag и содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 781, SEQ ID NO: 783, SEQ ID NO: 785, SEQ ID NO: 787 или SEQ ID NO: 789.

[0067] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества одной из описанных вакцин нуждающемуся в этом субъекту. В другом варианте реализации при выборе антигенов для вакцины для оптимального покрытия разнообразия в некоторой географической области используют последовательность антигена для вакцины, полученную с применением способа EpiGraph выбора последовательности антигена.

[0068] В вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения инфекции ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества любой из данных описанных вакцин нуждающемуся в этом субъекту.

[0069] В вариантах реализации настоящего изобретения также предложены способы стимулирования ответа эффекторных Т-клеток памяти, включающие определение одной или более последовательностей EpiGraph, получение вакцины, содержащей одну или более последовательностей аминокислот EpiGraph и вектор; и введение указанной вакцины нуждающемуся в этом субъекту. В другом варианте реализации предложены способы индуцирования ответа эффекторных Т-клеток памяти, в которых одна или более последовательностей аминокислот EpiGraph включают SEQ ID NO: 697, SEQ ID NO: 698, SEQ ID NO: 699 или SEQ ID NO: 700. Данная вакцина может представлять собой профилактическую или терапевтическую вакцину.

[0070] Недавние открытия в области разработки вакцин против ВИЧ включают идею вакцины, индуцирующей эффекторные Т-клетки памяти (TEM), чтобы предотвратить инфицирование ВИЧ. В отличие от центральных Т-клеток памяти (TCM), которые индуцируют с помощью обычных вакцин, TEM постоянно находятся в лимфоидных тканях и экстралимфоидных эффекторных сайтах и готовы сразу опосредовать противовирусную эффекторную функцию, таким образом создавая постоянный иммунный щит на воротах проникновения вируса и сайтах реактивации вируса. Наиболее подходящую векторную систему для индуцирования и неограниченного поддержания TEM получили из CMV. Предположительно благодаря непрерывному низкому уровню реактивации и/или экспрессии генов в постоянно инфицированных клетках CMV поддерживает как раз подходящий постоянный низкий уровень иммунной стимуляции, необходимый для поддержания TEM без запуска истощения Т-клеток.

[0071] В некоторых вариантах реализации коктейль индивидуализированных антигенов можно применять в контексте терапевтических вакцин. Например, для создания индивидуализированной вакцины можно применить стратегию кластерного анализа методом k-средних к определенному набору из 6 - 10 последовательностей, которые обеспечивают очень хорошее покрытие эпитопов в популяции людей, инфицированных высоковариабельным патогеном, таким как ВИЧ. Вирус, инфицирующий субъекта, можно секвенировать, а затем доставить 2

или 3 индивидуализированных вакцины, которые наилучшим образом покрывают инфицирующий вирус. Покрытие эпитопов будет оптимизировано, тогда как несовпадения эпитопов между вакциной и инфицирующим штаммом будут минимизированы.

[0072] В некоторых вариантах реализации предложена вакцина против ВИЧ-1, содержащая остов вектора HCMV, в котором отсутствуют некоторые участки генов CMV, и эписенсусный для популяции антиген. В некоторых вариантах реализации в остове HCMV может отсутствовать участок гена UL131A-128. В некоторые варианты реализации также может быть включена делеция белка тегумента pp71 (гена UL82) (публикации заявок на патент США № 2014-0141038; 2008-0199493; 2013-0142823; и публикация заявки на международный патент № WO/2014/138209).

[0073] В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложены вакцины, которые могут содержать последовательность второго индивидуализированного антигена. В некоторых вариантах реализации указанные вакцины могут содержать последовательности второго, третьего или более индивидуализированных антигенов. Эписенсусный антиген может включать последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 691. Индивидуализированный антиген может включать последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 694, SEQ ID NO: 695 или SEQ ID NO: 696. В одном варианте реализации последовательность первого индивидуализированного антигена и последовательность второго индивидуализированного антигена включают две из следующих последовательностей аминокислот SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 694, SEQ ID NO: 695 и SEQ ID NO: 696. В другом варианте реализации последовательность первого индивидуализированного антигена, последовательность второго индивидуализированного антигена и последовательность третьего индивидуализированного антигена включают три из следующих последовательностей аминокислот SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 694, SEQ ID NO: 695 и SEQ ID NO: 696.

[0074] Также предложены последовательности индивидуализированных антигенов, которые могут включать SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 694, SEQ ID NO: 695 или SEQ ID NO: 696.

[0075] В некоторых вариантах реализации описанные вакцины могут дополнительно содержать вектор HCMV, содержащий остов HCMV и индивидуализированный антиген, выбранный как наилучшим образом совпадающий с таковым для природного штамма ВИЧ-1. В другом варианте реализации описанные вакцины могут дополнительно содержать вектор HCMV, содержащий остов HCMV и индивидуализированный антиген, выбранный как наилучшим образом совпадающий с таковым для отличного (и далекого) штамма ВИЧ-1.

[0076] В некоторых вариантах реализации эписенсусный антиген и индивидуализированный антиген из описанных вакцин может быть получен из белка Gag ВИЧ-1. В другом варианте реализации белок Gag ВИЧ-1 инактивировали путем удаления последовательности остатков миристиновой кислоты на N-конце белка Gag ВИЧ-1. В другом варианте реализации эписенсусный антиген и индивидуализированный антиген может быть получен из белка Pol или Nef ВИЧ-1.

[0077] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества одной из описанных вакцин нуждающемуся в этом субъекту. В другом варианте реализации предложены способы разработки и производства вакцины против ВИЧ-1 для субъекта, включающие секвенирование вирусов ВИЧ-1 у индивида, выбор антигенов для вакцины, разработанных таким образом, чтобы они оптимально покрывали разнообразие в пределах географической области, и вставку указанных антигенов для вакцины в вектор.

[0078] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения инфекции ВИЧ-1 у субъекта, включающие введение эффективного количества любой из данных описанных вакцин нуждающемуся в этом субъекту.

[0079] Следующие примеры предложены для более подробного описания вариантов реализации, описанных в данной заявке. Они предназначены для иллюстрирования, но не ограничения, вариантов реализации.

[0080] Все документы, патенты и заявки на патент, цитированные в данной заявке, настоящим включены посредством ссылки, и могут использоваться для осуществления настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Графическая модель для оптимального покрытия эпитопов выровненных последовательностей.

[0081] Предполагается существование набора $S = \{s_1, s_2, \ldots, s_N\}$ из N выровненных последовательностей. Каждая последовательность представляет собой цепочку из буквенных символов (соответствующих двадцати аминокислотам, возможно дополнительно к нескольким специальным символам, соответствующим гэпам, неизвестным и тому подобному). Поскольку указанные последовательности выровнены, все имеют одинаковую длину T, и положения $t = 1 \ldots T$ четко определяются от последовательности к последовательности; $s_n[t]$ будет записан как t-ый символ в n-ой последовательности. Полезно ввести условное обозначение $s[t : u]$ для подпоследовательности s, которая начинается в положении t и заканчивается в положении u.

[0082] Потенциальный эпитоп определили как короткую последовательность из k символов, обычно от 8 до 12. Интересующие эпитопы представляют собой подпоследовательности последовательностей из S. В действительности, последовательность s можно представить как перечень эпитопов: $e_1, \ldots, e_{T-k+1}$, при $e_t = s[t : t + k - 1]$. Тем не менее, стоит отметить, что для того, чтобы перечень эпитопов был связан с последовательностью, необходимо, чтобы эпитопы были *совместимыми*. В частности, для любой соседней пары e_t и e_{t+1} необходимо, чтобы последние $k - 1$ символов из e_t совпадали с первыми $k - 1$ символами из e_{t+1}; то есть: $e_t[2 : k] = e_{t+1}[1 : k - 1]$.

[0083] С каждым эпитопом e может быть ассоциирована частота $f(e)$, которая учитывает фракцию последовательностей из S, в которых встречается указанный эпитоп.

[0084] Для решения проблемы с основным коктейлем ищут набор искусственных последовательностей $Q = \{q_1, \ldots, q_M\}$, эпитопы в которых обладают полезными свойствами. Пусть E_Q представляет собой набор из всех эпитопов, которые встречаются в Q; то есть:

$$E_Q = \{e \mid e = q_m[t : t + k - 1] \text{ для некоторых выбранных } m, t\}.$$

[0085] В частности, такие эпитопы были разработаны таким образом, чтобы они покрывали насколько возможно больше последовательностей из набора S. Цель состояла в максимизировании балла покрытия

$$\sum f(\mathrm{e}), \text{ где указанная сумма по всем e } \in E_Q$$

[0086] При $M < N$, и обычно $M \ll N$, все эпитопы обычно невозможно покрыть.

[0087] Для решения проблемы с *выровненными* последовательностями можно сделать некоторые упрощения. В этом случае каждое положение в данном выравнивании трактовали как отличную (но не независимую) задачу. Функция частоты, теперь зависящая от положения: $f(t, \mathrm{e})$, представляет собой количество последовательностей в S, для которых e представляет собой k-мерную подпоследовательность, которая начинается в положении t; таким образом,

$$f(t, \mathrm{e}) = \sum I(\mathrm{e} = s_n[t : t + k - 1])$$

где I представляет собой индикаторную функцию: она равна единице, если ее аргумент - истина, и нулю в противоположном случае. Набор E_Q также можно разбить в соответствии с положением в последовательностях q. Таким образом:

$$E_Q[t] = \{\mathrm{e} \mid \mathrm{e} = \mathrm{q}_m[t : t + k - 1] \text{ для некоторых } m\}$$

[0088] Это позволяет получить произведение меры покрытия для каждого положения $c[t] = \sum_{\mathrm{e} \in EQ[t]} f(t, \mathrm{e})$, по которому можно определить общее покрытие как $\mathrm{c} = \Sigma_t \mathrm{c}[t]$.

[0089] Для обычного частного случая $k = 1$ указанные эпитопы представляли собой лишь символы аминокислот. Но даже несмотря на то, что данную задачу было легко решить, решение, тем не менее, было полезным. Для $M = 1$ наилучшим решением является консенсусная последовательность, где в качестве $\mathrm{q}_1[t]$ выбирают любую аминокислоту, которая наиболее часто встречается в положении t. Для $M = 2$ можно оптимизировать покрытие, взяв в качестве $\mathrm{q}_2[t]$ вторую по встречаемости аминокислоту в положении t. И так далее для больших значений M.

[0090] Для $k > 1$ такая задача становится нетривиальной, потому что эпитопы перекрываются, и, следовательно, каждый $c[t]$ более нельзя оптимизировать независимо. Случай $M = 1$ назвали “эписенсусной” задачей, потому что она похожа на консенсус, за исключением того, что представляет собой искомый консенсус эпитопов.

[0091] В одном примере консенсус и $k = 3$ эписенсус не совпадают. В консенсусе использовали наиболее часто встречающуюся букву в каждом положении. В эписенсусе использовали наиболее часто встречающийся “эпитоп”, где мы называем потенциальным эпитопом цепочку из 3 символов. В таблице 1 подробно описан данный пример, чтобы проиллюстрировать перекрывающиеся цепочки эпитопов.

[0092] Таблица 1. Показано шесть последовательностей и соответствующие им k = 3 эпитопы. В нижней строке показаны консенсусные последовательности (образованные из наиболее часто встречающегося символа в каждом положении) и наиболее часто встречающиеся эпитопы в каждом положении. Но данные эпитопы (в частности, EFG и CHS) не совместимы друг с другом, то есть их нельзя объединить в одно эписенсусное решение. В данном случае наилучший эписенсусный балл (хотя и неоднозначно) получили для последовательности ARCHSLM [SEQ ID NO: 794], которая покрывает 1+1+2+2+3 = 9 из 30 возможных эпитопов в данных последовательностях. Консенсусная последовательность ARCGSLM [SEQ ID NO: 799] покрывает 1+1+1+1+3 = 7. Примечательно, что верхнюю границу для данного балла можно получить из частоты наиболее часто встречающихся в каждом положении эпитопов: в данном случае она равна 2+2+2+2+3 = 11.

	Последовательности	Маленькие эпитопы				
[SEQ ID NO: 800]	ARCGSPM	ARC	RCG	CGS	GSP	SPM
[SEQ ID NO: 801]	ARYGSNM	ARY	RYG	YGS	GSN	SNM
[SEQ ID NO: 802]	AYCHSLM	AYC	YCH	CHS	HSL	SLM
[SEQ ID NO: 803]	YRCHSLM	YRC	RCH	CHS	HSL	SLM
[SEQ ID NO: 804]	DEFGSLM	DEF	EFG	FGS	GSL	SLM
[SEQ ID NO: 805]	DEFGKLM	DEF	EFG	FGK	TKL	KLM

[0093] **Решение эписенсусной задачи.** Сначала рассматривали случай M = 1, в котором искали одну последовательность q, эпитопы которой оптимально покрывали эпитопы в перечне невыровненных последовательностей S. Алгоритм EpiGraph при подходящих допущениях позволяет добиться оптимального решения. В данных сравнениях также рассматривали консенсусный алгоритм (очень простой и быстрый) и оптимизацию с помощью генетического алгоритма (очень медленный), описанного в (Fisher, Nat Med. **2007** Jan;13(1):100-6, включен в данную заявку посредством ссылки). Алгоритм EpiGraph показан на фигурах 1A и 1B.

[0094] Позже рассматривали задачу более общего коктейля вакцин с M > 1 и показали, как эписенсусный алгоритм был модифицирован для данной более общей задачи.

[0095] На фигуре 2 показаны узлы диаграммы эпитопов, на которой каждый узел содержит последовательность эпитопа из k-символов, и частота (*f*), с которой указанный эпитоп наблюдают в данном положении в выровненном наборе последовательностей, и совокупный оптимальный балл *S* соответствующих путей, которые заканчиваются в данном узле. Узлы расположили в колонках, при этом каждая колонка соответствовала положению *t,* связанному с эпитопом. Линии, соединяющие данные узлы, соответствовала соседним эпитопам, которые совместимы. Цель состояла в том, чтобы провести соответствующий путь через данную диаграмму, который дает максимальную сумму значений частоты в каждом узле.

[0096] Жирные линии на фигуре 2 показывают один путь, который позволяет получить оптимальный суммарный бал. Всегда будет по меньшей мере один такой путь, но он может быть не уникальным.

[0097] Совокупный балл $S(t, \mathbf{e})$ определяли как наиболее высокий балл, достижимый, если начать с $t = 1$ и закончить на эпитопе **e** в положении *t*. Наблюдали, что $S(t = 1, \mathbf{e}) = f(\mathbf{e})$ и что значения для $t > 1$ можно вычислить рекурсивно:

$$S(t, \mathbf{e}) = f(\mathbf{e}) + \max_{\mathbf{e}'} S(t-1, \mathbf{e}') \text{ при } \mathbf{e}' \in E(t-1, \mathbf{e})$$

где $E(t-1, \mathbf{e})$ представляет собой набор эпитопов в положении $t-1$, которые совместимы с **e**, который находится в положении *t*. После вычисления данного совокупного балла для всех эпитопов, нашли суммарный бал для наилучшего пути как максимальный балл в последней колонке: $S_{\max} = \max_{\mathbf{e}} S(T-k+1, \mathbf{e})$. Более того, можно пойти в обратном направлении от данного максимума, чтобы найти оптимальный путь:

$$\mathbf{e}^*_{T-k+1} = \operatorname{argmax}_{\mathbf{e}} S(T-k+1, \mathbf{e})$$

$$\mathbf{e}^*_{t-1} = \operatorname{argmax}_{\mathbf{e}'} S(t-1, \mathbf{e}') \text{ при } \mathbf{e}' \in E(t-1, \mathbf{e}^*_t)$$

Последовательность $\mathbf{e}^*_1, \mathbf{e}^*_2, \ldots, \mathbf{e}^*_{T-k}$ описывала результирующую последовательность эпитопов с наивысшим баллом. Эписенсусную цепочку **q** получали, взяв первый символ из каждого эпитопа $\mathbf{q}[t] = \mathbf{e}^*_t[1]$ и закончив на последнем эпитопе $\mathbf{q}[T-k:T] = \mathbf{e}^*_{T-k}[1:k]$.

[0098] Оператор argmax возможно не имеет уникального значения; и если не имеет, то будет несколько решений эписенсусной задачи, все из которых оптимальны в смысле покрытия.

[0099] **Гэпы.** Для того, чтобы выравнивать последовательности, необходимо учитывать вставки и делеции, и для этого в выровненные последовательности введены гэпы. Например, последовательности ARCCDEGH [SEQ ID NO: 806] и ARCDEFGH [SEQ ID NO: 807] лучше выравнивались в виде ARCCDE-GH [SEQ ID NO: 808] и ARC-DEFGH [SEQ ID NO: 809]. Эпитопы с заполнителем были разработаны, чтобы учитывать такие гэпы в алгоритме EpiGraph.

[0100] **Эпитопы с заполнителем.** Эпитопы с $k = 3$ представляли собой ARC, RCC, CCD, CDE, DEG, EGH и ABC, BCD, CDE, DEF, EFG, FGH соответственно; но когда эпитопы были выровнены по первой колонке, необходимо было ввести гэпы в данный перечень: ABC, BCC, CCD, CDE, DEG, EGH, -GH и ABC, BCD, CDE, -DE, DEF, EFG, FGH. Цепочки -GH и -DE представляли собой эпитопы с заполнителем. Заполнители не учитываются в функции покрытия; то есть: $f(\mathrm{t}; \text{-XY}) = 0$. Но они все же были полезны, так как их можно применять для определения совместимости соседних эпитопов.

[0101] Для последовательностей без гэпов два соседних эпитопа считают совместимыми, если последние k - 1 символов первого эпитопа совпадают с первыми k - 1 символами второго эпитопа. Таким образом, ABC и BCD являются совместимыми, а BCC и CDE - нет. Если вводят гэпы, то пару считают совместимой, если второй эпитоп начинается с символа гэпа, а остальные k - 1 символов совпадают с последними k - 1 символами последнего эпитопа. Таким образом, CDE и -DE являются совместимыми.

[0102] Для алгоритма заместительного размещения («drop-in-place») использовали последовательность “субстрата”, которая, как правило, представляла собой консенсусную последовательность. Затем все эпитопы во всех положениях брали и сортировали в соответствии с их частотой встречаемости. Начиная с наименее часто встречающегося эпитопа, каждый эпитоп размещается на субстрате путем замены символов в субстрате в положениях $[t : \mathrm{t} + \mathrm{k} - 1]$ на символы в указанном эпитопе. Когда наиболее часто встречающийся эпитоп размещается на субстрате, цепочку используют в качестве эписенсусного решения q. Поскольку наиболее часто

встречающиеся эпитопы «перезаписывали» более редкие эпитопы, добивались более высокого покрытия эпитопов. И поскольку единая последовательность q постоянно обновляется, то конечное решение будет состоять из совместимых эпитопов.

[0103] Данный алгоритм может не быть полностью детерминированным, потому что у некоторых эпитопов могут быть идентичные частоты, и если их положения перекрываются, то конечный результат может зависеть от того, в каком порядке их размещали. При осуществлении берется порядок, который дает алгоритм сортировки, но есть возможность рандомизировать такой порядок и осуществить несколько запусков данного алгоритма, при этом в некоторых запусках можно получить более высокие баллы.

[0104] **Эвристический алгоритм “заместительного размещения”.** В данном алгоритме в качестве последовательности “субстрата” брали консенсусную последовательность, но выбор субстрата редко имеет значение. Все эпитопы во всех положениях брали и сортировали в соответствии с их частотой встречаемости. Начинали с наименее часто встречающегося эпитопа.

[0105] Каждый эпитоп “размещали” на субстрате путем замены символов в субстрате в положениях $[t : t + k - 1]$ на символы в указанном эпитопе. Когда наиболее часто встречающийся эпитоп, наконец, размещался на субстрате, получали цепочку, которую использовали в качестве эписенсусного решения q. Поскольку наиболее часто встречающиеся эпитопы перезаписывали более редкие эпитопы, добивались высокого покрытия эпитопов. Поскольку единая последовательность q постоянно обновлялась, то конечное решение состояло из совместимых эпитопов.

[0106] Данный алгоритм может не быть полностью детерминированным, потому что у некоторых эпитопов могут быть идентичные частоты, и если их положения перекрываются, то конечный результат может зависеть от того, в каком порядке их размещали. При осуществлении берется порядок, который дает алгоритм сортировки, но есть возможность рандомизировать такой порядок и осуществить несколько запусков данного алгоритма, при этом в некоторых запусках можно получить более высокие баллы. Польза данного рандомизированного подхода с несколькими запусками не изучалась.

[0107] Решение зависит только от наиболее часто встречающихся эпитопов в каждом положении, так для примера в таблице 1 оно будет представлять собой совместимую

комбинацию DEF, EFG, CHJ, HJL, JLM. Если они размещены в данном порядке (частота первых четырех составляет 2, частота последнего составляет 3), то получают последовательность DECHJLM [SEQ ID NO: 810], для которой балл 0 + 0 + 2 + 2 + 3 = 7 выше, чем у консенсусного, но меньше, чем оптимальный. Если они размещены в порядке HJL, CHJ, EFG, DEF, JLM, то получают последовательность DEFGJLM [SEQ ID NO: 811] с баллом 2 + 2 + 1 + 1 + 3 = 9, который представляет собой оптимальный балл для данного примера. Данные два решения показаны на фигуре 3.

[0108] **Задача для выровненного коктейля вакцин (M > 1).** В исходном мозаичном решении, в котором используют оптимизацию генетического алгоритма, все M из мозаичных последовательностей оптимизируют одновременно.

[0109] **Последовательные решения.** Один способ расширения эписенсусных решений $M = 1$ на задачи $M > 1$ состоит в модификации алгоритмов для оптимизации общего покрытия, чтобы оптимизировать комплементарное покрытие. А именно: дано эписенсусное решение $\mathbf{q}_1$, нужно найти $\mathbf{q}_2$, которое покрывает как можно больше остальных эпитопов, не покрытых $\mathbf{q}_1$.

[0110] **Итерационное уточнение последовательных решений**. Даны первичные решения $\mathbf{q}_1$, $\mathbf{q}_2,\ldots,$ $\mathbf{q}_M$, можно заново рассчитать новую оценку $\mathbf{q}_1$. Это осуществляют, начиная с исходных значений частоты для каждого из эпитопов, но устанавливают на ноль значения таких эпитопов, которые покрываются $\mathbf{q}_2,\ldots,$ $\mathbf{q}_M$. Оптимизация данной задачи комплементарного покрытия позволяет получить новый $\mathbf{q}_1$. Можно заново проходить через все начальные решения данным способом, каждый раз оптимизируя комплементарное покрытие.

[0111] **Подсчет баллов с занижением на единицу.** При уже показанном анализе доверяют покрытию, только если эпитоп в последовательности **s** точно совпадает с эпитопом в последовательности **q**. Но, особенно для более длинных эпитопов, например, при $k = 12$, эпитоп в последовательности все еще может быть эффективным, если это приблизительное совпадение. Например, совпадение в 11 из 12 символов может представлять собой удовлетворительное покрытие.

[0112] **Результаты.** Данные алгоритмы сравнивали, применяя набор данных из 690 последовательностей.

[0113] На фигуре 4 проиллюстрировано, как выглядит диаграмма для такого большого набора данных. На фигуре 4 показана диаграмма для набора данных из 690 последовательностей белков Gag клады B из США (последовательности SEQ ID NO: 1 - 690), каждая из которых выровнена до положения 556. Результаты показаны в таблице 2. Горизонтальная ось представляет собой положение *t*, и колонки узлов указывают на различные эпитопы в каждом положении. Узлы расположены таким образом, что наиболее частые находятся внизу. Полная диаграмма показана в (a); увеличенная часть той же диаграммы показана в (b).

[0114] В таблице 2 показано сравнение баллов покрытия; это фракция эпитопов (k = 12) в последовательностях S, которые покрыты (при точном совпадении) эпитопами в последовательностях $Q = \{q_1,\ldots,q_M\}$ вакцины.

Таблица 2

Алгоритм	Эписенсус (M = 1)	M = 2	M = 3	M = 6
Консенсус	0,5070	-	-	-
Генетический алгоритм	0,5072	0,6098	0,6643	0,7308

[0115] Для мировых решений EpiGraph определили отдельные наилучшие последовательности EpiGraph на основе последовательностей из базы данных для группы M, клады B и клады C (включая примерно до 2015 г.), а также комплементарную 2ую последовательность EpiGraph для бивалентной вакцины для Gag, Pol и Nef. Новое преимущество кода EpiGraph над мозаичной разработкой состоит в том, что он обеспечивает возможность взвешенного исключения редких эпитопов, это свойство включено в разработку новых последовательностей, см. на фигуре ниже пример вклада исключения редких вариантов из группы M. На фигуре 5 A - C проиллюстрированы конечные значения для EpiGraph и индивидуализированных вакцин, которые были использованы.

Пример 2. Графическая модель для оптимального покрытия эпитопов невыровненных последовательностей.

[0116] Набор $S = \{s_1, s_2, \ldots, s_N\}$ из N невыровненных белковых последовательностей брали, чтобы он символизировал вариабельность вируса по всей целевой популяции (например, филогенетической кладе, стране или миру). Потенциальный эпитоп представляет собой подпоследовательность из k аминокислот (обычно k = 9). Каждому потенциальному эпитопу **e** присваивается целочисленная частота *f*(**e**),

соответствующая количеству последовательностей в S, в которых встречается **e**. Моновалентная задача состоит в разработке единой искусственной последовательности q, которая похожа на природный белок, но оптимально покрывает указанные потенциальные эпитопы в популяции S. Если записать в виде E(q) набор эпитопов, которые встречаются в q, нашей мерой покрытия является:

$$\text{Покрытие}(q) = \sum_{e \in E(q)} f(e) / \sum_{e \in E(s)} f(e)$$

[0117] Числитель представляет собой сумму частот эпитопов, которые встречаются в q, и знаменатель нормирует с помощью суммы по всем эпитопам, которые встречаются в любой из последовательностей в S. Данную формулу можно представить в виде ориентированной диаграммы. Каждый узел в данной диаграмме соответствует отличному эпитопу **e**, и направленное ребро соединяет два эпитопа длины k ($\mathbf{e}_a$; $\mathbf{e}_b$), если эти эпитопы перекрываются на k-1 символ. Путь через диаграмму представляет собой последовательность узлов $\mathbf{e}_1$, $\mathbf{e}_2$, …, $\mathbf{e}_L$, с ребром от $\mathbf{e}_i$ до $\mathbf{e}_{i+1}$ при i = 1, …, L-1. Такой путь соответствует последовательности из L+k-1 символов, которая представляет собой искусственный антиген q.

[0118] Если данная ориентированная диаграмма не содержит циклы, то EpiGraph находит путь через диаграмму, который строго максимизирует покрытие, позволяя получить оптимальное решение. Более того, данную оптимизацию осуществляют с вычислительными затратами, которые масштабируются лишь линейно при изменении размера (который измеряют в узлах и ребрах) диаграммы. На практике ориентированная диаграмма, созданная по S, может не быть ациклической, хотя часто она очень близка к этому, особенно для больших значений k. Для данного случая диаграмму “дециклизуют” путем итерационной идентификации циклов, а затем удаления ребер с низкими значениями до тех пор, пока не останется циклов.

[0119] Поливалентный “коктейль” из m > 1 антигенов можно создать путем последовательного запуска EpiGraph и оптимизации комплементарного покрытия эпитопов. Этого добиваются путем рассмотрения эпитопов **e,** которые были включены в первые антигены, как если бы их частоты были равны нулю, а затем запуска Epigraph с данными модифицированными частотами. Если любой из указанных эпитопов среди первых антигенов необходим для завершения пути (и создания полноразмерного белка), то они будут все еще доступны, но они будут

невыгодны, поскольку они более не будут вносить вклад в балл покрытия. Данное последовательное решение можно улучшить, применяя итерационное уточнение.

Пример 3. Индивидуализированные терапевтические вакцины.

[0120] Тогда как не возможно создать индивидуально разработанную вакцину для каждого субъекта, возможно секвенировать вирус из данного субъекта, чтобы попрбовать получить хорошее совпадение внутри малого эталонного набора вариантов вакцин. Первой из расссмотреных была популяция из клинического испытания на основе клады B из США, сфокусированного на белке Gag. Были разработаны набор эталонных вакцин из Южной Африки и набор мировых вакцин, а также усовершенствованная конструкция на основе клады B из США. p24 представляет собой наиболее высоко консервативный внутренний белок в Gag, и его можно вырезать из большего белка Gag, чтобы получить консервативную область длиной ~ 230 аминокислот. Подход с консервативной областью также рассматривали в качестве альтернативы Gag, возможно сосредоточиваясь на областях в Gag и Pol, возможно содержащих консервативный участок Nef, а также любых других интересующих белков.

[0121] Это совсем другая задача оптимизации, отличающаяся от попытки разработать набор, который обеспечивает оптимальное покрытие популяции для профилактической вакцины. В случае профилактического применения неизвестно, с какими вирусами может встретиться вакцинируемый. В случае терапевтического применения можно получить последовательность инфицирующего вируса и выровнять с ней.

[0122] Оптимизацию осуществляли, учитывая два обстоятельства: во-первых, необходимо максимизировать совпадения из инфицирующих субъекта вирусов и, во-вторых, необходимо минимизировать несовпадения, чтобы ответ на соответствующие эпитопы вакцины был настолько направленным, насколько это возможно.

[0123] Филогенез основных клад ВИЧ демонстрирует тенденцию к менее отчетливой структуре. Скорее, он “звездообразный” с очень длинными внешними ветвями и очень короткими, неявно выраженными внутренними ветвями около основания. Часть данной структуры, вероятно, возникла вследствие рекомбинации внутри подтипа. Хотя это сложно подсчитать, рекомбинация безусловно встречается

относительно часто, и по аналогии с тем, что наблюдают в рамках рекомбинации внутри подтипа, она, вероятно, обширна. Учитывая структуру дерева, простое применение кластеризации на филогенетическом дереве для определения эталонного набора возможных вакцин не будет настолько эффективным, так как ассоциации внутри клады имеют ограниченное значение с “перспективы эпитопа”. Напротив, необходимо учитывать взаимосвязи последовательностей с помощью подходящей меры, и эталонный набор необходимо выбирать на основании сходства потенциальных эпитопов между природными штаммами и предполагаемыми конструкциями вакцин.

[0124] 12-меры оптимизировали с учетом эпитопов класса II, но в программном коде можно использовать *k*-меры любой длины в качестве эталонной точки, где *k* представляет собой длину предполагаемого потенциального эпитопа. Также использовали 9-меры. В прошлой работе с мозаичными эпитопами оптимальное решение для 9-меров было очень близким к оптимальному для других близких длин (8, 10, 11, 12), и ожидается, что это справедливо для новых алгоритмов, описанных в данной заявке. 9-меры используются для некоторых наборов индивидуализированных вакцин, описанных в данной заявке.

[0125] Оптимальность определили с точки зрения *k*-мерного покрытия. Ее определяют путем замены каждой последовательности на “комплект эпитопов”, т.е., неупорядоченный перечень из всех *k*-меров, которые встречаются в данной последовательности. Для набора последовательностей можно определить комплект эпитопов путем составления перечня из всех *k*-меров, которые встречаются в любой из последовательностей в данном наборе. Покрытие данной последовательности **S** набором последовательностей $\mathbf{Q}=\{\mathbf{q}_1,\mathbf{q}_2,\ldots,\mathbf{q}_N\}$ осуществляется фракцией эпитопов в комплекте **S**, которые также находятся в совокупном комплекте последовательностей **Q**, где **Q** может представлять собой поливалентную комбинацию в коктейле вакцин. Это покрытие, которое было оптимизировано. Другое интересующее количество представляло собой фракцию эпитопов в комплекте Q, которые *не* находятся в комплекте S. Хотя (на сегодняшний день) это напрямую не используют при оптимизации, меньшая фракция данных посторонних эпитопов предпочтительна, и данные количества рассчитывают для сравнений и дизайна эксперимента.

[0126] Оценивали шесть (6) путей нахождения “центральных последовательностей” при проведении кластеризации для индивидуализированной вакцины, включенной в код анализа индивидуализированных вакцин (см. ниже). Решение EpiGraph сочли наилучшим и использовали для конечного кода. Также проверили несколько стратегий кластеризации.

Ниже представлены исследованные стратегии определения центральных последовательностей кластеров на основе аминокислот:

[0127] 1) **Консенсусное решение**. Консенсус был общим стандартом, получаемым путем последовательного соединения наиболее часто встречающихся в выравнивании аминокислот.

На основе потенциального эпитопа (*k*-мера):

[0128] 2) **Эписенсусное решение.** Данный подход позволяет найти решение в виде центральной последовательности внутри популяции или внутри кластера. Исследовали два алгоритма для нахождения эписенсуса. Первый представлял собой алгоритм заместительного размещения**.** Он начинается с консенсуса в качестве “субстрата”. Исключение очень редких *k*-меров (таких, которые встречаются в популяции только 1 раз) начинается с нахождения редко встречающихся вариантов и замены консенсусных *k*-меров на данный редкий вариант, затем продолжают заменять на варианты, продвигаясь вверх по перечню из всех *k*-меров, составленному на основании их частоты встречаемости, заменяя и переписывая на более и более часто встречающиеся варианты до тех пор, пока не останутся наиболее частые варианты из всех *k*-меров; перекрывающиеся *k*-меры с большей частотой встречаемости будут по своей природе стремиться заместить пептиды, которые перекрываются с меньшими частотами встречаемости. Второй алгоритм представлял собой EpiGraph, который описан в примере 1. Последовательности EpiGraph более быстро рассчитываются, чем мозаичные из генетического алгоритма (GA), и поэтому они легко были включены в алгоритм кластеризации, необходимый для разработки индивидуализированной вакцины. В эксперименте с набором из 690 выровненных последовательностей из 556 аминокислот, которые включают белок Gag (последовательности SEQ ID NO: 1 - 690), решение EpiGraph было очень близким к консенсусному, а также было очень близким к отдельному наилучшему мозаичному

решению, и содержало отличие лишь по одной аминокислоте от других двух центроидов.

[0129] 3) **Последовательное решение.** Данный подход позволяет найти решение для набора из *N* вариантов последовательностей вакцины. В данном подходе сначала определяли для данной популяции *эписенсус*, и он представлял собой $\mathbf{q}_1$. Потом все *k*-меры, котрые уже покрывал $\mathbf{q}_1$, исключали, и подход искал решение второй последовательности в данной серии с помощью того же процесса заместительного размещения с получением $\mathbf{q}_2$. затем все *k*-меры, котрые уже покрывали $\mathbf{q}_1$ **и** $\mathbf{q}_2$, исключали, и подход искал решение $\mathbf{q}_3$ и так далее до тех пор, пока не был найден набор из *N* последовательностей, каждая из которых содержала все более редкие варианты потенциальных эпитопов.

[0130] 4) **Итерационное решение.** Это итерационный вариант последовательного алгоритма. Он также позволяет получить набор из *N* вариантов последовательностей вакцины, обычно с лучшим покрытием, чем при последовательном подходе, но без предпочтительного упорядочивания, которое получают в результате последовательного алгоритма. Начиная с последовательного решения $\mathbf{q}_1$, $\mathbf{q}_2$, …, $\mathbf{q}_N$ идентифицируют все эпитопы, которые находятся в наборе данных последовательностей, а затем указанные эпитопы, которые покрываются $\mathbf{q}_2$, …, $\mathbf{q}_N$, исключают. В поиске решения для эписенсуса с использованием остальных (неисключенных) эпитопов, получают новое значение для $\mathbf{q}_1$. На следующем этапе то же самое проделывают с $\mathbf{q}_2$, исключая эпитопы в $\mathbf{q}_1$, $\mathbf{q}_3$, …, $\mathbf{q}_N$. И так далее с $\mathbf{q}_3$ до $\mathbf{q}_N$.

[0131] 5) **Мозаичное (GA-мозаичное) решение**. Определяют, применяя исходный генетический алгоритм (GA). Мозаичный относится к генетическому алгоритму, названному мозаичным, и/или к последовательностям антигена, полученным с помощью GA. Здесь получали решение для набора сразу из всех мозаиков размера N, или можно получить решение для наилучшего отдельного мозаика, зафиксировать его и получить решение для дополнительного набора из 5 последовательностей, чтобы получить всего 6 вариантов последовательностей вакцин. Данную стратегию использовали, чтобы позволить сравнение напрямую со стратегиями кластеризации, описанными ниже.

[0132] 6) **Наилучший природный штамм**. В данном подходе находят в качестве решения набор из *N* последовательностей вариантов вакцин. Находят природный штамм в наборе, который содержит наиболее “центричные эпитопы”, т.е. он содержит наиболее часто встречающиеся *k*-меры. Для того, чтобы его найти, для каждого k-мера в этом природном штамме данной конкретной форме можно присвоить частоту на основании ее частоты в популяции, а затем суммировать полученные частоты, получив меру того, насколько хорошо указанный природный штамм покрывает данную популяцию. Природный штамм с наиболее высоким баллом представляет собой наилучший отдельный штамм Nat.1. Затем k-меры, которые покрываются Nat.1, можно убрать из схемы оценки, и можно выбрать наилучшее дополнение к Nat.2 путем нахождения среди природных штаммов наилучшего покрытия эпитопов, исключая такие эпитопы, которые уже покрываются Nat.1. Это осуществляют итерационно, то есть выбирают *k* природных штаммов, где k представляет собой количество вариантов вакцин, которые хотят рассмотреть, и их упорядочивают таким образом, что Nat.1 представляет собой наилучший отдельный штамм, Nat.2 представляет собой наилучшее дополнение к Nat.1, Nat.3 представляет собой наилучшее дополнение к (Nat.1 + Nat.2).

[0133] Исследовали варианты вакцин, которые были разработаны в соответствии со следующими основными стратегиями, сравнивая новые идеи, чтобы конкретно рассмотреть последовательности популяции терапевтических вакцин, которые были разработаны в прошлом, для оптимизации покрытия популяции.

[0134] Если все субъекты дожны были получить одну и ту же вакцину (это может привести к лучшему результату только с консервативными областями), то секвенирование и индивидуализацию не проводили, и это были универсальные разработки, не оптимизированные для каждого индивида.

[0135] Консенсус. Находят одну универсальную последовательность, которая наилучшим образом покрывает популяцию. Потенциально подходящая одна универсальная последовательность включает: консенсусную последовательность для популяции, наилучшее отдельное мозаичное решение GA, эписенсус и природный штамм с наиболее “центричными эпитопами”.

[0136] EpiGraph. Находят либо 2, либо 3 последовательности для данной популяции и дают их всем в этой популяции. Такую стратегию с учетом популяции сравнивали

с применением мозаичного решения GA, наилучших природных штаммов и последовательного и итерационного мозаичного решения. Поскольку теперь доступен EpiGraph и улучшение мозаичных решений, так как мы можем также исключить редкие эпитопы, мы применяем их.

[0137] Напротив, для индивидуализированной вакцины каждый индивид получит только последовательности вакцины, которые наилучшим образом совпадают с его или ее инфекцией. Производят, например, 6 последовательностей антигенов для вакцины и выбирают наилучшую одну или наилучшую комбинацию 2 или 3 из этих 6 для доставки пациенту; т.е., выбирают такие последовательности, которые дают наилучшее покрытие инфицировавшего пациента штамма, с как можно меньшим количеством несовпадающих эпитопов. Для данного плана исследовали несколько стратегий.

[0138] a. **Кластерные последовательности со стратегией, подобной алгоритму k-средних,** для создания 6 кластеров, осуществляли 1500 итераций (каждая из данных итераций представляла собой этап разделения-слияния данного испытания, а затем осуществляли несколько обычных итераций) для получения конечных наборов, определяли центроидные последовательности из данных 6 кластеров для наборов вакцин. Расстояние между двумя последовательностями определяли как один минус покрытие эпитопов одной последовательности другой последовательностью. Изначально для рассредоточения кластеров использовали 6 произвольно выбранных природных штаммов. Это позволило получить набор из 6 очень высоко сходных центроидных последовательностей. Определили, что если было представлено большее природное разнообразие, то это позволяло получить лучший набор реагентов для создания индивидуализированных вакцин. Затем указанные 6 кластеров рассредотачивали по дополнительным 6 природным (Nat6) штаммам, так как они очень отличаются, а затем заново присваивали центр на основе данных кластеров как эписенсуса, и итерационно заново проводили кластеризацию и заново центрировали. Данную стратегию сравнивали со стратегией, в которой начинали с 6 наилучших природных штаммов и использовали консенсус в качестве центроида кластера вместо эписенсуса, и эписенсусная стратегия позволила получить несколько лучшее покрытие. Принудительное назначение минимального размера кластера также позволило получить несколько лучшее покрытие (проверили

минимальные размеры кластера 1, 5 и 20), поэтому минимальный размер кластера включили в качестве ограничения. Минимальный размер, равный 20, был лучше, чем 1 или 5. Для того, чтобы внедрить минимальный размер, если в данном цикле количество последовательностей в размере кластера оказывается ниже минимального размера, то каждый представитель данного “слишком маленького кластера” перераспределяется в наилучший центроид из других пяти кластеров. Для получения нового кластера, чтобы заменить один утраченный, кластер, в котором самые большие средние расстояния до центроида, разбивают, взяв две произвольные природные последовательности из данного кластера в качестве центроидов и переформировав два кластера вокруг них, заново вычисляя центроиды и переходя к следующему этапу с данными новыми шестью кластерами. Указанные центроиды из данных кластеров были очень близки к центру дерева. По данным последовательностям определили, что причиной этого была повторная репликация консенсуса внутри кластеров, что приводило к доминированию сигнала.

[0139] b. **Эписенсус + (5 центров кластера)**. В данном подходе сначала определили центральную последовательность для целой популяции, применяя алгоритм EpiGraph (эписенсус для популяции), фиксированную для включения в качестве реагента вакцины. Любые эпитопы, которые совпадали с эписенсусом для популяции, исключали из рассмотрения для кластеризации. Последовательности кластеризовали, как и прежде, с минимальным размером, но на этот раз получали 5 кластеров на основе всех потенциальных эпитопов, *за исключением* эпитопов, которые находились в эписенсусе, таким образом, целевыми были такие кластеры, которые дополняли эписенсус для популяции. Определили, что это было наилучшее решение для Gag. При включении эписенсуса для популяции в индивидуализированную вакцину для каждого субъекта, даже если данный наиболее часто встречающийся k-мер не виден в полученных из них образцах последовательностей ВИЧ, он может скрываться или может представлять собой распространенную форму для реверсии, учитывая переключение частых аминокислот ВИЧ между распространенными формами. Вторая дополнительная последовательность из одного из 5 кластеров затем приумножит способность указанного варианта вызывать перекрестные реакции между вакциной и инфицирующим штаммом.

[0140] c. Фиксировали наилучший EpiGraph, добавляли 5 мозаичных дополнительных последовательностей с получением набора из шести последовательностей (5 добавленных не упорядочены), или фиксировали наилучшую природную последовательность, последовательно добавляли 5 природных последовательностей.

[0141] После обширных сравнений и уточнений мы отдали предпочтение применению алгоритма EpiGraph для определения центра кластеров для индивидуализированных вакцин. Предложен набор из 6 антигенов белка Gag для производства вакцин в рамках индивидуализированной разработки, нацеленной либо на вакцину мировой группы M, либо на вакцину современной клады B, либо на вакцину современной клады C для Южной Африки. Сравнение покрытия природных последовательностей современной клады B с использованием 2 природных последовательностей клады B, вариантов EpiGraph для группы M, вариантов EpiGraph для клады B или индивидуализированных последовательностей для клады B показаны на фигуре 6 A - B; индивидуально разработанные последовательности из клады B позволяли получить наилучшее покрытие эпитопов.

[0142] Можно резюмировать различные варианты с некоторыми числами, что видно в таблице 3, и они обозначены M, C, T, A и P. Это описано ниже с точки зрения количества “пилюль” (т.е., антигенов для вакцины) для каждой категории:

M = Произведенные – это суммарное количество произведенных пилюль, из которых для каждого индивида выбирают некоторое подмножество (как правило, мы предполагаем, что M = 6 или меньше).

C = Общие - это такие пилюли, которые получают все, возможно дополнительно к некоторым индивидуализированным пилюлям.

T/A = Индивидуализированные/альтернативные варианты - T представляет собой количество индивидуализированных пилюль (из A альтернативных вариантов), которые дают каждому индивиду, возможно, в комбинации с некоторыми обычными пилюлями.

P = Всего на субъекта (T + C) - количество пилюль, которые дают каждому индивиду.

Таблица 3

Центроидный	**P**	**C**	**T/A**	**M**	**Покрытие >хорошо**	**Дополнит. >плохо**	**Дельта > хорошо**

Общая: все получают одинаковую вакцину, разработанную с учетом популяции:

Консенсусн.	1	1	0/0	1	0,5070	0,4913	0,0157
1-GA мозаичн.	**1**	**1**	**0/0**	**1**	**0,5072**	**0,4911**	**0,0161**
Эписенсусн.	1	1	0/0	1	0,5065	0,4918	0,0147
Природн.	1	1	0/0	1	0,4793	0,5191	-0,0398
2-GA мозаичн.	2	2	0/0	2	0,5960	0,6692	-0,0732
2-итер. мозаичн.	**2**	**2**	**0/0**	**2**	**0,5965**	**0,6346**	**-0,0381**
2-природн.	2	2	0/0	2	0,5473	0,6584	-0,1110
3-GA мозаичн.	3	3	0/0	3	0,6346	0,7424	-0,1078
3-итер. мозаичн.	**3**	**3**	**0/0**	**3**	**0,6534**	**0,7190**	**-0,0656**
3-посл. мозаичн.	3	3	0/0	3	0,6429	0,7119	-0,0690
3-природн.	3	3	0/0	3	0,5941	0,7308	-0,1367
6-итер. мозаичн.	6	6	0/0	6	0,7205	0,8324	-0,1119
1+5-GA мозаичн.	6	6	0/0	6	0,7048	0,8241	-0,1193
6-природн.	6	6	0/0	6	0,6628	0,8104	-0,1476

[0143] В Таблице 3 однократно подчеркнутые числа укзывают на то, что в среднем >60% указанных 12-меров в природных последовательностях покрываются вакциной (Хорошо), тогда как дважды подчеркнутые числа укзывают на то, что в среднем более 70% указанных 12-меров не присутствует в природных штаммах.

[0144] **Индивидуализированный – выбирали наилучший 1 из 6 для каждой из 690 популяционных последовательностей.** Не сильно лучше (0,54 посравнению с 0,51), чем просто получить один для всей популяции, но С6-эпи была наилучшей в классе, если собирались делать 6 вакцин и давать одну из данных шести субъекту на основании его последовательности.

С6-эпи	**1**	**0**	**1/6**	**6**	**0,5366**	**0,4616**	**0,0750**
1+5-эпи-С5	1	0	1/6	6	0,5079	0,4904	0,0175

1+5-GA мозаичн.	1	0	1/6	6	0,5083	0,4900	0,0183
1+5-итер. мозаичн.	1	0	1/6	6	0,5074	0,4909	0,0165
6-итер. мозаичн.	1	0	1/6	6	0,3979	0,6008	-0,2029
6-природн.	1	0	1/6	6	0,4863	0,5122	-0,0259
С6-природнЗатрав	1	0	1/6	6	0,5291	0,4692	0,0599

Индивидуализированная наилучшая пара в группе из шести

С6-эпи	2	0	2/6	6	0,5785	0,5313	0,0472
1+5-эпи-С5	**2**	**0**	**2/6**	**6**	**0,6255**	**0,6310**	**-0,0055 ****
6-итер. мозаичн.	2	0	2/6	6	0,5552	0,6859	-0,1307
6-посл. мозаичн.	2	0	2/6	6	0,6075	0,6331	-0,0256
1+5-GA мозаичн.	2	0	2/6	6	0,5932	0,6401	-0,0469
6-природн.	2	0	2/6	6	0,5759	0,6431	-0,0672

Гибридная индивидуализированная пара. Фиксировали центр популяции, добавляли 1 из 5 центроидов, чтобы наилучшим образом дополнить фиксированную последовательность, чтобы покрыть каждую из тестируемых последовательностей:

1+5-эпи-С5	2	1	1/5	6	0,6255	0,6310	-0,0055 **
1+5-GA мозаичн.	2	1	1/5	6	0,5922	0,6394	-0,0472
1+5-природн.	2	1	1/5	6	0,5724	0,6395	-0,0671
6-посл. мозаичн.	2	1	1/5	6	0,6071	0,6330	-0,0259
6-итер. мозаичн.	2	1	1/5	6	0,5280	0,7039	-0,1759

Гибридные наилучшие три. Фиксировали центр популяции и добавляли 2 из 5 центроидов, чтобы наилучшим образом дополнить фиксированную последовательность, чтобы покрыть тестируемую последовательность.

1+5-эпи-С5	**3**	**1**	**2/5**	**6**	**0,6590**	**0,6868**	**-0,0278**
НВР-6-итер. мозаичн.	3	1	2/5	6	0,6586	0,7079	-0,0493
НВР-1+5-GA мозаичн	3	1	2/5	6	0,6447	0,7155	-0,0708

Общая: все получают одну и ту же вакцину, разработанную с учетом популяции, доставляют либо 1, либо 2 антигена для вакцины:

Общая	Природн.	1	1	0,4793	0,5191
Общая	Мозаичн.	1	1	0,5072	0,4911
Общая	2-природн.	2	2	0,5473	0,6584
Общая	2-GA мозаичн.	2	2	0,5960	0,6692
Общая	2-итер. мозаичн.	2	2	0,5965	0,6346
Индивидуализир	С6-эпи	2	6	0,5785	0,5313
Индивидуализир	**1+5ЭпиС**	**2**	**6**	**0,6341**	**0,6361**
Индивидуализир	1+5ЭпиС5	3	6	0,6590	0,6868
Общая	3-GA мозаичн.	3	3	0,6346	0,7424

Точное совпадение **1+5-эпи-С5:**

	Оптимизировали для 9		Оптимизировали для 12	
	ПОКРЫТИЕ	ДОПОЛНИТ.	ПОКРЫТИЕ	ДОПОЛНИТ.
Оценивали для 9	0,7098	0,5744	0,7066	0,5535
Оценивали для 12	0,6301	0,6525	**0,6341**	**0,6361**

И занижение на единицу считали совпадением **1+5-эпи-С5**:

	Оптимизировали для 9		Оптимизировали для 12	
	ПОКРЫТИЕ	ДОПОЛНИТ.	ПОКРЫТИЕ	ДОПОЛНИТ.
Оценивали для 9	0,9207	0,1783	0,9183	0,1723
Оценивали для 12	0,8722	0,2590	**0,8708**	**0,2474**

** Это, вероятно, наилучшее решение. Получали эписенсус для популяции, 12-меры, обнаруженные в эписенсусе, из кластеризации были исключены. Когда эписенсус для популяции фиксировали, и наилучший эписенсус из других 5 дополнительных кластеров выбирали для получения пары с ним, то получали точно такой же ответ,

как и при выборе наилучшей пары из этих 6 вариантов. Это означает, что эписенсус для популяции всегда составлял одну из наилучших пар.

[0145] **Занижение на единицу.** Для приведенных выше оценок рассматривали только идеальные совпадения, для того, чтобы эпитоп совпадал между коктейлем вакцин и природным штаммом, требовалось идеальное совпадение 12/12. Несовпадения часто вполне допустимы, особенно для эпитопов II класса, если для совпадения требуется совпадение 11/12, а для несовпадения требуется 10/12 или менее, то все выглядит более оптимистично. Истина, вероятно, где-то посередине, и 10/12 также может быть приемлемо в некоторых случаях. Здесь вероятно наилучший вариант сравнивают со сопоставимым наилучшим вариантом природного штамма с идеальными совпадениями:

Идеальное совпадение (взяли из таблицы выше):

1+5-эпи-С5	**2**	**1**	**1/5**	**6**	**0,6255**	**0,6310**	**-0,0055 ****
1+5-природн.	2	1	1/5	6	0,5724	0,6395	-0,0671

И занижение на единицу считали совпадением:

1+5-эпи-С5	**2**	**1**	**1/5**	**6**	**0,8700**	**0,2524**	**0,6176**
1+5-природн.	2	1	1/5	6	0,8412	0,3112	0,5300

[0146] Три пилюли: одна общая (одинаковая для всех) и две индивидуализированные пилюли - наилучшая пара из остальных пяти.

Пример 4. Разработка и оптимизация "индивидуализированного" коктейля антигенов клады В ВИЧ-1.

[0147] Разнообразие ВИЧ на уровне популяции начинается с быстрой эволюции внутри каждого инфицированного хозяина. Большая часть разнообразия внутри хозяина является прямым следствием ускользания от иммунного ответа (Bar, K. J. 2012. *PLoS Pathog* 8:e1002721., Liu, M. K. 2013. *J. Clin. Invest.* 123:380-93), и варианты ускользания возникают вскоре после инфицирования (Fischer, W. 2010. *PLoS One* 5:e12303). Целью профилактических вакцин является быстрое уничтожение инфицирующего штамма или предупреждение изначального инфицирования им. Поскольку неизвестно, какой именно штамм будет передан, профилактические вакцины должны вызывать иммунные ответы, которые будут активны против любого варианта, который может встретиться. Напротив, иммунотерапия может

быть направлена против известной вирусной популяции, присутствующей внутри данного хозяина. Профилактические и терапевтические вакцины против ВИЧ, следовательно, должны быть разработаны с учетом данных различных требований. На фигуре 7 показано, что мозаичные решения достигают максимально возможного покрытия эпитопов для данной популяции ВИЧ. На данной фигуре также описаны различия в консервативности белков ВИЧ: большие фрагменты Gag, Nef и Pol высоко консервативны, тогда как большинство Env, а также большинство малых вспомогательных белков (результаты не представлены) высоковариабельны. Тогда как мозаичные решения предлагают почти оптимальное решение для покрытия эпитопов в популяции для профилактической вакцины, в них не используется дополнительная информация об известной последовательности инфицирующего штамма, на которую нацелена терапевтическая вакцина.

[0148] Для реализации стратегии разработки индивидуализированных вакцин требуется производство удобного количества реагентов вакцины, которые максимально охватывают разнообразие эпитопов в целевой популяции, секвенирование ВИЧ из инфицированного реципиента вакцины, а затем выбор из пула реагентов вакцины подгруппы вставленных антигенов, которые наилучшим образом совпадают с антигенами у субъекта. Стратегия индивидуализированных вакцин, следовательно, концептуально отличается от стратегии разработки мозаичной вакцины.

[0149] 98% из приблизительно 150000 последовательностей ВИЧ, которые были взяты в США, относятся к кладе В. Использовали взятые в США последовательности Gag клады В, которые ныне доступны в базе данных Los Alamos HIV. В данном наборе было 690 интактных последовательностей Gag (последовательности SEQ ID NO: 1 - 690), каждая была получена из отдельного инфицированного субъекта, представляющих профиль разнообразия штаммов ВИЧ в США. Для того, чтобы максимизировать покрытие Т-клеточных эпитопов в гипотетической вакцине, в то же время фиксируя количество различных последовательностей Gag, которые необходимо включить в коктейль вакцин, изобрели новую вычислительную стратегию, в которой совокупно применяют алгоритм консенсусной последовательности на основе эпитопов (или “эписенсусной”) с кластеризацией подобно k-средним. В отличие от простой консенсусной последовательности,

которая в каждом положении выравнивания содержит наиболее часто встречающуюся аминокислоту, в качестве эписенсуса ищут наиболее часто встречающийся эпитоп (например, 12-мер), начинающийся в каждом положении выравнивания. Тем не менее, нельзя просто *взять* наиболее часто встречающийся эпитоп в каждом положении, так как эпитопы перекрываются, и это может приводить к противоречиям в соседних аминокислотах. Цель состоит в том, чтобы урегулировать данные противоречия таким способом, который приводит к максимальному покрытию вакциной эпитопов в популяции.

[0150] Для того, чтобы определить малый набор антигенов для производства, который представляет разнообразие эпитопов в популяции, использовали подход, подобный k-средним, чтобы разбить указанные 690 последовательностей Gag на отдельные кластеры на основании подобия эпитопов, и получали отдельные эписенсусные последовательности для каждого кластера, чтобы они служили центральными последовательностями кластеров. Покрытие индивидуальных вариантов приближается к пределу после 5 - 6 кластеров, и производство 6 векторов вакцины с 6 вариантами антигенов ВИЧ вполне осуществимо, поэтому изначально планировали получить набор из 6 антигенов. Алгоритм начинается с 6 произвольно выбранных природных штаммов в качестве исходных центроидных последовательностей, и присваивает каждую из остальных последовательностей к наиболее близкой из данных 6 центроидных последовательностей. Внутри каждого из 6 кластеров вычисляют новую центроидную последовательность на основании эписенсуса для последовательностей в данном кластере. Затем все последовательности перераспределяют в соответствии с тем, какой из новых центроидов наиболее близок. Данный процесс сходится к подобной k-средним оптимизации для разработки 6 антигенов для вакцины, которые берут в качестве эписенсусных центроидов отдельных кластеров, и данные антигены можно применять в качестве промышленного набора, из которого выбирают для данной вакцины антигены, обеспечивающие наилучшее совпадение.

[0151] Обнаружили, что гибридный подход существенно улучшает покрытие эпитопов, при этом минимизируя усиление потенциальных специфических ответов на вакцину. В стратегии гибридизации центральную последовательность вычисляли для всей популяции (эписенсус для популяции), и последующая кластеризация была

основана исключительно на эпитопах, которые не были найдены в центральной последовательности. Таким образом, эписенсусные последовательности кластеров *дополняют* эписенсус для популяции. Следовательно, набор объединенных реагентов из 6 последовательностей состоит из одного эписенсуса для популяции и пяти дополнительных центроидных последовательностей кластеров, и субъектам будут давать двухантигенную индивидуализированную вакцину: эписенсус для популяции в паре с наилучшей дополнительной последовательностью. Данная стратегия позволяла включить более разнообразные последовательности в исходный набор и улучшала потенциальное покрытие природных последовательностей Gag в исследуемой популяции, что видно из таблицы 4.

[0152] Таблица 4. Среднее покрытие для каждого штамма потенциальных эпитопов Gag из клады B из США различными вакцинами.

Вакцина	Доставленная	Произведенная	% совпадения с природным Gag	% несовпадения с природным Gag	Фактор улучшения
1 природная	1	1	47,9	51,9	
1 мозаичная	1	1	50,7	49,1	1,06
1 эписенсусная	1	1	50,7	49,1	1,06
2 природных	2	2	54,7	65,8	1,14
2 мозаичных	2	2	59,6	66,9	1,24
2 индивидуализированных	2	6	63,4	63,1	1,32
3 природных	3	3	59,7	73,1	1,35
3 мозаичных	3	3	63,4	74,3	1,32
3 индивидуализированных	3	6	65,9	68,7	1,37
6 природных	6	6	66,3	81,0	1,38
6 мозаичных	6	6	72,1	83,2	1,51

[0153] Для каждого из 690 вариантов получали индивидуализированную вакцину с 2 или 3 антигенами, выбранными из эписенсуса для популяции и полученных из 5 кластеров дополнительных последовательностей. Это сравнивали с покрытием потенциальных эпитопов при стратегиях разработки вакцины с учетом популяции, при которых каждому вакцинируемому будут давать одну и ту же вакцину, либо мозаичную, либо наилучшие природные комбинации. “Доставленная” указывает на количество антигенов, которое включено в коктейль вакцин. “Произведенная” указывает на размер исходного объединенного набора антигенов для вакцины, который необходимо будет синтезировать, чтобы выбирать из него антигены для применения в индивидуализированном подходе. “% совпадения” указывает на среднее количество потенциальных эпитопов, идеально совпадающих между каждым из вариантов природного Gag и вакциной; чем выше данное значение, тем больше вероятность того, что ответы на вакцину будут приводить к перекрестным реакциям с природными вариантами. “% несовпадения” представляет собой фракцию потенциальных эпитопов в вакцине, которые *не были* обнаружены в данной природной последовательности Gag, рассчитанных для каждой из указанных 690 последовательностей отдельно, а затем усредненных. Чем выше данное значение, тем больше способность вакцины вызывать специфические ответы на вакцину, которые могут отвлекать от перекрестных ответов. Фактор улучшения указывает на увеличение покрытия при применении предложенных новых вариантов разработки вакцин по сравнению с применением одного наилучшего природного штамма.

[0154] Решения для индивидуализированных вакцин, оптимизированные для 12-меров, приблизительно оптимальны для 9-меров и наоборот, следовательно, кластеры на основе 12-меров должны хорошо работать для представления эпитопов как класса I, так и класса II, что видно из таблицы 5.

[0155] Таблица 5. Допущение одного несовпадения аминокислоты при оценке 9-мера или 12-мера, которое нужно рассматривать как положительное совпадение при вычислении среднего покрытия при индивидуализированной разработке ввакцины из 2 белков.

	Оптимизированный для 9-мера		Оптимизированный для 12-мера	
	% совпадения	% несовпадения	% совпадения	% несовпадения

Оценивали для 9-мера	92,07	17,83	91,83	17,23
Оценивали для 12-мера	87,22	25,90	87,08	24,74

[0156] Наконец, подход индивидуализированных вакцин теоретически очень хорошо работает, если в потенциальных эпитопах допускается 1 несовпадение из 12 вместо требования идентичности (таблица 5); поскольку это более мягкий и, возможно, биологически более реалистичный критерий, то приблизительно 90**%** ответов на индивидуализированные вакцины могут быть перекрестными с эпитопами в соответствующих природных белках Gag. Подход индивидуализированных вакцин оказался лучше, чем подход с мозаичными для популяции последовательностями, подход с консенсусными последовательностями и подход с наилучшими природными штаммами, с точки зрения как максимизирования покрытия эпитопов последовательностей Gag, так и минимизирования потенциально вредных специфических для вакцины эпитопов (фигура 8). Данный программный код также можно применять для индивидуализации вакцин с использованием множества последовательностей вместо использования по одной типичной из каждого инфицированного индивида, и применения стратегии разработки индивидуализированных вакцин к различным популяциям (кладе C, эпидемической в Южной Африке, кладе 2, регионально эпидемической в Таиланде, и группе M в мировой популяции).

[0157] Индивидуализированные антигены для вакцины могут предоставить лучшее покрытие (по сравнению с антигенами, разработанными на основе популяции) природных последовательностей, когда известен инфицирующий штамм.

Пример 5. Двойные векторы экспрессии.

[0158] Используя эписенсусные для популяции антигены и/или индивидуализированные антигены, описанные в данной заявке, получают двойные векторы экспрессии, каждый из которых экспрессирует полный антиген Gag и второй антиген ВИЧ. Второй антиген ВИЧ может представлять собой, например, слитый белок обратной транскриптазы (RT) и центральной части Nef. Интегразу не включают, так как она довольно слабо стмулирует ответы Т-клеток. Применяя

векторы CMV (например, векторы RhCMV или HCMV) в виде двойных векторов экспрессии, можно одновременно индуцировать Т-клетки против двух различных антигенов ВИО или ВИЧ.

[0159] Например, получали панели из шести или менее векторов HCMV, содержащих индивидуализированные последовательности Gag, разработанные на основе алгоритма EpiGraph (один вектор, экспрессирующий эписенсусный для популяции антиген Gag, и пять векторов, каждый из которых экспрессирует дополнительный разработанный на основе кластеров антиген Gag), а также разработали панели антигенов, покрывающих RT и центральный участок Nef. Предложены один вектор, экспрессирующий эписенсусный для популяции антиген Gag, плюс два вектора, каждый из которых экспрессирует отличный антиген Gag, выбранный из указанных пяти дополнительных разработанных на основе кластеров антигенов. Данные векторы также могут содержать одну из двух дополнительных последовательностей ВИЧ-1 EpiGraph RT/nef. Если прогнозируют, что индивидуализация не улучшит покрытие вследствие высокой консервативности данных последовательностей, то оставляют 2-мозаичное решение и используют его для получения вектора. Например, один мозаичный RT/nef включают в эписенсусный для популяции вектор, а другой используют в индивидуализированных векторах. Панель векторов вакцин на основе HCMV, которые можно включить в производство вакцин, получают путем секвенирования полученных векторов и определения экспрессии с них антигена и роста *in vitro*.

[0160] Получали синтетические кодон-оптимизированные вставки ДНК, соответствующие мозаичным Gag, RT и Nef и индивидуализированным антигенам, разработанным, как описано в примере 3.

Пример 6. Временная экспрессия вирусных антигенов, разработанных с применением подхода EpiGraph.

[0161] Антигены, разработанные с применением алгоритма EpiGraph таким образом, чтобы максимизировать частоту эпитопов, похожи на природные последовательности, но более не кодируют нативные белки. Хотя при конструировании данных последовательностей придерживались теоретических рекомендаций для экспрессии данных искусственных последовательностей, белки,

кодируемые ими, могут проявлять непредвиденные профили экспрессии или не могут экспрессировать стабильный полноразмерный белок.

[0162] Для того, чтобы оценить профиль экспрессии данных последовательностей в контексте клеток млекопитающих, синтезировали и клонировали последовательности EpiGraph для временной трансфекции. ДНК, кодирующую данные конструкции (Genscript, Пискатауэй, Нью-Джерси) синтезировали так, чтобы она содержала совместимые сайты клонирования для плазмидных векторов (pcDNA3.1 и pOri). Все вставки оптимизировали по кодонам для экспрессии в соответствующем хозяине (макак-резус для ВИО или человек для ВИЧ). Каждую конструкцию также модифицировали, чтобы устранить остаточную активность фермента нативной последовательности, что описано у Kulkarni и др. Vaccine (2011). Удаленные положения указаны на основе последовательности аминокислот, относящейся к EpiGraph-1 клады B. Удаленные аминокислоты включали: “DTG”, связанные с активностью протеазы (положения 81 – 83), “YMDD”, связанные с активностью обратной транскриптазы (положения 338 – 341), “E”, связанная с активностью РНКазы H (положение 633), “D”, связанная с активностью интегразы (положение 779), “D”, связанная с активностью интегразы (положение 831), и “E”, связанная с активностью интегразы (положение 867). Синтетическую ДНК разводили в воде и расщепляли эндонуклеазами рестрикции (5’-NheI, 3’-BamHI), а затем инактивировали нагреванием. Плазмидный вектор линеаризовали с помощью подходящих эндонуклеаз и обрабатывали фосфатазой кишечника теленка, чтобы предотвратить рециркуляризацию пустого вектора. Фрагменты вектора и вставки разделяли с помощью электрофореза в агарозном геле, чтобы подтвердить размеры расщепленных фрагментов, и очищали для лигирования с помощью набора для очистки продуктов ПЦР (Thermo Scientific). Вставки лигировали с линеаризованным вектором при соотношении вставки к вектору, приблизительно равном 3:1, в течение 15 минут при комнатной температуре, применяя набор для быстрого лигирования (Roche, Индианаполис, Индиана), трансформировали полученными векторами химически компетентные *E. coli* (DH5-альфа), и высевали на чашки для селекции антибиотиком. ДНК из полученных колоний подвергали скринингу на наличие вставок путем расщепления рестриктазами.

[0163] Клоны, содержащие каждую из правильных вставок в подходящей ориентации по отношению к промотору и поли(А)-последовательности вектора, растили в суспензионной культуре для очистки плазмидной ДНК. Активно растущие субконфлюэнтные клетки HeLa в 12-луночных культуральных планшетах получали 500 мкл свежей среды (DMEM с 10% FBS) в то время, пока готовили липосомы. Для того, чтобы получить липосомы, содержащие плазмидную ДНК, 250 мкл бессывороточной среды смешивали с 500 нг плазмидной ДНК и 250 мкл бессывороточной среды смешивали с 2 мкл липида (Lipofectamine 2000, Invitrogen). После 5 минут инкубации при комнатной температуре эти растворы объединяли, перемешивали и инкубировали в течение 20 минут. Содержащие ДНК липосомы (500 мкл), сформировавшиеся в данном процессе, добавляли по каплям в культуру и оставляли инкубироваться в течение 12 - 16 часов, по прошествии данного промежутка времени трансфицирующую смесь заменяли на свежую среду. После дополнительного дня инкубации культуры собирали путем соскабливания и центрифугирования. Супернатанты удаляли путем аспирации и осадки клеток лизировали путем ресуспендирования в 100 мкл загрузочного буфера, содержащего краситель, 5% ДСН и 10% 2-меркаптоэтанол, и центрифугирования на колонке QiaShred (Qiagen, Валенсия, Калифорния).

[0164] Экспрессию белков EpiGraph продемонстрировали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с добавлением ДСН (ПААГ/ДСН) и вестерн-блоттинга с антителами к эпитопной метке V5 или гемагглютинина (НА), вставленной в каждую конструкцию. Вкратце, получали 10% полиакриламидные гели, загружали на них по 10 мкл (10%) каждого образца и подвергали электрофорезу при 110 – 120 Вольтах в течение 90 минут. Разделенные белки переносили на поливинилиденфторидные (PVDF) мембраны путем полусухого блоттинга при 20 Вольтах в течение 45 – 50 минут. Неспецифическое связывание блокировали с помощью раствора 10% обезжиренного сухого молока в фосфатно-солевом буфере с добавлением 0,1% tween-20 (ФБР-Т) в течение 60 минут. Антитела к НА (Sigma) или V5 (Santa Cruz) разбавляли в 5% растворе молока и инкубировали с мембранами в течение 1 часа, а затем трижды промывали ФБР-Т перед добавлением разведенного 1:2000 конъюгированного с пероксидазой хрена вторичного антитела козы против антител мыши (Santa Cruz) в течение 1 часа. Затем блоты промывали три раза в ФБР-Т,

проявляли, используя набор с субстратом для усиленной хемилюминесценции (ECL) (Thermo-Pierce), и визуализировали с помощью рентгеновской пленки.

[0165] Для всех исследованных конструкций продемонстрировали надежную временную экспрессию белков с предсказанной молекулярной массой и подтвердили их пригодность для тестирования в остове вектора CMV (например, см. фигуры 9 A - C).

Пример 7. Встраивание разработанных с помощью EpiGraph антигенов в BAC-конструкции вектора CMV и экспрессия с воспроизведенного вируса.

[0166] Антигены EpiGraph разработали таким образом, чтобы максимизировать покрытие Т-клеточных эпитопов, типичных для спектра вирусных последовательностей и клад ВИЧ, из которых они были получены. Для наиболее эффективного использования данных антигенов, их встраивали в векторы CMV, для которых продемонстрировали в три раза больший спектр $CD8^+$ Т-клеток по сравнению с конкурирующими платформами. Широкое представление антигена и профили пожизненной экспрессии векторов CMV продемонстрировали способность защищать и лечить обезьян макак-резус, инфицированных ВИО. Алгоритм разработки антигенов EpiGraph в комбинации с векторами CMV может обеспечить даже большее покрытие ВИЧ внутри клады и по всем кладам, когда его применяют по отношению к профилактическим вакцинам широкого спектра действия или индивидуализированным направленным вакцинам.

[0167] Последовательности EpiGraph, экспрессию которых продемонстрировали в системах временной трансфекции, субклонировали в плазмиду для рекомбинации (pOri) и переносили в остовы CMV, применяя рекомбинационную инженерию BAC (Messerle и др. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23;94(26):14759-63; и Borst и др. J Virol. 1999 Oct;73(10):8320-9).

[0168] Рекомбинационная инженерия BAC упрощает манипулирование большими последовательностями ДНК, используя регулируемые температурой и метаболитами ферменты рекомбинации в контексте штамма EL250 *E. coli,* содержащего исходный BAC. Рекомбинация представляет собой последовательный двухэтапный процесс, состоящий из вставки последовательности антигена с геном устойчивости к антибиотику (канамицину) в целевой участок, а затем удаления канамициновой кассеты. Фрагменты вставок амплифицируют с помощью ПЦР с матричной ДНК,

содержащей интересующий антиген плюс канамицин, применяя праймеры с длинными (50+ п.о.) гомологичными плечами.

[0169] Для подготовки бактериальных клеток к этапу вставки, культуры объемом пять миллилитров растили в течение ночи при 30°C в бульоне Лурия (LB) с добавлением хлорамфеникола и разбавляли до 50 мл на следующее утро. Бактерии растили в течение приблизительно 3 - 4 дополнительных часов при 30°C (до оптической плотности OD = 0,6), а затем подвергали тепловому шоку путем встряхивания при 42°C в течение 15 минут, чтобы индуцировать ферменты рекомбинации. После такой индукции бактерии осаждали (3000 об/мин, 10 минут, 4°C), а затем промывали три раза в охлажденной до температуры льда воде. Клетки *E. coli* делали электрокомпетентными, чтобы внедрить в них продукт ПЦР, и компетентными для рекомбинации для вставки последовательности в целевой участок BAC. Очищенную вставку (500 нг) объединяли со 100 мкл компетентных *E. coli* на льду, переносили в 0,2 см кювету (Fisher) и подвергали электропорации, применяя устройство Bio-rad MicroPulser. После электропорации бактерии разбавляли путем добавления 900 мкл культуральной среды LB и позволяли им восстановиться при 30°C в течение 2 часов перед посевом на чашки с добавлением хлорамфеникола/канамицина. Чашки инкубировали при 30°C в течение двух дней и колонии подвергали скринингу путем расщепления рестриктазами и ПЦР для выявления событий рекомбинации.

[0170] BAC-конструкции, для которых подтвердили рекомбинацию, подвергали второму этапу, на котором канамициновую кассету вырезали путем индукции арабинозой рекомбиназы Flip, опосредованной фланкирующими сайтами FRT. Культуры объемом пять миллилитров растили в течение ночи в LB + хлорамфеникол и разбавляли 1:10 на следующее утро. После трех часов роста бактерии обрабатывали L-арабинозой (Arcos, конечная концентрация 0,1%) и индуцировали в течение 1,5 часов при 30°C. После индукции бактерии наносили штрихом на чашки с хлорамфениколом и инкубировали в течение двух дней при 30°C. Колонии затем высевали методом отпечатков на чашки с хлорамфениколом/канамицином и хлорамфениколом, чтобы выявить клоны, которые утратили устойчивость к канамицину. Данные клоны подвергали дополнительному скринингу путем расщепления рестриктазами и ПЦР, чтобы подтвердить наличие конструкции.

[0171] *Воспроизведение вируса.* Для того, чтобы регенерировать вирус, ДНК BAC переносили в клетки-хозяева млекопитающих, допускающие размножение вирусов. ДНК BAC, очищенную из 10 мл ночной культуры, внедряли посредством электропорации в теломеризованные фибробласты, находящиеся при приблизительно 1/5 от конфлюэнтности во флаконе (~ 200000 клеток). Вкратце, клетки осаждали (1500 об/мин, 5 минут) и ресуспендировали в 700 мкл Opti-Mem. Данную смесь клеток затем добавляли в 50 мкл ДНК BAC и аккуратно перемешивали перед переносом в 4 мм кювету. Электропорацию осуществляли, применяя GenePulser II от Bio-rad при 0,25 кВ и 0,95 мкФ. После электропорации клетки высевали на 100 мм чашки, содержащие DMEM + 10% FBS, и среды заменяли на следующий день, чтобы удалить обломки клеток. За клетками наблюдали ежедневно для выявления образования бляшек и собирали при полном ЦПД. Остальные присоединенные клетки собирали с помощью скребка для клеток и осаждали путем центрифугирования (1500 об/мин, 5 минут), и супернатант, содержащий воспроизведенный вирусный вектор, сохраняли для пассажа рекомбинантного вируса. Осадки клеток лизировали путем ресуспендирования в 100 мкл загрузочного буфера, содержащего краситель, 5% ДСН и 10% 2-меркаптоэтанол, и центрифугировали на колонке QiaShred (Qiagen, Валенсия, Калифорния).

[0172] *Экспрессия вирусных белков EpiGraph.* Экспрессию белков EpiGraph исследовали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с добавлением ДСН (ПААГ/ДСН) и вестерн-блоттинга с антителами к эпитопной метке V5 или гемагглютинина, вставленной в каждую конструкцию. Вкратце, получали 10% полиакриламидные гели, загружали на них по 10 мкл (10%) каждого образца и подвергали электрофорезу при 110 – 120 Вольтах в течение 90 минут. Разделенные белки переносили на мембраны PVDF путем полусухого блоттинга при 20 Вольтах в течение 45 – 50 минут. Неспецифическое связывание блокировали с помощью раствора 10% обезжиренного сухого молока в фосфатно-солевом буфере с добавлением 0,1% tween-20 (ФБР-Т) в течение 60 минут. Антитела к HA (Sigma) или V5 (Santa Cruz) разбавляли в 5% растворе молока и инкубировали с мембранами в течение 1 часа, а затем трижды промывали ФБР-Т перед добавлением разведенного 1:2000 конъюгированного с пероксидазой хрена вторичного антитела козы против антител мыши (Santa Cruz) в течение 1 часа. Затем блоты промывали три раза в ФБР-

Т, проявляли, используя набор с субстратом для усиленной хемилюминесценции (ECL) (Thermo-Pierce), и визуализировали с помощью рентгеновской пленки.

[0173] Для всех исследованных конструкций продемонстрировали надежную стабильную экспрессию белков с предсказанной молекулярной массой, таким образом, подтвердив их пригодность для тестирования иммуногенности в модели вакцины CMV для макака-резус (например, см. фигуры 10 A-B).

Пример 8. Вакцины EpiGraph для популяции.

[0174] Алгоритм EpiGraph использовали для создания набора антигенов для вакцины, применяя изначально векторы CMV, тем не менее, можно применять другие системы доставки вакцины.

[0175] Рассматривали группу M (мировую), а также клады B и C (применение географически ограничено регионами, в которых эндемичны данные конкретные клады). Получали антигены EpiGraph для вакцины Gag, Pol и Nef. Экспрессировали группы B и M.

[0176] Основные параметры разработки Epigraph.

[0177] В EpiGraph применяется теория графов/подход динамического программирования для разработки антигенов, которые максимизируют покрытие потенциальных Т-клеточных эпитопов (PTE). При некоторых условиях они математически оптимальны, и они очень эффективны в вычислительном отношении. У вариантов EpiGraph есть дополнительное заметное преимущество по сравнению с мозаичными антигенами, состоящее в том, что пользу от исключения очень редких эпитопов из конструкций можно уравновесить допущением минимальной зоны покрытия PTE. Данные варианты EpiGraph были разработаны с учетом этого, допуская небольшую зону покрытия (0,005), чтобы удостовериться в том, что даже самые редкие эпитопы, представленные в антигенах EpiGraph, наблюдаются во многих из популяционных последовательностей (точное количество зависит от входного набора данных).

[0178] Входные наборы данных для этих вариантов EpiGraph получали из набора выровненных последовательностей из базы данных последовательностей ВИЧ для каждого из указанных белков: Gag, Pol и Nef, - включая одну последовательность на человека, приблизительно сентябрь 2014 г. Неполноразмерные последовательности исключали. После этого оставались следующие количества последовательностей для

каждого набора белков, Nпосл представляет собой количество последовательностей в исходном выравнивании.

Nпосл	Клада	Белок
1729	B	Gag
1780	B	Nef
1072	B	Pol
940	C	Gag
749	C	Nef
414	C	Pol
4596	M	Gag
4040	M	Nef
2780	M	Pol

[0179] Затем находили последовательное решение для наборов парных антигенов Epigraph для бивалентной вакцины с применением алгоритма EpiGraph для невыровненных последовательностей. Использовали последовательное решение, которое позволяло применение первого Epigraph в качестве моновалентной вакцины в изоляте. Это означает, что их разрабатывали таким образом, что сначала находили наилучший отдельный антиген EpiGraph (“эписенсусный”), чтобы обеспечить оптимальное покрытие PTE в популяции, а затем его фиксировали для включения в разработку бивалентной вакцины. Затем находили дополнительный антиген с получением наилучшего покрытия PTE в популяции с помощью бивалентной пары антигенов, которая содержала первый антиген Epigraph - эписенсус. Зоны покрытия были минимальны по сравнению с одновременным нахождением антигенов.

[0180] Затем проводили анализ, чтобы определить зону покрытия при исключении редких вариантов. Результаты кратко представлены в следующей таблице. f_o представляет собой порог редкого эпитопа. Последовательности получали после отбрасывания всех PTE, которые встречаются в f_o или в более редких последовательностях. Другими словами, каждый PTE, который находится в вакцине, встретился в более чем f_o последовательностях. Данные значения f_o сделали как можно большими при достижении покрытия, которое находилось в пределах 0,005 от максимального покрытия, достигаемого, когда $f_o = 0$. Nпосл представляет собой количество последовательностей в исходном выравнивании.

Белок	Клада	Nпосл	f_o
Gag	B	1729	41
Gag	C	940	21

Gag	M	4596	146
Nef	B	1780	50
Nef	C	749	14
Nef	M	4040	100
Pol	B	1072	34
Pol	C	414	11
Pol	M	2780	67

[0181] Основные антигены EpiGraph были разработаны как полноразмерные белки, и их экспрессировали в векторах CMV и исследовали либо в виде слитых белков Gag/Nef или Pol с делециями для безопасности, либо в виде слитых наиболее консервативных областей Gag и Nef или слитых наиболее консервативных областей Pol. Перечень каждой из указанных полноразмерных форм белков для экспрессии в векторе CMV включен ниже в примеры для группы M и клады B.

[0182] Консервативные области для получения антигенов для вакцины вырезали из полноразмерных белков EpiGraph.

[0183] Консервативные области в Gag, Pol и Nef определяли на основании возможности покрытия PTE бивалентной (т.е., содержащей 2 антигена) вакциной. То есть, их определяли на основании возможности обеспечения двумя оптимизированными антигенами покрытия PTE клады B. Последовательности консервативных областей показаны в перечне ниже. Границы выбирали, чтобы захватить наиболее консервативную половину каждого из трех указанных белков (Gag, Pol и Nef), в насколько это возможно наиболее длинном непрерывном фрагменте, таким образом, между консервативными областями разбросаны более вариабельные участки. В Gag такие границы просто представляют собой границы капсидного белка p24.

Пример 9. Индивидуализированные терапевтические антигены.

[0184] В качестве индивидуализированных антигенов использовали либо Gag, либо наиболее консервативную часть Gag - p24. В одной разработке для полной группы M использовали 2015 выравниваний 4596 последовательностей, чтобы получить решение для мировой популяции. Выравнивание 189 последовательностей современной клады B, выделенных в США, или выравнивание 199 последовательностей современной клады C из Южной Африки. “Современный”

относится к вирусам, которые были выделены после 2004 г.; все последовательности, образцы которых были собраны за последнее десятилетие, использовали для получения достаточной выборки последовательностей из каждого региона. Последовательности, которые не были полностью отделены или были неполноразмерными, исключали. Современные вирусы конкретного регионального подтипа выбирали, потому что они представляют собой хорошие совпадения для популяций, которые будут подходящими для первоначальных исследований обоснованности концепции для оценки индивидуализированных вакцин; используя региональные наборы одного подтипа мы смогли ограничить разнообразие популяции, чтобы увеличить вероятность успеха терапевтической вакцины против ВИЧ.

[0185] Такие антигены для терапевтических вакцин разработаны для применения в планах лечения, в которых они могли совпадать, или быть специально “индивидуализированными”, с секвенированным вирусом, инфицировавшим индивида, который будет получать данную вакцину. Будут производить 6 антигенов для вакцины; 2 или 3 из данного набора, наилучшим образом совпадающие с инфицировавшим индивида вирусом, будут давать индивиду, чтобы максимизировать совпадения между вакциной и инфицировавшим его штаммом.

[0186] Таким образом, ниже представлен полноразмерный Gag для каждого Epigraph для производства 6 разработанных индивидуализированных антигенов, где p24 выделен жирным шрифтом. В индивидуализированной вакцине можно применять либо Gag, либо более консервативный p24.

[0187] Совпадающие баллы PTE и несовпадающие баллы (количество дополнительных) для доставки n наилучшим образом совпадающих антигенов из пула из m, для белков Gag или внутреннего участка p24, где n выбраны так, чтобы наилучшим образом покрывать каждую отдельную последовательность в целевой популяции. Целевые популяции представляют собой популяцию, инфицированную современной кладой C, образцы которой брали в Южной Африке, или популяцию, инфицированную современной кладой B, образцы которой брали в США. В наилучших решениях используется пул из m = 6 антигенов, и они выделены жирным шрифтом; они основаны на шести последовательностях, показанных выше.

[0188] Покрытие эпитопов Gag клады C из Южной Африки.

n m	Покрытие	Дополнительные	Вакцина, которую оценили для набора данных
1 1	0,39886	318437	M Epigraph
2 2	0,57907	681980	M Epigraph
1 1	0,59591	200809	C Epigraph
2 2	0,70758	550618	C Epigraph
2 3	0,71875	559206	C индивидуализированная
3 3	0,73852	778603	C индивидуализированная
2 4	0,72609	550397	C индивидуализированная
3 4	0,75294	805658	C индивидуализированная
2 5	0,73124	549452	C индивидуализированная
3 5	0,75975	800337	C индивидуализированная
2 6	**0,73440**	**527623**	C индивидуализированная
3 6	**0,76513**	**767759**	C индивидуализированная

[0189] Покрытие эпитопов p24 клады C из Южной Африки

n m	Покрытие	Дополнительные	Вакцина, которую оценили для набора данных
1 1	0,48548	114739	M Epigraph
2 2	0,76864	230593	M Epigraph
1 1	0,73525	59040	C Epigraph
2 2	0,84494	204578	C Epigraph
2 2	0,84494	204578	C индивидуализированная
2 3	0,86153	205387	C индивидуализированная
3 3	0,88154	338417	C индивидуализированная
2 4	0,87000	188307	C индивидуализированная
3 4	0,89175	290854	C индивидуализированная
2 5	0,87699	187849	C индивидуализированная
3 5	0,89945	295930	C индивидуализированная
2 6	**0,87996**	**191538**	**C индивидуализированная**
3 6	**0,90373**	**290985**	**C индивидуализированная**

[0190] Покрытие эпитопов Gag клады B из США

n m	Покрытие	Дополнительные	Вакцина, которую оценили для набора данных
1 1	0,55488	237815	M Epigraph
2 2	0,67323	629333	M Epigraph
1 1	0,61174	195720	B Epigraph
2 2	0,72471	553899	B Epigraph
2 3	0,73615	557254	B индивидуализированная
3 3	0,75734	786772	B индивидуализированная

2 4	0,74354	547725	B индивидуализированная
3 4	0,76973	762524	B индивидуализированная
2 5	0,74786	546111	B индивидуализированная
3 5	0,77777	779487	B индивидуализированная
2 6	**0,75226**	**536619**	**B индивидуализированная**
3 6	**0,78669**	**773000**	**B индивидуализированная**

[0191] Покрытие эпитопов p24 клады B из США

n m	**Покрытие**	**Дополнительные**	**Вакцина, которую оценили для набора данных**
1 1	0,73131	59979	M EpiGraph
2 2	0,84204	214296	M EpiGraph
1 1	0,76421	52646	B EpiGraph
2 2	0,87373	201233	B EpiGraph
2 3	0,88878	194434	B индивидуализированная
3 3	0,90810	297571	B индивидуализированная
2 4	0,89779	190635	B индивидуализированная
3 4	0,91754	282386	B индивидуализированная
2 5	0,90461	191794	B индивидуализированная
3 5	0,92704	285005	B индивидуализированная
2 6	**0,90859**	**187889**	**B индивидуализированная**
3 6	**0,93556**	**280704**	**B индивидуализированная**

Пример 10. Тестирование вакцины.

[0192] Группы для первоначального тестирования вакцины с CMV включают: 1) один эписенсусный для популяции антиген Gag, центральный для клады B, эпидемической в США; 2) эписенсус для популяции плюс индивидуализированный белок Gag, выбранный как наилучшим образом совпадающий с таковым для

природного штамма ВИЧ-1; 3) эписенсус для популяции плюс индивидуализированный белок Gag, выбранный как наилучшим образом совпадающий с отличным (и отдаленным) природным штаммом ВИЧ-1; 4) эписенсус для популяции плюс оба белка Gag из групп 2 и 3. Вызванные иммунные ответы анализировали, используя перекрывающиеся 15-мерные пептиды (перекрывание по 4 аминокислотам), соответствующие антигену для вакцины (чтобы определить совокупные вызванные вакциной Gag-специфические ответы), а затем анализировали иммунные ответы как на "целевой" штамм ВИЧ-1, так и на выбранные нецелевые штаммы ВИЧ (см. ниже) для измерения специфических ответов на штамм и уровень совпадения эпитопов (сравнение целевой и нецелевых последовательностей Gag ВИЧ). Определяли, действительно ли разработанные с помощью компьютера комбинации вставок и вектора вызывают более сильные и широкие ответы Т-клеток на целевой штамм, при этом минимизируя сопоставимые ответы на нецелевой штамм. Результаты данного анализа позволяют экспериментально проверить спрогнозированные совпадения эпитопов, полученные в примере 1.

[0193] Четыре группы по 5 макак-резус (RM) инокулировали 10^6 бляшкообразующих единиц (PFU) векторов HCMV, как описано далее: группа 1 получила один вектор, содержащий эписенсусную последовательность клады B, группа 2 получила эписенсусный вектор плюс один вектор индивидуализированной вакцины, группа 3 получила эписенсусный вектор плюс отличный вектор индивидуализированной вакцины и группа 4 получила эписенсусный вектор плюс оба вектора индивидуализированной вакцины. Данные вакцины "индивидуализированы" по отношению к 2 примерам передаваемых штаммов/штаммов-основателей ВИЧ, выбранных из небольшого набора из 9 ВИЧ-инфекций клады B США, которые были обширно секвенированы в долгосрочном исследовании; данная панель представляет собой спектр природных инфекций, сравнимый с таковым, который может встретиться при клиническом испытании у человека. По существу, данные 2 дивергентных природных штамма использовались в качестве прототипа пациентов. Пара вставок для эписенсусной/индивидуализированной вакцины, которая оптимизирована для одного штамма, будет субоптимальной для другого, и наоборот, что позволяет,

путем определения перекрестного узнавания наборов пептидов, отражающих специфические последовательности каждого штамма, провести взаимный анализ того, есть ли польза от нашей стратегии совпадения с индивидуализированной последовательностью. Дополнительно к данному взаимному анализу последовательность из других 7 инфекций будет изменяться по относительному “совпадению” с выбранной вставкой(-ами) в вектор вакцины, и путем анализа ответов на наборы пептидов, отражающих последовательности данных других 7 штаммов ВИЧ, будет подробно проанализирована взаимосвязь между последовательностью вставки в вектор и комбинацией векторов и влияние на силу и широту совпадающих ответов по сравнению с несовпадающими ответами. Часть обоснования сосредоточения на данном наборе из 9 штаммов состоит в том, что доступны тщательно секвенированные полноразмерные геномы из образцов из долгосрочных исследований. Изоляты также доступны в виде инфекционных молекулярных клонов, которые могут быть полезны для оценки ответов в последующих испытаниях на человеке. Таким образом, при проведении основополагающей работы на RM с применением данного набора, предусматривается особенно полезный совпадающий набор белков для непосредственного сравнения ответов макаки и человека, когда данные вакцины распространят на испытания на человеке.

[0194] Макак-резус (RM) инокулировали подкожно в день 0 и в неделю 12 и прослеживали в долгосрочном исследовании в течение одного года. Поскольку на вакцинацию векторами HCMV не влияет уже существующий иммунитет к RhCMV, то для данных экспериментов использовали животных, которые были естественным образом инфицированы RhCMV. Анализ внутриклеточных цитокинов методом проточной цитометрии (ICS) использовали для определения ответа CD4+ и CD8+ Т-клеток на отдельные последовательные 15-мерные пептиды, содержащие последовательности вакцины внутри вставок вакцины, которые вводили каждому животному (который будет представлять собой совокупный вызванный вакциной ответ). Затем определили, распознают ли данные специфические к эпитопу Т-клетки варианты эпитопа как в целевом штамме, так и в других 8 нецелевых штаммах. Для пептидов, для которых выявили ответы на специфические для штамма эпитопы, сравнивали величину, функциональную авидность и функциональные особенности

(продукцию IFN-γ, TNF-α, IL-2 и MIP-1β и экстернализацию CD107) данных ответов на “исходные” (последовательности вставки вакцины) варианты пептида, чтобы определить степень функциональной способности вступать в перекрестные реакции. В выбранных случаях использовали анализ укорачивания, чтобы определить основной эпитоп для сходного сравнительного анализа. Для того, чтобы определить процент присутствующих ограниченных MHC-II CD8+ Т-клеток, “блокирующие” MAT, специфические к MHC-I и MHC-II, и полученный из инвариантной цепи специфический к MHC-II связывающий пептид CLIP использовали для ингибирования специфических для гриппа ответов CD8+ Т-клеток в PBMC, что ранее осуществляли для ответов на ВИО.

[0195] Независимо от результатов примирования Т-клеток, связанных со специфическими для вектора генами, иммунологический анализ позволяет проверить гипотезу, состоящую в том, что Т-клетки, индуцированные индивидуализированными вакцинами, лучше в отношении покрытия эпитопов данного природного резервуара ВИЧ по сравнению с таковыми, индуцированными неиндивидуализированными вакцинами. Индивидуализированный коктейль из 2 антигенов мог, вероятно, вызывать ответы Т-клеток с по меньшей мере на 25% более высокой частотой перекрестных ответов на подходящий природный штамм по сравнению с эписенсусом отдельно (таблица 5). Также провели исследование, чтобы определить, будет ли включение в коктейль 3 дополнительных индивидуализированных антигенов вызывать большую способность вступать в перекрестные реакции, или будет ли разведение антигена или присутствие больших количеств специфических для вакцины эпитопов в результате добавления 3 вместо 2 антигенов фактически уменьшать величину или широту перекрестного ответа на природный белок. Ожидают, что ответы Т-клеток на CMV будут гораздо обширнее и, следовательно, будут покрывать гораздо больший процент последовательностей, чем описано ранее для других векторов. Таким образом, даже при относительно небольшом количестве животных, должны наблюдаться достаточные ответы на эпитоп для того, чтобы оценить влияние изменения последовательности на возможность вступать в перекрестные реакции в рамках данных ответов. Количество и величину всех ответов на вакцины определяли, применяя совпадающие с вакциной наборы пептидов. После того, как определили целевые пептиды, применяя только

такие пептиды, которые положительны у каждого животного, определяли влияние природной изменчивости на каждый вызывающий ответ на вакцину пептид. Природные варианты, которые исследовали, были выбраны на основании вариантов, обнаруженных в исходной панели, включая как индивидуализированные, так и плохо совпадающие Gag. Непараметрические и вычислительные статистические способы с повторной выборкой использовали в качестве первичного способа оценки влияния изменчивости эпитопа на уменьшение величины или прекращение узнавания. Данные анализы, тем не менее, дополняются применением обобщенных линейных моделей, при необходимости, чтобы исследовать влияние более сложных взаимодействий на возможность перекрестного ответа Т-клеток.

SEQ ID NO: 691
Эписенсусная последовательность индивидуализированного антигена для вакцины.
MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQKIEVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQ-------AAADTGNSS---------
QVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVLAEAMSQVTN--SATIMMQRGNFRNQRKTVKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDC--
TERQANFLGKIWPSH-KGRPGNFLQ--------SRPEPT-----------APPEESFRFGEETTTPS----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLRSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 692
Последовательность индивидуализированного антигена для вакцины 1.
MGARASVLSGGELDKWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSGGCRQILEQLQPSLQTGS
EELRSLYNTVATLYCVHQKIDVKDTKEALEKIEEEQNKSKKKAQQ-----AAAAADTGNNS---------
QVSQNYPIVQNMQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNSVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVLAEAMSQATN--SATIMMQKGNFRNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDC--
TERQVNFLGKIWPSH-KGRPGNFLQ--------NRPEPT-----------APPAESFRFGEETTTPP----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 693
Последовательность индивидуализированного антигена для вакцины 2.
MGARASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKRYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETAEGCRQILGQLQPALQTGS
EELKSLFNTVATLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKSKKKAQP-------AAADTGSSS---------
QVSQNYPIVQNMQGQMVHQAISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFAALSEGATPQDLNLMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKKWIIMGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVLAEAMSQATN--SATIMMQRGNFKNQRKTIKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDC--
TERQANFLGKIWPSH-KGRPGNFLQ--------NRPEPT-----------APPAESFRFGEETTTPP----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 694
Последовательность индивидуализированного антигена для вакцины 3.
MGARASVLSGGELDKWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASRELERFAVNPGLLETAEGCRQILEQLQPSLQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQ-----AAAAADTGNNS---------
QVSQNYPIVQNLQGQMVHQPISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRLHPVQAGPIAPGQIREPRGSDIAGTTSTLQEQIAWMTNNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVLAEAMSQATN--SATIMMQKGNFRNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDC--
TERQANFLGKIWPSS-KGRPGNFLQ--------SRPEPT-----------APPAESFRFGEETTTPP----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 695
Последовательность индивидуализированного антигена для вакцины 4.
MGARASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASRELERFAVNPGLLETAEGCRQILGQLQPALQTGS
EELRSLYNTVATLYCVHQRIEVKDTKEALEKIEEEQNKSKKKVQQ------AAAADTGNSN---------
QVSQNYPIVQNIQGQMVHQPLSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKET
INEEAADWDRLHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVLAEAMSQVTN--SATIMMQKGNFRNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGKEGHQMKEC--
TERQANFLGKIWPSY-KGRPGNFLQ--------SRPEPS-----------APPEESFRFGEETATPS----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 696
Последовательность индивидуализированного антигена для вакцины 5.

MGARASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKQYKLKHLVWASRELERFAVNPGLLETAEGCRQILGQLQPALQTGS
EELKSLFNTVATLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKSKKKAQQ-------AAADTGNNS---------
QVSQNYPIVQNIQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFSALAEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQILKET
INEEAAEWDRLHPVQAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTHNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVLAEAMSQATN--PATIMMQRGNFKNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKEC--
TERQANFLGKIWPSY-KGRPGNFLQ--------SRPEPS-----------APPEESFRFGEETTTPP----------
QKQEPIDKE-----LYP-LTSLRSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 697
Последовательность антигена 1 EpiGraph.
MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIDVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQ-------AAADTGNSS---------
QVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVLAEAMSQVTN--SATIMMQRGNFRNQRKTVKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDC--
TERQANFLGKIWPSH-KGRPGNFLQ--------SRPEPT-----------APPEESFRFGEETTTPS----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLRSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 698
Антиген 1 коктейля EpiGraph.
MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIDVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQ-------AAADTGNSS---------
QVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVLAEAMSQVTN--SATIMMQRGNFRNQRKTVKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDC--
TERQANFLGKIWPSH-KGRPGNFLQ--------SRPEPT-----------APPEESFRFGEETTTPS----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLRSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 699
Антиген 2 коктейля EpiGraph.
MGARASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASRELERFALNPGLLETAEGCRQILGQLQPALQTGS
EELKSLFNTVATLYCVHQKIDVKDTKEALEKIEEEQNKSKKKAQQ-----AAAAADTGNNS---------
QVSQNYPIVQNMQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNLMLNTVGGHQAAMQILKET
INEEAADWDRLHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRVYKTLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVLAEAMSQATN--SATIMMQKGNFRNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGKEGHQMKEC--
TERQANFLGKIWPSY-KGRPGNFLQ--------NRPEPT-----------APPAESFRFGEETTTPP----------
QKQEPIDKE-----LYP-LASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 700
Антиген 3 коктейля EpiGraph.
ARASVLSGGELDKWEKIRLRPGGKKQYKLKHLVWASRELERFAINPGLLETSGGCRQILEQLQPSLQTGSEE
LRSLYNTVAVLYCVHQRIEVKDTKEALEKVEEEQNKSKKKVQQ-------AAADTGNSN---------
QVSQNYPIVQNIQGQMVHQPISPRTLNAWVKVIEDKAFSPEVIPMFAALSEGATPQDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRLHPVQAGPVAPGQMRDPRGSDIAGTTSTLQEQIAWMTNNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKESFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCRTILKALGPAATLEEMMSACQGVGGPSHKA
RILAEAMSQVTN--
STAIMMQRGNFKNQRKTVKCFNCGREGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCTERQRQANFLGKIWPSS-
KGRPGNFLQ--------SRPEPS-----------APPEESFRFGEETATPS----------QKQEPIDKE-----
LYP-LTSLRSLFGNDPSLQ

SEQ ID NO: 701
EpiGraph 1 слитого gag/nef ВИЧ B
MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIEVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQAAADTGNSSQVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPR
TLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQM

REPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRA
EQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFR
NQRKTVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPEES
FRFGEETTTPSQKQEPIDKELYPLASLKSLFGNDPSSQGGKWSKSSIVGWPAVRERMRRAEPAAEGVGAVSRDLEKHG
AITSSNTAATNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDLWVYHTQG
YFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVEPEKVEEANEGENNSLLHPMSQHGMDDPEKEVLMWKFDSRLAFHHMARE
LHPEYYKDC

SEQ ID NO: 702
EpiGraph 2 слитого gag/nef ВИЧ B

MGARASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFALNPGLLETSEGCKQILGQLQPALQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKCKKKAQQAAAAADTGNNSQVSQNYPIVQNMQGQMVHQALS
PRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPVAPG
QMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTHNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFYRTL
RAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQKGN
FRNQRKIVKCFNCGKEGHIARNCRAPRKRGCWKCGKEGHQMKECTERQANFLGKIWPSYKGRPGNFLQNRPEPTAPPA
ESFRFGEETATPPQKQEPIDKEMYPLASLRSLFGNDPSQGGKWSKRSVPGWNTIRERMRRTEPAAEGVGAASRDLERH
GAITSSNTAANNAACAWLEAQEDEEVGFPVKPQVPLRPMTYKAAVDLSHFLKEKGGLEGLIHSQKRQEILDLWVYNTQ
GYFPDWHNYTPGPGTRFPLTFGWCFKLVPVDPEQVEKANEGENNCLLHPMSLHGMDDPEREVLVWKFDSRLAFHHVAR
EKHPEYYKDC

SEQ ID NO: 703
EpiGraph 1 pol ВИЧ B

MFFRENLAFPQGKAREFSSEQTRANSPTRRELQVWGRDNNSLSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVTIKI
GGQLKEALLADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIGCT
LNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLV
DFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGW
KGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELH
PDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYAGIKVKQLCKLLRGTKALTEVVPLTEEAELELAENREILKEP
VHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWTYQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKIATESIVIWGKTPKFKL
PIQKETWEAWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTDRGRQKVVSL
TDTTNQKTQAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVSQIIEQLIKKEKVYLAWVPAHKGIGGNEQVD
KLVSAGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHSNWRAMASDFNLPPVVAKEIVASCDKCQLKGEAMHGQVDCSPGIWQLCTHL
EGKIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKTIHTNGSNFTSTTVKAACWWAGIKQEFGIPYNPQS
QGVVSMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTKELQKQITKIQNFRVY
YRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 704
EpiGraph 2 pol ВИЧ B

MFFREDLAFPQGEAREFPSEQTRANSPTSRELQVWGGDNNSPSEAGADRQGTVSLSFPQITLWQRPLVTVKI
GGQLKEALLADDTVLEEMSLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQVPIEICGHKTIGTVLIGPTPVNIIGRNLLTQLGCT
LNFPISPIETVPVKLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALIEICTEMEKEGKISRIGPENPYNTPIFAIKKKDSTKWRKLV
DFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPSGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKEFRKYTAFTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQGW
KGSPAIFQCSMTKILEPFRKQNPEIVIYQLYVGSDLEIGQHRAKIEELRQHLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELH
PDKWTVQPIELPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVRQLCKLLRGAKALTEVIPLTKEAELELAENREILREP
VHGVYYDPTKDLIAEIQKQGLGQWTYQIYQEPFKNLKTGKYARTRGAHTNDVRQLTEAVQKITTESIVIWGKTPKFRL
PIQKETWETWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIIGAETFYVDGASNRETKLGKAGYVTNRGRQKVISL
TDTTNQKTLQAIYLALQDSGSEVNIVTDSQYALGIIQAQPDQSESELVNQIIEQLINKEKVYLAWVPAHKGIGGNEQV
DKLVSTGIRKVLFLDGIDRAQEEHEKYHNNWRAMASDFNLPPIVAKEIVASCDKCQLKGEAIHGQVDCSPGIWQLCTH
LEGKVILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTVHTNGSNFTSATVKAACWWAGVKQEFGIPYNPQ
SQGVVSMNNELKKIIGQIRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGEYSAGERIIDIIATDIQTRELQKQITKIQNFRV
YYRDNRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDED

SEQ ID NO: 705
EpiGraph 1 слитого gag/nef ВИЧ M

MGARASVLSGGKLDAWEKIRLRPGGKKKYRLKHLVWASRELERFALNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIEVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQAAADTGNSSQVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPR
TLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQM
REPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRA

EQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFK
GQKRIKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPEESF
RFGEETTTPSQKQEPIDKELYPLASLKSLFGNDPLSQGGKWSKSSIVGWPAVRERMRRAEPAAEGVGAVSRDLEKHGA
ITSSNTAATNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSKKRQEILDLWVYHTQGY
FPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVDPREVEEANEGENNCLLHPMSQHGMDDPEKEVLMWKFDSRLAFHHMAREL
HPEYYKDC

SEQ ID NO: 706
EpiGraph 1 консервативного gag/nef ВИЧ M

MPIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKE
TINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVS
ILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHK
ARVLVGFPVRPQVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSKKRQEILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTF
GWCFKLVP

SEQ ID NO: 707
EpiGraph 2 слитого gag/nef ВИЧ M

MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETAEGCQQIIEQLQSTLKTGS
EELKSLFNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKSQQKTQQAAAGTGSSSKVSQNYPIVQNAQGQMVHQPLSPR
TLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQM
REPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRA
EQASQEVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFR
NQRKTVKCFNCGKEGHLARNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSNKGRPGNFPQSRPEPTAPPAES
FRFEETTPAPKQEPKDREPLTSLKSLFGSDPLSQGSKWSKSSIVGWPAIRERMRRTEPAAEGVGAASRDLERHGAITS
SNTAANNADCAWLEAQEDEEVGFPVKPQVPLRPMTYKAAFDLSFFLKEKGGLDGLIYSQKRQDILDLWVYNTQGFFPD
WQNYTPGPGVRYPLTFGWCFKLVPVEPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDDPEREVLMWKFDSSLARRHMARELHPE
FYKDC

SEQ ID NO: 708
EpiGraph 2 консервативного gag/nef ВИЧ M

MPIVQNAQGQMVHQPLSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKD
TINEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPTS
ILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQASQEVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHK
ARVLVGFPVKPQVPLRPMTYKAAFDLSFFLKEKGGLDGLIYSQKRQDILDLWVYNTQGFFPDWQNYTPGPGVRYPLTF
GWCFKLVP

SEQ ID NO: 709
EpiGraph 1 pol ВИЧ M

MFFRENLAFPQGEAREFSSEQTRANSPTRRELQVWGRDNNSLSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVTIKI
GGQLKEALLADDTVLEDINLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGKKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIGCT
LNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLV
DFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGW
KGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELH
PDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVKQLCKLLRGAKALTDIVPLTEEAELELAENREILKEP
VHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQDQWTYQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKIATESIVIWGKTPKFRL
PIQKETWETWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTDRGRQKVVSL
TETTNQKTLQAIHLALQDSGSEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVNQIIEQLIKKEKVYLSWVPAHKGIGGNEQV
DKLVSSGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHSNWRAMASDFNLPPIVAKEIVASCDKCQLKGEAMHGQVDCSPGIWQLCTH
LEGKVILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKVIHTNGSNFTSAAVKAACWWAGIKQEFGIPYNPQ
SQGVVSMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTKELQKQITKIQNFRV
YYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDEDQ

SEQ ID NO: 710
EpiGraph 1 консервативного pol ВИЧ M

MPQITLWQRPLVTIKIGGQLKEALLADDTVLEDINLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGKKAIGT
VLVGPTPVNIIGRNLLTQIGCTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPE
NPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAFT
IPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLKWG
FTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGIWQLCTHLEGK

VILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKVIHTNGSNFTSAAVKAACWWAGIKQEFGIPYNPQSQGV
VSMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTKLQKQITKIQNFRVYYRDS
RDPIWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDEDQ

SEQ ID NO: 711
EpiGraph 2 pol ВИЧ M

MFFREDLAFPQGKAREFPSEQTRANSPTRGELQVWGGDNNSPSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVSIKV
GGQIKEALLADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAIGTVLIGPTPVNIIGRNMLTQLGCT
LNFPISPIDTVPVTLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALTEICKEMEKEGKITKIGPENPYNTPIFAIKKKDSTKWRKLV
DFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDESFRKYTAFTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQGW
KGSPAIFQCSMTKILEPFRIKNPEIVIYQLYVGSDLEIGQHRAKIEELREHLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELH
PDRWTVQPIELPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYAGIKVRQLCKLLRGTKALTEVVPLTEEAELELAENREILKTP
VHGVYYDPSKDLVAEIQKQGQGQWTYQIYQEPYKNLKTGKYARKRSAHTNDVRQLTEVVQKIATESIVIWGKTPKFKL
PIQKETWEAWWTDYWQATWIPDWEFVNTPPLVKLWYQLEKDPIVGAETFYVDGAASRETKLGKAGYVTNRGRQKVVSL
TDTTNQKTLHAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPDRSESEVVNQIIEELIKKEKVYLAWVPAHKGIGGNEQV
DKLVSAGIRKVLFLDGIDKAQEEHERYHSNWRTMASDFNLPPVVAKEIVANCDKCQLKGEAIHGQVDCSPGMWQLCTH
LEGKIILVAVHVASGYMEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTIHTNGSNFTSTTVKAACWWAGIQQEFGIPYNPQ
SQGVVSMNNELKKIIGQVREQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRRGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTRELQKQIIKIQNFRV
YYRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIKDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 712
EpiGraph 2 консервативного pol ВИЧ M

MPQITLWQRPLVSIKVGGQIKEALLADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAIGT
VLIGPTPVNIIGRNMLTQLGCTLNFPISPIDTVPVTLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALTEICKEMEKEGKITKIGPE
NPYNTPIFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDESFRKYTAFT
IPSTNNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQCSMTKILEPFRIKNPEIVIYQLYVGSDLEIGQHRAKIEELREHLLRWG
FTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDRWTVQPIELPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGMWQLCTHLEGK
IILVAVHVASGYMEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTIHTNGSNFTSTTVKAACWWAGIQQEFGIPYNPQSQGV
VSMNNELKKIIGQVREQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRRGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTRLQKQIIKIQNFRVYYRDS
RDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIKDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 713
Гибрид gag/nef ВИО

MGARGSVLSGKKTDELEKVRLRPGGRKKYMLKHIVWAARELDRFGSAESLLESKEGCQRILAVLAPLMPTGS
EDLKSLFSTVCVVWCLHAEMKVKDTEEAKKTVQSHLVVESGTAETMPAQSRPTAPPSGRGGNYPVQQIGGNYVHLPLS
PRTLNAWVKLIEEKKFGAEVVPGFQALSEGCTPYDINQMLNCVGDHQAAMQIIRDIINEEAADWDLQHPQPAPQQGQL
REPSGSDIAGTTSSVDEQIQWMYRQQNPIPVGNIYRRWIQLGLQKCVRMYNPTNILDVKQGPKEPFQSYVDRFYKSLR
AEQTDAAVKNWMTQTLLIQNANPDCKLVLKGLGVNPTLEEMLTACQGVGGPGQKARLMAEALKDALTPGPIPFAAVQQ
RGQRKIIKCWNCGKTGHSARQCKAPRRKGCWKCGKAGHVMAKCPERQAGFLGFGPWGKKPHNFPMAQMPQGLTPTAPP
ADPAVDMLKNYMKMGKRQREKQRENRERPYKEVSEDLLHLSSLFGEDQPGGATSKRRSKPSGDLRQKLLRARGENYGR
LWGELEDGSSQSLGGLGKGLSSRSCEGQKYSQGQFMNTPWKNPAEEKEKLPYRKQNIDDVDEEDNDLVGVSVRPKVPL
RTMSYKLAIDMSHFIKEKGGLEGIYYSARRHRILDIYLEKEEGIIPDWQDYTSGPGIRYPKTFGWLWKLVPVDMSNEA
QEDDTHYLVHPAQTHQWSDPWGEVLVWKFDPLLAHTYEAFVRHPEEFGWKSGLPKEEVERRLAARGLLKMADKKETR

SEQ ID NO: 714
Консервативный gag/nef ВИО

MPVQQIGGNYVHLPLSPRTLNAWVKLIEEKKFGAEVVPGFQALSEGCTPYDINQMLNCVGDHQAAMQIIRDI
INEEAADWDLQHPQPAPQQGQLREPSGSDIAGTTSSVDEQIQWMYRQQNPIPVGNIYRRWIQLGLQKCVRMYNPTNIL
DVKQGPKEPFQSYVDRFYKSLRAEQTDAAVKNWMTQTLLIQNANPDCKLVLKGLGVNPTLEEMLTACQGVGGPGQKAR
LMVGVSVRPKVPLRTMSYKLAIDMSHFIKEKGGLEGIYYSARRHRILDIYLEKEEGIIPDWQDYTSGPGIRYPKTFGW
LWKLVP

SEQ ID NO: 715
Гибрид pol ВИО

MFFRAWPMGKEASQFPHGPDASGADTNCSPRGSSCGSTEELHEVGQKAERKAEGEQRETLQGGNGGFAAPQF
SLWRRPVVTAHIEGQPVEVLLADDSIVTGIELGPHYTPKIVGGIGGFINTKEYKNVEIEVLGKRIKGTIMTGDTPINI
FGRNLLTALGMSLNFPIAKVEPVKVALKPGKDGPKLKQWPLSKEKIVALREICEKMEKDGQLEEAPPTNPYNTPTFAI
KKKDKNKWRMLIDFRELNRVTQDFTEVQLGIPHPAGLAKRKRITVLDIGDAYFSIPLDEEFRQYTAFTLPSVNNAEPG
KRYIYKVLPQGWKGSPAIFQYTMRHVLEPFRKANPDVTLVQILIASDRTDLEHDRVVLQSKELLNSIGFSTPEEKFQK

DPPFQWMGYELWPTKWKLQKIELPQRETWTVNDIQKLVGVLNWAAQIYPGIKTKNLCKMIRGKMALTEGVQWTELAEA
ELEENRIILNQEQEGRYYREDKPLEATVLKNQDNQWTYKIHQGDRILKVGKYAKVKNTHTNGIRLLANVVQKIGKESI
VIWGQTPFFHLPVEREVWDQWWTDYWQATWIPDWDFVSTPPLIRLVFNLVKEPIEKEEVYYIDGSCNRNSKEGKAGYV
TDRGKEKVLVLEQATNQQALQAFLLALKDSGPKANIVTDSQYVLGIITGQPTESDSRIVAQIIEQMIKKSEVYIGWVP
AHKGLGGNQEVDRLVSQEIRQVLFLESIEPAQEDHDKYHSNIKELAFKFGLPRLVAKQIVDTCNKCQQKGEAIHGQAN
SDLGTWQMCTHLEGKIIIVAVHVASGFIEAEVIPQETGRQTALFLLKLAGRWPITHLHTNGANFASQEVKMVAWWAGI
EHTFGVPYNPQSQGVVAMNHHLKNQIDRIREQANSVETIVLMAVHCMNFKRRGGIGDMTPAERLINMITTEQEIQFQQ
SKNSKFKNFRVYYREGRDQLWKGPGELLWKGEGAVILKVGTDIKVVPRRKAKIIKDYGGGKEVDSSSHMEDTGEAREV
A

SEQ ID NO: 716
Консервативный pol ВИО

MPQFSLWRRPVVTAHIEGQPVEVLLADDSIVTGIELGPHYTPKIVGGIGGFINTKEYKNVEIEVLGKRIKGT
IMTGDTPINIFGRNLLTALGMSLNFPIAKVEPVKVALKPGKDGPKLKQWPLSKEKIVALREICEKMEKDGQLEEAPPT
NPYNTPTFAIKKKDKNKWRMLIDFRELNRVTQDFTEVQLGIPHPAGLAKRKRITVLDIGDAYFSIPLDEEFRQYTAFT
LPSVNNAEPGKRYIYKVLPQGWKGSPAIFQYTMRHVLEPFRKANPDVTLVQILIASDRTDLEHDRVVLQSKELLNSIG
FSTPEEKFQKDPPFQWMGYELWPTKWKLQKIELPQRETWTVNDIQKLVGVLNWAAQIYHGQANSDLGTWQMCTHLEGK
IIIVAVHVASGFIEAEVIPQETGRQTALFLLKLAGRWPITHLHTNGANFASQEVKMVAWWAGIEHTFGVPYNPQSQGV
VAMNHHLKNQIDRIREQANSVETIVLMAVHCMNFKRRGGIGDMTPAERLINMITTEQEIQFQQSKNSKFKNFRVYYRE
GRDQLWKGPGELLWKGEGAVILKVGTDIKVVPRRKAKIIKDYGGGKEVDSSSHMEDTGEAREVA

SEQ ID NO: 717
EpiGraph 1 pol ВИЧ B

FFRENLAFPQGKAREFSSEQTRANSPTRRELQVWGRDNNSLSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVTIKIG
GQLKEALLDTGADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIG
CTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRK
LVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQ
GWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLW
MGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYAGIKVKQLCKLLRGTKALTEVVPLTEEAELELAENR
EILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWTYQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKIATESIVIWGK
TPKFKLPIQKETWEAWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTDRGR
QKVVSLTDTTNQKTELQAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVSQIIEQLIKKEKVYLAWVPAHKG
IGGNEQVDKLVSAGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHSNWRAMASDFNLPPVVAKEIVASCDKCQLKGEAMHGQVDCSPG
IWQLDCTHLEGKIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKTIHTDNGSNFTSTTVKAACWWAGIKQ
EFGIPYNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTKELQK
QITKIQNFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 718
EpiGraph 1 gag ВИЧ M

MGARASVLSGGKLDAWEKIRLRPGGKKKYRLKHLVWASRELERFALNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIEVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQAAADTGNSSQVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPR
TLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQM
REPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRA
EQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFK
GQKRIKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPEESF
RFGEETTTPSQKQEPIDKELYPLASLKSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 719
EpiGraph 1 консервативного gag ВИЧ M

PIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVL

SEQ ID NO: 720
EpiGraph 2 gag ВИЧ M

MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETAEGCQQIIEQLQSTLKTGS
EELKSLFNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKSQQKTQQAAAGTGSSSKVSQNYPIVQNAQGQMVHQPLSPR
TLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQM

REPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRA
EQASQEVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFR
NQRKTVKCFNCGKEGHLARNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSNKGRPGNFPQSRPEPTAPPAES
FRFEETTPAPKQEPKDREPLTSLKSLFGSDPLSQ

SEQ ID NO: 721
EpiGraph 2 консервативного gag ВИЧ М
PIVQNAQGQMVHQPLSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQASQEVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 722
EpiGraph 1 nef ВИЧ М
MGGKWSKSSIVGWPAVRERMRRAEPAAEGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAATNADCAWLEAQEEEEVGFPVRP
QVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSKKRQEILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVDP
REVEEANEGENNCLLHPMSQHGMDDPEKEVLMWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDC

SEQ ID NO: 723
EpiGraph 1 консервативного nef ВИЧ М
VGFPVRPQVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSKKRQEILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPL
TFGWCFKLVP

SEQ ID NO: 724
EpiGraph 2 nef ВИЧ М
MGSKWSKSSIVGWPAIRERMRRTEPAAEGVGAASRDLERHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEDEEVGFPVKP
QVPLRPMTYKAAFDLSFFLKEKGGLDGLIYSQKRQDILDLWVYNTQGFFPDWQNYTPGPGVRYPLTFGWCFKLVPVEP
EKVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDDPEREVLMWKFDSSLARRHMARELHPEFYKDC

SEQ ID NO: 725
EpiGraph 2 консервативного nef ВИЧ М
VGFPVKPQVPLRPMTYKAAFDLSFFLKEKGGLDGLIYSQKRQDILDLWVYNTQGFFPDWQNYTPGPGVRYPL
TFGWCFKLVP

SEQ ID NO: 726
EpiGraph 1 pol ВИЧ М
FFRENLAFPQGEAREFSSEQTRANSPTRRELQVWGRDNNSLSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVTIKIG
GQLKEALLDTGADDTVLEDINLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGKKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIG
CTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRK
LVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQ
GWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLW
MGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVKQLCKLLRGAKALTDIVPLTEEAELELAENR
EILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQDQWTYQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKIATESIVIWGK
TPKFRLPIQKETWETWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTDRGR
QKVVSLTETTNQKTELQAIHLALQDSGSEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVNQIIEQLIKKEKVYLSWVPAHKG
IGGNEQVDKLVSSGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHSNWRAMASDFNLPPIVAKEIVASCDKCQLKGEAMHGQVDCSPG
IWQLDCTHLEGKVILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKVIHTDNGSNFTSAAVKAACWWAGIKQ
EFGIPYNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTKELQK
QITKIQNFRVYYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDEDQ

SEQ ID NO: 727
EpiGraph 1 консервативного pol ВИЧ М
PQITLWQRPLVTIKIGGQLKEALLDTGADDTVLEDINLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGKKAI
GTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIGCTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIG
PENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTA
FTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQ
HLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGIWQLD
CTHLEGKVILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKVIHTDNGSNFTSAAVKAACWWAGIKQEFGIP

YNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTKELQKQITKI
QNFRVYYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDEDQ

SEQ ID NO: 728
EpiGraph 2 pol ВИЧ M

FFREDLAFPQGKAREFPSEQTRANSPTRGELQVWGGDNNSPSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVSIKVG
GQIKEALLDTGADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAIGTVLIGPTPVNIIGRNMLTQLG
CTLNFPISPIDTVPVTLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALTEICKEMEKEGKITKIGPENPYNTPIFAIKKKDSTKWRK
LVDFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDESFRKYTAFTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQ
GWKGSPAIFQCSMTKILEPFRIKNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRAKIEELREHLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLW
MGYELHPDRWTVQPIELPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYAGIKVRQLCKLLRGTKALTEVVPLTEEAELELAENR
EILKTPVHGVYYDPSKDLVAEIQKQGQGQWTYQIYQEPYKNLKTGKYARKRSAHTNDVRQLTEVVQKIATESIVIWGK
TPKFKLPIQKETWEAWWTDYWQATWIPDWEFVNTPPLVKLWYQLEKDPIVGAETFYVDGAASRETKLGKAGYVTNRGR
QKVVSLTDTTNQKTELHAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPDRSESEVVNQIIEELIKKEKVYLAWVPAHKG
IGGNEQVDKLVSAGIRKVLFLDGIDKAQEEHERYHSNWRTMASDFNLPPVVAKEIVANCDKCQLKGEAIHGQVDCSPG
MWQLDCTHLEGKIILVAVHVASGYMEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTIHTDNGSNFTSTTVKAACWWAGIQQ
EFGIPYNPQSQGVVESMNNELKKIIGQVREQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRRGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTRELQK
QIIKIQNFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIKDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 729
EpiGraph 2 консервативного pol ВИЧ M

PQITLWQRPLVSIKVGGQIKEALLDTGADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAI
GTVLIGPTPVNIIGRNMLTQLGCTLNFPISPIDTVPVTLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALTEICKEMEKEGKITKIG
PENPYNTPIFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDESFRKYTA
FTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQCSMTKILEPFRIKNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRAKIEELRE
HLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDRWTVQPIELPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGMWQLD
CTHLEGKIILVAVHVASGYMEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTIHTDNGSNFTSTTVKAACWWAGIQQEFGIP
YNPQSQGVVESMNNELKKIIGQVREQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRRGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTRELQKQIIKI
QNFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIKDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 730
EpiGraph 1 gag ВИЧ B

MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIEVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQAAADTGNSSQVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPR
TLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQM
REPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRA
EQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFR
NQRKTVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPEES
FRFGEETTTPSQKQEPIDKELYPLASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 731
EpiGraph 1 консервативного gag ВИЧ B

PIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVL

SEQ ID NO: 732
EpiGraph 2 gag ВИЧ B

MGARASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFALNPGLLETSEGCKQILGQLQPALQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKSKKRAQQAAADTGNNSQVSQNYPIVQNMQGQMVHQPISPR
TLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQILKETINEEAADWDRLHPVHAGPVAPGQM
REPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFYKVLRA
EQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARILAEAMSQVTNSATIMMQKGNFR
NQRKIVKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSYKGRPGNFLQNRPEPTAPPAES
FRFGEETTTPPQKQEPIDKDLYPLASLRSLFGNDPSS

SEQ ID NO: 733

EpiGraph 2 консервативного gag ВИЧ B

PIVQNMQGQMVHQPISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQILKET
INEEAADWDRLHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKVLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RIL

SEQ ID NO: 734

EpiGraph 1 nef ВИЧ B

MGGKWSKSSIVGWPAVRERMRRAEPAAEGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAATNADCAWLEAQEEEEVGFPVRP
QVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVEP
EKVEEANEGENNSLLHPMSQHGMDDPEKEVLMWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDC

SEQ ID NO: 735

EpiGraph 1 консервативного nef ВИЧ B

GFPVRPQVPLRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLT
FGWCFKLVP

SEQ ID NO: 736

EpiGraph 2 nef ВИЧ B

MGGKWSKSSVVGWPAIRERMRRAEPAADGVGAASRDLERHGAITSSNTAANNAACAWLEAQEDEEVGFPVKP
QVPLRPMTYKAAVDLSHFLKEKGGLEGLIHSQKRQEILDLWVYHTQGFFPDWQNYTPGPGTRFPLTFGWCFKLVPVDP
DKVEEANEGENNCLLHPMSLHGMDDPEREVLVWKFDSRLAFHHVARELHPEYYKNC

SEQ ID NO: 737

EpiGraph 2 консервативного nef ВИЧ B

GFPVKPQVPLRPMTYKAAVDLSHFLKEKGGLEGLIHSQKRQEILDLWVYHTQGFFPDWQNYTPGPGTRFPLTFGWCFK
LVP

SEQ ID NO: 738

EpiGraph 1 pol ВИЧ B

FFRENLAFPQGKAREFSSEQTRANSPTRRELQVWGRDNNSLSEAGADRQGTVSFSFPQITLWQRPLVTIKIG
GQLKEALLDTGADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIG
CTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRK
LVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQ
GWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLW
MGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYAGIKVKQLCKLLRGTKALTEVVPLTEEAELELAENR
EILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWTYQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKIATESIVIWGK
TPKFKLPIQKETWEAWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTDRGR
QKVVSLTDTTNQKTELQAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVSQIIEQLIKKEKVYLAWVPAHKG
IGGNEQVDKLVSAGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHSNWRAMASDFNLPPVVAKEIVASCDKCQLKGEAMHGQVDCSPG
IWQLDCTHLEGKIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKTIHTDNGSNFTSTTVKAACWWAGIKQ
EFGIPYNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTKELQK
QITKIQNFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 739

EpiGraph 1 консервативного pol ВИЧ B

PQITLWQRPLVTIKIGGQLKEALLDTGADDTVLEEMNLPGRWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGHKAI
GTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIGCTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIG
PENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTA
FTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQ
HLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGIWQLD
CTHLEGKIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLAGRWPVKTIHTDNGSNFTSTTVKAACWWAGIKQEFGIP
YNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTKELQKQITKI
QNFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVASRQDED

SEQ ID NO: 740

EpiGraph 2 pol ВИЧ B

FFREDLAFPQGEAREFPSEQTRANSPTRGELQVWGGDNNSPSEAGADRQGTVSLSFPQITLWQRPLVTIKVG
GQLKEALLDTGADDTVLEDMNLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGHKAIGTVLIGPTPVNIIGRNLLTQLG

CTLNFPISPIDTVPVKLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALIEICTEMEKEGKISRIGPENPYNTPIFAIKKKDSTKWRK
LVDFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPSGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKEFRKYTAFTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQ
GWKGSPAIFQCSMTKILEPFRKQNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIEQHRTKIEELRQHLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLW
MGYELHPDKWTVQPIMLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVRQLCKLLRGAKALTEVIPLTEEAELELAENR
EILREPVHGVYYDPTKDLIAEIQKQGLGQWTYQIYQEPYKNLKTGKYARTRGAHTNDVRQLTEAVQKITTESIVIWGK
TPKFRLPIQKETWETWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIIGAETFYVDGAANRDTKLGKAGYVTNKGR
QKVVTLTDTTNQKTELQAIYLALQDSGSEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVNQIIEQLIKKEKIYLAWVPAHKG
IGGNEQVDKLVSSGIRKVLFLDGIDKAQEDHEKYHSNWKAMASDFNLPPIVAKEIVASCDKCQLKGEAIHGQVDCSPG
IWQLDCTHLEGKVILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTVHTDNGSNFTSATVKAACWWAGVKQ
EFGIPYNPQSQGVVESMNNELKKIIGQIRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTRELQK
QITKIQNFRVYYRDNRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDED

SEQ ID NO: 741
EpiGraph 2 консервативного pol ВИЧ B
PQITLWQRPLVTIKVGGQLKEALLDTGADDTVLEDMNLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGHKAI
GTVLIGPTPVNIIGRNLLTQLGCTLNFPISPIDTVPVKLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALIEICTEMEKEGKISRIG
PENPYNTPIFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKKTQDFWEVQLGIPHPSGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKEFRKYTA
FTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQCSMTKILEPFRKQNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIEQHRTKIEELRQ
HLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIMLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGIWQLD
CTHLEGKVILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKTVHTDNGSNFTSATVKAACWWAGVKQEFGIP
YNPQSQGVVESMNNELKKIIGQIRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTRELQKQITKI
QNFRVYYRDNRDPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSEIKVVPRRKVKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDED

SEQ ID NO: 742
EpiGraph 1 gag ВИЧ C
MGARASILRGGKLDKWEKIRLRPGGKKHYMLKHLVWASRELERFALNPGLLETSEGCKQIMKQLQPALQTGT
EELRSLYNTVATLYCVHEKIEVRDTKEALDKIEEEQNKSQQKTQQAKAADGKVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPRTLN
AWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREP
RGSDIAGTTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQA
TQDVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQANSNIMMQRSNFKGPKRI
VKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPAEPTAPPA
ESFRFEETTPAPKQEPKDREPLTSLKSLFGSDPLSQ

SEQ ID NO: 743
EpiGraph 1 консервативного gag ВИЧ C
PIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQATQDVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVL

SEQ ID NO: 744
EpiGraph 2 gag ВИЧ C
MGARASVLRGEKLDKWERIRLRPGGKKRYMLKHIVWASRELEKFALNPGLLETAEGCKQIIKQLHPALQTGT
EELKSLFNTVATLYCVHKKIDVRDTKEALDKIEEEQNKCQQKTQQAEAADKGKVSQNYPIVQNLQGQMVHQALSPRTL
NAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEGATPTDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMRE
PRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFFKVLRAEQ
ATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILRALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQANNANIMMQRSNFKGSK
RIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSNKGRPGNFLQNRPEPTAPPAEPTAP
PAESFKFEETTPAPKQESKDREPLISLKSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 745
EpiGraph 2 консервативного gag ВИЧ C
PIVQNLQGQMVHQALSPRTLNAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEGATPTDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFFKVLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILRALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 746

EpiGraph 1 nef ВИЧ C

MGGKWSKSSIVGWPAVRERIRRTEPAAEGVGAASQDLDKYGALTSSNTAHNNADCAWLQAQEEEEEVGFPVR
PQVPLRPMTYKAAFDLSFFLKEKGGLEGLIYSKKRQEILDLWVYHTQGFFPDWQNYTPGPGVRYPLTFGWCFKLVPVD
PREVEEANEGENNCLLHPMSQHGMEDEDREVLKWQFDSSLARRHMARELHPEYYKDC

SEQ ID NO: 747

EpiGraph 1 консервативного nef ВИЧ C

GFPVRPQVPLRPMTYKAAFDLSFFLKEKGGLEGLIYSKKRQEILDLWVYHTQGFFPDWQNYTPGPGVRYPLT
FGWCFKLV

SEQ ID NO: 748

EpiGraph 2 nef ВИЧ C

MGSKWSKSSIVGWPAVRERMRRAEPAAEGVGAASRDLDKHGALTSSNTPANNADCAWLEAQEEEGEVGFPVK
PQVPLRPMTYKGAFDLGFFLKEKGGLDGLIYSKKRQDILDLWVYNTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCYKLVPVD
PSEVEEANKGENNCLLHPMSLHGMEDEHREVLKWKFDSSLARRHLAREKHPEFYKDC

SEQ ID NO: 749

EpiGraph 2 консервативного nef ВИЧ C

GFPVKPQVPLRPMTYKGAFDLGFFLKEKGGLDGLIYSKKRQDILDLWVYNTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLT
FGWCYKLV

SEQ ID NO: 750

EpiGraph 1 pol ВИЧ C

FFRENLAFPQGEAREFPSEQTRANSPTSRANSPTSRELQVRGDNPRSEAGAERQGTLNFPQITLWQRPLVSI
KVGGQIKEALLDTGADDTVLEEINLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGKKAIGTVLVGPTPVNIIGRNMLT
QLGCTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALTAICEEMEKEGKITKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTK
WRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDEGFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNV
LPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPFRAQNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRAKIEELREHLLKWGFTTPDKKHQKEPP
FLWMGYELHPDKWTVQPIQLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVRQLCKLLRGAKALTDIVPLTEEAELELA
ENREILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGHDQWTYQIYQEPFKNLKTGKYAKMRTAHTNDVKQLTEAVQKIAMESIVI
WGKTPKFRLPIQKETWETWWTDYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIAGAETFYVDGAANRETKIGKAGYVTD
RGRQKIVSLTETTNQKTELQAIQLALQDSGSEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESELVNQIIEQLIKKERVYLSWVPA
HKGIGGNEQVDKLVSSGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHSNWRAMASEFNLPPIVAKEIVASCDKCQLKGEAIHGQVDC
SPGIWQLDCTHLEGKIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYYILKLAGRWPVKVIHTDNGSNFTSAAVKAACWWAG
IQQEFGIPYNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTKE
LQKQIIKIQNFRVYYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKVKIIKDYGKQMAGADCVAGRQDEDQ

SEQ ID NO: 751

EpiGraph 1 консервативного pol ВИЧ C

PQITLWQRPLVSIKVGGQIKEALLDTGADDTVLEEINLPGKWKPKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGKKAI
GTVLVGPTPVNIIGRNMLTQLGCTLNFPISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALTAICEEMEKEGKITKIG
PENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDEGFRKYTA
FTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPFRAQNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRAKIEELRE
HLLKWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIQLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGIWQLD
CTHLEGKIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQETAYYILKLAGRWPVKVIHTDNGSNFTSAAVKAACWWAGIQQEFGIP
YNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIIDIIATDIQTKELQKQIIKI
QNFRVYYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSDIKVVPRRKVKIIKDYGKQMAGADCVAGRQDEDQ

SEQ ID NO: 752

EpiGraph 2 pol ВИЧ C

FFRENLAFQQGEAREFPSEQARANSPTSRANSPTSRELQVRGDNPCSEAGAERQGTFNFPQITLWQRPLVTI
KVGGQIKEALLDTGADDTVLEDINLPGKWKPRMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGKKAIGSVLVGPTPVNIIGRNLLT
QLGCTLNFPISPIETIPVKLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALTEICEEMEKEGKISKIGPENPYNTPIFAIKKKDSTK
WRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDESFRKYTAFTIPSTNNETPGIRYQYNV
LPQGWKGSPAIFQSSMTRILEPFRAKNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIEQHRAKIEELREHLLRWGFTTPDKKHQKEPP
FLWMGYELHPDKWTVQPIQLPEKESWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVKQLCKLLRGTKALTDIVPLTEEAELELA
ENREILREPVHGVYYDPSKELIAEIQKQGQDQWTYQIYQEPFKNLKTGKYAKRRTAHTNDVRQLTEAVQKIALESIVI
WGKIPKFRLPIQKETWEIWWTDYWQATWIPDWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIAGVETFYVDGAANRETKLGKAGYVTD
KGRQKIVTLTETTNQKAELQAIQLALQDSGPEVNIVTDSQYALGIIQAQPDKSESEIVNQIIEQLINKERIYLSWVPA

HKGIGGNEQVDKLVSNGIRKVLFLDGIDKAQEEHEKYHNNWRAMASDFNLPPVVAKEIVASCDQCQLKGEAMHGQVDC
SPGIWQLDCTHLEGKVILVAVHVASGYMEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKIIHTDNGSNFTSTAVKAACWWAG
IKQEFGIPYNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVREQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRRGGIGGYSAGERIIDIIASDIQTKE
LQKQITKIQNFRVYYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVLQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDED

SEQ ID NO: 753
EpiGraph 2 консервативного pol ВИЧ С

PQITLWQRPLVTIKVGGQIKEALLDTGADDTVLEDINLPGKWKPRMIGGIGGFIKVRQYDQIPIEICGKKAI
GSVLVGPTPVNIIGRNLLTQLGCTLNFPISPIETIPVKLKPGMDGPRVKQWPLTEEKIKALTEICEEMEKEGKISKIG
PENPYNTPIFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDESFRKYTA
FTIPSTNNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTRILEPFRAKNPEIVIYQYMDDLYVGSDLEIEQHRAKIEELRE
HLLRWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIQLPEKESWTVNDIQKLVGKLNWASQIYHGQVDCSPGIWQLD
CTHLEGKVILVAVHVASGYMEAEVIPAETGQETAYFILKLAGRWPVKIIHTDNGSNFTSTAVKAACWWAGIKQEFGIP
YNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVREQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRRGGIGGYSAGERIIDIIASDIQTKELQKQITKI
QNFRVYYRDSRDPIWKGPAKLLWKGEGAVVLQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMAGDDCVAGRQDE

SEQ ID NO: 754
Эписенсус EG-0 Gag ВИЧ М, индивидуализированный

MGARASVLSGGKLDAWEKIRLRPGGKKKYRLKHLVWASRELERFALNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQRIEVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQAAADTGNSSQVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPR
TLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQM
REPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRA
EQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFK
GQKRIKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAQSRPEP
TAPPAESFRPQPTAPPEESFRFGEETTTPSQKQEPIDKELYPLASLKSLFGNDPLSQY

SEQ ID NO: 755
Эписенсус EG-0 Gag ВИЧ М, консервативный, индивидуализированный

PIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVL

SEQ ID NO: 756
ЦЕН-1 gag ВИЧ М, индивидуализированный

MGARASVLTGGKLDAWERIRLRPGGKKKYRMKHLVWASRELERFAINPGLLETAEGCQQIIEQLQSTLKTGS
EELKSLFNTVATLWCVHQRIEIKDTKEALDKLEEVQNKSQQKTQQAAAGTGSSSKVSQNYPIVQNAQGQMVHQPLSPR
TLNAWVKVVEEKGFNPEVIPMFSALSDGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQM
REPRESDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLHKIVRMYSPVGILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRA
EQASQEVKNWMTETLLIQNANPDCKSILKALGTGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQAQHANIMMQRGNFKG
QRKIKCFNCGKEGHLARNCRAPRKRGCWKCGQEGHQMKDCNERQANFLGKIWPSNKGRPGNFPQSRPEPTAPRTEPTA
PPARPEPTAPPLQSRLEPTAPPAEPTAPPAENWGMGEEITSLLKQEQKDKEHPPPLVSLKSLFGNDPLLQ

SEQ ID NO: 757
ЦЕН-1 gag ВИЧ М, консервативный, индивидуализированный

PIVQNAQGQMVHQPLSPRTLNAWVKVVEEKGFNPEVIPMFSALSDGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQMREPRESDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLHKIVRMYSPVGI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQASQEVKNWMTETLLIQNANPDCKSILKALGTGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 758
ЦЕН-2 gag ВИЧ М, индивидуализированный

MGARASILRGGKLDKWEKIRLRPGGKKHYMLKHIVWASRELEKFALNPDLLETSEGCKQIIKQLQPALQTGT
EELRSLFNTVATLYCVHEKIEVRDTKEALDKVEEEQNKSQQKTQQAKAADGKVSQNYPIVQNAQGQMVHQALSPRTLN
AWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPSDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMREP
RGSDIAGSTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVKMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQA
TQDVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQANSNIMMQRSNFKGPKRI
VKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSNKGRPGNFLQNRPEPTAPPLQSRLEPT
APLEPTAPPEPTAPPAVVPTAPPVEPTAPPAEPTAPPAESFRFEETTPAPKQEPKDREPLTSLKSLFGSDPLSQ

SEQ ID NO: 759
ЦЕН-2 gag ВИЧ M, консервативный, индивидуализированный
PIVQNAQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPSDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGSTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVKMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQATQDVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 760
ЦЕН-3 gag ВИЧ M, индивидуализированный
MGSRASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCKQILGQLQPALQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKCKKKAQQAAAAADTGNNSQVSQNYPIVQNIQGQMVHQALS
PRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPSDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDTINEEAADWDRLHPVQAGPVAPG
QMRDPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTL
RAEQASQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQATNSAAIMMQRGN
FRNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGRIWPSNKGRPGNFLQNRPEPTAPNF
LQSRPEPSAPPEPTAPPEESFRFGEETATPSQKQEPTDKELYPLASLRSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 761
ЦЕН-3 gag ВИЧ M, консервативный, индивидуализированный
PIVQNIQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPSDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDT
INEEAADWDRLHPVQAGPVAPGQMRDPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 762
ЦЕН-4 gag ВИЧ M, индивидуализированный
MGTRASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETAEGCRQILEQLQPALQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKCKKKAQQTAADTGNNSQVSQNYPIVQNMQGQMVHQPISPR
TLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPHDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQM
REPKGSDIAGTTSNLQEQIGWMTHNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRA
EQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMSACQGVGGPSHKARILAEAMSQATNSANIMMQRGNFR
NQRKTVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSYKGRPGNFLQNRPEPTAPPEPT
APPEESFGFGEETTTPPQKQEPIDKDLYPLASLRSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 763
ЦЕН-4 gag ВИЧ M, консервативный, индивидуализированный
PIVQNMQGQMVHQPISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPHDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMREPKGSDIAGTTSNLQEQIGWMTHNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMSACQGVGGPSHKA
RIL

SEQ ID NO: 764
ЦЕН-5 gag ВИЧ M, индивидуализированный
MGARASILSGGKLDAWERIRLRPGGKKKYRMKHLVWASRELDRFALNPSLLETAEGCQQIMEQLQPALKTGT
EELRSLFNTVATLYCVHQRIDVKDTKEALDKIEEIQNKSKQKTQQAAADTGNSSKVSQNYPIVQNAQGQMIHQSLSPR
TLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQM
REPRGGDIAGTTSTPQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLHKLVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRA
EQATQEVKGWMTETLLIQNANPDCKSILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVQHTNIMMQRGNFRG
QKRIKCFNCGKEGHLARNCRAPRKRGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSSKGRPGNFPQSRPEPTAPQNRLEP
TAPPAEPTAPPAEIFGMGEEITSPPKQEQKDREQAPPLVSLKSLFGNDLLSQ

SEQ ID NO: 765
ЦЕН-5 gag ВИЧ M, консервативный, индивидуализированный
PIVQNAQGQMIHQSLSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNMMLNIVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPIPPGQMREPRGGDIAGTTSTPQEQIGWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLHKLVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQATQEVKGWMTETLLIQNANPDCKSILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 766
Эписенсус EG-0 gag ВИЧ C, индивидуализированный
MGARASILRGGKLDKWEKIRLRPGGKKHYMLKHLVWASRELERFALNPGLLETSEGCKQIMKQLQPALQTGT
EELRSLYNTVATLYCVHEKIEVRDTKEALDKIEEEQNKSQQKTQQAKAADGKVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPRTLN
AWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRLHPVHAGPVAPGQMREP
RGSDIAGTTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQA
TQDVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQANSNIMMQRSNFKGPKRI
VKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPAEPTAPPA
ESFRFEETTPAPKQEPKDREPLTSLKSLFGSDPLSQ

SEQ ID NO: 767
Эписенсус EG-0 gag ВИЧ C, консервативный, индивидуализированный
PIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRLHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFFKTLRAEQATQDVKNWMTDTLLVQNANPDCKTILRALGPGATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVL

SEQ ID NO: 768
ЦЕН-1 gag ВИЧ C, индивидуализированный
MGARASILRGEKLDKWEKIKLRPGGKKRYMLKHLIWASRELERFALNPSLLETSEGCKQIIKQLQPALKTGT
EELRSLFNTVATLYCVHAGIEVRDTKEALDRIEEEQNKCQQKTQQAEAADKGKVSQNYPIVQNAQGQMVHQALSPRTL
NAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEGATPSDLNSMLNTVGGHQAAMQMLKDTINDEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMRE
PRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFFKCLRAEQ
ATQEVKNWMTDTLLIQNANPDCKTILKALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVNNANIMMQRGNFKGPK
RIIKCFNCGKEGHLARNCRAPRKKGCWKCGQEGHQMKDCSNERQANFLGKLWPSHKGGRPGNFLQNRPEPTAPPVEPT
APPAEPTAPPAESFKFEETTPVPKQELKDREPLISLKSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 769
ЦЕН-1 gag ВИЧ C, консервативный, индивидуализированный
IVQNAQGQMVHQALSPRTLNAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEGATPSDLNSMLNTVGGHQAAMQMLKDTI
NDEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSIL
DIRQGPKEPFRDYVDRFFKCLRAEQATQEVKNWMTDTLLIQNANPDCKTILKALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKAR
VL

SEQ ID NO: 770
ЦЕН-2 gag ВИЧ C, индивидуализированный
MGARASILRGEKLDKWERIRLRPGGKKHYMIKHLVWASRELEKFALNPGLLETADGCKQIIKQLHPALQTGT
EELKSLYNTVATLYCVHERIEVRDTKEALDRIEEEQNKCQQKTQQAEAADKGKVSQNYPIVQNAQGQMVHQPISPRTL
NAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEGATPTDLNTMLNTIGGHQAAMQILKDTINEEAVEWDRLHPVQAGPVAPGQIRE
PRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTGNPPVPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFFKVLRAEQ
ATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKIILKGLGPAATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVNNTNIMMQKSNFKGPK
RTVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGKIWPSQKGRPGNFLQNRPEPTAPRPEPTAP
PRLEPTAPPAEPSAPPAESFRFEGTTPAPKQESKDREPLISLKSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 771
ЦЕН-2 gag ВИЧ C, консервативный, индивидуализированный
PIVQNAQGQMVHQPISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEGATPTDLNTMLNTIGGHQAAMQILKDT
INEEAVEWDRLHPVQAGPVAPGQIREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTGNPPVPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFFKVLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKIILKGLGPAATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 772
ЦЕН-3 gag ВИЧ C, индивидуализированный
MGARASILRGEKLDRWERIRLRPGGKKCYMLKHIVWASRELERFSLNPGLLETAEGCKQIIKQLHPALQTGT
EELKSLFNTVATLYCVHKKIDVRDTKEALDKVEEEQNKCQQKTQQAKAADEKVSQNYPIVQNIQGQMVHQALSPRTLN
AWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEEATPQDLNTMLNAVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREP
RGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFFRVLRAEQA
TQEVKNWMTDTLLIQNANPDCKTILKALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQANNININMMQRGNFKGPKR

TVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGKEGHQMKDCNERQANFLGRIWPSHKGRPGNFLQNRPEPTAPSAESFRQN
RTEPTAPPARLEPTAPPAEPSAPPVESFRFEETTPALKQESKDREPLTSLRSLFGSDPLFQ

SEQ ID NO: 773
ЦЕН-3 gag ВИЧ C, консервативный, индивидуализированный
PIVQNIQGQMVHQALSPRTLNAWVKVVEEKAFSPEIIPMFTALSEEATPQDLNTMLNAVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFFRVLRAEQATQEVKNWMTDTLLIQNANPDCKTILKALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 774
ЦЕН-4 gag ВИЧ C, индивидуализированный
MGARASVLRGEKLDKWERIRLRPGGKKQYMLKHIVWASRELEKFALNPGLLETAEGCKQIIKQLHPALQTGT
EELRSLFNTVATLYCVHKGIDVRDTKEALDKVEEEQNKCQQKTQQAEADKKVSQNYPIVQNIQGQMVHQPLSPRTLNA
WVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPGDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDTINDEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPR
GSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPVPVGEIYKRWIVLGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFFRTLRAEQAT
QEVKNWMTETLLVQNANPDCKNILRALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQANNTNIMMQKSNFKGPRRI
VKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGKEGHQMKDCNERQANFLGKIWPSNKGRPGNFLQNRPEPTAPQSRPEPTAP
LEPTAPPAEPTAPPAESFKFEETTPAPKQEQKDREPLISLKSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 775
ЦЕН-4 gag ВИЧ C, консервативный, индивидуализированный
PIVQNIQGQMVHQPLSPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPGDLNTMLNTIGGHQAAMQMLKDT
INDEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTNNPPVPVGEIYKRWIVLGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFFRTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKNILRALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 776
ЦЕН-5 gag ВИЧ C, индивидуализированный
MGARASVLRGEKLDKWERIRLRPGGKKRYMLKHIVWASRELEKFALNPGLLETAEGCKQIIKQLQPALQTGT
EELKSLFNTVATLYCVHEKIDVRDTKEALDRIEEEQNKCQQKTQQAKAADEKVSQNYPIVQNAQGQMVHQALSPRTLN
AWVKVIEEKGFNPEVIPMFTALSDGATPQDLNSMLNTVGGHQAAMQILKDTINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREP
RGSDIAGTTSNLQEQIAWMTGNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSILDIRQGPKEPFRDYVDRFFKALRAEQA
TQEVKNWMTETLLVQNANPDCKNILRALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQANNTNIMMQRNNFKGPKR
IIKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGREGHQMKDCNERQANFLGRIWPSHKGGRPGNFLQNRPEPTAPPVEPTAP
PAEPTAPPAESFKFEETTPTPKQEQKDREPLISLKSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 777
ЦЕН-5 gag ВИЧ C, консервативный, индивидуализированный
PIVQNAQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKGFNPEVIPMFTALSDGATPQDLNSMLNTVGGHQAAMQILKDT
INEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTGNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPVSI
LDIRQGPKEPFRDYVDRFFKALRAEQATQEVKNWMTETLLVQNANPDCKNILRALGPGASLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 778
Эписенсус EG-0 gag ВИЧ B, индивидуализированный
MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGS
EELKSLYNTVATLYCVHQKIDVKDTKEALDKIEEEQNKSKKKAQQAAADTGNSSQVSQNYPIVQNLQGQMVHQAISPR
TLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQM
REPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRA
EQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSQVTNSATIMMQRGNFR
NQRKTVKCFNCGKEGHIARNCRAPRKKGCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSRPEPTAPPEPT
APPEESFRFGEETTTPSQKQEPIDKELYPLASLKSLFGNDPSSQ

SEQ ID NO: 779
Эписенсус EG-0 gag ВИЧ B, консервативный, индивидуализированный
PIVQNLQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIPMFSALSEGATPQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKET
INEEAAEWDRLHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSI

LDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKA
RVL

SEQ ID NO: 780
ЦЕН-1 gag ВИЧ B, индивидуализированный
MGSRASVLSGGKLDQWEKIRLRPGGKKRYKLKHLVWASRELERFAVNPSLLETSEGCKQILGQLQPALQTGS
EELRSLYNTIAVLYCVHQRIEVKDTKEALEKIEEEQNKCKKKAQQAAAAAADTGNSNQVSQNYPIVQNMQGQMVHQAL
SPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPADLNTMLNTIGGHQAAMQILKETINEEAAEWDRVHPVHAGPVAP
GQMREPRGSDIAGSTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSILDIKQGPKEPFRDYVDRFYKT
LRAEQATQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVTTPPAIMMQRG
NFKNQRKIVKCFNCGKEGHLARNCRAPRKRGCWKCGREGHQMKDCSERQANFLGKIWPSYKGRPGNFLQNRPEPTAPP
AEPTAPPAESFRFGEETATPPQKQEPIDKEMYPLTSLRSLFGNDPSQ

SEQ ID NO: 781
ЦЕН-1 gag ВИЧ B, консервативный, индивидуализированный
PIVQNMQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPADLNTMLNTIGGHQAAMQILKET
INEEAAEWDRVHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGSTSTLQEQIAWMTSNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPTSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 782
ЦЕН-2 gag ВИЧ B, индивидуализированный
MGSRASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKKYRLKHLVWASRELERYALNPGLLETAEGCRQILGQLQPALQTGS
EELKSLFNTVAVLYCVHQRIDVKDTKEALEKIEEEQNKSKKKTQQAAADTGNNSQVKVSQNYPIVQNIQGQMVHQALS
PRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPHDLNTMLNTIGGHQAAMQILKETINDEAAEWDRTHPVHAGPVAPG
QMRDPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTHNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFYKIL
RAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQMTNSATIMMQKGN
FRNQRKTIKCFNCGKEGHLARNCRAPRKRGCWKCGQEGHQMKDCNERQANFLGKIWPSSKGRPGNFLQSRPESRPEPT
APPAEPTAPPAESFRFGEETATPPQKQEPIDKEMYPLASLRSLFGNDPSSK

SEQ ID NO: 783
ЦЕН-2 gag ВИЧ B, консервативный, индивидуализированный
PIVQNIQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPHDLNTMLNTIGGHQAAMQILKET
INDEAAEWDRTHPVHAGPVAPGQMRDPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTHNPPIPVGDIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKILRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 784
ЦЕН-3 gag ВИЧ B, индивидуализированный
MGARASILSGGELDKWEKIRLRPGGKKQYKLKHIVWASRELERFALNPGLLETSGGCRQILEQLQPALQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIEVKDTKEALEKIEEEQNKCKKKAQQAAAAAADTGNNSQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAL
SPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPGDLNLMLNAVGGHQAAMQMLKDTINEEAADWDRLHPVQAGPVAP
GQLREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTHNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFYRT
LRAEQASQDVKNWMTETLLIQNANPDCRTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQATSSATIMMQKG
NFRNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGREGHQMKDCSERQANFLGKIWPSYKGRPGNFLQNRPEPTAPP
AEPTAPPAESFRFGEETTTPPQKQEPTDKELYPLASLRSLFGNDPLSQ

SEQ ID NO: 785
ЦЕН-3 gag ВИЧ B, консервативный, индивидуализированный
PIVQNIQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPGDLNLMLNAVGGHQAAMQMLKDT
INEEAADWDRLHPVQAGPVAPGQLREPRGSDIAGTTSNLQEQIAWMTHNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYRTLRAEQASQDVKNWMTETLLIQNANPDCRTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 786
ЦЕН-4 gag ВИЧ B, индивидуализированный
MGARASILSGGELDKWEKIRLRPGGKKKYRLKHIVWASNELERFALNPGLLETSDGCRQILGQLHPSLQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQRIEIKDTKEALEKIEEEQNKCKKKAQQAAAAQQAAAGTGNNSQVSQNYPIVQNMQGQMVH
QALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPHDLNTMLNTIGGHQAAMQILKETINEEAAEWDRVHPVHAGP

IAPGQIREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKKWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRF
YKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPAHKARVLAEAMSQATNSAAIMM
QKGNFRNQRRTVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKKGCWKCGQEGHQMKDCNERQANFLGRSWPSLKGRPGNFLQNRPEPS
APPEESFKFGEETTTPPQKQEPIDKDLYPLASLRSLFGNDPSST

SEQ ID NO: 787
ЦЕН-4 gag ВИЧ B, консервативный, индивидуализированный
PIVQNMQGQMVHQALSPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFTALSEGATPHDLNTMLNTIGGHQAAMQILKET
INEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQIREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKKWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQATQEVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPAHKA
RVL

SEQ ID NO: 788
ЦЕН-5 gag ВИЧ B, индивидуализированный
MGSRASVLSGGKLDKWEKIRLRPGGKKKYQLKHIVWASRELERYALNPGLLETAEGCRQILEQLQPALQTGS
EELRSLYNTVAVLYCVHQKIEVKDTKEALEKVEEEQNKSKKRIQQAQQAAAADTGNSSKVSQNYPIVRNLQGQMVHQP
ISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFSALAEGATPQDLNLMLNAVGGHQAAMQMLKDTINEEAAEWDRMHPVHAGPVA
PGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSILDIKQGPKEPFRDYVDRFYR
TLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKARVLAEAMSQVTNSTAIMMQR
GNFKNQRKIVKCFNCGKEGHIAKNCRAPRKRGCWKCGREGHQMKECTERQVNFLGKIWPSYKGRPGNFLQNRPEPTAP
PAPPEESFRFGEGTTTPSQKQGTIDKELYPLTSLRSLFGNDPS

SEQ ID NO: 789
ЦЕН-5 gag ВИЧ B, консервативный, индивидуализированный
PIVRNLQGQMVHQPISPRTLNAWVKVIEEKAFSPEVIPMFSALAEGATPQDLNLMLNAVGGHQAAMQMLKDT
INEEAAEWDRMHPVHAGPVAPGQMREPRGSDIAGTTSNLQEQIGWMTSNPPIPVGEIYKRWIIMGLNKIVRMYSPVSI
LDIKQGPKEPFRDYVDRFYRTLRAEQASQDVKNWMTETLLVQNSNPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGGPSHKA
RVL

SEQ ID NO: 790
VTSSNMNNA

SEQ ID NO: 791
TSSNMNNAD

SEQ ID NO: 792
TSSNMNNADSVWLRAQEEE

SEQ ID NO: 793
TSSNMNNADCVWLRAQEEE

SEQ ID NO: 794
ARCHSLM

SEQ ID NO: 795
DEFGKLM

SEQ ID NO: 796
EPTAPPAEPTAP

SEQ ID NO: 797
PTAPPAEPTAPP

SEQ ID NO: 798
EPTAPPAEPTAPP

SEQ ID NO: 799
ARCGSLM

SEQ ID NO: 800
ARCGSPM

SEQ ID NO: 801
ARYGSLM

SEQ ID NO: 802
AYCHSLM

SEQ ID NO: 803
YRCHSLM

SEQ ID NO: 804
DEFGSLM

SEQ ID NO: 805
DEFGKLM

SEQ ID NO: 806
ARCCDEGH

SEQ ID NO: 807
ARCDEFGH

SEQ ID NO: 808
ARCCDE-GH

SEQ ID NO: 809
ARC-DEFGH

SEQ ID NO: 810
DECHJLM

SEQ ID NO: 811
DEFGJLM

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 721.

2. Полипептид по п. 1, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 722-725.

3. Полипептид по п. 1, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 725.

4. Полипептид по п. 1, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 709-712 и 726-729.

5. Полипептид по п. 1, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 712.

6. Полипептид по п. 2, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 709-712 и 726-729.

7. Полипептид по п. 3, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 712.

8. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 708.

9. Полипептид по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанный полипептид содержит один или более эписенсусных антигенов для популяции ВИЧ-1, определенных с применением подхода EpiGraph.

10. Фармацевтическая композиция для индукции иммунного ответа против ВИЧ-1, содержащая полипептид по любому из пп. 1-9 и носитель.

11. Вакцина против ВИЧ-1, содержащая полипептид по любому из пп. 1-9 и носитель.

12. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид по любому из пп. 1-9.

13. Вектор, содержащий остов цитомегаловируса человека (HCMV) или остов цитомегаловируса макаки-резус (RhCMV), причем указанный остов HCMV или RhCMV содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антиген, причем указанный антиген содержит полипептид по любому из пп. 1-9.

14. Вектор по п. 13, отличающийся тем, что в остове HCMV или RhCMV отсутствует участок гена UL130-128.

15. Вектор по п. 13 или п. 14, отличающийся тем, что в остове HCMV или RhCMV отсутствует ген UL82, кодирующий белок тегумента pp71.

16. Вектор по п. 13, отличающийся тем, что в остове HCMV или RhCMV отсутствует ген UL130-128 и ген UL82, кодирующий белок тегумента pp71.

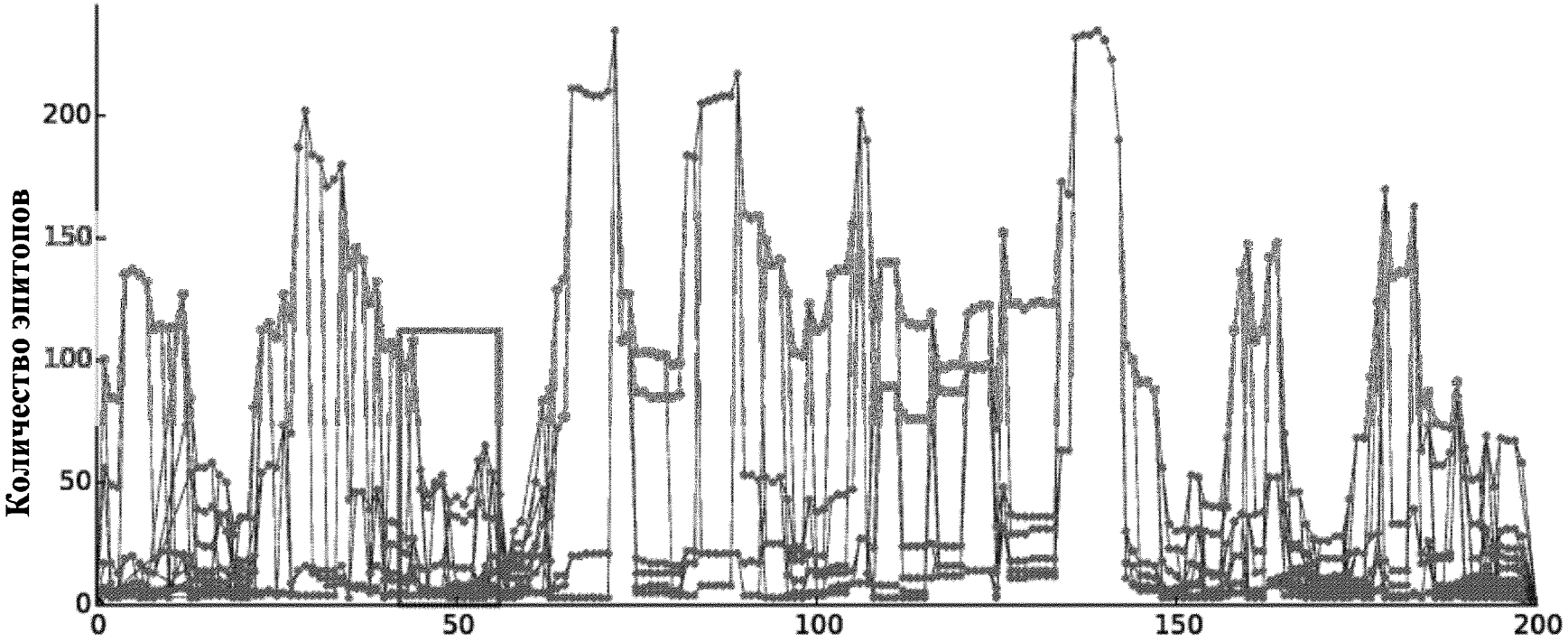
17. Вектор по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что антиген содержит полипептид с последовательностью SEQ ID NO: 708.

18. Способ лечения ВИЧ-1 у субъекта или защиты субъекта от инфицирования ВИЧ-1, включающий введение эффективного количества полипептида, нуклеиновой кислоты, фармацевтической композиции, вакцины или вектора по любому из пп. 1-17 нуждающемуся в этом субъекту.

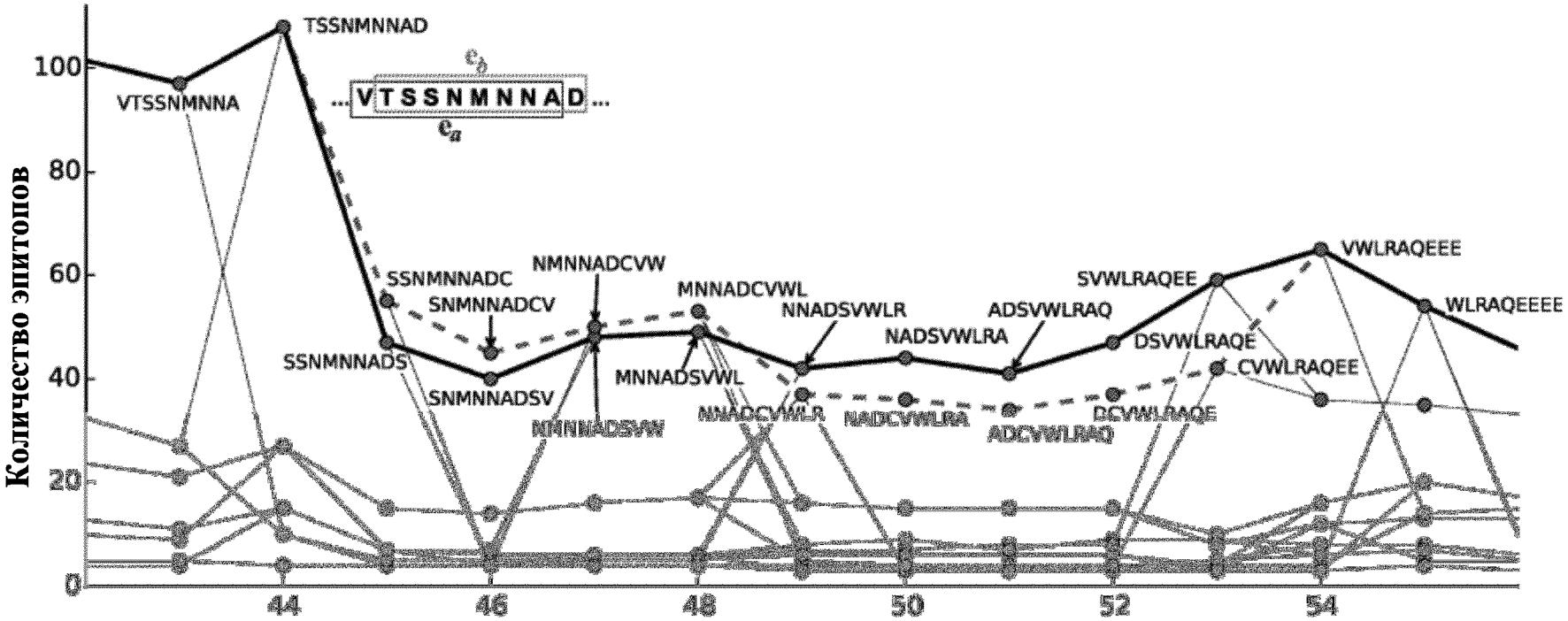
19. Способ индукции иммунного ответа против ВИЧ-1 у субъекта, включающий введение эффективного количества полипептида, нуклеиновой кислоты, фармацевтической композиции, вакцины или вектора по любому из пп. 1-17 указанному субъекту.

20. Способ индукции ответа эффекторных Т-клеток памяти против ВИЧ-1 у субъекта, включающий введение эффективного количества полипептида, нуклеиновой кислоты, фармацевтической композиции, вакцины или вектора по любому из пп. 1-17 указанному субъекту.

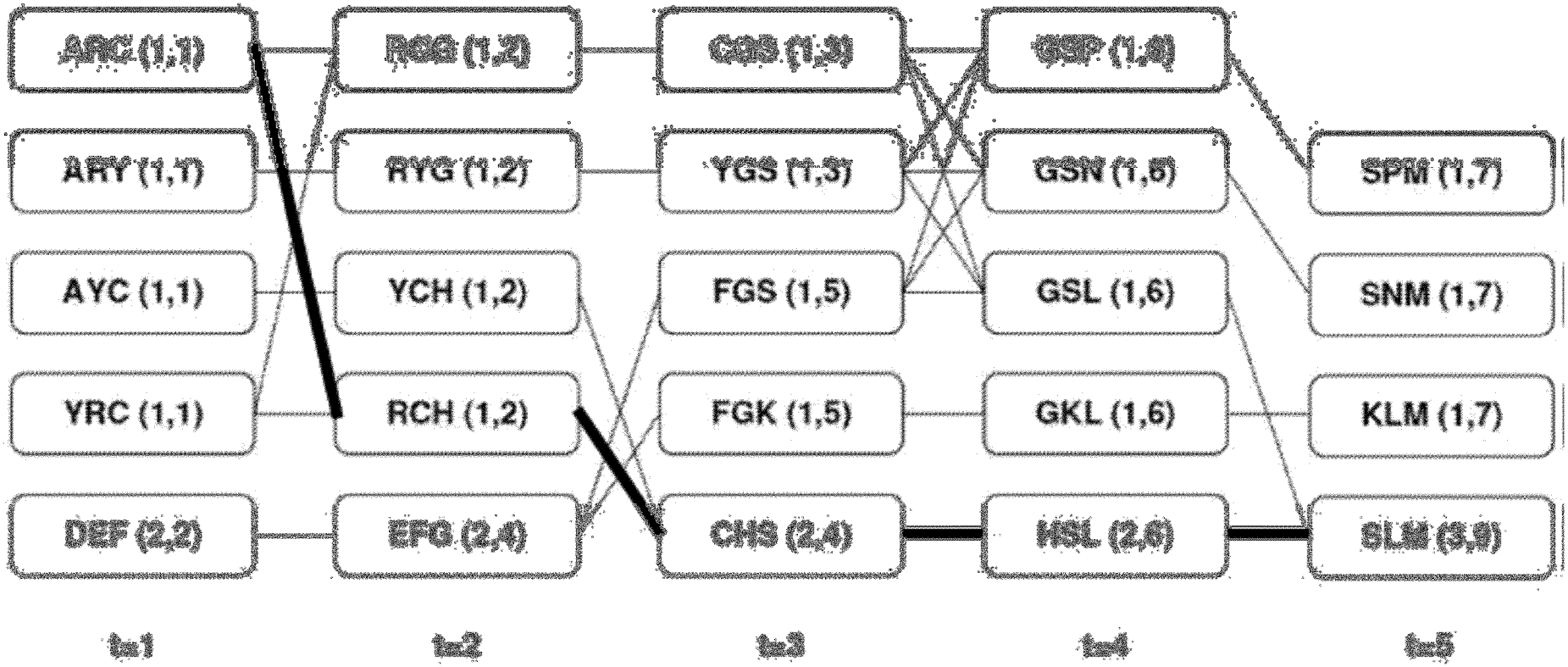
ФИГУРА 1А



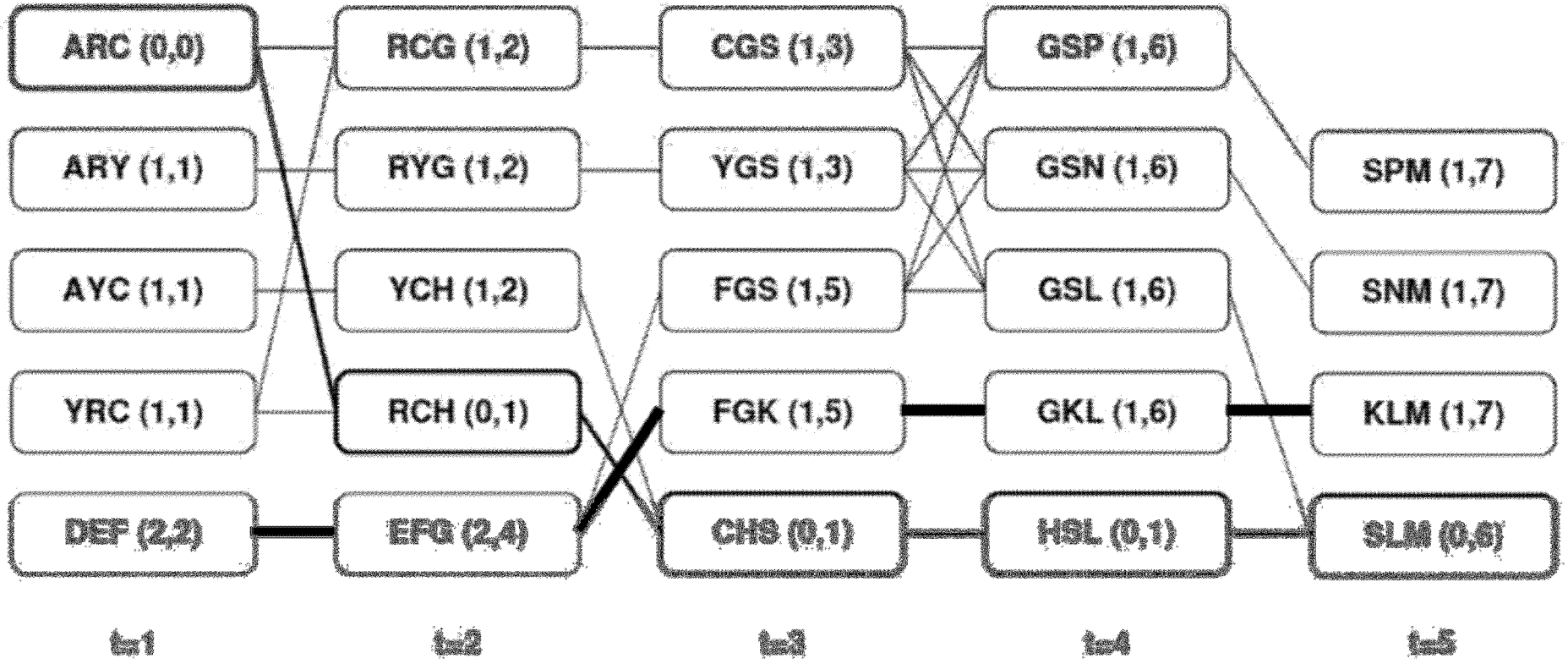
ФИГУРА 1B


Количество эпитопов
100
80
60
40
20
0
44
46
48
50
52
54
TSSNMNNAD
VTSSNMNNA
...VTSSNMNNAD...
e_b
e_a
SSNMNNADC
SNMNNADCV
NMNNADCVW
MNNADCVWL
NNADSVWLR
NADSVWLRA
ADSVWLRAQ
SVWLRAQEE
VWLRAQEEE
WLRAQEEEE
DSVWLRAQE
CVWLRAQEE
SSNMNNADS
SNMNNADSV
MNNADSVWL
NMNADCVWLR
NADCVWLRA
ADCVWLRAQ
DCVWLRAQE

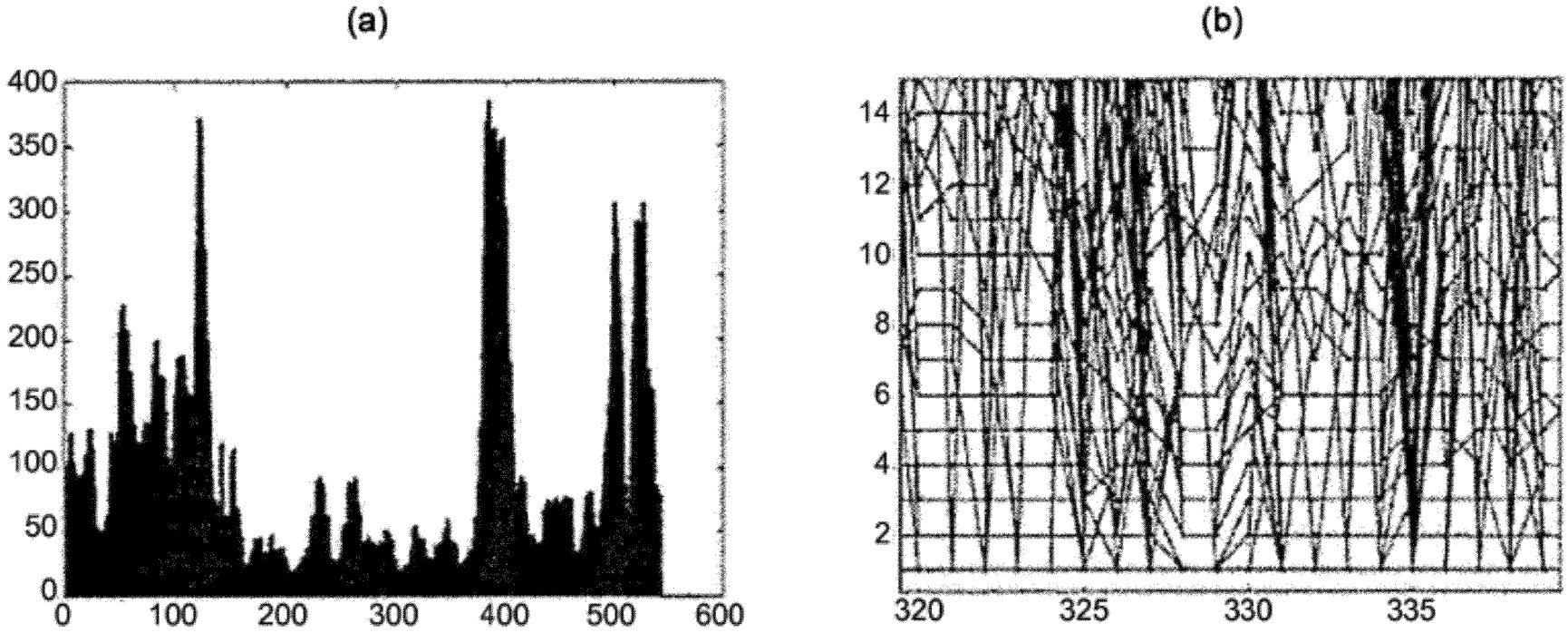
ФИГУРА 2


ARC (1,1)
RCG (1,2)
CGS (1,3)
GSP (1,4)
ARY (1,1)
RYG (1,2)
YGS (1,3)
GSN (1,5)
SPM (1,7)
AYC (1,1)
YCH (1,2)
FGS (1,5)
GSL (1,6)
SNM (1,7)
YRC (1,1)
RCH (1,2)
FGK (1,5)
GKL (1,6)
KLM (1,7)
DEF (2,2)
EFG (2,4)
CHS (2,4)
HSL (2,6)
SLM (3,9)
t=1
t=2
t=3
t=4
t=5

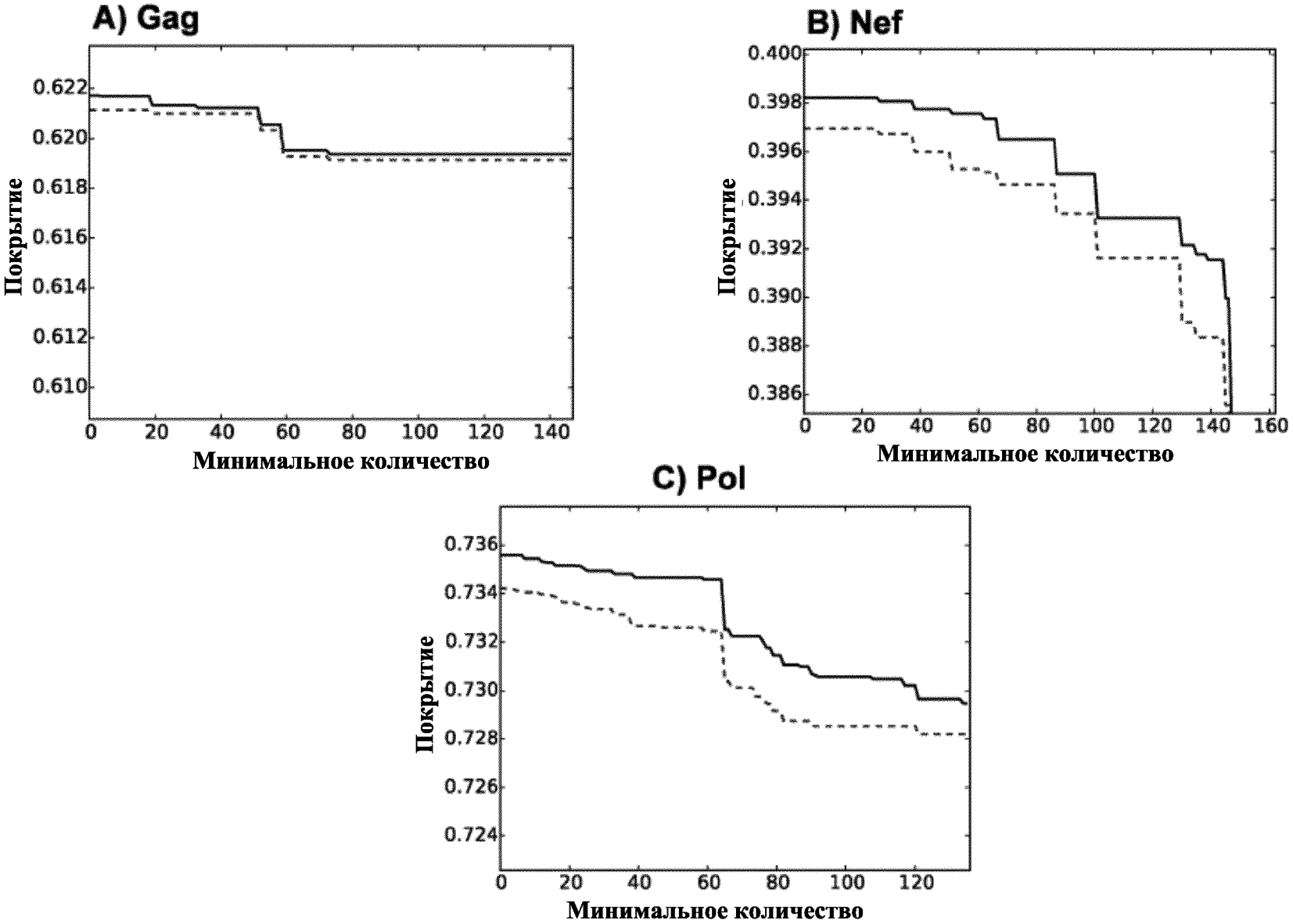
ФИГУРА 3


ARC (0,0)
ARY (1,1)
AYC (1,1)
YRC (1,1)
DEF (2,2)
RCG (1,2)
RYG (1,2)
YCH (1,2)
RCH (0,1)
EFG (2,4)
CGS (1,3)
YGS (1,3)
FGS (1,5)
FGK (1,5)
CHS (0,1)
GSP (1,6)
GSN (1,6)
GSL (1,6)
GKL (1,6)
HSL (0,1)
SPM (1,7)
SNM (1,7)
KLM (1,7)
SLM (0,6)
t=1
t=2
t=3
t=4
t=5

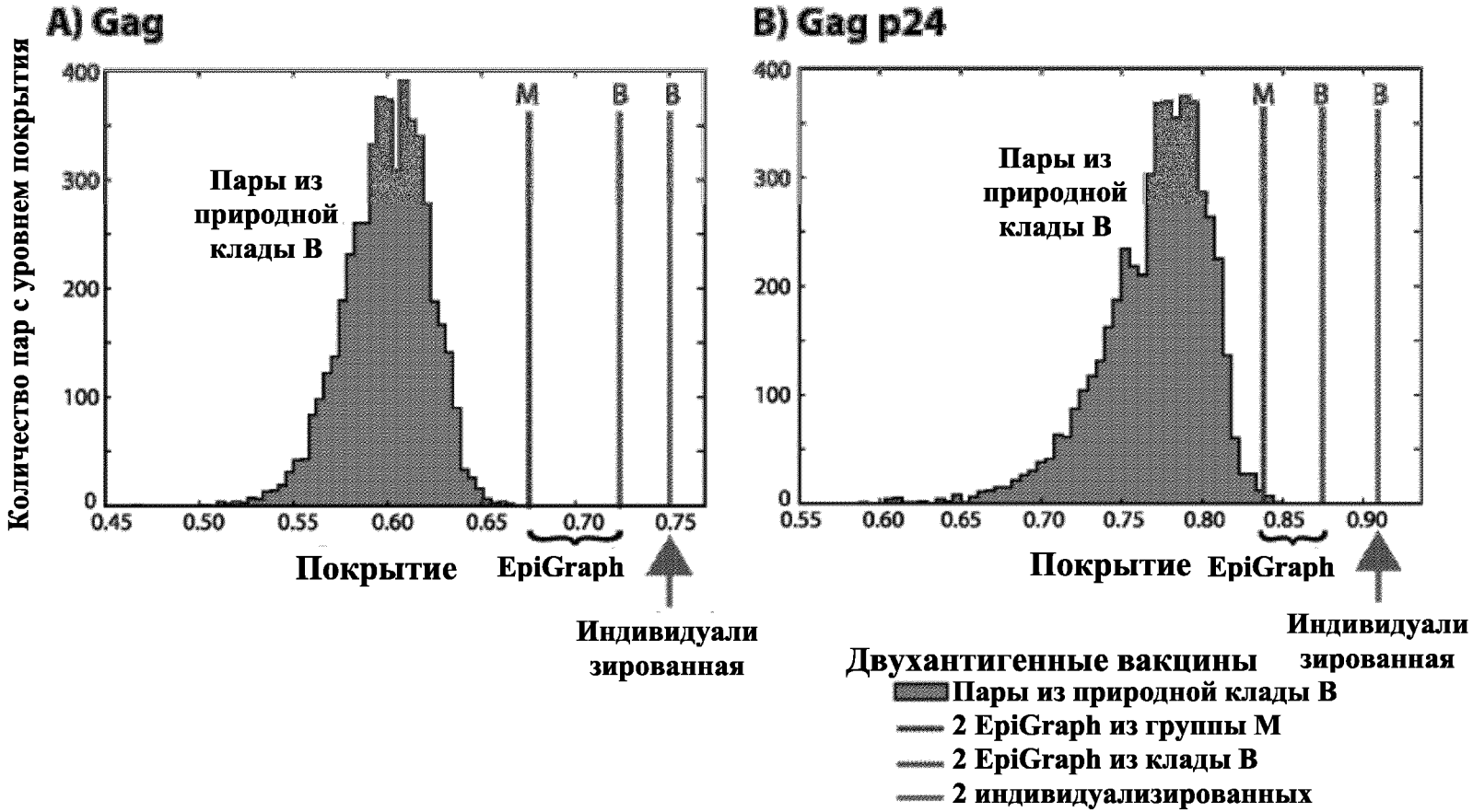
ФИГУРА 4 А – В


(a)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
100
200
300
400
500
600
(b)
14
12
10
8
6
4
2
320
325
330
335

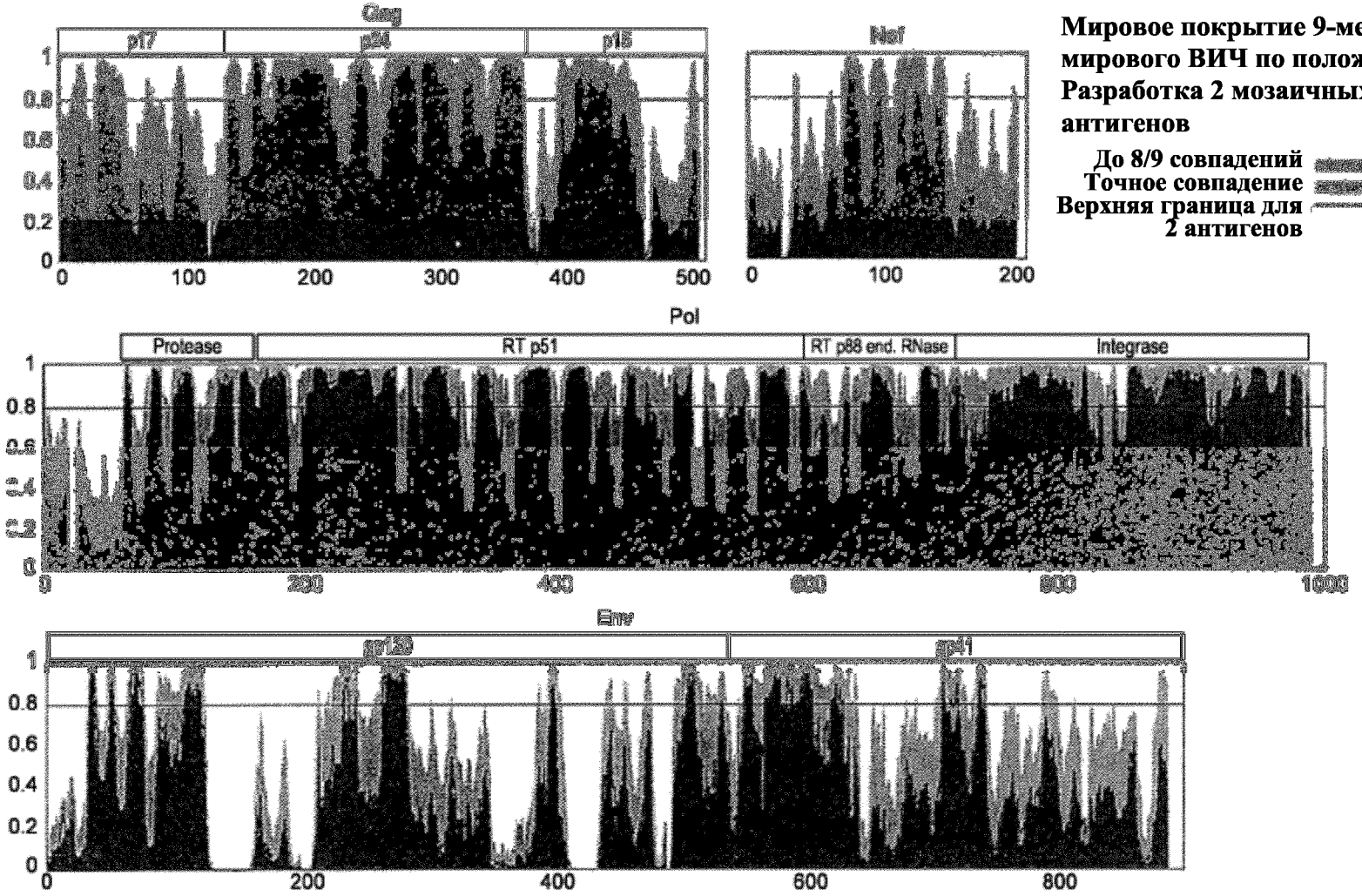
ФИГУРА 5 A - C


A) Gag
Покрытие
0.622
0.620
0.618
0.616
0.614
0.612
0.610
0
20
40
60
80
100
120
140
Минимальное количество
B) Nef
Покрытие
0.400
0.398
0.396
0.394
0.392
0.390
0.388
0.386
0
20
40
60
80
100
120
140
160
Минимальное количество
C) Pol
Покрытие
0.736
0.734
0.732
0.730
0.728
0.726
0.724
0
20
40
60
80
100
120
Минимальное количество

ФИГУРА 6


A) Gag
B) Gag p24
Количество пар с уровнем покрытия
Пары из природной клады B
M
B
B
Покрытие
EpiGraph
Индивидуализированная
Двухантигенные вакцины
Пары из природной клады B
2 EpiGraph из группы M
2 EpiGraph из клады B
2 индивидуализированных

ФИГУРА 7

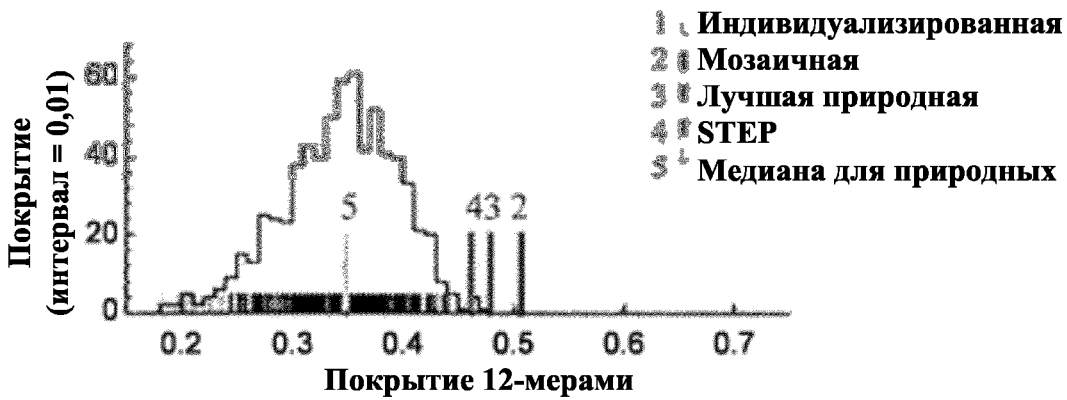


Мировое покрытие 9-меров мирового ВИЧ по положению Разработка 2 мозаичных антигенов

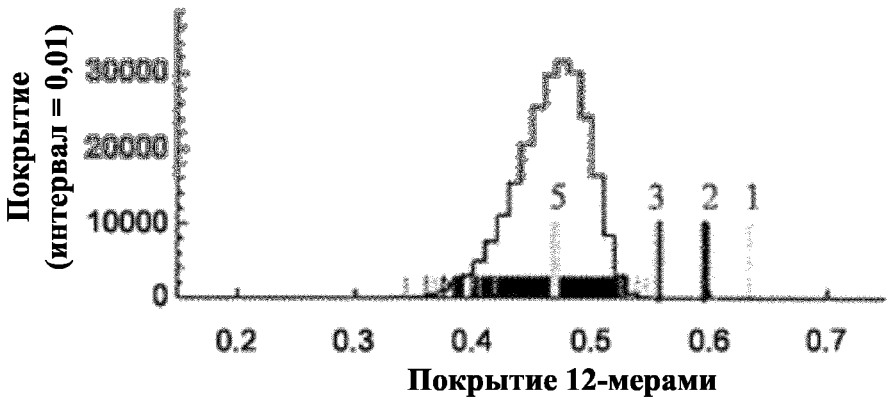
До 8/9 совпадений
Точное совпадение
Верхняя граница для 2 антигенов

ФИГУРА 8 A - B

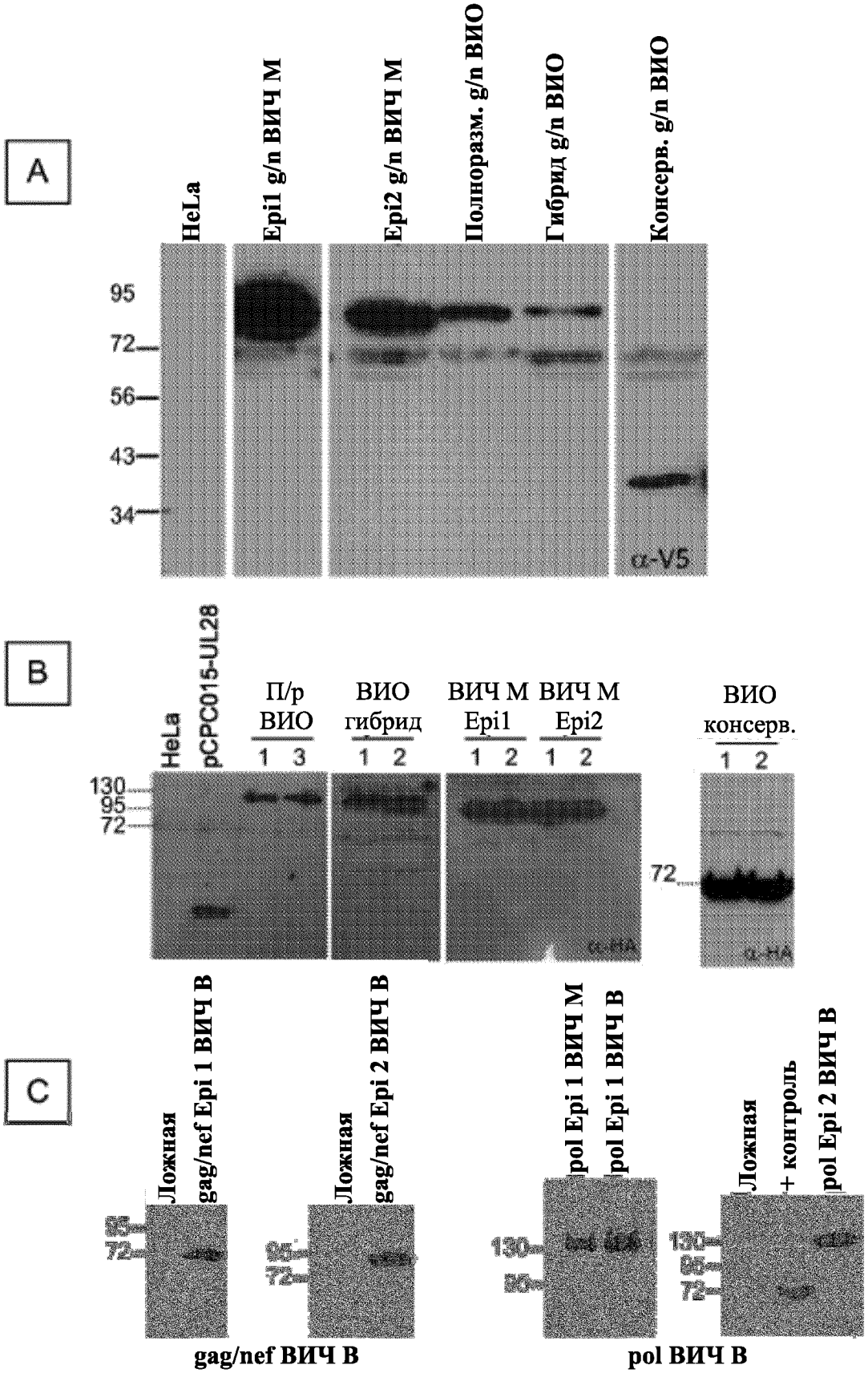
A) Среднее покрытие эпитопов Gag одиночными антигенами для вакцины



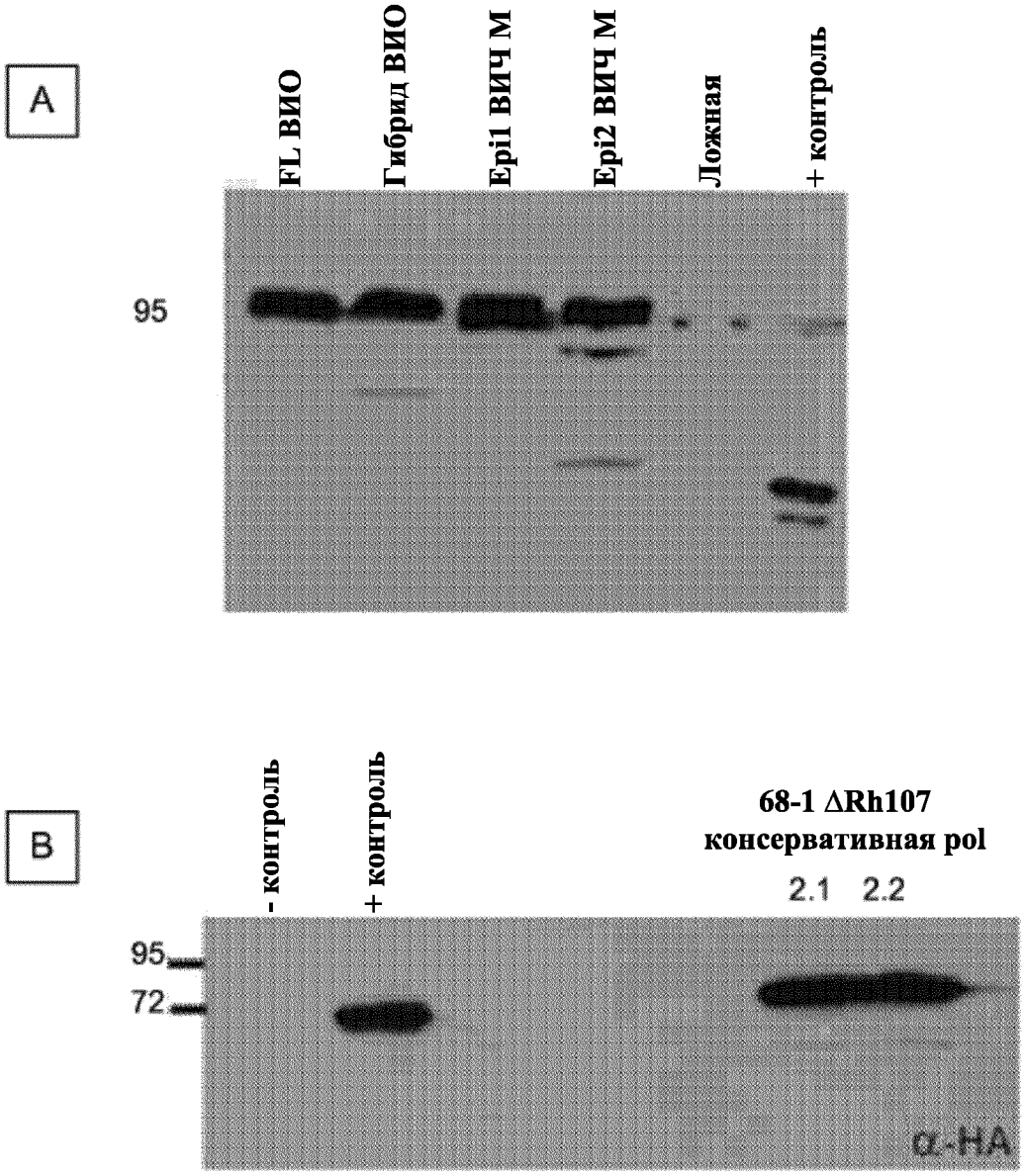
B) Среднее покрытие эпитопов Gag парами антигенов для вакцины



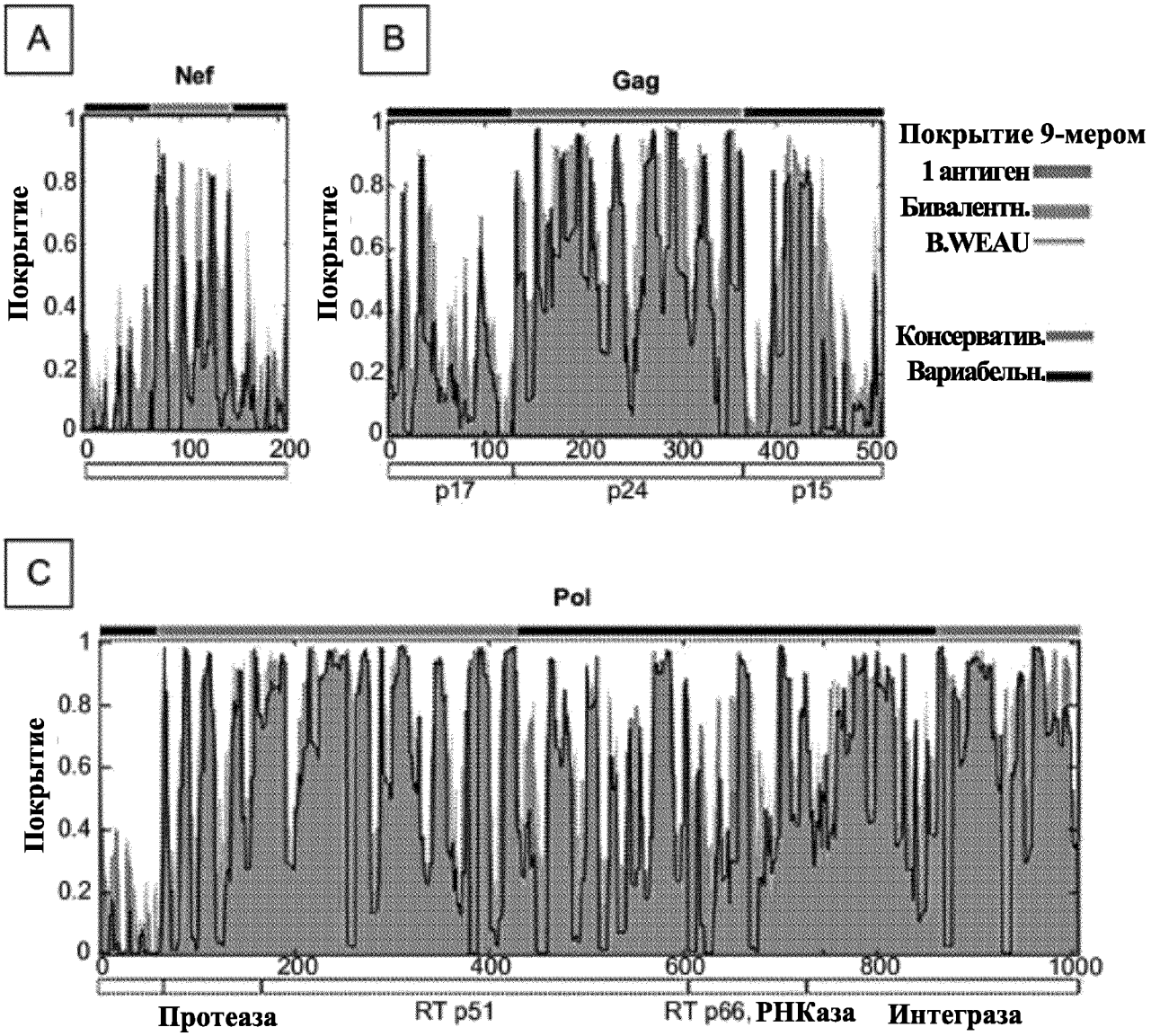
ФИГУРА 9 A – C


A
HeLa
Epi1 g/n ВИЧ M
Epi2 g/n ВИЧ M
Полноразм. g/n ВИО
Гибрид g/n ВИО
Консерв. g/n ВИО
95
72
56
43
34
α-V5
B
HeLa
pCPC015-UL28
П/р ВИО
1 3
ВИО гибрид
1 2
ВИЧ M Epi1
1 2
ВИЧ M Epi2
1 2
ВИО консерв.
1 2
130
95
72
72
α-HA
α-HA
C
Ложная
gag/nef Epi 1 ВИЧ B
Ложная
gag/nef Epi 2 ВИЧ B
pol Epi 1 ВИЧ M
pol Epi 1 ВИЧ B
Ложная
+ контроль
pol Epi 2 ВИЧ B
95
72
95
72
130
95
130
95
72
gag/nef ВИЧ B
pol ВИЧ B

ФИГУРА 10 А - В

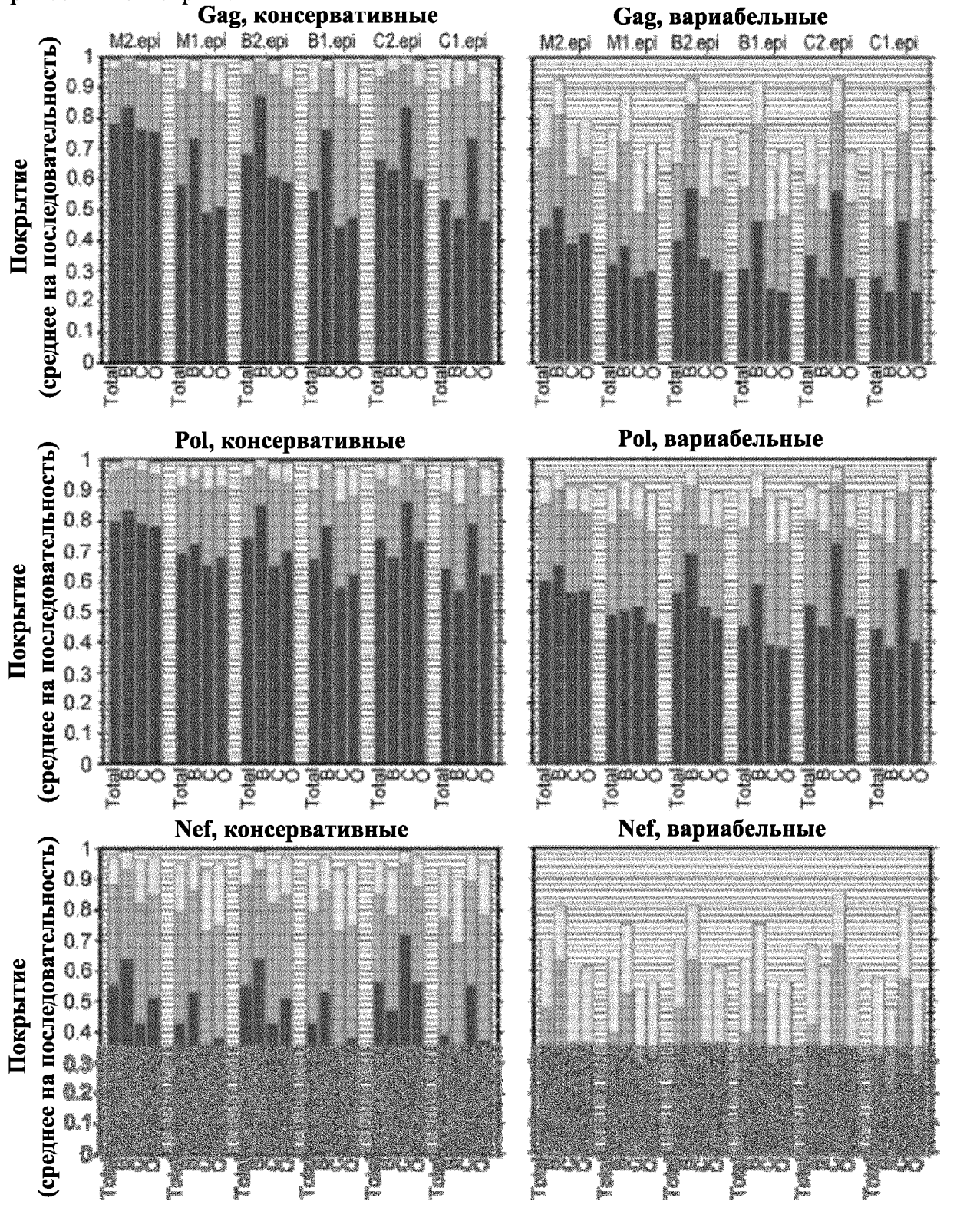

A
FL ВИО
Гибрид ВИО
Epi1 ВИЧ М
Epi2 ВИЧ М
Ложная
+ контроль
95
B
- контроль
+ контроль
68-1 ΔRh107
консервативная pol
2.1 2.2
95
72
α-HA

ФИГУРА 11


A
Nef
Покрытие
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
100
200
B
Gag
Покрытие
0
100
200
300
400
500
p17
p24
p15
Покрытие 9-мером
1 антиген
Бивалентн.
B.WEAU
Консерватив.
Вариабельн.
C
Pol
Покрытие
0
200
400
600
800
1000
Протеаза
RT p51
RT p66, РНКаза
Интеграза
Положения выравнивания

ФИГУРА 12

Потенциальный Т-клеточный эпитоп (9-мер)
Покрытие консервативных и вариабельных участков Gag, Pol и Nef:
M = группа M, мировая; B = клада B; C = клада C
M2.epi означает 2-валентное решение EpiGraph, консервативные части белков слева, вариабельные – справа.



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202290836

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 39/00, 39/12, 39/21, 35/00, 35/76, 48/00, A61P 31/00, 31/14, 31/18, C12N 15/00, 15/86

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2008/118497 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE et al.) 02.10.2008, реферат, страница 1, строка 30-страница 3, строка 23, страница 5, строки 8-21, страница 8, строки 12-24, таблица 1, формула	1-20
A	WO 2014138209 A1 (OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY) 12.09.2014, страница 2, строка 23-страница 3, строки 2, 8-страница 4, строка 9, страница 11, строка 23-страница 12, строка 6, страница 13, строка 3-10, страница 17, строка 22-страница 20, строка 2, примеры 5-7	1-20
A	US 7498314 B2 (FIT BIOTECH OYJ PLC) 03.03.2009, реферат, столбец 1, строки 10-29, формула	13-17
A	RU 2201421 C2 (КОННОТ ЛАБОРАТОРИЗ ЛИМИТЕД) 27.03.2003, реферат, формула	1-11
A	SCHIEF William R. et al. Challenges for structure-based HIV vaccine design. Current Opinion in HIV and AIDS, 2009, 4(5), 431–440 doi:10.1097/coh.0b013e32832e6184, реферат	1-20

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«A» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«T» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 31 октября 2022 (31.10.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

Документ подписан электронной подписью
Сертификат: 1653480328483
Владелец: CN=Аверкиев С.
Действителен: 25.05.2022-25.05.2023

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202290836

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/21 (2006.01)
A61K 35/76 (2015.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
C07K 14/16 (2006.01)