

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690031** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2016.07.29

(51) Int. Cl. *C07K 14/135* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.06.17

(54) **СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ РАСТВОРИМЫЕ F-ПОЛИПЕПТИДЫ RSV ПЕРЕД
СЛИЯНИЕМ**

(31) **13172256.3**

(32) **2013.06.17**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2014/062655**

(87) **WO 2014/202570 2014.12.24**

(71) Заявитель:
КРУСЕЛЛ ХОЛЛАНД Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
**Лангедейк Йоханнес Петрус Мария,
Краруп Андерс (NL)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к стабильным F-полипептидам респираторного синцитиального вируса (RSV) перед слиянием, иммуногенным композициям, содержащим указанные полипептиды, и их применениям для предупреждения и/или лечения инфекции, вызванной RSV.

A1

201690031

201690031

A1

СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ РАСТВОРИМЫЕ F-ПОЛИПЕПТИДЫ RSV ПЕРЕД СЛИЯНИЕМ

Настоящее изобретение относится к области медицины. Настоящее изобретение относится, в частности, к рекомбинантному F-полипептиду RSV перед слиянием и к его применениям, например, в иммуногенных композициях.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Респираторный синцитиальный вирус (RSV) представляет собой оболочечный вирус с несегментированной одноцепочечной РНК с негативной полярностью из семейства Paramyxoviridae, рода Pneumovirus. По оценкам, в мире ежегодно наблюдается 64 миллионов инфекций RSV, которые приводят к 160000 смертей (WHO Acute Respiratory Infections Update September 2009). Наиболее тяжело заболевание протекает, в частности, у недоношенных детей, пожилых индивидуумов и индивидуумов с ослабленным иммунитетом. У детей младше 2 лет RSV является наиболее распространенным возбудителем заболеваний дыхательного тракта, который является причиной примерно 50% госпитализаций вследствие респираторных инфекций, с пиком госпитализации, наблюдающимся в 2-4-месячном возрасте. Сообщалось, что практически все дети к двухлетнему возрасту были инфицированы RSV. Повторные инфекции в течение жизни связаны с малоэффективным врожденным иммунитетом. У пожилых людей уровень тяжести заболевания, вызванного RSV, смертность и заболеваемость занимают второе место, уступая лишь инфекциям, вызванным непандемическим гриппом А.

Для инфицирования клетки-хозяина RSV, подобно другим оболочечным вирусам, таким как вирус гриппа и HIV, требуют слияния вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина. Что касается RSV, консервативный белок слияния (F-белок RSV) подвергает слиянию вирусные мембраны и клеточные мембраны клетки-хозяина. В современных моделях на основе исследований парамиксовирусов F-белок RSV исходно уложен в конформацию "перед слиянием". Метастабильная структура была выяснена лишь недавно, в комплексе со стабилизирующим Fab-фрагментом нейтрализующего антитела (McLellan et al., Science 340(6136):1113-7, 2013). Во

время входа в клетку, конформация перед слиянием претерпевает рефолдинг и конформационные изменения к ее конформации "после слияния" (McLellan, J. *Virology* 85(15):7788-96, 2010; Swanson, *PNAS* 108(23):9619-24, 2011). Таким образом, F-белок RSV представляет собой метастабильный белок, который управляет слиянием мембран путем сочетания необратимого рефолдинга белка с соединением мембран в метастабильную форму при помощи исходного фолдинга (конформация перед слиянием), которая в дальнейшем подвергается дискретным/стадийным конформационным изменениям до более низкоэнергетической конформации (конформации после слияния).

Эти наблюдения указывают на то, что F-белок RSV перед слиянием и после слияния отличается в антигенном отношении (Calder, L. J. et al. *Virology* 271, 122-131 (2000)).

Вакцина против инфекции RSV в настоящее время не доступна, хотя и очень желательна. Вакцины-кандидаты на основе F-белка RSV оказались неэффективными вследствие проблем, связанных, например, со стабильностью, чистотой, воспроизводимостью и эффективностью. Как указывалось выше, кристаллические структуры обнаружили значительное конформационное изменение между состояниями перед слиянием и после слияния. Величина перестройки предполагала, что только часть антител, направленных на конформацию RSV-F после слияния, будет способна к перекрестной реакции с нативной конформацией шиповидного отростка перед слиянием на поверхности вируса. Соответственно, усилия для получения вакцины против RSV сосредотачивались на разработке вакцин, которые содержат формы F-белка RSV перед слиянием (см., например, WO2010/1149745, WO2010/1149743, WO2009/1079796, WO2012/158613). Однако, данные усилия не дали стабильных F-полипептидов RSV перед слиянием, которые можно было бы использовать в качестве кандидатов для испытания у людей.

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение представляет стабильные, рекомбинантные полипептиды слияния (F) респираторного синцитиального вируса (RSV) перед слиянием, т.е. F-полипептиды RSV, которые являются стабильными в конформации перед слиянием. F-полипептиды RSV по настоящему изобретению содержат по меньшей

мере один эпитоп, который является специфичным к конформации F-белка перед слиянием. В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием являются растворимыми. Настоящее изобретение также представляет молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие F-полипептиды RSV перед слиянием согласно настоящему изобретению и векторы, содержащие такие молекулы нуклеиновых кислот.

Настоящее изобретение относится также к композициям, предпочтительно иммуногенным композициям, содержащим F-полипептид RSV, молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, а также к их применению в индуцировании иммунного ответа против F-белка RSV, в частности, их применению в качестве вакцины. Настоящее изобретение относится также к способам индуцирования у субъекта иммунного ответа против респираторного синцитиального вируса (RSV), включающим введение субъекту эффективного количества F-полипептида RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей упомянутый F-полипептид RSV и/или вектор, содержащий молекулу упомянутой нуклеиновой кислоты. Предпочтительно, индуцированный иммунный ответ характеризуется выработкой нейтрализующих антител к RSV и/или защитным иммунитетом против RSV. В конкретных аспектах настоящее изобретение относится к способу индуцирования у субъекта выработки антител к F-белку респираторного синцитиального вируса (RSV), включающему введение субъекту эффективного количества иммуногенной композиции, содержащей F-полипептид RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей упомянутый F-полипептид RSV и/или вектор, содержащий молекулу упомянутой нуклеиновой кислоты.

Краткое описание фигур

ФИГ. 1: SDS-PAGE в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях с DM RSV перед слиянием, DM = двойной мутант (N67I+S215P = SEQ ID NO:21) и DM+CC = двойной мутант + DE486CC = SEQ ID NO:94).

ФИГ. 2: Анализ супернатанта посредством NativePAGE из Линии 2: DM = двойной мутант (N67I+S215P = SEQ ID NO 21) и Линия1: DM+CC = двойной мутант + DE486CC = SEQ ID NO: 94).

ФИГ. 3: А) Гельфилтрационная хроматограмма Superdex200 элюата PreF N67I E161P S215P, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 91) из ионообменной колонки. В) анализ SDS-PAGE F-белка перед слиянием, содержащего пик от хроматограммы SEC в восстанавливающих условиях. С) Анализ очищенного F-белка RSV в фазе перед слиянием посредством NativePAGE (SEQID NO: 91, Линия 2), по сравнению с очищенным двойным мутантом F RSV в фазе перед слиянием (SEQ ID NO: 21, Линия1).

ФИГ. 4: титры VNA у мышей на 6 неделе после прайм-буста на 0 и 4 неделе иммуногенами в дозах согласно таблице 14.

ФИГ. 5: титры VNA хлопковых крыс на 7 неделе после прайм-буста на 0 и 4 неделе иммуногенами и дозами согласно таблице 15.

ФИГ. 6: вирусная нагрузка в легких и носу на 5 день после i.n. контрольного заражения с использованием RSV.

Подробное описание настоящего изобретения

Белок слияния (F) респираторного синцитиального вируса (RSV) участвует в слиянии вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина, которое требуется для инфицирования. М-РНК белка F в RSV транслируется в белок-предшественник из 574 аминокислот, обозначенный F0, который содержит последовательность сигнального пептида на N-конце (например, аминокислотные остатки 1-26 с SEQ ID NO): 1), которая удаляется сигнальной пептидазой в эндоплазматическом ретикулуме. F0 расщепляется на два сайта (между аминокислотными остатками 109/110 и 136/137) клеточной протеазой (в особенности, фурином или фуриноподобным), удаляющей короткую гликозилированную вставочную последовательность (также относящуюся к области р27, содержащей аминокислотные остатки 110-136, и образующей два домена или субъединицы, обозначенные F1 и F2). Домен F1 (аминокислотные остатки 137-574) содержит гидрофобный пептид слияния на своем N-конце, а C-конец содержит трансмембранный (TM) (аминокислотные остатки 530-550) и цитоплазматический участок (аминокислотные остатки 551-574). Домен F2 (аминокислотные остатки 27-109) ковалентно связан с F1 двумя дисульфидными мостиками. Гетеродимеры F1-F2 подвергаются сборке в вирионе в виде гомотримеров.

Вакцины против инфекции RSV в настоящее время не

существует, хотя она и очень желательна. Одним потенциальным подходом к получению вакцины является субъединичная вакцина на основе очищенного F-белка RSV. Однако, для этого подхода желательно, чтобы очищенный F-белок RSV находился в конформации, подобной конформации F-белка RSV в состоянии перед слиянием, который стабилен в течение продолжительного периода и может быть получен в достаточных количествах. Кроме того, для вакцины на основе субъединицы необходимо осуществить усечение F-белка RSV путем делеции трансмембранного (TM) и цитоплазматического участка с получением растворимого секретируемого F-белка (sF). Поскольку участок TM отвечает за прикрепление к мембране и тримеризацию, дрейфующий растворимый F-белок является гораздо более лабильным, чем первичный продукт трансляции, и будет с легкостью подвергаться рефолдингу в конечное состояние после слияния. Для получения растворимого F-белка в стабильной конформации перед слиянием, который демонстрирует высокие уровни экспрессии и высокую стабильность, необходимо, таким образом, стабилизировать конформацию перед слиянием.

Стабилизация F-белка другого парамиксовируса в конформации перед слиянием была успешно выполнена для вируса парагриппа типа 5 (PIV5). Yin et al. (Nature 439: 38-44 (2006)), таким образом, стабилизировали структуру перед слиянием F-белка PIV-5 с помощью мутации сайта расщепления фурином в F₀, что блокировало процессинг в F₁ и F₂. Кроме того, трансмембранный (TM) и цитоплазматический домен были замещены широко известным спиральным доменом тримеризации: GCN4pII. Этот домен образует тримерную геликоидальную суперспиральную структуру и является модификацией встречающегося в природе димерного спирального суперспирального пептида GCN4 (O'Shea et al., Science 243: 538-542 (1989)). Пептид GCN4-pII, в котором аминокислотная последовательность лейциновой застёжки GCN4 была замещена изолейциновыми остатками в каждом положении a и d гептада, как показано, образует трехцепочечную параллельную альфа-петлевую суперспираль (Harbury et al., Science 262: 1401-1407 (1993)).

Для стабилизации F RSV в конформации перед слиянием была опробована такая же стратегия, т.е. мутация сайта расщепления

фурина и слияние эктодомена RSV-F с доменом тримеризации GCN4pII (как раскрыто, например, в WO2010/149743, WO2010/149745, WO2009/079796, WO2012/158613) или доменом тримеризации фибритина (McLellan et al., Nature Struct. Biol.17: 2-248-250 (2010); McLellan et al., Science 340(6136):1113-7 (2013)). Этот домен фибритина или 'Foldon' получен из фибритина T4 и описан ранее в качестве искусственного природного домена тримеризации (Letarov et al., Biochemistry Moscow 64: 817-823 (1993); S-Guthe et al., J. Mol. Biol. 337: 905-915. (2004)). Однако, эти усилия не привели к получению стабильного белка RSV-F перед слиянием. Более того, эти усилия даже не привели к получению кандидатов, пригодных для испытания у людей.

Настоящее изобретение далее представляет стабильные рекомбинантные F-полипептиды RSV перед слиянием, т.е. F-полипептиды RSV, которые являются стабилизированными в конформации перед слиянием. В исследовании, которое привело к настоящему изобретению, были введены и/или объединены несколько стадий модификации для получения упомянутых стабильных растворимых F-полипептидов RSV перед слиянием. Стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием по настоящему изобретению находятся в конформации перед слиянием, т.е. они содержат (демонстрируют) по меньшей мере один эпитоп, который является специфичным к конформации F-белка перед слиянием. Эпитоп, который является специфичным к конформации F-белка перед слиянием, представляет собой эпитоп, который не представлен в конформации после слияния. Не ограничиваясь конкретной теорией, полагают, что конформация F-белка RSV перед слиянием может содержать эпитопы, которые являются такими же, как эпитопы на F-белке RSV, экспрессируемые на встречающихся в природе вирионах RSV и, таким образом, может предоставлять преимущества для активизации защитных нейтрализующих антител.

Полипептиды по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один эпитоп, который распознается специфическим моноклональным антителом перед слиянием, содержащим CDR1-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 54, CDR2-участок тяжелой цепи с SEQ ID NO: 55, CDR3-участок тяжелой цепи с SEQ ID NO: 56 и CDR1-участок

легкой цепи с SEQ ID NO: 62, CDR2-участок легкой цепи с SEQ ID NO: 63 и CDR3-участок легкой цепи с SEQ ID NO: 64 (далее в этом документе упоминаемый как CR9501), и/или специфическим моноклональным антителом перед слиянием, содержащим CDR1-участок тяжелой цепи с SEQ ID NO: 58, CDR2-участок тяжелой цепи с SEQ ID NO: 59, CDR3-участок тяжелой цепи с SEQ ID NO: 60 и CDR1-участок легкой цепи с SEQ ID NO: 66, CDR2-участок легкой цепи с SEQ ID NO: 67 и CDR3-участок легкой цепи с SEQ ID NO: 68 (упоминаемый как CR9502). CR9501 и CR9502 содержат переменные участки тяжелой и легкой цепи и, таким образом, связывающие специфичности антител 58C5 и 30D8, соответственно, как было показано ранее, специфично связывающиеся с F-белком RSV в его конформации перед слиянием, но не в конформации после слияния (см. WO2012/006596).

В определенных вариантах осуществления рекомбинантные F-полипептиды RSV перед слиянием содержат по меньшей мере один эпитоп, который распознается по меньшей мере одним специфичным моноклональным антителом перед слиянием, как описано выше, и полипептиды являются тримерными.

Стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием по настоящему изобретению содержат домен F1 и домен F2, где полипептиды содержат по меньшей мере одну мутацию, по сравнению с доменами F1 и F2 дикого типа, выбранную из группы, состоящей из:

- (a) мутации аминокислотного остатка в положении 161;
- (b) мутации аминокислотного остатка в положении 182;
- (c) мутации аминокислотного остатка в положении 173; и
- (d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в C (D486C), в комбинации с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в C (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в C (E487C).

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием содержат домен F1 и домен F2, где полипептиды содержат по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из:

- (a) мутации аминокислотного остатка в положении E 161 в P, Q или G (E161P, E161Q) или E161G);

(b) мутации аминокислотного остатка S в положении 182 в Р (S182P);

(c) мутации аминокислотного остатка S, T или N в положении 173 в Р (S173P) и

(d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в С (D486C), в комбинации с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в С (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в С (E487C).

В определенных вариантах осуществления F-полипептиды RSV содержат мутацию аминокислотного остатка в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка в положении 215.

В определенных вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием, таким образом, содержат домен F1 и домен F2, где полипептиды содержат мутацию аминокислотного остатка в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка в положении 215, а также по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из:

(a) мутации аминокислотного остатка в положении 161;

(b) мутации аминокислотного остатка в положении 182;

(c) мутации аминокислотного остатка в положении 173 и

(d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в С (D486C), в комбинации с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в С (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в С (E487C).

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием содержат домен F1 и домен F2, где полипептиды содержат мутацию аминокислотного остатка N или T в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка S в положении 215, и в которых полипептиды дополнительно содержат по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из:

(a) мутации аминокислотного остатка в положении E 161 в Р, Q или G (E161P, E161Q) или E161G);

(b) мутации аминокислотного остатка S в положении 182 в Р (S182P);

(c) мутации аминокислотного остатка S, T или N в положении 173 в Р (S173P) и

(d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в С (D486C), в комбинации с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в С (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в С (E487C).

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием содержат связывающую последовательность, содержащую от 1 до 10 аминокислот, связывающую домен F1 и домен F2.

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением содержат, таким образом, домен F1 и домен F2, а также связывающую последовательность, содержащую от 1 до 10 аминокислотных остатков, связывающую упомянутый домен F1 и упомянутый домен F2, где полипептиды содержат по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из:

(a) мутации аминокислотного остатка в положении E 161 в P, Q или G (E161P, E161Q) или E161G);

(b) мутации аминокислотного остатка S в положении 182 в P (S182P);

(c) мутации аминокислотного остатка S, T или N в положении 173 в P (S173P), а также

(d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в С (D486C), в сочетании с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в С (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в С (E487C).

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием дополнительно содержат мутацию аминокислотного остатка N или T в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка S в положении 215. В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием дополнительно содержат мутацию аминокислотного остатка N или T в положении 67 (N/T67I) в I и/или мутацию аминокислотного остатка S в положении 215 в P (S215P).

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением содержат укороченный домен F1.

В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, содержат укороченный домен F1 и домен F2, а также необязательную связывающую последовательность, содержащую от 1 до 10 аминокислотных остатков, связывающую упомянутый укороченный домен F1 с доменом F2, где полипептиды содержат по меньшей мере одну дополнительную мутацию, выбранную из группы, состоящей из:

(a) мутации аминокислотного остатка в положении E 161 в P, Q или G (E161P, E161Q) или E161G);

(b) мутации аминокислотного остатка S в положении 182 в P (S182P);

(c) мутации аминокислотного остатка S, T или N в положении 173 в P (S173P) и

(d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в C (D486C), в сочетании с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в C (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в C (E487C).

В некоторых вариантах осуществления полипептиды дополнительно содержат мутацию аминокислотного остатка N или T в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка S в положении 215. В некоторых вариантах осуществления стабильные F-полипептиды RSV перед слиянием дополнительно содержат мутацию аминокислотного остатка N или T в положении 67 (N/T67I) в I и/или мутацию аминокислотного остатка S в положении 215 в P (S215P).

В соответствии с настоящим изобретением, полипептиды по данному изобретению, таким образом, содержат по меньшей мере одну стабилизирующую мутацию в области F1 и/или F2, по сравнению с доменом F1 RSV и/или доменом F2 в F-белке RSV дикого типа. Известно, что RSV существуют в виде одного серотипа, имеющего две антигенные подгруппы: А и В. Аминокислотные последовательности зрелых процессированных F-белков двух групп являются идентичными приблизительно на 93%. Как используется во всей настоящей заявке, положения аминокислот приведены в отношении к последовательности F-белка RSV из штамма A2 (SEQ ID

NO: 1). Как используется в настоящем изобретении, выражение "аминокислота в положении "x" F-белка RSV, таким образом, означает аминокислоту, соответствующую аминокислоте в положении "x" в F-белке RSV штамма A2 RSV с SEQ ID NO: 1. Необходимо отметить, что в системе нумерации, используемой в настоящей заявке, 1 относится к N-концевой аминокислоте незрелого F0-белка (SEQ ID NO: 1). Если штамм RSV отличается от используемого штамма A2, аминокислотные положения F-белка должны быть пронумерованы со ссылкой на нумерацию F-белка штамма A2 SEQ ID NO: 1 с помощью выравнивания последовательностей другого штамма RSV с F-белком с SEQ ID NO: 1 со вставкой гэпов, при необходимости. Выравнивание последовательностей можно выполнять с помощью способов, хорошо известных из уровня техники, например, с помощью CLUSTALW, Bioedit или CLC Workbench.

Аминокислота в соответствии с настоящим изобретением может быть любой из двадцати природных (или 'стандартных' аминокислот) или их вариантов, таких как, например, D-аминокислоты (D-энантиомеры аминокислот с хиральным центром), или любыми вариантами, которые не встречаются в природе в белках, такими как, например, норлейцин. Стандартные аминокислоты можно разделить на несколько групп, исходя из их свойств. Важными факторами являются заряд, гидрофильность или гидрофобность, размер и функциональные группы. Эти свойства являются важными для структуры белков и белок-белковых взаимодействий. Некоторые аминокислоты обладают специфическими свойствами, такие как цистеин, который может образовывать ковалентные дисульфидные связи (или дисульфидные мостики) с другими цистеиновыми остатками, пролин, который индуцирует повороты полипептидного остова, и глицин, который более гибкий, чем другие аминокислоты. В Таблице 17 представлены аббревиатуры и свойства стандартных аминокислот.

Опытному специалисту следует принять во внимание, что мутации можно осуществлять с белком при помощи стандартных методик молекулярной биологии. Результатом мутаций в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно являются повышенные уровни экспрессии и/или повышенные уровни

стабилизации F-полипептидов RSV перед слиянием по сравнению с F-полипептидами RSV, которые не содержат данную (данную) мутацию (мутации).

В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием являются полноразмерными.

В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием являются растворимыми.

В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием дополнительно содержат гетерологичный домен тримеризации, связанный с упомянутым усеченным доменом F1. В соответствии с настоящим изобретением было показано, что путем связывания гетерологичного тримеризационного домена с C-концевым аминокислотным остатком укороченной области F1, необязательно соединенной со связывающей последовательностью, которая связывает домены F1 и F2 и стабилизирующую мутацию (и), F-полипептиды RSV, при условии, что они проявили высокий уровень экспрессии и связаны со специфическими антителами перед слиянием, указывая, что полипептиды находятся в конформации перед слиянием. Кроме того, F-полипептиды RSV стабилизированы в конформации перед слиянием, т.е. даже после процессинга полипептидов они по-прежнему связаны со специфическими антителами CR9501 и/или CR9502 перед слиянием, указывая, что специфический эпитоп перед слиянием сохраняется.

В дополнительных вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием содержат одну или несколько дополнительных мутаций (по сравнению с F-белком RSV дикого типа), выбранных из группы, состоящей из:

- (a) мутации аминокислотного остатка в положении 46;
- (b) мутации аминокислотного остатка в положении 77;
- (c) мутации аминокислотного остатка в положении 80;
- (d) мутации аминокислотного остатка в положении 92;
- (e) мутации аминокислотного остатка в положении 184;
- (f) мутации аминокислотного остатка в положении 185;
- (g) мутации аминокислотного остатка в положении 201;
- (h) мутации аминокислотного остатка в положении 209;
- (i) мутации аминокислотного остатка в положении 421;

- (j) мутации аминокислотного остатка в положении 426;
- (k) мутации аминокислотного остатка в положении 465;
- (l) мутации аминокислотного остатка в положении 486;
- (m) мутации аминокислотного остатка в положении 487 и
- (n) мутации аминокислотного остатка в положении 508.

В предпочтительных вариантах осуществления одна или несколько дополнительных мутаций выбраны из группы, состоящей из:

- (a) мутации аминокислотного остатка S в положении 46 в G (S46G);
- (b) мутации аминокислотного остатка K в положении 77 в E (K77E);
- (c) мутации аминокислотного остатка K в положении 80 в E (K80E);
- (d) мутации аминокислотного остатка E в положении 92 в D (E92D);
- (e) мутации аминокислотного остатка G в положении 184 в N (G184N);
- (f) мутации аминокислотного остатка V в положении 185 в N (V185N);
- (g) мутации аминокислотного остатка K в положении 201 в Q (K201Q);
- (h) мутации аминокислотного остатка K в положении 209 в Q (K209Q);
- (i) мутации аминокислотного остатка K в положении 421 в N (K421N);
- (j) мутации аминокислотного остатка N в положении 426 в S (N426S);
- (k) мутации аминокислотного остатка K в положении 465 в E или Q (K465Q);
- (l) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в N (D486N);
- (m) мутации аминокислотного остатка E в положении 487 в Q, N или I (E487Q/N/I) и
- (n) мутации аминокислотного остатка K в положении 508 в E (K508E).

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием содержат мутацию в остатке D аминокислоты в положении 486 в С (D486C) в комбинации с D489C или E487C. Эти двойные мутации в двух дополнительных цистеиновых остатках приводят к дисульфидному мостику между субъединицами белков F1 с установлением ковалентной связи между протомерами и стабилизированием F-структуры RSV перед слиянием.

Снова необходимо отметить, что для положений аминокислотных остатков отсчет выполняется по отношению к SEQ ID NO: 1. Специалист сможет определить соответствующие аминокислотные остатки в F-белках других штаммов RSV.

В определенных вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием содержат по меньшей мере две мутации (по сравнению с F-белком RSV дикого типа).

В определенных вариантах осуществления полипептиды содержат по меньшей мере три мутации.

В определенных вариантах осуществления полипептиды содержат по меньшей мере четыре, пять или шесть мутаций.

В определенных вариантах осуществления гетерологичный домен тримеризации содержит аминокислотную последовательность EKKIEAIEKKIEAIEKKIEA (SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления гетерологичный домен тримеризации содержит аминокислотную последовательность GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 4).

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления полипептиды по настоящему изобретению содержат усеченный домен F1. Как используется в данном документе, "усеченный" домен F1 относится к домену F1, который не является доменом F1 полной длины, т.е. где на N-конце или C-конце один или несколько аминокислотных остатков были удалены. В соответствии с настоящим изобретением по меньшей мере трансмембранный домен и цитоплазматический хвост были удалены для обеспечения экспрессии продукта в виде растворимого эктодомена.

В некоторых вариантах осуществления домен F1 усекают после аминокислотного остатка 495 в F-белке RSV (обозначенного SEQ ID NO: 1), т.е. C-концевая часть домена F1, начиная с

аминокислотного остатка 496 (обозначенного SEQ ID NO: 1) была удалена. В некоторых вариантах осуществления домен F1 усекают после аминокислотного остатка 513 в F-белке RSV. В некоторых вариантах осуществления домен F1 усекается после аминокислотного остатка 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524 или 525.

В некоторых вариантах осуществления домен тримеризации соединен с аминокислотным остатком 495 в F1-области RSV. В некоторых вариантах осуществления домен тримеризации содержит SEQ ID NO: 4 и связан с аминокислотным остатком 495 домена F1 RSV.

В некоторых других вариантах осуществления домен тримеризации связан с аминокислотным остатком 513 домена F1 RSV. В некоторых вариантах осуществления домен тримеризации содержит SEQ ID NO: 3 и связан с аминокислотным остатком 513 домена F1 RSV.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления домен F1, который является необязательно усеченным, а также домен F2 связаны связывающей последовательностью, которая связывает C-концевую аминокислоту домена F2 с N-концевой аминокислотой (необязательно усеченной) домена F2. В некоторых вариантах осуществления связывающая последовательность (или линкер) содержит от 1 до 10 аминокислотных остатков, предпочтительно от 2 до 9 аминокислотных остатков, предпочтительно от 3 до 8 аминокислотных остатков, предпочтительно от 4 до 7 аминокислотных остатков, более предпочтительно линкер содержит 5 или 6 аминокислотных остатков. Из уровня техники известны несколько конформационно нейтральных линкеров, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением без нарушения конформации F-полипептидов RVS перед слиянием. В предпочтительных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GSGSG (SEQ ID NO: 5).

В некоторых вариантах осуществления домен F1 и/или домен F происходят из штамма A RSV. В некоторых вариантах осуществления

домен F1 и/или F2 происходят из штамма A2 RSV в SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления домен F1 и/или домен F2 происходят из штамма A2 RSV в SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления домен F1 и/или домен F2 происходят из штамма B RSV. В некоторых вариантах осуществления домен F1 и/или F2 происходят из штамма B RSV в SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления домен F1 и/или F2 происходят из одного штамма RSV. В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием являются химерными полипептидами, т.е. содержат домены F1 и F2, которые происходят из разных штаммов RSV.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии F-полипептидов RSV перед слиянием настоящего изобретения повышен, по сравнению с эктодоменом F-полипептида RSV дикого типа (т.е. без трансмембранного или цитоплазматического участка) без мутации (мутаций). В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии повышен по меньшей мере в 5 раз, предпочтительно до 10 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии повышен более чем в 10 раз.

F-полипептиды RSV перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением являются стабильными, т.е. не изменяются с легкостью в конформацию после слияния при процессинге полипептидов, таком как, например, очистка, циклы замораживания-оттаивания и/или хранение и т.д.

В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением имеют повышенную стабильность при хранении при 4°C, по сравнению с F-полипептидом RSV без мутации (мутаций). В некоторых вариантах осуществления полипептиды являются стабильными при хранении при 4°C в течение по меньшей мере 30 дней, предпочтительно по меньшей мере 60 дней, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, даже более предпочтительно по меньшей мере 1 года. "Стабильный при хранении" означает, что полипептиды по-прежнему демонстрируют по меньшей мере один эпитоп, специфический для конкретных антител перед слиянием (например CR9501) при хранении полипептида в

растворе (например, культуральной среде) при 4°C в течение, по меньшей мере 30 дней, например, как определено с использованием способа, описанного в примере 8 или 10. В некоторых вариантах осуществления полипептиды демонстрируют по меньшей мере один специфичный эпитоп до слияния в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 1 года при хранении F-полипептидов RSV до слияния при 4°C.

В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды RSV в соответствии с настоящим изобретением обладают повышенной стабильностью при воздействии теплом, по сравнению с F-полипептидами RSV без указанной (указанных) мутации (мутаций). В некоторых вариантах осуществления F-полипептиды REV перед слиянием термостабильны по меньшей мере 30 минут при температуре 55°C, предпочтительно при 58°C, более предпочтительно при 60°C. "Термостабильный" означает, что полипептиды по-прежнему демонстрируют по меньшей мере один специфический эпитоп перед слиянием после того, как их подвергали действию повышенной температуры по меньшей мере 30 минут (например, температуры 55°C или выше), например, как определено с использованием способа, описанного в примере 9.

В определенных вариантах осуществления полипептиды демонстрируют по меньшей мере один специфичный эпитоп перед слиянием после воздействия от 1 до 6 циклов замораживания-размораживания в приемлемом буферном составе.

В некоторых вариантах осуществления F-полипептид RSV перед слиянием по настоящему изобретению содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 90-94. В определенных вариантах осуществления F-полипептид RSV перед слиянием по настоящему изобретению состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 90-94.

Как используется во всей настоящей заявке, нуклеотидные последовательности представлены в направлении от 5' до 3', и аминокислотные последовательности от N-конца к C-концу, как принято в уровне техники.

В некоторых вариантах осуществления кодируемые полипептиды в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат лидерную последовательность, также называемую как сигнальная последовательность или сигнальный пептид, соответствующую аминокислотам 1-26 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 69. Она представляет собой короткий (длиной, как правило, 5-30 аминокислот) пептид, присутствующий на N-конце большинства вновь синтезируемых белков, которые предназначены для поступления в секреторный путь. В некоторых вариантах осуществления полипептиды в соответствии с настоящим изобретением не содержат лидерную последовательность.

В определенных вариантах осуществления полипептиды содержат HIS-метку. His-метка или полигистидиновая метка представляет собой аминокислотный мотив в белках, который состоит по меньшей мере из пяти остатков (H) гистидина, часто на N- или C-конце белка, который обычно используют для целей очистки.

В определенных вариантах осуществления полипептиды не содержат HIS-метку. В соответствии с настоящим изобретением неожиданно было показано, что при удалении HIS-метки уровень экспрессии и стабильность повышаются по сравнению с полипептидами с HIS-меткой.

Настоящее изобретение дополнительно представляет молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей F-полипептиды RSV в соответствии с настоящим изобретением.

В предпочтительных вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептиды в соответствии с настоящим изобретением, являются оптимизированными по кодомам для экспрессии в клетках млекопитающих, предпочтительно клетках человека. Способы оптимизации по кодомам известны или были описаны ранее (например, WO 96/09378). Последовательность считается оптимизированной по кодомам, если по меньшей мере один кодон, не являющийся предпочтительным, по сравнению с последовательностью дикого типа замещен кодоном, который является более предпочтительным. В данном документе кодон, не являющийся предпочтительным, представляет собой кодон, который используется менее часто в организме, чем другой кодон,

кодирующий такую же аминокислоту, и кодон, являющийся более предпочтительным, представляет собой кодон, который используется более часто в организме, чем кодон, не являющийся предпочтительным. Частоту использования кодонов для конкретного организма можно найти в таблицах частоты использования кодонов, таких как в <http://www.kazusa.or.jp/codon>. Предпочтительно более одного кодона, не являющегося предпочтительным, предпочтительно большинство или все кодоны, не являющиеся предпочтительными, замещают кодонами, которые являются более предпочтительными. Предпочтительно наиболее часто используемые кодоны в организме используются в оптимизированной по кодонам последовательности. Замещение предпочтительными кодонами, как правило, приводит к более высокому уровню экспрессии.

Специалисту в данной области будет понятно, что несколько различных молекул полинуклеотидов и нуклеиновых кислот могут кодировать один и тот же полипептид в результате вырожденности генетического кода. Также понятно, что специалисты в данной области могут при помощи традиционных методик проводить нуклеотидные замены, которые не влияют на последовательность полипептида, кодируемую молекулами нуклеиновых кислот, для отражения частоты использования кодонов любым конкретным организмом-хозяином, в котором полипептиды будут экспрессироваться. Следовательно, если конкретно не указано иное, "нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность" включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Нуклеотидные последовательности, которые кодируют белки и РНК могут содержать или могут не содержать интроны.

Последовательности нуклеиновых кислот можно клонировать с помощью стандартных методик молекулярной биологии или получать *de novo* с помощью синтеза ДНК, который можно проводить с использованием стандартных процедур при помощи компаний, предоставляющих услуги в области синтеза ДНК и/или молекулярного клонирования (например, GeneArt, GenScripts, Invitrogen,

Eurofins).

Настоящее изобретение также представляет векторы, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты, как описано выше. Таким образом, в определенных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением является частью вектора. Такими векторами можно легко манипулировать с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области, и например, их можно сконструировать так, чтобы они были способны к репликации в прокариотических и/или эукариотических клетках. Кроме того, многие векторы можно использовать для трансформации эукариотических клеток, и они будут интегрироваться целиком или частично в геном таких клеток, что приведет в результате к стабильным клеткам-хозяевам, содержащим в их геноме необходимую нуклеиновую кислоту. Используемый вектор может представлять собой любой вектор, который подходит для клонирования ДНК и который можно использовать для транскрипции нуклеиновой кислоты, представляющей интерес. Подходящими векторами в соответствии с настоящим изобретением являются, например, аденовекторы, такие как Ad26 или Ad35, альфавирус, парамиксовирус, вирус осповакцины, вирус герпеса, ретровирусные векторы и т.д. Специалист в данной области может выбрать подходящие векторы экспрессии и вставить последовательности нуклеиновых кислот настоящего изобретения функциональным образом.

Клетки-хозяева, содержащие молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие F-полипептиды RSV перед слиянием, также составляют часть настоящего изобретения. F-полипептиды RSV перед слиянием можно получить с помощью технологии рекомбинантной ДНК, включающей экспрессию молекул в клетках-хозяевах, например, клетках яичников китайского хомячка (CHO), линиях опухолевых клеток, клетках ВНК, клеточных линиях человека, таких как клетки HEK293, клетки PER.C6 или клетках дрожжей, грибов, насекомых и т.п., или трансгенных животных, или растений. В некоторых вариантах осуществления клетки происходят из многоклеточного организма, в некоторых вариантах осуществления они происходят из позвоночных или беспозвоночных. В некоторых вариантах

осуществления клетками являются клетки млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления клетками являются клетки человека. В целом получение рекомбинантных белков, таких как F-полипептиды RSV перед слиянием по настоящему изобретению, в клетке-хозяине предусматривает введение гетерологичной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид в экспрессируемом формате, в клетку-хозяина, культивирование клеток в условиях, способствующих экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты и обеспечение экспрессии полипептида в указанной клетке. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая белок в экспрессируемом формате, может находиться в форме кассеты экспрессии и обычно требует последовательностей, способствующих экспрессии нуклеиновой кислоты, таких как энхансер(ы), промотор, сигнал полиаденилирования и т.п. Специалист в данной области осведомлен о том, что разные промоторы можно использовать для обеспечения экспрессии гена в клетках-хозяевах. Промоторы могут быть конститутивными или регулируемыми, и их можно получать из разных источников, в том числе, вирусов, прокариотических или эукариотических источников, или получать искусственным путем.

Среды для культивирования клеток доступны от различных поставщиков, и подходящую среду можно стандартно выбрать для клетки-хозяина для экспрессии белка, представляющего интерес, в данном случае F-полипептидов RSV перед слиянием. Подходящая среда может содержать или может не содержать сыворотку.

"Гетерологической молекулой нуклеиновой кислоты" (также называемой в данном документе как 'трансен') является молекула нуклеиновой кислоты, которая в природе не присутствует в клетке-хозяине. Ее вводят, например, в вектор с помощью стандартных методик молекулярной биологии. Трансен обычно функционально связан с последовательностями, контролирующими экспрессию. Это можно выполнить, например, путем помещения нуклеиновой кислоты, кодирующей трансен(ы), под контроль промотора. Можно добавлять дополнительные регуляторные последовательности. Многие промоторы можно использовать для экспрессии трансгена (трансгенов), и они известны специалисту, например, такие промоторы могут включать промоторы вирусов, млекопитающих, синтетические промоторы и т.п.

Неограничивающим примером подходящего промотора для получения экспрессии в эукариотических клетках является промотор CMV (патент США № 5385839), например, предранний промотор CMV, например, содержащий нуклеотиды от -735 до +95 из энхансера/промотора предраннего гена CMV. Сигнал полиаденилирования, например, сигнал polyA гена бычьего гормона роста (патент США № 5122458) может располагаться позади трансгена(ов). В качестве альтернативы, несколько широко используемых векторов экспрессии доступны в данной области и их получают из коммерческих источников, например, серии векторов pсDNA и pEF Invitrogen, pMSCV и pTK-Hyg от BD Sciences, pCMV-Script от Stratagene и т.д., которые можно использовать для рекомбинантной экспрессии белка, представляющего интерес, или для получения подходящих промоторов и/или последовательностей терминаторов транскрипции, последовательностей polyA и т.п.

Культура клеток может представлять собой любой тип культуры клеток, в том числе адгезивную культуру клеток, например, клетки, прикрепленные к поверхности культурального флакона или к микроносителям, а также суспензионную культуру. Манипуляции с суспензионными культурами наиболее крупного масштаба проводят в периодическом процессе или процессе с подпиткой, поскольку они являются наиболее простыми для управления и увеличения масштаба. В настоящее время непрерывные процессы на основе принципов перфузии становятся более распространенными, и они также являются подходящими. Подходящие питательные среды хорошо известны специалисту в данной области и могут, как правило, быть получены из коммерческих источников в больших количествах или произведены по заказу согласно стандартным протоколам. Культивирование можно проводить, например, в чашках, роллер-флаконах или в биореакторах, используя периодические, подпитываемые, непрерывные системы и т.п. Известны подходящие условия для культивирования клеток (см., например, *Tissue Culture*, Academic Press, Kruse and Paterson, editors (1973), и R.I. Freshney, *Culture of animal cells: A manual of basic technique*, fourth edition (Wiley-Liss Inc., 2000, ISBN 0-471-34889-9)).

Настоящее изобретение также представляет композиции, содержащие F-полипептиды RSV перед слиянием и/или молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, как описано выше. Настоящее изобретение также представляет композиции, содержащие F-полипептид RSV перед слиянием, который демонстрирует эпитоп, присутствующий в конформации F-белка RSV перед слиянием, но отсутствует в конформации после слияния. Настоящее изобретение также представляет композиции, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, кодирующие такой F-полипептид RSV перед слиянием. Настоящее изобретение также представляет иммуногенные композиции, содержащие F-полипептиды RSV перед слиянием и/или молекулу нуклеиновой кислоты, и/или вектор, как описано выше. Настоящее изобретение также представляет применение стабилизированного F-полипептида RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновой кислоты и/или вектор в соответствии с настоящим изобретением для индуцирования у субъекта иммунного ответа к F-белку RSV. Дополнительно представлены способы индуцирования у субъекта иммунного ответа к F-белку RSV, предусматривающие введение субъекту F-полипептида RSV до слияния и/или молекулу нуклеиновой кислоты, и/или вектор в соответствии с настоящим изобретением. Также представлены F-полипептиды RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновой кислоты, и/или векторы в соответствии с настоящим изобретением для индуцирования иммунного ответа у субъекта к F-белку RSV. Также представлено применение F-полипептидов RSV перед слиянием, и/или молекул нуклеиновой кислоты, и/или векторов в соответствии с настоящим изобретением для получения лекарственного средства для применения в индуцировании у субъекта иммунного ответа к F-белку RSV.

F-полипептиды RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновой кислоты или векторы по настоящему изобретению можно использовать для предупреждения (профилактики) и/или для лечения инфекций RSV. В определенных вариантах осуществления профилактика и/или лечение могут быть направлены на группы пациентов, которые восприимчивы к RSV инфекции. Такие группы пациентов включают без ограничений, например, пожилых (например, ≥ 50 лет, ≥ 60 лет и

предпочтительно ≥ 65 лет), молодых (например, ≤ 5 лет ≤ 1 лет), госпитализированных пациентов и пациентов, которые получали лечение противовирусными соединениями, но проявили недостаточный ответ на лечение противовирусными соединениями.

F-полипептиды RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновых кислот и/или векторы в соответствии с настоящим изобретением можно использовать, например, в самостоятельном лечении и/или профилактике заболевания или состояния, вызванного RSV, или в комбинации с другими профилактическими и/или терапевтическими средствами лечения, такими как (существующие или будущие) вакцины, противовирусные средства и/или моноклональные антитела.

Настоящее изобретение дополнительно представляет способы предупреждения и/или лечения у субъекта инфекции RSV с использованием F-полипептидов RSV перед слиянием, молекул нуклеиновых кислот и/или векторов в соответствии с настоящим изобретением. В конкретном варианте осуществления способ предупреждения и/или лечения у субъекта инфекции RSV предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества F-полипептида RSV перед слиянием, молекулы нуклеиновой кислоты и/или вектора, описанных выше. Терапевтически эффективное количество относится к количеству полипептида, молекулы нуклеиновой кислоты или вектора, которое является эффективным для предупреждения, уменьшение интенсивности и/или лечения заболевания или состояния, возникшего в результате инфекции, вызванной RSV. Предупреждение охватывает подавление или уменьшение распространения RSV, или подавление или уменьшение проявления, развития или прогрессирования одного или нескольких симптомов, связанных с инфекцией, вызванной RSV. Уменьшение интенсивности, используемое в данном документе, может относиться к ослаблению видимых или заметных симптомов заболевания, вирусемии или любого другого заметного проявления инфекции RSV.

Для введения субъектам, таким как люди, в настоящем изобретении могут использоваться фармацевтические композиции, содержащие F-полипептид RSV перед слиянием, молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, как описано в данном документе, и

фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В настоящем контексте выражение "фармацевтически приемлемый" означает, что носитель или наполнитель в используемых дозировках и концентрациях не вызовет каких-либо нежелательных или вредных эффектов у субъектов, которым их вводят. Такие фармацевтически приемлемые носители и наполнители хорошо известны из уровня техники (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, S. Frokjaer and L. Novgaard, Eds., Taylor & Francis [2000]; а также Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press [2000]). F-полипептиды RSV или молекулы нуклеиновой кислоты предпочтительно составляют и вводят в виде стерильного раствора, хотя также возможно использование лиофилизированных препаратов. Стерильные растворы получают путем стерильной фильтрации или с помощью других способов, широко известных из уровня техники. Затем растворы лиофилизируют или расфасовывают по контейнерам, предназначенным для лекарственных форм. pH раствора обычно находится в диапазоне от pH 3,0 до pH 9,5, например, от pH 5,0 до pH 7,5. F-полипептиды RSV обычно находятся в растворе, имеющем подходящий фармацевтически приемлемый буфер, и композиция может также содержать соль. Необязательно может присутствовать стабилизирующее средство, такое как альбумин. В определенных вариантах осуществления добавляют детергент. В определенных вариантах осуществления F-полипептиды RSV можно составлять в виде инъекционного препарата.

В некоторых вариантах осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержит один или несколько адъювантов. Адъюванты, известные из уровня техники, дополнительно повышают иммунный ответ к применяемой антигенной детерминанте. Выражения "адъювант" и "иммуностимулятор" используют в данном документе взаимозаменяемо, и их определяют как одно или несколько веществ, вызывающих стимуляцию иммунной системы. В данном контексте адъювант используют для усиления иммунного ответа к F-полипептидам RSV по настоящему изобретению. Примеры подходящих

адъювантов включают соли алюминия, такие как гидроксид алюминия и/или фосфат алюминия; композиции на основе масляных эмульсий (или композиции типа масло в воде), в том числе сквален-водных эмульсий, таких как MF59 (см., например, WO 90/14837); составы с сапонидами, такие как, например, QS21 и иммуностимулирующие комплексы (ISCOMS) (см., например, US 5057540; WO 90/03184, WO 96/11711, WO 2004/004762, WO 2005/002620); производные бактерий или микроорганизмов, примерами которых являются монофосфорил липид А (MPL), 3-О-деацелированный MPL (3dMPL), олигонуклеотиды, содержащие мотив CpG, ADP-рибозилирующие токсины бактерий или их мутантные формы, такие как термолабильный энтеротоксин LT из *E. coli*, холерный токсин СТ и т.п.; белки эукариотов (например, антитела или их фрагменты (например, направленные против самого антигена или CD1a, CD3, CD7, CD80) и лиганды к рецепторам (например, CD40L, GM-CSF, G-CSF и др.), которые стимулируют иммунный ответ при взаимодействии с клетками реципиентов. В определенных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат в качестве адъюванта алюминий, например, в форме гидроксида алюминия, фосфата алюминия, фосфата алюминия-калия или их комбинации в концентрациях 0,05–5 мг, например, 0,075–1,0 мг алюминия из расчета на дозу.

F-полипептиды RSV перед слиянием можно также вводить в комбинации с наночастицами или конъюгированными с наночастицами, такими как, например, полимеры, липосомы, виросомы, вирус-подобные частицы. F-полипептиды перед слиянием можно комбинировать с наночастицами, инкапсулировать в наночастицах или конъюгировать с наночастицами с адъювантом или без него. Инкапсулирование в липосомы описано, например, в документе US 4235877. Конъюгирование с макромолекулами раскрыто, например, в документах US 4372945 или US 4474757.

В других вариантах осуществления композиции не содержат адъюванты.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение представляет способы получения вакцины против респираторного синцитиального вируса (RSV), включающие обеспечение композиции в соответствии с настоящим изобретением и

помещение ее в фармацевтически приемлемую композицию. Выражение "вакцина" относится к средству или композиции, содержащим активный компонент, который является эффективным для индуцирования у субъекта определенной степени иммунитета к определенному патогенному микроорганизму или заболеванию, что приведет по меньшей мере к снижению (до полного отсутствия включительно) тяжести, продолжительности или другого проявления симптомов, связанных с инфекцией патогенным микроорганизмом или заболеванием. В настоящем изобретении вакцина содержит эффективное количество F-полипептида RSV перед слиянием и/или молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей F-полипептид RSV перед слиянием и/или вектор, содержащий указанную молекулу нуклеиновой кислоты, который приводит к образованию иммунного ответа к F-белку RSV. Это обеспечивает способ предупреждения тяжелого заболевания нижних дыхательных путей, приводящего к госпитализации, и снижает частоту осложнений, таких как пневмония и бронхолит у субъекта вследствие инфекции и репликации RSV. Выражение "вакцина" согласно настоящему изобретению подразумевает, что она представляет собой фармацевтическую композицию, и, таким образом, как правило, содержит фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или наполнитель. Она может содержать или не содержать дополнительные активные ингредиенты. В определенных вариантах осуществления она может представлять собой комбинированную вакцину, которая дополнительно содержит другие компоненты, которые индуцируют иммунный ответ, например, против других белков RSV и/или против других возбудителей инфекции. Введение дополнительных активных компонентов можно, например, осуществлять путем отдельного введения или путем введения комбинации продуктов из вакцин по настоящему изобретению и дополнительных активных компонентов.

Композиции можно вводить субъекту, например, субъекту-человеку. Суммарная доза F-полипептидов RSV в композиции для однократного введения может, например, составлять от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 10 мг, например, 1 мкг - 1 мг, например, 10 мкг - 100 мкг. Определение рекомендуемой дозы будет осуществляться в процессе эксперимента и является

стандартным для специалистов в данной области.

Введение композиций в соответствии с настоящим изобретением можно осуществлять с использованием стандартных путей введения. Неограничивающие варианты осуществления включают парентеральное введение, такое как внутривенное, внутримышечное, подкожное, чрескожное введение или введение через слизистые, например, интраназальное, пероральное и т.п. В одном варианте осуществления композицию вводят путем внутримышечной инъекции. Специалисту известны различные возможности введения композиции, например вакцины, для индуцирования иммунного ответа к антигену (антигенам), присутствующему в вакцине.

Субъект, как используется в данном документе, предпочтительно представляет собой млекопитающее, например, грызуна, например, мышь, хлопкового хомяка или примата, кроме человека, или человека. Предпочтительно субъект представляет собой субъекта-человека.

Полипептиды, молекулы нуклеиновых кислот, векторы и/или комбинации можно также вводить в виде прайма или в виде буста в гомологичном или гетерологичном режиме прайм-буст. При проведении бустерной вакцинации обычно такую бустерную вакцину будут вводить одному и тому же субъекту с промежутком от одной недели до одного года, предпочтительно от двух недель до четырех месяцев после введения композиции субъекту в первый раз (которое в данном случае называется "первичной вакцинацией"). В некоторых вариантах осуществления введение включает прайм и по меньшей мере одно бустерное введение.

Кроме того, полипептиды по настоящему изобретению можно использовать в качестве диагностического средства, например, для проверки иммунного статуса индивидуума путем определения способности антител в сыворотке такого индивида к связыванию с полипептидами по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к *in vitro* диагностическому способу выявления у пациента присутствия инфекции RSV, при этом указанный способ включает стадии а) приведения в контакт биологического образца, полученного от указанного пациента, с полипептидом в соответствии с настоящим изобретением; и б) выявления

присутствия комплексов антитело-полипептид.

Настоящее изобретение относится также к способу стабилизации F-полипептида RSV в конформации перед слиянием, включающему внедрение в RSV домен F1 одной или нескольких мутаций, по сравнению с диким типом RSV домена F1, в котором выбирают одну или более мутаций из группы, состоящей из:

(a) стабилизирующей мутации в области HRA между элементами вторичной структуры в F перед слиянием, которые превращаются в одну большую суперспираль в F после слияния, а также

(b) интродукции двух остатков цистеина близко к 3-кольцевой оси в нижней части головки N-конца RSV-F перед слиянием по отношению к предварительно сшитому стеблю (остатки 493-525), N-концевых HRB), который сшивает ковалентной связью F1-субъединицы в тример.

В определенных вариантах осуществления мутация в области HRA находится в положении 161.

В определенных вариантах осуществления мутация в области HRA находится в положении 173.

В определенных вариантах осуществления мутация в области HRA находится в положении 182.

В определенных вариантах осуществления введение двух остатков цистеина находится в положении 486 и 489.

В определенных вариантах осуществления введение двух остатков цистеина находится в положении 486 и 487.

Стабилизированные F-полипептиды RSV перед слиянием, получаемые и/или полученные таким способом, тоже составляют часть настоящего изобретения, а также варианты их применения, как описано выше.

Далее настоящее изобретение поясняют следующими примерами. Данные примеры не ограничивают настоящее изобретение каким-либо образом. Они служат лишь для пояснения настоящего изобретения.

Примеры

ПРИМЕР 1

Получение стабильных F-полипептидов RSV перед слиянием - линкеры и домены тримеризации

В совместно рассматриваемой заявке на патент

PST/EP2014/058353 стабилизированные варианты растворимого F-белка (sF) были разработаны путем стабилизации двух основных областей, которые инициируют повторную укладку. Первой стратегией было блокирование пептида слияния в его положении и предотвращение его высвобождения из головного участка путем фиксации и соединения доменов F1-F2 с помощью короткой петли. Высвобождение пептида слияния можно предотвратить с помощью перенесения ковалентного соединения N-конца F1 к C-концу F2. Как показано в этом примере, подвергли испытаниям ряд разных линкеров. Вставка 5-аминокислотной петли между F1 и F2, в частности, содержащей аминокислотную последовательность GSGSG (SEQ ID NO: 5), была наиболее успешной.

Другим нестабильным участком является второй гептадный повтор (HRB), который образует тримерный спиральный участок стебля в F-белке перед слиянием. Делеция трансмембранного домена (TM) в растворимом F-белке дополнительно дестабилизирует этот участок, что было восполнено добавлением различных гетерологических доменов тримеризации. Полностью процессированный зрелый эктодомен RSV-F сливали на C-конце с различными доменами тримеризации и в различных положениях (т.е. домен F1 усекали по различным аминокислотным остаткам).

Несколько конструкций получали на основе штаммов A2 или B1 RSV. Различные домены тримеризации связывали с доменом F1 RSV, который усекали по различным положениям. Домены тримеризации, которые исследовали, включали мотив фибритина (содержащий аминокислотную последовательность: GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 4), и мотив "фибрин длинный", более длинный, растянутый на N-конце домен фибритина, который содержит его встречающиеся в природе спиральные участки (содержащие аминокислотную последовательность: SSLQGDVQALQEAGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 6), которые добавляли к F1-домену RSV в рамке (в регистре) с предполагаемым гептадным повтором участка HRB.

Полученные дополнительные конструкции содержали гептадные идеальные спиральные тримерные суперспирали, или домен изолейциновой застежки (IZ) (Suzuki et al., Protein Engineering

11: 1051-1055 (1998)), содержащие аминокислотную последовательность: IEAIEKK (SEQ ID NO: 7). В соответствии с настоящим изобретением использовали различные домены IZ, обозначенные как изолейциновая застежка (L), содержащая аминокислотную последовательность (I)EKKIEAIEKKIEAIEKKIEAIEAIEKKIEA (SEQ ID NO: 8), и изолейциновая застежка (S), содержащая аминокислотную последовательность EKKIEAIEKKIEAIEKKIEA (SEQ ID NO: 3).

Эти домены IZ сопоставимы по структуре с GCN4, однако, домены IZ не являются природными последовательностями, а сконструированы для того, чтобы быть оптимальными доменами тримеризации, и поэтому более стабильными.

Дополнительные конструкции получали с другими известными доменами тримеризации:

GCN4 II

EDKIEEILSKIYHIEAIEARIKKLIGEA (SEQ ID NO: 9)

Оптимизированный GCN4 II

EDKVEELLSKIYHIEAIEARIKLVGEA (SEQ ID NO: 10)

Матриллин -1 (длинная версия)

EEDPCECKSIVKFQTKVEELINTLQOKLEAVAKRIEALENKII (SEQ ID NO: 11)

Матриллин - 1 короткая версия, которая содержит только

домен застежки:

EELINTLQOKLEAVAKRIEALENKII (SEQ ID NO: 12)

Получали следующие конструкции:

конструкция F18 содержала домен тримеризации фибритина (SEQ ID NO: 4), связанный с аминокислотным остатком 513 домена F1.

Конструкция F19 содержала домен тримеризации фибритина (SEQ ID NO: 4), связанный с аминокислотным остатком 499 домена F1.

Конструкция F20 содержала домен изолейциновой застежки (L) (SEQ ID NO: 8), связанный с аминокислотным остатком 516 домена F1 и содержащий дополнительные модификации в HRB для оптимизации гидрофобной природы гептадных положений и облегчения слияния с доменом IZ с сохранением рамки считывания.

Конструкция F21 также содержала домен изолейциновой застежки (L) (SEQ ID NO: 8), но связанный с аминокислотным остатком 501 домена F1 и без дополнительных модификаций в

участке HRB.

Конструкция F22 содержала домен изолейциновой застежки (L) (SEQ ID NO: 8), связанный с аминокислотным остатком 495 домена F1 и содержащий дополнительные модификации в HRB.

Конструкция F23 содержала домен изолейциновой застежки (S) (SEQ ID NO: 3), связанный с аминокислотным остатком 495.

Конструкция F46 содержала домен изолейциновой застежки (S) (SEQ ID NO: 3), но связанный с более длинным эктодоменом RSV-F, т.е. домен F1 усекали после аминокислотного остатка 513.

Все конструкции содержали HIS-метку.

Конструкции исследовали в отношении уровней экспрессии, стабильности при хранении и связывания с антителом CR9501. Аминокислотные последовательности переменных участков тяжелой и легкой цепи и CDR тяжелой и легкой цепи этого антитела приведены ниже. CR9501 содержит связывающие участки антител, обозначенных как 58C5 в WO2012/006596.

Конструкции синтезировали и оптимизировали по кодонам в Gene Art (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Конструкции клонировали в pCDNA2004 или создавали при помощи стандартных способов, широко известных в данной области, включая сайт-направленный мутагенез и ПЦР, и секвенировали. Используемой системой экспрессии были клетки 293Freestyle (Life Technologies). Клетки временно трансфицировали с помощью 293Fectin (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали в течение 5 дней при 37°C и 10% CO₂. Супернатант культуры собирали и центрифугировали в течение 5 минут при 300 g для удаления клеток и клеточного дебриса. Отцентрифугированный супернатант затем фильтровали в стерильных условиях с помощью 0,22 мкм вакуумного фильтра и хранили при 4°C до использования.

Супернатанты с 5 дня оценивали в отношении экспрессии F-белка с помощью вестерн-блоттинга, используя моноклональное антитело CR9503, которое содержит переменные участки тяжелой и легкой цепи антитела к F RSV мотавизумаб (обозначенного как CR9503). Приблизительные уровни экспрессии конструкций F-белка

RSV перед слиянием определяли с использованием CR9503, вторичного антитела, конъюгированного с IR-красителем, к иммуноглобулину человека (Li-Cor, Линкольн, Небраска) или HRP-конъюгированного мышинового антитела к IgG человека (Jackson ImmunoResearch, Вест Гров, Пенсильвания). Затем определяли количества белка с помощью серии разбавлений очищенного стандартного белка RSV, или визуально на глаз, или с использованием системы Odyssey CLx для инфракрасной визуализации. Для определения стабильности конструкций и выявления положительных или отрицательных стабилизирующих эффектов введенных мотивов тримеризации, конструкции, способные к связыванию с CR9501, обрабатывали в диапазоне температур от 45 до 65°C в течение 30 минут для исследования стабильности эпитопа CR9501. Эта процедура подробно описана в примере 9. Результаты обобщены в таблице 1.

Экспрессия и стабильность конструкций F RSV с различными мотивами тримеризации

Белок RSV	Описание				Стабильность*
	Мотив тримеризации	Модификации	Точка терминации	Экспрессия (мкг/мл)	
F18	Фибритин	Отсутствуют	513	2	Нестабильный
F19	Фибритин	Отсутствуют	499	0	ND
F20	Изолейциновая застёжка (L)	502 509 516 Ile	516	0	ND
F21	Изолейциновая застёжка (L)	Отсутствуют	501	0	ND
F22	Изолейциновая застёжка (L)	K483E + E488K	495	0	ND
F23	Изолейциновая застёжка (S)	Отсутствуют	495	0,3 ¹	стабильный
F46	Изолейциновая застёжка (S)	Отсутствуют	513	Не экспрессировал	ND

*Стабильность определяли, как описано в примере 8; ND: не определено.

1 Уровень экспрессии определяли с помощью вестерн-блоттинга, как описано в примере 1.

Как можно увидеть в таблице 1, единственными конструкциями, которые экспрессировались, были варианты фибритина (F18) и F23. Несмотря на то, что F18 был тримерным и демонстрировал экспрессию, он был нестабильным при хранении при 4°C. В противоположность этому, F23 был стабильным при 4°C, связывался со специфичными антителами перед слиянием, но, по-видимому, был мономерным. Таким образом, оба варианта F18 и F23 использовали для оптимизации стабильности и тримеризации.

Затем получали несколько конструкций, в которых пептид слияния на N-конце F1 был прикреплен путем слияния с C-концом домена F2. Все конструкции содержали His-метку.

Получали несколько конструкций, в том числе конструкции, в которых сайты расщепления фурином подвергали мутации, что приводило к образованию растворимого F-белка, который по-прежнему содержал пептид p27 (т.е. F12, F15.1 и F17). В других конструкциях область остатка 27 (петля P27), которая отщепляется от предшественника F0, была заменена альтернативным замкнутым контуром: либо путем замены области RSV-F на "гомологичную" область F PIV-5 F-белка перед слиянием, которая была произведена и успешно кристаллизована (F25), или путем замены области с помощью очень маленькой (GS)_n петли, которая будет связывать перемычкой концы F2 и F1 (F24), или же путем замены участка центральной консервативной области PCB-G (F26). Моделирование гомологии RSV-F на основе PIV-5 и измерений *in silico* привело в результате к выбору минимальной петли из 5 аминокислотных остатков между остатками 108 и 136. В качестве линкера выбирали остатки Gly (G) и Ser (S), которые являются гибкими и полярными и имеют высокую вероятность быть внесенными (F24). Кроме того, F137 подвергали мутации в S, поскольку локальные модификации, вызванные петлей, могли смещать гидрофобный F и вызывать нестабильности. Это представлено ниже. Также R106 подвергали мутированию в Q и замещали 27 остатков (109-135), используя GSGSG.

PAANNRARREAPQYMNYTINTTKNLNVSISKRRKR₁₃₆FLGFLLGVG

PAANNQAR GSGSGR₁₃₆SLGFLLGVG

Как представлено в таблице 2, все варианты не демонстрировали экспрессию или демонстрировали очень низкую экспрессию, за исключением варианта с короткой петлей GSGSG (F24), которая демонстрировала намного более высокую экспрессию (44 мкг/мл) по сравнению с конструкцией на основе F дикого типа RSV, т.е. подобной конструкцией, но без указанного линкера (F11). F24, который являлся тримерным, был, однако, нестабильным при хранении подобно всем другими вариантам с С-концевым мотивом тримеризации фибритина. Все варианты содержали HIS-метку.

Экспрессия и стабильность конструкций на основе F RSV с различными линкерами F1-F2

Белок RSV	Вариант	Описание					Стабильность*
		Мотив тримеризации	Линкер F1, F2	Модификации	Точка терминации	Экспрессия (мкг/мл)	
F11	B1	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	513	2,5	стабильный
F18	B1	Фибритин	Отсутствуют	Отсутствует	513	2	нестабильный
F12	B1	Фибритин	p27	КО сайта для фурина	513	0,1	нестабильный
F15.1	B1	Отсутствует	p27	КО сайта для фурина	525	0,5	ND
F17	A2	Фибритин	p27	КО сайта для фурина	513	0	ND
F24	B1	Фибритин	Q__GSGSG_S	Отсутствует	513	44	нестабильный
F25	B1	Фибритин	PIV	Отсутствует	513	0	ND
F26	B1	Фибритин	G CR	Отсутствует	513	0	ND

*Стабильность определяли, как описано в примере 8. Уровень экспрессии определяли, как описано в примере 1.

Затем наиболее подходящие модификации комбинировали для поиска оптимальных F-полипептидов перед слиянием. Комбинации получали из вариантов с петлей GSGSG, C-концевым усечением F1 и добавлением мотива фибритина (SEQ ID NO: 4) или изолейциновой застежки (S) (SEQ ID NO: 3) (см. таблицу 3).

Экспрессия и стабильность конструкций на основе F RSV с комбинациями оптимизаций согласно таблицам 1 и 2

Белок RSV	Вариант	Точка терминации	Описание			Стабильность эпитопа (CR9501)	
			Мотив тримеризации	Линкер F1, F2	(мкг/мл)	Термоста- бильность (°C)	Хранение
F11	B1	513	Отсутствует	Отсутствует	2,5	48	Стабильный
F23	B1	495	Изолейциновая застежка (S)	Отсутствуют	0,3	ND	Стабильный
F24	B1	513	Фибритин	Q__GSGSG_S	44	51	Нестабильный
F45	B1	495	Фибритин	Отсутствуют	0	ND	ND
F44	B1	495	Фибритин	Q__GSGSG_S	0	ND	ND
F49	B1	495	Отсутствует	Отсутствует	2	ND	Стабильный
F50	A2	495	Отсутствует	Отсутствует	2	ND	Стабильный
F43	B1	495	Изолейциновая застежка (S)	Q__GSGSG_S	0,4	53	Стабильный
F47	A2	495	Изолейциновая застежка (S)	Q__GSGSG_S	5	52	Стабильный
F56	B1	513	Изолейциновая застежка (S)	Q__GSGSG_S	0,4	ND	Стабильный

F46	B1	513	Изолейциновая застёжка (S)	Отсутствуют	0	ND	Нестабильный
F42	B1	513	Отсутствует	Q__GSGSG_S	20	54	Стабильный
F57	A2	513	Отсутствует	Q__GSGSG_S	2-10	54	Стабильный

ND - не определено.

*Стабильность при хранении, как определяли в примере 8. *Термостабильность, как определяли в примере 9. Уровень экспрессии определяли с помощью вестерн-блоттинга (описано в примере 1).

Добавление петли GSGSG всегда повышало экспрессию функциональных конструкций, а также термостабильность белка. Комбинация петли GSGSG с усеченным F и мотивом изолейциновой застежки (S) (F43, F47) продемонстрировала высокую экспрессию, термостабильность и значительную стабильность в хранении при 4°C. Однако, эти варианты были по-прежнему мономерными. Мотив тримеризации с изолейциновой застежкой (S) демонстрировал более высокую экспрессию с вариантом F, который представлял собой F, усеченный на С-конце в положении 495 (сравните F43 с F56 и F23 с F46). В противоположность этому, для вариантов с доменом тримеризации фибритина усечение в положении 513 продемонстрировало высокую экспрессию по сравнению с усечением в положении 495, которое не демонстрировало экспрессии (сравните F24 с F44).

Поскольку HIS-метка могла нарушать нативный фолдинг тримеров, то конструировали варианты без HIS-метки для фибритина и вариант изолейциновой застежки (S) (таблица 4).

Экспрессия и стабильность конструкций на основе F RSV с HIS-меткой и без HIS-метки

Белок RSV	Вариант	Мотив тримеризации	Линкер F1, F2	Точка терминирования	Экспрессия мкг/мл	% тримеризации	Термостабильность (°C)	Хранение	Метки
F24	B1	Фибритин	Q_GSGSG_S	513	44	Тримерный (SEC)	51	нестабильный	HIS-метка
F24-	B1	Фибритин	Q_GSGSG_S	513	55	100% (нативный)	ND	нестабильный	Отсутствует
F47	A2	Изолейциновая застежка (S)	Q_GSGSG_S	495	5	0% (Odyssey)	52	стабильный	HIS-метка
F47-	A2	Изолейциновая застежка (S)	Q_GSGSG_S	495	10	2-5% (Odyssey)	53	стабильный	Отсутствует
A2_F24	A2	Фибритин	Q_GSGSG_S	513	5,3	Тримерный (нативный)	48,75	нестабильный	Отсутствует

*Стабильность при хранении определяли, как описано в примере 8; термостабильность определяли, как описано в примере 9;

Н.о.: не определено.

Удивительным являлось то, что делеция HIS-метки повышала экспрессию в F47. Более того, для F47 она немного повышала содержание тримеров и для F24 она умеренно повышала только уровень экспрессии.

Затем, изучали несколько альтернативных доменов тримеризации и усечений в комбинации со стабилизированным петлей GSGSG вариантом F (F47) (см. таблицу 5). Все варианты имеют петлю GSGSG и содержат HIS-метку.

Экспрессия и стабильность вариантов на основе F RSV с альтернативными доменами тримеризации

Белок RSV	Вариант	Описание				Экспрессия (мкг/мл)	%	Связывание антитела	
		Мотив тримеризации	Модификации	Точка терминации	тримеризации			CR9501	CR9503
F47	A2	Изолейциновая застёжка (S)	Отсутствуют	495	5	0%	+	+	
P1	B1	Изолейциновая застёжка (S)	S502T	502	3,5	0%	+	+	
Mat1	A2	Матриллин длинный	Отсутствует	520	12	три- и гексадимеры	-	+	
Mat2	A2	Матриллин короткий	Отсутствует	516	0	ND	-	-	
Mat3	A2	Матриллин короткий	Отсутствует	495	1,5	ND	-	-	
Оптимизированный GCN	A2	Оптимизированный GCN4II	Отсутствует	516	0	ND	-	-	
Оптимизированный GCN+L512K	A2	Оптимизированный GCN4II	L512K	516	1	ND	+	-	

Связывание антитела определяли, как связывание в день сбора клеток (как описано в примере 8;

+ указывает связывание; - указывает отсутствие связывания.

Уровень экспрессии определяли, как описано в примере 1. ND: не определено.

Только домен матриллина 1 (Dames-SA et. al., Nat. Struc. Biol., 5(8), 1998), который содержит и N-концевой домен застежки, и C-концевую часть с остатками цистеина, которые могут потенциально образовывать дисульфидные мостики между тримерами, как было обнаружено, способен к более высоким уровням экспрессии, чем F47 (таблица 5, матриллин длинный). Более того, вариант с мотивом тримеризации длинного матриллина демонстрирует тримерные F-белки. Продукт, однако, не связывался со специфическим Mab CR9501 перед слиянием и также демонстрировал гексамерные молекулы, которые делают домен тримеризации матриллина 1 не подходящим для получения тримерного нативного F-белка. Никакой из мотивов застежки на основе матриллина или на основе GCN4II не демонстрировал повышенной экспрессии или стабильности по отношению к F47 (таблица 5, матриллин короткий, GCN4II-оптимизированный). Снова усечение на 495 приводит к более высоким уровням экспрессии. Добавление мотива GCN4, который содержал оптимизированную триггерную последовательность, не продемонстрировало экспрессии.

GCN4 II представляет собой домен тримеризации, который успешно используют для стабилизации тримера вируса парагриппа типа 5 перед слиянием (Yin et al., Nature 439:38-44, 2006) и его испытывали другие для стабилизации F RSV перед слиянием (как раскрыто, например, в WO2010/149743, WO2010/14975, WO2009/079796, WO2010/158613). Домен тримеризации GCN4II оценивали и сравнивали с другими конструкциями, которые содержат домен изолейциновой застежки (S) (SEQ ID NO: 3) или домен фибритина (SEQ ID NO: 4) (результаты представлены в таблице 6). Эти варианты также сравнивали с другими модификациями, т.е. коротким линкером на основе одной мутации лизина и L512K. Все варианты содержали HIS-метку.

Экспрессия и стабильность вариантов F RSV с замещением GCN4II, L512K и p27 (один аминокислотный линкер (K) между F1 и F2)

Белок RSV	Вариант	Описание					Стабильность	
		Мотив тримеризации	Линкер F1, F2	Модификации	Точка терминации	Экспрессия (мкг/мл)	Термоста- бильность (оС)	Хранение*
F18	B1	Фибритин	Отсутствуют	Отсутствует	513	2	ND	нестабильный
F24	B1	Фибритин	Q__GSGSG_S	Отсутствует	513	44	51	нестабильный
F43	B1	Изолейциновая застежка (S)	Q__GSGSG_S	Отсутствует	495	0,4	53	стабильный
P1	B1	Изолейциновая застежка (S)	Q__GSGSG_S	S502T	502	3,5	54	ND
F42	B1	Отсутствует	Q__GSGSG_S	Отсутствует	513	16,1	54	стабильный
P2	B1	Отсутствует	K	Отсутствует	513	14,3	54	стабильный
P3	B1	GCN4II	Отсутствует	L512K	516	0	ND	ND
P4	B1	GCN4II	K	L512K	516	0	ND	ND
P5	B1	GCN4II	K	L512K	516	0	ND	ND
P6	A2 I	GCN4II	K	L512K	516	0	ND	ND
P7	A2 II	GCN4II	K	L512K	516	0	ND	ND

Стабильность при хранении определяли, как описано в примере 8; уровни экспрессии определяли, как описано в примере 1; термостабильность определяли, как описано в примере 9; ND: не определено.

Короткая связь между F1 и F2, по-видимому, сопоставима с петлей GSGSG. Добавление мотива GCN4II не приводит в результате к какой-либо экспрессии F-белка в какой-либо из исследованных конструкций (т.е. ни в последовательности F RSV A2, описанной в WO2010/149743 или WO2010/149745, ни в последовательности A2 F вируса RSV, используемой в соответствии с настоящим изобретением, ни в последовательности B1 F вируса RSV).

Было показано, что введение этих двух типов модификаций, т.е. введение связывающей последовательности и гетерологического домена тримеризации, было недостаточно для обеспечения экспрессии стабильного тримерного F-белка перед слиянием. Помимо этих двух основных участков нестабильности, которые были стабилизированы, т.е. HRB и пептида слияния, как описано выше, другие участки в F-белке перед слиянием также способствуют значительному рефолдингу и/или вносят значительный рефолдинг в F после слияния, и можно оптимизировать больше положений в последовательности для остановки рефолдинга F-белка перед слиянием. Таким образом, разные аминокислотные остатки в домене NRA и HRB и во всех доменах, которые контактируют с этими участками в F перед слиянием, подвергали мутированию для повышения структурной стабильности перед слиянием, как описано в следующих примерах.

ПРИМЕР 2

Получение стабильных F-полипептидов RSV перед слиянием - стабилизирующие мутации

Поскольку содержание тримеров (для конструкции F47) и стабильность при хранении (для конструкции F24) не были оптимальными, создавали дополнительные варианты, которые содержали точечные мутации для повышения уровней экспрессии, стабильности и нативной тримерной структуры. Результаты представлены в таблице 7 и 8.

Экспрессия и стабильность F47- вариантов

Белок RSV	Экспрессия (мкг/мл)	% тримеризации	Термостабильность (°C)
F47-	10	2-5%	53
F47- + K465E	6	2,4%	ND
F47- + D479K	5	29%	50,77
F47- + K176M	13	5%	ND
F47- + K209Q	9	3%	52,9
F47- + S46G	38	11%	59,38
F47- + S215P	8	1-2%	57,21
F47- + N67I	15	2%	59,84
F47- + K465Q	18	2%	54,3
F47- S46G+N67I	31	6%	>60
F47- S46G+S215P	38	6%	>60
F47- K465Q+K209Q	12	1%	53,3
F47- K465Q+S46G	28	7%	57,7
F47- K465Q+N67I	17	2%	59
F47- K209Q+N67I	15	4%	>60
F47- K209Q+S215P	15	2%	56,7

ND: не определено; уровень экспрессии определяли, как описано в примере 1. Термостабильность определяли, как описано в примере 9.

Номенклатура мутаций на основе последовательности дикого типа (SEQ ID NO: 1).

Все конструкции являются вариантами F47- : тип A2, мотив изолейциновой застёжки (S) (SEQ ID NO: 3), линкер GSGSG; точка терминации 495, без HIS-метки (SEQ ID NO: 16). Как представлено в таблице 7, многие мутации повышали экспрессию F47-, но только вариант F47_S46G одновременно демонстрировал более высокий уровень тримеров, помимо высокой экспрессии.

В таблице 8 представлены результаты экспрессии и стабильности вариантов для F24. Все варианты представляли собой RSV типа A2, с мотивом фибритина, линкером GSGSG; точкой терминации 513, без HIS-метки.

Экспрессия и стабильность вариантов A2_F24- (SEQ ID NO: 19)

Белок RSV	Экспрессия (мкг/мл)	Хранение	
		Конечная точка	Фаза ассоциации
A2_F24	5,3	69	ND
A2_F24 K508E	5,3	64	ND
A2_F24 K498E	1,7	ND	ND
A2_F24 E487I	25,0	10	ND
A2_F24 E487K	7,1	ND	ND
A2_F24 E487N	42,4	22	ND
A2_F24 E487P	12,8	46	ND
A2_F24 E487Q*	14,8	50	ND
A2_F24 E487R	8,7	59	ND
A2_F24 E487S	6,7	46	ND
A2_F24 E487Y	10,5	36	ND
A2_F24 D486N	31,2	19	ND
A2_F24 D479N	5,2	ND	ND
A2_F24 D479K	1,5	62	ND
A2_F24 E472Q	1,9	ND	ND
A2_F24 E472K	0,9	ND	ND
A2_F24 K465E	14,8	76	ND
A2_F24 K465Q*	13,6	92	Нестабильный
A2_F24 E463K	3,1	ND	ND
A2_F24 E463Q	6,0	ND	ND
A2_F24 G430S	4,8	ND	ND
A2_F24 N428R	5,2	35	ND
A2_F24 N426S	18,6	71	ND
A2_F24 K421N	9,2	75	ND
A2_F24 E328K	9,5	21	ND
A2_F24 T311S	3,5	70	ND
A2_F24 I309V	11,3	69	ND
A2_F24 D269V	0,0	ND	ND
A2_F24 S215P*	18,7	99	Стабильный

A2_F24 K209Q	31,4	63	ND
A2_F24 V207P	3,3	79	ND
A2_F24 I206P	5,4	55	ND
A2_F24 L204P	5,9	ND	ND
A2_F24 L203P	0,8	ND	ND
A2_F24 Q202P	4,4	ND	ND
A2_F24 K201Q	21,3	62	ND
A2_F24 D194P	1,9	ND	ND
A2_F24 L193P	6,5	42	ND
A2_F24 V192P	0,6	32	ND
A2_F24 V185N	50,2	38	ND
A2_F24 GV184EG	3,5	ND	ND
A2_F24 G184N	59,8	37	ND
A2_F24 V178P	14,8	23	ND
A2_F24 A177P	2,0	ND	ND
A2_F24 K176M	14,7	58	ND
A2_F24 K176E	0,7	ND	ND
A2_F24 N175P	34,3	55	ND
A2_F24 S169P	0,5	ND	ND
A2_F24 K168P	0,1	ND	ND
A2_F24 K166P	12,3	45	ND
A2_F24 V157P	0,2	ND	ND
A2_F24 E92D	47,4	94	Нестабильный
A2_F24 K85E	1,1	ND	ND
A2_F24 K80E	51,9	60	ND
A2_F24 K77E	22,4	ND	ND
A2_F24 N67I*	89,8	101	Стабильный
A2_F24 I57V		ND	ND
A2_F24 VI56IV	16,5	54	ND
A2_F24 S46G*	40,7	96	Нестабильный

Помеченные * конструкции подвергали тестированию в отношении тримеризации, и было установлено, что все являлись тримерными.

Уровень экспрессии определяли, как описано в примере 1. Стабильность конечного состояния показана здесь как процент

связывания антитела (CR9501) перед слиянием после 5 дней хранения при 4°C по отношению к 1 дню; стабильность фазы ассоциации определяли, как описано в примере 10.

Многие мутации повышали экспрессию A2_F24-. Для большинства мутаций наблюдали видимую взаимосвязь между повышенной экспрессией на фоне F47- (таблица 7) и на фоне A2_F24- (таблица 8). N67I оказывала более положительное влияние на экспрессию F на фоне A2_F24-. Наиболее значимого повышения экспрессии достигали с использованием единичных точечных мутаций: S46G, S215P, N67I, K80E, E92D, D486N, G184N, V185N, E487N, N175P, K209Q, E487I, E487Q, K77E, K201Q, N426S и K465Q. При первичном скрининге с помощью анализа конечной стабильности (пример 8) варианты с наиболее высокой экспрессией также демонстрировали лучшую стабильность при хранении (E92D, K465Q, K465E, N426S, S46G, S215P и N67I). Для того чтобы оценить, действительно ли эти мутации стабилизируют конформацию перед слиянием, супернатанты культур разводили до 5 и 10 мкг/мл, исходя из результатов количественного вестерн-блоттинга, и их хранили до 33 дней при 4°C. В качестве точечных мутантов только N67I и S215P были полностью стабильны со временем (см. пример 10).

Затем несколько мутаций, которые демонстрировали высокую экспрессию и надлежащую стабильность конформации перед слиянием, комбинировали для того чтобы оценить, были ли стабилизации аддитивными или имели ли возможный синергетический эффект (таблица 9).

Таблица 9

Экспрессия и стабильность вариантов A2_F24 с двумя дополнительными мутациями

Белок RSV	Экспрессия (мкг/мл)	Стабильность *
A2_F24 K465Q + S46G	21,8	Нестабильный
A2_F24 K465Q + N67I	122,3	Стабильный
A2_F24 K465Q + E92D	10,5	Стабильный
A2_F24 K465Q + S215P	59,8	Стабильный
A2_F24 S46G + N67I	115,5	Стабильный

A2_F24 S46G + E92D	14,3	Нестабильный
A2_F24 N67I + E92D	134,2	Стабильный
A2_F24 N67I + S215P	152,1	Стабильный
A2_F24 E92D + S215P	49,1	Стабильный
A2_F24 K465Q+S215P	53,3	Стабильный
A2_F24 S46G+S215P	43,8	Стабильный

Стабильность при хранении относится к анализу фазы ассоциации, представленной в примере 10.

Уровень экспрессии определяли, как описано в примере 1.

Все варианты являлись вариантами F24-: A2 типа, мотив фибритина, линкер GSGSG; точка терминации 513, связывание со всеми Mab, без HIS-метки (SEQ ID NO: 19).

При комбинировании ранее выявленных точечных мутаций можно было наблюдать очень интересные синергетические эффекты в отношении уровней экспрессии с комбинациями, включающими N67I в качестве наиболее эффективной. Все полученные двойные мутанты, независимо от того была ли включена N67I или S215P, были стабильными спустя более 30 дней при хранении при 4°C (пример 10). Неожиданным образом, было установлено, мутация N67I оказывала наиболее сильный эффект на уровне экспрессии F перед слиянием при включении в двойные мутанты. Также комбинации с мутациями S215P приводили к умеренной экспрессии. Сочетание N67I с S215P выбрали, поскольку оно приводило к очень высокому уровню экспрессии, а также потому, что обе точечные мутации были стабильными при хранении. Кроме того, было отмечено, что N67I и S215P обладали способностью стабилизировать некоторые мутанты, которые в качестве единичных мутаций были нестабильными, указывая на то, что участок, где эти две мутации встречались, является центральным для конформационных изменений, которым подвергается белок во время перехода к конформации после слияния.

Таким образом, было показано, что по меньшей мере некоторые мутации приводили в результате к повышенным уровням экспрессии и повышенной стабилизации белка RSV перед слиянием. Предполагается, что эти явления связаны. Мутации, описанные в

этом примере, все в результате приводили к повышенному продуцированию F-полипептидов перед слиянием. Только выбранные из этих полипептидов оставались стабильными при длительном хранении (смотри пример 10). Используемый анализ стабильности основывается на потере специфического эпитопа CR9501 перед слиянием в верхней части F- перед слиянием в анализе связывания и он может быть недостаточно чувствительным для определения всех вкладов в стабильность всего белка. Мутации, для которых наблюдали только повышенную экспрессию, являются, таким образом (вероятно стабилизирующими), потенциальными мутациями, которые можно комбинировать с другими стабилизирующими мутациями для получения F-конструкции перед слиянием с высокой стабильностью и высокими уровнями экспрессии.

Затем проверяли, была ли способна двойная мутация N67I - S215P, подобно единичным мутациям, стабилизировать точечные мутации, которые, как единичные мутации считались нестабильными на основании использованных критериев. Выбирали дополнительные мутации на основе подходящих уровней экспрессии и стабильности в соответствии с таблицей 8. Разрабатывали и исследовали в отношении уровней экспрессии и стабильности варианты тройных мутантных RSV-F (таблица 10).

Таблица 10

Экспрессия и стабильность вариантов F24_N67I +S215P с одной дополнительной мутацией

Белок RSV	Экспрессия (мкг/мл)	Стабильность*
A2_F24 N67I + S215P+K507E	344,6	++
A2_F24 N67I + S215P+E487I	239,4	+++
A2_F24 N67I + S215P+E487N	285,2	+++
A2_F24 N67I + S215P+E487Q	360,7	+++
A2_F24 N67I + S215P+E487R	130,9	+++
A2_F24 N67I + S215P+D486N	292,6	+++
A2_F24 N67I + S215P+D479N	97,1	+++
A2_F24 N67I + S215P+K465Q	283,3	+++
A2_F24 N67I + S215P+N426S	316,3	+++

A2_F24 N67I + S215P+K421N	288,4	+++
A2_F24 N67I + S215P+K209Q	245,0	+++
A2_F24 N67I + S215P+K201Q	231,9	+++
A2_F24 N67I + S215P+V185N	445,1	+++
A2_F24 N67I + S215P+G184N	326,7	+++
A2_F24 N67I + S215P+E92D	308,8	+
A2_F24 N67I + S215P+K80E	210,6	+
A2_F24 N67I + S215P+S46G	199,4	+++

Все варианты были вариантами A2_F24_N67I +S215P A2 типа, мотив фибритина, линкер GSGSG; точка терминации 513, связывание со всеми Mab, без HIS-метки (SEQ ID NO: 21).

*стабильность при хранении относится к анализу фазы ассоциации, представленной в примере 10.

+ означает <10% потерь связывания CR9501 за 5 дней; ++ означает <5% потерь связывания CR9501 за 5 дней; +++ означает 0% потерь связывания CR9501 за 5 дней.

Снова наблюдали аддитивный эффект в отношении уровней экспрессии. Как ожидалось, тройные мутанты D479N и E487R экспрессируют при несколько меньших уровнях, поскольку единичные мутанты также находились среди наиболее низких из выбранных мутаций (таблица 8). В связи со стабилизирующим эффектом мутации N67I+S215P, дополнительные мутации, которые являются нестабильными в качестве единичных мутаций, приводили к образованию стабильных вариантов F перед слиянием при добавлении к фону A2_F24 N67I+S215P. Некоторыми наиболее иллюстративными примерами являются тройные мутанты с дополнительной V185N, G184N или E487N, которые демонстрировали высокую экспрессию, но низкую стабильность в качестве единичных мутантов (таблица 8), но демонстрировали даже более высокую экспрессию и были высокостабильными при добавлении к фону A2_F24 N67I+S215P.

Стабилизирующие мутации также стабилизируют белок RSV-F из других штаммов и также в процессированном варианте F

Некоторые мутации, которые показали высокий уровень экспрессии и хорошую стабильность конформации перед слиянием, применяли к F-белкам RSV других штаммов и применяли к A2-

варианту F вируса RSV без мутаций сайта расщепления фурина (F18: SEQ ID NO 71) для оценки, являются ли модификации универсальным решением для стабилизации F RSV перед слиянием (таблица 11).

Таблица 11

Экспрессия и стабильность вариантов A2_F18 с дополнительными мутациями и F из штамма B1 (SEQ ID NO: 2) и CL57-v224 типа A (SEQ ID NO: 69)

Белок RSV	Seq ID	Относительная* экспрессия (CR9503)	Стабильность** через 5 дней, %
A2_F18	71	0,018	0,0
A2_F18 N67I		0,449	73,2
A2_F18 S215P		0,129	9,1
A2_F18 E487Q		0,006	NA
A2_F18 N67I, S215P	72	0,484	103,4
A2_F18 N67I, E487Q		0,340	92,1
A2_F18 N67I, S215P, E487Q	76	0,355	92,7
A2_F18 N67I, S215P, E92D	78	0,318	96,0
A2_F18 N67I, S215P, D486N	79	0,522	101,3
A2_F18 N67I, S215P, K201N	77	0,643	102,7
A2_F18 N67I, S215P, K66E		0,800	103,0
A2_F18 N67I, S215P, S46G, K66E		0,820	103,5
A2_F18 N67I, S215P, E487Q, K66E		0,704	99,5
A2_F18 N67I, S215P, E92D, K66E		0,905	98,8
A2_F18 N67I, S215P, D486N, K66E		0,863	96,6
A2_F18 N67I, S215P, K201N, K66E		1,021	105,5
A2_F18 N67I, S215P, D486N, K66E, I76V		0,594	95,0

B1_ N67I, S215P	73	0,434	90,9
B1_ N67I, S215P петлевой	22	0,552	108,2
CL57v224_ N67I, S215P	74	0,698	94,9
CL57v224_ N67I, S215P петлевой	75	0,615	98,4

Экспрессию белка (концентрацию в супернатанте временно трансфицированных клеток) определяли с помощью количественной методики *Oc4et*.

* Относительная экспрессия нормализована к экспрессии A2_F24_N67I, S215P, E487Q (seq ID #33)

** Стабильность - выражают в виде % концентрации белка, определенного после хранения при 4°C в течение 5 дней, относительно дня сбора клеток. Концентрации измеряли количественной методикой *Oc4et*, используя антитело CR9501. NA - данные не доступны: не обнаружено никакого связывания CR9501.

Когда ранее идентифицированные точечные мутации были введены в A2_F18 (SEQ ID NO. 71), стабильность и уровни экспрессии были очень схожи, по сравнению с одноцепочечным F24 (SEQ ID NO. 21) вариантом, который содержал короткую петлю между F1 и F2. Снова наблюдали синергизм, демонстрируя более высокую экспрессию и стабильность при добавлении мутаций к вариантам, которые содержали N67I или двойную мутацию N67I, S215P. Двойная точечная мутация N67I, S215P не только стабилизировала F перед слиянием штамма A2, но также F перед слиянием штамма B1 и CL57-v224 (таблица 11).

Стабилизирующие мутации также стабилизируют полноразмерный белок RSV-F

Несколько мутаций, которые демонстрировали высокую экспрессию и значительную стабильность конформации перед слиянием в растворимой версии RSV-F, соответствующей эктодомену, использовали по отношению к полноразмерному белку RSV-F. Мутации вводили в полноразмерный RSV-F с наличием или без мутаций в сайте отщепления фурином. К этим вариантам не были присоединены никакие домены тримеризации (таблица 12).

Экспрессия и стабильность вариантов полноразмерных версий A2_F18 и A2_F24 с дополнительными мутациями

Аминокислотные замены	Вариант F-белка RSV*		Свойства	
	SEQ ID No	Линкер F1, F2	Экспрессия, кратность увеличения**	Термостабильность***
Нет (F A2 дикого типа, полноразмерный)	1	отсутствует	1	-
N67I		отсутствует	1,4	N.D.
S215P		отсутствует	1,4	N.D.
E92D		отсутствует	1,4	N.D.
N67I, K465Q		отсутствует	1,4	N.D.
N67I, S46G		отсутствует	0,2	N.D.
N67I, E92D		отсутствует	1,4	N.D.
N67I, K80E		отсутствует	2,3	N.D.
N67I, G184N		отсутствует	1,5	N.D.
N67I, V185N		отсутствует	1,4	N.D.
N67I, E487Q		отсутствует	2,5	N.D.
N67I, S215P, V185N		отсутствует	2,7	N.D.
N67I, S215P, K508E		отсутствует	3,0	N.D.
N67I, S215P, K80E		отсутствует	3,1	N.D.
N67I, S215P, K465Q		отсутствует	2,9	N.D.

N67I, S215P	80	отсутствует	2,4	++
N67I, S215P, G184N		отсутствует	7,6	++
N67I, S215P, E92D	82	отсутствует	6,8	N.D.
N67I, S215P, S46G	88	отсутствует	6,8	+
N67I, S215P, D486N	86	отсутствует	5,9	+++
N67I, S215P, E487Q	84	отсутствует	6,2	N.D.
N67I, S215P, S46G, K66E		отсутствует	12,1	+++
N67I, S215P, D486N, K66E		отсутствует	9,2	+++
N67I, S215P, S46G, E92D, K66E		отсутствует	11,8	+++
N67I, S215P, S46G, E487Q, K66E		отсутствует	11,0	+++
N67I, S215P, S46G, D486N, K66E		отсутствует	10,5	+++
N67I, S215P, D486N, K66E, I76V		отсутствует	7,2	+++
N67I, S215P, S46G, K66E, I76V		отсутствует	9,7	+++
N67I, S215P, S46G, K80E		отсутствует	4,5	N.D.
N67I+S215P+G184N+K80E+E92D+E487Q+S46G		отсутствует	9,1	N.D.
Отсутствует		Q__GSGSG_S	3,8	-
N67I, S215P	81	Q__GSGSG_S	6,2	N.D.
N67I, S215P, G184N		Q__GSGSG_S	7,2	++
N67I, S215P, E92D	83	Q__GSGSG_S	5,9	N.D.
N67I, S215P, S46G	89	Q__GSGSG_S	5,3	++
N67I, S215P, D486N	87	Q__GSGSG_S	5,2	+++
N67I, S215P, E487Q	85	Q__GSGSG_S	4,6	N.D.

N67I, S215P, S46G, K66E		Q__GSGSG_S	11,7	+++
N67I, S215P, D486N, K66E		Q__GSGSG_S	13,8	+++
N67I, S215P, D486N, K66E, I76V		Q__GSGSG_S	6,8	+++
N67I+S215P+G184N+K80E+E92D+E487Q+S46G		Q__GSGSG_S	3,6	N.D.

Уровень экспрессии определяли с помощью FACS. N.D. - не определено.

**все варианты основаны на последовательности F-белка RSV A2.*

*** по сравнению с белком дикого типа кратность увеличения MFI в отношении 9503.*

Стабильность определяли с помощью тепловой обработки клеток HEK293T в течение 5-10 минут при 46, 55,3, 60°C.

**** обозначение для данных стабильности*

- снижение связывания к специфическому Mab CR9501 перед слиянием, после нагревания до 46°C (например, дикого типа)

+ небольшое снижение связывания CR9501 после нагревания до 46°C, но не в той же степени, как дикого типа

++ никаких изменений в связывании CR9501 после нагревания до 60°C, при 60°C небольшое снижение в связывании CR9501

+++ никаких изменений в связывании CR9501 после нагревания до 60°C

Ранее выявленные стабилизирующие точечные мутации также были стабилизирующими в полноразмерном F-белке. Повышение уровня экспрессии было менее выраженным, но демонстрировало ту же тенденцию. Это может быть вызвано различным фоном, при котором вводили мутации, но причина может также быть в различной методике количественной оценки (FACS по сравнению с вестерн-блоттингом) и биологическим максимумом экспрессии вследствие рециклинга поверхностных белков. Введение связывающей последовательности (или короткой петли) повышало экспрессию и стабильность, и точечные мутации оказывали то же действие. Точечные мутации не были или вряд ли были синергетическими с короткой петлей (подобно тому, как было обнаружено для растворимого белка (таблица 9-11)).

Поскольку точечная мутация в положении 67 оказывала такой положительный эффект в отношении уровня экспрессии и стабильности, все аминокислотные замены исследовали в отношении этого положения для изучения того, были ли выбраны наиболее оптимальные положения или можно было бы улучшить эти положения (таблица 13).

Таблица 13

Анализ полной замены экспрессии и стабильности для
положения 67 на фоне A2_F24

Аминокислотная замена	Относительная экспрессия*	Стабильность** через 4 дня, %	Стабильность** через 10 дня, %
N67A	1,696	0,0	0,0
N67C	1,759	16,7	0,0
N67D	1,702	0,0	0,0
N67E	1,357	0,0	0,0
N67F	2,565	102,2	108,1
N67G	0,853	NA	NA
N67H	1,509	0,0	0,0
N67I	3,773	98,2	102,7
N67K	0,487	NA	NA
N67L	3,609	107,5	96,4

N67M	2,579	87,3	78,7
N67P	2,414	14,3	0,0
N67Q	0,955	NA	NA
N67R	0,523	NA	NA
N67S	1,277	0,0	0,0
N67T	1,577	0,0	0,0
N67V	2,457	84,2	77,0
N67W	1,794	99,9	104,3
N67Y	1,830	61,3	45,8

* Относительная экспрессия - концентрацию белка измеряли количественной методикой Octet с использованием антитела CR9503, и выражали по отношению к концентрации A2_F24 (SEQ ID #19)

** Стабильность - выражают в виде % концентрации белка, определенного после хранения при 4°C в течение 5 и 10 дней, относительно дня сбора клеток. Концентрации измеряли количественной методикой Octet, используя антитело CR9501. NA - данные не доступны: не обнаружено никакого связывания CR9501.

Как представлено в таблице 13, преимущественно гидрофобные остатки и, в частности, Ile, Leu и Met в положении 67 могли повышать экспрессию и стабильности. Ile представляет собой остаток, который в наибольшей степени повышал экспрессию и стабильность. Остатки Glu и Gln, самый маленький остаток Gly и положительно заряженные остатки Arg и Lys обладали наибольшим дестабилизирующим эффектом в положении 67 в отношении конформации перед слиянием.

ПРИМЕР 3

Приготовление стабильных F-полипептидов RSV перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением

В исследовании, которое привело к данному изобретению, дополнительно стабилизированные варианты растворимого F-белка (sF) перед слиянием были разработаны посредством стабилизации двух основных областей, которые иницируют повторную укладку. Первая стратегия заключается в предотвращении повторной укладки области NRA в суперспираль. Вторая стратегия заключалась в постройке дисульфидных мостиков N-концевой части

HRB для предотвращения перемещения HRB с целью формирования связки из шести спиралей путем докинга на суперспираль HRA.

Конструкции исследовали в отношении уровней экспрессии, стабильности при хранении и связывания с антителом CR9501. Аминокислотные последовательности переменных участков тяжелой и легкой цепи и CDR тяжелой и легкой цепи этого антитела приведены ниже. CR9501 содержит связывающие участки антител, обозначенных как 58C5 в WO2012/006596.

Конструкции синтезировали и оптимизировали по кодонам в Gene Art (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Конструкции клонировали в pCDNA2004 или создавали при помощи стандартных способов, широко известных в данной области, включая сайт-направленный мутагенез и ПЦР, и секвенировали. Используемой системой экспрессии были клетки 293Freestyle (Life Technologies). Клетки временно трансфицировали с помощью 293Fectin (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали в течение 5 дней при 37°C и 10% CO₂. Супернатант культуры собирали и центрифугировали в течение 5 минут при 300 g для удаления клеток и клеточного дебриса. Отцентрифугированный супернатант затем фильтровали в стерильных условиях с помощью 0,22 мкм вакуумного фильтра и хранили при 4°C до использования.

Супернатанты с 5 дня оценивали в отношении экспрессии F-белка с помощью вестерн-блоттинга, используя моноклональное антитело CR9503, которое содержит переменные участки тяжелой и легкой цепи антитела к F RSV мотавизумаб (обозначенного как CR9503). Приблизительные уровни экспрессии конструкций F-белка RSV перед слиянием определяли с использованием CR9503, вторичного антитела, конъюгированного с IR-красителем, к иммуноглобулину человека (Li-Cor, Линкольн, Небраска) или HRP-конъюгированного мышинового антитела к IgG человека (Jackson ImmunoResearch, Вест Гров, Пенсильвания). Затем определяли количества белка с помощью серии разбавлений очищенного стандартного белка RSV, или визуально на глаз, или с использованием системы Odyssey CLx для инфракрасной

визуализации. Чтобы оценить стабильность конструкции и определить положительные или отрицательные стабилизирующие эффекты введенных мотивов тримеризации, конструкции были протестированы на связывание со специфическим антителом перед слиянием после 5, 14 или 30 дней хранения при 4°C. Эта процедура подробно описана в примере 10.

Затем, наиболее подходящие модификации комбинировали для поиска оптимальных F-полипептидов перед слиянием. Комбинации получили из вариантов с петлей GSGSG, C-концевым усечением F1 и добавлением фибритина (SEQ ID NO: 4). Получили варианты, которые содержали точечные мутации, с целью увеличения уровней экспрессии, стабильность и нативную тримерную структуру. Все варианты представляли собой RSV типа A2, с мотивом фибритина, линкером GSGSG; точкой терминации 513, без HIS-метки.

В соответствии с настоящим изобретением мутации аминокислот, которые стабилизируют конформацию F-белка RSV перед слиянием, можно группировать в различные категории, которые стабилизируют конформацию различным образом.

Аминокислотные остатки 161, 173, 174, 182 и 214

Для рефолдинга из конформации перед слиянием в конформацию после слияния участок между остатком 160 и 215 необходимо преобразовать из сборки спиралей, петель и нитей в длинную непрерывную спираль. Этот участок демонстрирует наиболее существенный структурный переход. Часть этого участка фактически имеет наиболее высокую степень прогнозирования образования альфа-спирали. Фактические спиральные структуры в модели перед слиянием представлены ниже выделением серого цвета. Весь данный участок преобразуется в одну большую спираль, когда он подвергается рефолдингу в конформацию после слияния. В нижней последовательности остатки выделены серым цветом с наиболее высокой степенью прогнозирования образования спирали на основе Agadir (<http://agadir.crg.es/>). Из этого сравнения ясно, что C-концевая часть, которая содержится в бета-шпильке, соединительная петля и спираль в конформации перед слиянием (остатки 187-202), имеет высокую тенденцию образовывать альфа-

спирали.

150 160 170 180 190 200 210

SGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP~~IVN~~

KQSC

Hhhhhhhh hhhhhhhhhh sssssss ssssssss hhhhh hhhhh

SGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP~~IVN~~

KQSC

Подчеркнутые остатки имеют плохие углы, согласно карте Рамачандрана.

Последовательность остатков 150–212 RSV-F представлена выше. Во второй строке вторичные структуры верхней строки обозначены h (для спирали) и s (для нитей) на основе кристаллической структуры. Спирали выделены серым затенением. Нижняя строка является той же самой последовательностью, в которой спирали затенены серым цветом на основе свойств спирали последовательности.

Области, которые нужно оптимизировать, являются участками петель между вторичными структурными элементами (спирали и нити) в лабильной HRA белка RSV-F перед слиянием.

Одно из положений в HRA, которое нуждается в оптимизации с целью стабилизации конформации RSV-F перед слиянием, является положением 161 в витке между спиралями $\alpha 2$ (остатки 148–157) и $\alpha 3$ (остатки 163–172). Есть несколько причин, почему оптимизация этого положения может повысить стабильность этой области:

- Отрицательный заряд положений витков Glu161 близок к отрицательному заряду Glu163, что приводит к дестабилизирующему отрицательному отталкиванию;
- Карта Рамачандрана показывает, что остаток 161 имеет плохие/неблагоприятные дигидральные углы;
- Остаток 161 имеет высокий B-фактор, который отражает высокую мобильность (и предполагает нестабильность);
- Остатки 160–172 проявляют высокую склонность к спирализации.

В этом примере остаток Glu161 заменили Pro, чтобы уменьшить

отрицательное отталкивание, стабилизировать виток и предотвратить его повторную укладку, или остаток Glu161 заменили Gln, чтобы уменьшить отталкивание отрицательного заряда, либо же остаток Glu161 заменили Gly, потому что это допускает широкий диапазон дигидральных углов.

Для области $\alpha 2$ - виток - $\alpha 2$ (остатки 153-168) в базе данных Brookhaven искали структурно гомологичную спираль-виток-спираль из стабильного белка, который не рефолдирует, с тем, чтобы найти остаток, который мог бы заменить неблагоприятный Glu161. В витке из нескольких белков спираль-виток-спираль обнаружили высокую структурную гомологию, все белки в гомологичной 161 позиции имели пролин (PDB-коды 2hgs, 3kal, 2o2z, 2zk3 и 2zqp). Согласно выверке, показанной ниже, замена Glu161 на Pro является хорошим структурным решением для стабилизации этого витка и предотвращения его повторной укладки.

```
AVSKVLHLEGEVNKIK RSV-F HRA 153-168
KVQQELSRPGMLEMLL 2hgs
KIQQELAKPGVLERFV 3kal
SVLPNLLVPGICEAIK 2o2z
avSKVLH-LEGEVNKIK RSV-F HRA 153-168
ikTPLVDDLPGAEEMMS 1zk3
AVSKVLH-LEGEVNKIK 2zqp
```

В некоторых вариантах осуществления остаток Ser173 заменили Pro для стабилизации витка и предотвращения его повторной укладки. В некоторых вариантах осуществления остаток Thr174 заменили Pro для стабилизации витка и предотвращения его повторной укладки.

Карта Рамачандрана показывает, что аминокислотный остаток 182 в витке между $\beta 3$ и $\beta 4$ тоже имеет плохие/неблагоприятные дигидральные углы. Оптимизация этой позиции может повысить стабильность витка и стабилизировать β -шпильку.

Для области $\beta 3$ - виток - $\beta 4$ (остатки 177-189), в базе данных Brookhaven искали структурно гомологичную β -шпильку из стабильного белка, который не рефолдирует, чтобы найти остаток, который мог бы заменить неблагоприятный Ser182. Из-за

предполагаемого переноса электронов белка, который имел пролин в гомологичном положении 182, в витке внутри β -шпильки обнаружили высокую структурную гомологию (PDB-код 3me8). Согласно выверке, показанной ниже, замена Ser182 на Pro является хорошим структурным решением для стабилизации этого витка и предотвращения его повторной укладки.

AVVSlSNgV-SVLT

VVVLsPElQiKDYI

Образование цистинового мостика в нижней части области головки между остатками 486, 487, 489

Отрицательно заряженные аминокислотные остатки 486, 487 и 489 являются частью механизма переключения, который контролирует переход между структурами RSV-F перед слиянием и после слияния. Мутация Glu487 в Gln ослабит этот переключатель и стабилизирующий контакт между протомерами в тримере. Эти же положения остатков могут использоваться также для конструирования дисульфидных мостиков между протомерами. Мутации 2 остатков по цистеину, как описано выше, снизят отталкивание отрицательного заряда и обеспечат дисульфидные мостики, которые в дальнейшем стабилизируют тример перед слиянием.

Осуществляли варианты, которые содержали точечные мутации, стабилизирующие витки между вторичными структурными элементами в области HRA белка RSV-F перед слиянием, чтобы увеличить стабильность и уровни экспрессии конформации перед слиянием. Результаты показаны в таблице 14.

Таблица 14

Экспрессия и стабильность вариантов A2_F24- (SEQ ID NO: 19)

обозначение белка	экспрессия по отношению к A2 F24-	Стабильность	
		день 5-7	день 30
A2 F24- E161P	2,739	75,08	66,24
A2 F24- E161Q	0,410	133,71	N.A.
A2 F24- E161G	0,391	106,42	N.A.
A2 F24- S173P	1,182	85,78	N.A.
A2 F24- I214P	0,288	80,20	N.A.

A2 F24- T174P	0,448	39,82	N.A.
A2 F24- S182P	2,296	87,19	N.A.
A2 F24- N67I S215P E161P	35,766	97,67	100,56
A2 F24- N67I S215P E161Q	9,545	104,40	96,60
A2 F24- N67I S215P E161G	12,035	93,70	81,91
A2 F24- N67I S215P S173P	21,747	103,43	71,89
A2 F24- N67I S215P I214P	8,053	99,47	68,17
A2 F24- N67I S215P T174P	5,431	N.A.	N.A.
A2 F24- N67I S215P S182P	14,948	N.A.	N.A.

Все варианты являются вариантами A2_F24 типа A2, которые содержат фибритиновый мотив и линкер GSGSG между F1 и F2; точку терминации 513, (SEQ ID NO: 19).

Устойчивость выражается как концентрация белка в %, измеренная по Octet (Пример 10) после хранения при 4°C в течение 5-30 дней, относительно дня сбора клеток. Концентрации измеряли количественной методикой Octet использованием антитела CR9502. NA: данные отсутствуют: не обнаружили никакой связи CR9502-связи.

ND: Не определено

Из-за отдельных точечных мутаций замена положений 173, 182 и 161, особенно в пролине, привела к повышению уровней экспрессии и стабильности. Снятие заряда остатка 161 стабилизировало белки, но не увеличило уровень экспрессии. Те же точечные мутации давали подобный эффект в стабилизированной F-последовательности перед слиянием, которая содержала дополнительную стабилизирующую мутацию N67I и S215P. Мутация остатка 182, 173 и 161, особенно в пролине, выявила наибольшее увеличение уровней устойчивости и экспрессии.

Мутации E161P, которые проявили высокий уровень экспрессии и хорошую стабильность конформации перед слиянием, применили также к растворимым вариантам A2 F-эктодомена RSV без мутаций в сайте расщепления фурина (F18: SEQ ID NO 71) для оценки, являются ли модификации универсальным решением для стабилизации F RSV перед слиянием (таблица 15).

Экспрессия и стабильность вариантов A2_F18 (SEQ ID No: 71)

с дополнительными мутациями

белок RSV	SEQ ID	Относительная экспрессия*	стабильность** после 15 дней (%)
A2_F18	71	0,1	0,0
A2_F18 N67I		19,6	29
A2_F18 S215P		8,4	4
A2_F18 E487Q		0,0	ND
A2_F18 E161P		4,2	0
A2_F18 N67I, S215P	72	32,1	95
A2_F18 N67I, E161P		34,2	72
A2_F18 N67I, S215P, E161P		56,1	79
A2_F18 N67I, S215P, E161P, E487Q		55,5	91
A2_F18 N67I, S215P, E487Q	76	21,8	95

Экспрессию белка (концентрация в супернатанте временно трансфицированных клеток) определяли с помощью количественной методики Octet.

* Относительная экспрессия нормализована по отношению к экспрессии A2_F24_N67I, S215P, E487Q (seq ID #33)

** Стабильность выражается как концентрация белка в %, измеренная по Octet (Пример 10) после хранения при 4°C в течение 5 дней, по отношению к дню сбора клеток. Концентрации измеряли количественным методом Octet с использованием антитела CR9501.
ND: Не определено

Мутация E161P также выявила высокий рост уровней экспрессии в обработанном белке RSV-F. В сочетании со стабилизирующими точечными мутациями, например, в положении 67, 215 и 487, мутация E161P привела к вариантам F перед слиянием с высоким уровнем экспрессии и высокой стабильностью.

Образование цистинового мостика в нижней части области головки между остатками 486, 487, 489

Отрицательно заряженные аминокислотные остатки 486, 487 и

489 являются частью механизма переключения, который контролирует переход между структурами RSV-F перед слиянием и после слияния. Мутация Glu487 в Gln ослабит переключатель и стабилизирует контакт между протомерами в тримере (предыдущий патент P00). Эти же положения остатков могут быть также использованы для конструирования дисульфидных мостиков между протомерами. Мутации 2 остатков цистеина, из которых один является отрицательно заряженным остатком 486, 486 или 489, снизит отталкивание негативного заряда и обеспечит дисульфидные мостики, которые в дальнейшем стабилизируют тример перед слиянием. Некоторые из таких вариантов исследовали на уровень экспрессии и стабильность конформации перед слиянием (Таблица 16).

Таблица 16

Экспрессия и стабильность вариантов A2_F24- (SEQ ID NO: 19)

обозначение белка	Экспрессия	Стабильность
	по отношению к A2_F24-	день 30
A2_F24_D489C_L481C	0	
A2_F24_D489C_V482C	0	N.D.
A2_F24_D489C_D479C	0	N.D.
A2_F24_D489C_T374C	0	N.D.
A2_F24_D489C_L375C	0	N.D.
A2_F24_D489C_P376C	0	N.D.
A2_F24_D489C_S377C	0	N.D.
A2_F24_D489C_T335C	0	N.D.
A2_F24_D489C_D338C	0	N.D.
A2_F24_D489C_S398C	0	N.D.
A2_F24_D486C_E487C	0,524	N.D.
A2_F24_D489C_D486C	0,062	N.D.
A2_F24_N67I_S215P_D489C_D486C	3,875	76,02
A2_F24_N67I_S215P_D489C_S398C	0,003	N.D.
A2_F24_N67I_S215P_D486C_E487C	7,315	79,39

Все варианты являются вариантами A2_F24- типа A2, которые содержат фибритиновый мотив и линкер GSGSG между F1 и F2; точку терминации 513, (SEQ ID NO: 19).

Стабильность выражается как концентрация белка в % по Octet (Пример 10), измеренная после хранения при 4°C в течение 5-30 дней, относительно дня сбора клеток. Концентрации измеряли количественным методом Octet с использованием антитела CR9502. На метастабильном фоне F24 (SEQ ID NO: 19), только дисульфидный мостик между остатками 486 и 487 дал в результате белок перед слиянием с приемлемой экспрессией и стабильностью. Поскольку в меж-протомерных дисульфидах нужно правильно выравнивать противоположные боковые цепи, связность дисульфида может быть успешнее в более стабильном F-белке, по сравнению с метастабильным вариантом F24. Таким образом, некоторые из дисульфидов также разработаны в варианте F24, который содержал 2 стабилизирующие мутации N67I и S215P. В самом деле, на стабильном фоне белки со встроенными дисульфидами экспрессировали на гораздо более высоких уровнях. Опять же, вариант с цистеиновыми мутациями в положении 486 и 487 экспрессировался на самом высоком уровне и уровень экспрессии был в 14 раз выше, по сравнению с нестабилизированным вариантом без мутации N67I и S215P. Стабильность протеина в надосадочной жидкости приемлема и все еще содержала 79% конформации перед слиянием. Высокая стабильность может быть достигнута, когда белок очищенный. Стабильность может и не достигать 100%, потому что меж-протомерными связями были соединены не 100% цистеинов, как показано на примерах 4 и 5.

ПРИМЕР 4

Вестерн-блоттинг

Культуральные супернатанты прогоняли в 4-12% (вес/объем) градиентных гелях Bis-Tris NuPAGE (Life Technology) и проводили блоттинг с помощью технологии iBlot (Life Technology). Эти блоты зондировали с помощью CR9503 (последовательности приведены ниже в таблице 18) и выявляли либо с конъюгированным мышинным антителом против человеческого IgG (Jackson ImmunoResearch, Вест

Гров, Пенсильвания), либо подобием очищенного конъюгированного IRDye800CW против человеческого IgG (кролик) (Rockland Immunochemicals, Гилберствилл, Пенсильвания). На Фигуре 1 можно увидеть выражение DM = двойной мутант (N67I + S215P = SEQID 21) и DM + CC = двойной мутант + DE486CC = SEQID 94). Четкое различие между этими двумя белками могли наблюдать, когда анализировали их редуцированными и нередуцированными. При редукации, оба белка мигрируют как мономерные разновидности около 55 кДа. Нередуцированное подавляющее большинство DM по-прежнему находится в виде мономера, в то время как разновидности DM + CC преобладают гораздо больше, причем они преимущественно тримерные. Это доказывает, что замена остатка 486 и 487 в цистеине приводит к тримеру с преимущественно меж-протомерными дисульфидными мостиками.

ПРИМЕР 5

NativePAGE

Для исходного определения мультимерного состояния F-полипептидов перед слиянием в соответствии с настоящим изобретением супернатанты культур от временно трансфицированных клеток анализировали в гель-системе NativePAGE Bis-Tris (Life Technologies). Затем гели подвергали блоттингу с использованием iBlot technolog в соответствии с инструкциями производителя (Life Technologies). Специфическое F-белковое RSV-антитело CR9503 (последовательности, приведенные ниже в таблице 18) использовали в качестве первичного зонда для обнаружения F-белка RSV перед слиянием и последующим HRP конъюгированным мышинным антителом против человеческого IgG (Jackson ImmunoResearch, Вест Гроув, Пенсильвания) или подобием очищенного конъюгированного IRDye800CW против человеческого IgG (кролик) (Rockland Immunochemicals, Гилберствилл, Пенсильвания). Блоты проявляли с использованием стандартной пленки (Codak) или с использованием инфракрасной системы для визуализации Odyssey CLx. На Фигуре 2 изображен анализ супернатанта посредством нативного электрофореза в полиакриламидном геле (NativePAGE analysis) из Линии 2: DM = двойной мутант (N67I+S215P = SEQID 21) и Линия 1: DM+CC = двойной мутант + DE486CC = SEQID 5A). И DM, и DM+CC

являются, прежде всего, тримерными при нативном электрофорезе, показывая, что введение дисульфидов не может привести к межтримерному перекрестному сшиванию. Поскольку DM+CC экспрессируется хуже, чем DM, недостающий мономер (шпилька) может быть из-за того, что он ниже предела обнаружения.

ПРИМЕР 6

Экспрессия F-белка перед слиянием

Плазмиды экспрессии, кодирующие рекомбинантный F-белок RSV перед слиянием, создавали с помощью стандартных способов, широко известных в данной области, включая сайт-направленный мутагенез и ПЦР. Используемой системой для экспрессии были клетки 293Freestyle (Life Technologies, Ренфрушир, Великобритания). Клетки временно трансфицировали с помощью 293fectin (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали во встряхивателе-инкубаторе в течение 5 дней при 37°C и 10% CO₂. Супернатант культуры собирали и центрифугировали в течение 5 минут при 300 g для удаления клеток и клеточного дебриса. Отцентрифугированный супернатант затем фильтровали в стерильных условиях с помощью 0,22 мкм вакуумного фильтра и хранили при 4°C до использования.

ПРИМЕР 7

Очистка F-белка RSV перед слиянием

Рекомбинантные полипептиды очищали с помощью 2-стадийного протокола очистки с применением катион-обменной колонки для первичной очистки, а затем колонки superdex200 для завершающей стадии с удалением остаточных примесей. Для исходной ионообменной стадии супернатант культуры разбавляли 2 объемами по 50 mM NaOAc, pH 5,0, и пропускали через 5 мл колонку HiTrap Capto S при скорости 5 мл в минуту. Затем колонки отмывали 10 объемами, соответствующими объему колонки (CV), по 20 mM NaOAc, 50 mM NaCl, 0,01% (об./об.) tween20, pH 5 и элюировали 2 CV по 20 mM NaOAc, 1M NaCl, 0,01% (об./об.) tween20, pH 5. Элюат концентрировали с помощью концентратора-центрифуги, а затем белок очищали с помощью колонки superdex200 с использованием 40 mM Tris, 500 mM NaCl, 0,01% (об./об.) tween20, pH 7,4, в

качестве подвижного буфера. На фигуре 3А представлена хроматограмма с гель-фильтрационной колонки и главный пик содержит F-белок RSV перед слиянием. Фракции, содержащие этот пик, снова объединяли и концентрацию белка определяли при OD280 и хранили при 4°C до использования. На Фигуре 3В представлен сокращенный результат анализа SDS-PAGE конечного препарата белка, и можно видеть, что чистота составляла >95%. Идентичность полосы подтверждали с помощью вестерн-блоттинга и специфических к F-белку антител (не показано). Далее, очищенный белок тестировали на нативном электрофорезе (NativePAGE) и сравнивали с контрольным стабильным тримером F-белка перед слиянием (SEQ ID NO: 21) (Фигура 3С).

ПРИМЕР 8

Анализ конечной стабильности

Проверку конформации перед слиянием экспрессируемых полипептидов по настоящему изобретению делали с использованием технологии *Ocetet*, с использованием специфических антител CR9501 или CR9502 перед слиянием, или же неструктурированного специфического антитела CR9503, которое содержит изменчивые области с тяжелыми и легкими цепями коммерчески доступного антитела мотавизумаб. Антитела биотинилировали в соответствии со стандартными протоколами и иммобилизовали на стрептавидиновом биосенсоре (ForteBio, Портсмут, Великобритания). Процедура заключалась в следующем. После уравнивания сенсоров в кинетическом буфере (ForteBio) в течение 60 сек чипы переносили в PBS (натрий-фосфатный буфер) с 5 мкг/мл требуемого антитела. Загрузку проводили в течение 250 сек. Затем включали другую стадию уравнивания в течение 200 сек в кинетическом буфере. В заключение, чипы переносили в экспрессивный супернатант культуры, содержащий F-полипептиды RSV перед слиянием и через 1200 сек записывали общий сигнал связывания. Эта фаза также обозначается как фазовая ассоциация. Это выполняли непосредственно после сбора клеток (1 день), а также спустя 5 дней (5 день), и разницу в связывании CR9501 использовали в качестве скринингового средства для выявления мутаций, способных

стабилизировать конформацию перед слиянием. Конструкцию считали стабильной, если наблюдали менее 20% потери связывания на 5 день, также ее считали стабильной, если она не была признана неустойчивой. Стабильные конструкции затем подвергали более строгому исследованию при необходимости. Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения ForteBio Data Analysis 6.4 (ForteBio).

ПРИМЕР 9

Анализ термостабильности

Стабилизирующий потенциал введенных характеристик в F-полипептиды RSV определяли по тепловому стрессу. Для этой цели супернатант культур от временно трансфицированных клеток или очищенный белок нагревали с использованием диапазона температур. Образцы затем охлаждали на льду для предотвращения дополнительных индуцированных теплом конформационных изменений и инкубировали с антителом CR9501 в системе по технологии Octet, как описано в примере 11. Ответы, полученные в конце фазовой ассоциации при различных температурах, изображали на графике в виде функции температуры и приближали с помощью нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения Prism. Это приводило к определению температуры, где уровень связывания антител составляет 50% от максимума, и эту величину можно было использовать для сравнения различных конструкций в отношении термостабильности перед слиянием.

ПРИМЕР 10

Анализ стабильности фазовой ассоциации

Для оценки стабильности различных точечных мутаций *Octet* анализ связывания разработали с использованием ассоциативного фазового анализа. Антитело CR9501 или антитело CR9502 использовали в качестве зондов для конформации белка RSV-F перед слиянием. Чтобы уменьшить потенциальное смещение концентрации анализа конечных точек, точки данных были использованы из всей фазы ассоциации эксперимента. Данные восполняли за счет количества связанного антитела на чипе. Измерения выполняли в 1, 5 и 33 дни, и сравнивали формы кривых по этим трем дням. Если получали идентичные кривые, то конструкцию считали стабильной, а

если нет, то нестабильной.

ПРИМЕР 11

Количественный анализ с использованием Octet

Для определения концентрации F-белка RSV в супернатантах клеточных культур использовали количественный метод на основе Octet. Антитела CR9501 и CR9503 биотинилировали с помощью стандартных протоколов и иммобилизовали на стрептавидиновых биосенсорах (ForteBio, Портсмут, Великобритания). После этого покрытые биосенсоры блокировали в супернатанте ложно-трансфицированных клеточных культур. Количественный эксперимент выполняли следующим образом: температура 30°C, скорость встряхивания 1000 об./мин, время анализа 300 секунд. Концентрацию белка в супернатанте клеточной культуры рассчитывали с помощью стандартной кривой. Стандартную кривую получали для каждого покрытого антитела с использованием белка A2_F24_N67I+S215P (SEQ ID# 21), разбавленного в супернатанте ложно-трансфицированных клеточных культур. Измерения проводили в день сбора супернатанта (1 день) и после хранения супернатанта при 4°C в течение 5 дней или дольше. Разницу в концентрации, определенную с помощью CR9501 или CR9502, использовали в качестве скринингового инструмента для выявления мутаций, способных стабилизировать конформацию перед слиянием. Конструкция считалась стабильной, если наблюдалось менее, чем 20% снижения определяемой концентрации на 5 день. Анализ данных выполняли с помощью компьютерной программы ForteBio Data Analysis 6.4 (ForteBio).

ПРИМЕР 12

Доклиническая оценка иммуногенности F перед слиянием

Для определения иммуногенности стабилизированного F RSV перед слиянием (A2F24, N67I, S215P) (SEQ ID NO: 21) мышей иммунизировали в соответствии с таблицей 19 с 0,5 или 5 мкг в прайм-бустерном режиме на 0 неделе и на 4 неделе. Как представлено на фигуре 4, мыши, иммунизированные F перед слиянием, демонстрировали более высокие титры VNA, чем мыши, иммунизированные F после слияния RSV.

Схема иммунизации

Группа	Препарат	Доза	Адъювант	N
1	F после слияния	0,5 мкг	-	9
2	F после слияния	5 мкг	-	9
3	F перед слиянием	0,5 мкг	-	9
4	F перед слиянием	5 мкг	-	9
5	F после слияния	0,5 мкг	Поли (I:C)	9
6	F перед слиянием	0,5 мкг	Поли (I:C)	9
8	FI-RSV	1/75	-	8
9	PBS		-	3

Затем хлопковых крыс иммунизировали двумя различными дозами RSV-F в конформации после слияния и перед слиянием (таблица 20). Животных иммунизировали i.m. на 0 неделе и 4 неделе. На фигуре 5 представлены высокие титры нейтрализующих антител в день контрольного заражения (7 неделя).

Таблица 20

Группы, иммуноген и доза для определения иммуногенности и эффективности у хлопковых крыс

Группа	Препарат	Доза	Адъювант
1	F после слияния	0,5 мкг	-
2	F после слияния	5 мкг	-
3	F перед слиянием	0,5 мкг	-
4	F перед слиянием	5 мкг	-
9	F перед слиянием	0,5 мкг	Поли IC
10	F перед слиянием	5 мкг	Поли IC
11	F перед слиянием	0,5 мкг	Фосфатный адъювант
12	F перед слиянием	5 мкг	Фосфатный адъювант
13	Ad26.RSV.FA2	10^8	-
14	PBS	-	-

Вирусную нагрузку в легких и носу определяли через пять дней после контрольного заражения (см. фигуру 6).

Показано, что F-полипептиды перед слиянием в соответствии с

настоящим изобретением способны индуцировать мощный иммунный ответ, который снижал вирусную нагрузку в легких и даже в носу.

Таблица 17

Стандартные аминокислоты, аббревиатуры и свойства

Аминокислота	3- буквенная	1- буквенная	Полярность боковой цепи	Заряд боковой цепи (рН 7,4)
<u>аланин</u>	Ala	A	неполярная	Нейтральный
<u>аргинин</u>	Arg	R	полярная	Положительный
<u>аспарагин</u>	Asn	N	полярная	Нейтральный
<u>аспарагиновая кислота</u>	Asp	D	полярная	Отрицательный
<u>цистеин</u>	Cys	C	неполярная	Нейтральный
<u>глутаминовая кислота</u>	Glu	E	полярная	Отрицательный
<u>глутамин</u>	Gln	Q	полярная	Нейтральный
<u>глицин</u>	Gly	G	неполярная	Нейтральный
<u>гистидин</u>	His	H	полярная	положительный (10%) нейтральный (90%)
<u>изолейцин</u>	Ile	I	неполярная	Нейтральный
<u>лейцин</u>	Leu	L	неполярная	Нейтральный
<u>лизин</u>	Lys	K	полярная	Положительный
<u>метионин</u>	Met	M	неполярная	Нейтральный
<u>фенилаланин</u>	Phe	F	неполярная	Нейтральный
<u>пролин</u>	Pro	P	неполярная	Нейтральный
<u>серин</u>	Ser	S	полярная	Нейтральный
<u>треонин</u>	Thr	T	полярная	Нейтральный
<u>триптофан</u>	Trp	W	неполярная	Нейтральный
<u>тирозин</u>	Tyr	Y	полярная	Нейтральный
<u>валин</u>	Val	V	неполярная	Нейтральный

Аминокислотные последовательности антител CR9501 и CR9502

Антитело	Домен VH	CDR1 VH	CDR2 VH	CDR3 VH
CR9501	Аминокислоты 1-125 в SEQ ID NO: 53	GASINSDNYWT (SEQ ID NO:54)	HISYTGNTY YTPSLKS (SEQ ID NO:55)	CGAYVLISN CGWFDS (SEQ ID NO:56)
CR9502	Аминокислоты 1-121 в SEQ ID NO: 57	GFTFSGHTIA (SEQ ID NO:58)	WVSTNNGNT EYAQKIQG (SEQ ID NO:59)	EWLVMGGF AFDH (SEQ ID NO:60)

Антитело	Домен VL	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL
CR9501	Аминокислоты 1-107 в SEQ ID NO: 61	QASQDISTYLN (SEQ ID NO: 62)	GASNLET (SEQ ID NO:63)	QQYQYLPYT (SEQ ID NO:64)
CR9502	Аминокислоты 1-110 в SEQ ID NO: 65	GANNIGSQNVH (SEQ ID NO:66)	DDRDRPS (SEQ ID NO:67)	QVWDSSRD QAVI (SEQ ID NO:68)

Аминокислотная последовательность нескольких конструкций F RSV перед слиянием приведена ниже. Следует отметить, что нумерация аминокислот в различных конструкциях, описанных в данном документе, основана на последовательности дикого типа (SEQ ID NO: 1), которая означает, что все аминокислоты с 1 положения до 108 положения, включительно, конструкций перед слиянием соответствуют положениям аминокислот 1-108 последовательности дикого типа, где нумерация аминокислот с 138 положения до конца смещена на 22 аминокислоты, т.е. L138 в последовательности дикого типа (SEQ ID NO: 1) соответствует L116 во всех конструкциях перед слиянием. Это связано с тем фактом, что была выполнена делеция в конструкциях перед слиянием, т.е. вставка линкера GSGSG, при этом фактическая нумерация F1 не является одинаковой между конструкциями. Таким образом, нумерация, используемая по отношению к специфическим мутациям в

соответствии с настоящим изобретением, например, S215P, относится к положению аминокислоты в последовательности дикого типа.

Последовательности

Полноразмерная последовательность F-белка RSV A2 (SEQ ID NO: 1)

MELLILKANAIITLILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSSKRKRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVLDLKNIYIDKQLLPIVVKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYM
 LTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHNVNAVKSTTNIMITTIIIVIIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIA
 FSN

Полноразмерная последовательность F-белка RSV B1 (SEQ ID NO: 2)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNIITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKETKNCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQNTPAANNRARREAPQYMNNTINTTK
 NLNVSISKKRKRFLGFLGVSIAIASGIAVSKVLHLEGEVNKIKNALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVLDLKNIYINNQLLPIVNVQSCRSISNIETVIEFQQKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYM
 LTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNIKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 SLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTDISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGKNLYVKGEPI INYYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 RSDELLHNVNTGKSTTNIMITTIIIVIIIVVLLSLIAIGLLLYCKAKNTPVTLSKDQLSGINNIA
 FSK

SEQ ID NO: 3

EKKIEAIEKKIEAIEKKIEA

SEQ ID NO: 4

GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

SEQ ID NO: 5

GSGSG

F8: RSV A2, эктодомен дикого типа (SEQ ID NO: 13)

MELLILKANAIITLILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI

ELSNIKKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSSKKRKRFLGFLLGVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSISNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHHHHHHHH

F11: RSV B1, эктодомен дикого типа (SEQ ID NO: 14)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKETKNCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTELOLLMQNTPAANNRARREAPQYMNYTINTTK
 NLNVSISKKRKRFLGFLLGVGSAIASGIAVSKVLHLEGEVNKIKNALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVLDLKNYINNQLLPVNVQOQSCRISNIETVIEFQOKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNIKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 SLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTDISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGKNLYVKGEPIINYYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR
 RSDELLHHHHHHHH

F47: RSV A2, стабилизированный линкером, IZ(S) (SEQ ID NO: 15)

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSISNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQOQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVEKKIEAIEKKIEAIEKKIEAGGIEGRHHHHHHHH

F47-: RSV A2, стабилизированный линкером, IZ(S) (SEQ ID NO: 16)

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSISNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQOQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD

VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTF SNGCDYVSNKGVDTV SVGNTLYYV NKQEGK
 SLYVKGEPI INFYDPLVFP SDEFDAS ISQVEKKIEAIEKKIEAIEKKIEAGG

F43: RSV B1, стабилизированный линкером, IZ(S) (SEQ ID NO: 17)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNI TEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKETKCNGTDTKV KLIKQELDKYKNAVTE LQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFL LGVG
 SAIASGIAVSKVLHLEGEV NKIKNALLSTNKAVVSL SNGVSVLTSKVLDLKNYINNQLLP IVNQ
 QSCRISNIETVIEFQQNSR LLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQK KL
 MSSNVQIVRQQSYSIMS I IKEEVLAYVVQLPIYGV IDTPCWKLHTSPLCTTNIKEGSNICL TRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQA DTCVKVQSNRVFCDTMNSL TLPSEVSLCNTDI FNSKYDCKIMT SKTD
 ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTF SNGCDYVSNKGVDTV SVGNTLYYV NKLEGK
 NLYVKGEPI INYYDPLVFP SDEFDAS ISQVEKKIEAIEKKIEAIEKKIEAGGIEGRHHHHHH

F24: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 18)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNI TEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKETKCNGTDTKV KLIKQELDKYKNAVTE LQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFL LGVG
 SAIASGIAVSKVLHLEGEV NKIKNALLSTNKAVVSL SNGVSVLTSKVLDLKNYINNQLLP IVNQ
 QSCRISNIETVIEFQQNSR LLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQK KL
 MSSNVQIVRQQSYSIMS I IKEEVLAYVVQLPIYGV IDTPCWKLHTSPLCTTNIKEGSNICL TRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQA DTCVKVQSNRVFCDTMNSL TLPSEVSLCNTDI FNSKYDCKIMT SKTD
 ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTF SNGCDYVSNKGVDTV SVGNTLYYV NKLEGK
 NLYVKGEPI INYYDPLVFP SDEFDAS ISQVNEKINQSLAFIRRSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGEWVLLSTFLGGIEGRHHHHHH

A2_F24: RSV A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 19)

MELLILKANAITTILTA VTFCFASGQNI TEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKKNCNGTDAKIK LIKQELDKYKNAVTE LQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFL LGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEV NKIKSALLSTNKAVVSL SNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP IVNK
 QSCSISNIETVIEFQQKNR LLEITREFSVNAGVTT PVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQK KL
 MSNNVQIVRQQSYSIMS I IKEEVLAYVVQLPLYGV IDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL TRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQA ETCKVKVQSNRVFCDTMNSL TLPSEVNLCNVDI FNPKYDCKIMT SKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTF SNGCDYVSNKGVDTV SVGNTLYYV NKQEGK
 SLYVKGEPI INFYDPLVFP SDEFDAS ISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGEWVLLSTFLGGIEGR

F24-: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 20)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKETKCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVLSNGVSVLTSKVLDLKNYINNQLLP
 IVNQ QSCRISNIETVIEFQQKNSRLLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLIND
 MPITNDQKKL MSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWKLHTS
 PLCTTNIKEGSNICLTRT DRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLT
 LPSEVSLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTD ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNR
 GI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGK NLYVKGEPIINYYDPLV
 FPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRRSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA YVRKDG
 EWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P: A2, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 21)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLG
 FLG SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDK
 QLLPIV NK QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSELL
 SLINDMPITNDQKKL MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCW
 KLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDT
 MNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTD VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCT
 ASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK SLYVKGEPIIN
 FYDPLV FPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**F24-N67I+S215P: RSV B1, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 22)**

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLG
 FLG SAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVLSNGVSVLTSKVLDLKNYINN
 QL LP IVNQ QSCRIPNIETVIEFQQKNSRLLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELL
 SLINDMPITNDQKKL MSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCW
 KLHTSPLCTTNIKEGSNICLTRT DRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDT
 MNSLTLPSEVSLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTD ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCT
 ASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGK NLYVKGEPIIN
 YYDPLV FPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRRSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+E92D: RSV A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 23)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSL
 GFLG SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTSKVLDLKNYID
 KQLLP IVNK QSCSIPNIETVIEFQQKNSRLLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELL
 SLINDMPITNDQKKL MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCW
 KLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDT
 MNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTD VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCT
 ASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK SLYVKGEPIIN
 FYDPLV FPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

QSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**F24- N67I+E92D RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 24)**

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYINNQLLP
 QSCRISNIETVIEFQQKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNIKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVSLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTD
 ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKLEGK
 NLYVKGEPIINYYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRRSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+K465Q RSV A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 25)**

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGQ
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**F24- N67I+K465Q RSV B1, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 26)**

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTELOLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYINNQLLP
 QSCRIPNIETVIEFQQKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNIKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVSLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTD

ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKLEGQ
 NLYVKGEPI INYYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRRSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S46G RSV A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 27)**

MELLILKANAI T TILTAVTFCFASGQNI TEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 VGSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP
 IVNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNT
 KEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL
 CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYV
 SNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQ
 SLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**F24- N67I+S46G RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 28)**

MELLIHRLSAI FLTLAINALYLTSSQNI TEEFYQSTCSAVSRGYFGALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDTKVLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFLG
 VGSIAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYINNQLLP
 IVNQQSCRISNIETVIEFQQKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKLMSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNI
 KEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVSLCNDI
 FNSKYDCKIMTSKTDISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNK
 GVDTVSVGNTLYYVNKLEGKNLYVKGEPI INYYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLA
 FIRRSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 E92D+S215P: A2, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 29)**

MELLILKANAI T TILTAVTFCFASGQNI TEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 VGSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP
 IVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNT
 KEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL
 CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYV
 SNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQ
 SLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

F24-E92D+S215P: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 30)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKETKCGTDTKVLIKQELDKYKNAVTDLQLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVSLNMGVSVLTISKVLDLKNYINNQLLPVNVQ
 QSCRIPNIETVIEFQQKNSRLLLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNIKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVSLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTD
 ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGK
 NLYVKGEPIINYYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRRSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+K508E: A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 31)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQQLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNMGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRESDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+E487I: A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 32)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQQLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNMGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+E487Q: A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 33)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI

ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCT
 TNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL
 PSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNK
 NRGIIKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPL
 VFPSDQFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+E487N: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 34)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCT
 TNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL
 PSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNK
 NRGIIKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPL
 VFPSDNFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+D486N: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 35)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCT
 TNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL
 PSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNK
 NRGIIKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPL
 VFPSNEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+K465E: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 36)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELOLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI
 TNDQKKL

MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGE
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+K465Q: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 37)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGQ
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+N426S: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 38)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASSKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+K421N: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 39)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTNCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK

SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+K209Q: A2, стабилизированный линкером,
фибрин (SEQ ID NO: 40)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
QSCSIPNIETVIEFQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQK
MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL
TRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCK
IMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGN
TLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLE
SAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+K201Q: A2, стабилизированный линкером,
фибрин (SEQ ID NO: 41)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDQQLLP
QSCSIPNIETVIEFQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQK
MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL
TRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCK
IMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGN
TLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLE
SAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+V185N: A2, стабилизированный линкером,
фибрин (SEQ ID NO: 42)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLG
SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLP
QSCSIPNIETVIEFQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQK
MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL
TRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCK
IMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNNGCDYVSNKGVDTVSVGN
TLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLE
SAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+G184N: A2, стабилизированный линкером,

фибритин (SEQ ID NO: 43)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNI^UTEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSN^UVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP^UIVNK
 QSCSI^UPNIETVIEFQ^UQKNNR^ULLEITREFSVNAGV^UTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI^UTNDQK^UKL
 MSNNVQIVRQ^UQSYSIMSIIKEEV^ULAYV^UQ^ULPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL^UTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL^UPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAI^UVSCYGKTKCTASNKNRGI^UIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYV^UNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFP^USDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL^ULSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG^UEWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+N175P: A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 44)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNI^UTEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLST^UPKAVVSLN^UGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP^UIVNK
 QSCSI^UPNIETVIEFQ^UQKNNR^ULLEITREFSVNAGV^UTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI^UTNDQK^UKL
 MSNNVQIVRQ^UQSYSIMSIIKEEV^ULAYV^UQ^ULPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL^UTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL^UPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAI^UVSCYGKTKCTASNKNRGI^UIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYV^UNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFP^USDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL^ULSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG^UEWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+E92D: A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 45)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNI^UTEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAV^UDLQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLN^UGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLP^UIVNK
 QSCSI^UPNIETVIEFQ^UQKNNR^ULLEITREFSVNAGV^UTPVSTYMLTNSELLSLINDMPI^UTNDQK^UKL
 MSNNVQIVRQ^UQSYSIMSIIKEEV^ULAYV^UQ^ULPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICL^UTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTL^UPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAI^UVSCYGKTKCTASNKNRGI^UIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYV^UNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFP^USDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDEL^ULSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDG^UEWVLLSTFLGGIEGR

A2_F24 N67I+S215P+K80E: A2, стабилизированный линкером, фибритин (SEQ ID NO: 46)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNI^UTEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIE^UQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLGVG

SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNIYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLLLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+K77E: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 47)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIELIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVBG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNIYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLLLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24 N67I+S215P+S46G: A2, стабилизированный линкером,
 фибритин (SEQ ID NO: 48)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVBG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNIYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLLLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24: RSV S46G A2, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 49)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVBG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNIYIDKQLLPVNVK
 QSCSISNIETVIEFQOKNNRLLLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT

DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24: RSV K465Q A2, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 50)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGQ
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24: RSV N67I A2, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 51)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGWVLLSTFLGGIEGR

**A2_F24: RSV E92D A2, стабилизированный линкером, фибритин
 (SEQ ID NO: 52)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKKNCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTISKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQA

YVRKDG EWVLLSTFLGGIEGR

Полноразмерная последовательность белка F RSV CL57-v224
(SEQ ID NO: 69)

MELPILKTNAIITLILAAVTLCFASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNI
 KENKCNNGTDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPAANNRARELPRFMNYTLNNTKNNNV
 LSKRKRFLGFLGVSIAIASGIAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKV
 LDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNS
 ELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSP
 LCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNI
 DIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVD
 TVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSD
 EL LHNVNVGKSTTNIMITTI IIVII VILLLLIAVGLFLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIAFSN

Эктодомен, RSV CL57-v224 (SEQ ID NO: 70)

MELPILKTNAIITLILAAVTLCFASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNI
 KENKCNNGTDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPAANNRARELPRFMNYTLNNTKNNNV
 LSKRKRFLGFLGVSIAIASGIAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKV
 LDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNS
 ELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSP
 LCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNI
 DIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVD
 TVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIRKSD
 EL

PreF, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 71)

MELLILKANAIITLILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKKCNNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSSKRKRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSN
 NKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

PreF N67I S215P, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 72)

MELLILKANAIITLILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSSKRKRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSV

LTSKVLDLKNYIDKQLLPVIVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTFL

PreF N67I S215P, RSV B1, фибритин (SEQ ID NO: 73)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDTKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQNTPAANNRARRREAPQYMNYTINTTK
 NLNVSISKRRKRRFLGFLGVSASIAVGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVLSNGVSV
 LTSKVLDLKNYINNQLLPVIVNQQSCRIPNIETVIEFQQKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNIKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 SLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTDISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGKNLYVKGEPIINYYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 RSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTFL

RSV N67I S215P, RSV CL57-v224, фибритин (SEQ ID NO: 74)

MELPILKTNAITTILAAVTLCFASSQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNI
 KEIKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPAANNRARRRELPRFMNYTLNNTKNNNVT
 LSKRRKRRFLGFLGVSASIAVGIAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTSKV
 LDLKNYIDKQLLPVIVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSE
 LLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSP
 LCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNI
 DIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVD
 TVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSD
 LSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGGEWVLLSTFL

PreFL N67I S215P, RSV B1, фибритин, петля (SEQ ID NO: 22)

MELLIHRLSAIFLTLAINALYLTSSQNITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDTKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQNTPAANNQARGSGSGRSLGFLGVS
 SIAVGIAVSKVLHLEGEVNIKNALLSTNKAVVLSNGVSVLTSKVLDLKNYINNQLLPVIVNQ
 QSCRIPNIETVIEFQQKNSRLEINREFSVNAGVTTPLSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSSNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPIYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNIKEGSNICLTR
 DRGWYCDNAGSVSFFPQADTCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVSLCNTDIFNSKYDCKIMTSKTD
 ISSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKLEGK
 NLYVKGEPIINYYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRRSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
 YVRKDGGEWVLLSTFL

PreFL N67I S215P, RSV CL57-v224, фибритин, петля (SEQ ID NO: 75)

MELPILKTNAIITTLAAVTLCFASQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKEIKCNGTDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPAANNQARGSGSGRSLGFLG
 VGSIAIASGIAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNI
 DKQLLPVNIKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSELL
 SLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNS
 LTLPSEVNLNIDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI
 IKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFP
 SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDG
 EWVLLSTFL

PreF N67I S215P E487Q, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 76)

MELLILKANAIITTLTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTL
 NNAKKTNVTLSKRRKRRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVV
 SLNNGVSVLTSKVLDLKNIIDKQLLPVNIKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSV
 NAGVTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEV
 LAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFP
 QAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSL
 GAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPDQFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPE
 APRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

PreF N67I S215P K201N, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 77)

MELLILKANAIITTLTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTL
 NNAKKTNVTLSKRRKRRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVV
 SLNNGVSVLTSKVLDLKNIIDNQLLPVNIKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSV
 NAGVTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEV
 LAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFP
 QAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSL
 GAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPE
 APRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

PreF N67I S215P E92D, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO:78)

MELLILKANAIITTLTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTL
 NNAKKTNVTLSKRRKRRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVV
 SLNNGVSVLTSKVLDLKNIIDKQLLPVNIKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSV
 NAGVTTPVSTYMLTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEV
 LAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFP
 QAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSL
 GAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNCGDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLESAIGGYIPE
 APRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

PreF N67I S215P D486N, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 79)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSKRRRFLGFLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

Fwt N67I S215P, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID NO: 80)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSKRRRFLGFLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHNVNAVKSTTNIMITTIIIVIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIA
 FSN

Fs1 N67I S215P, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID NO: 81)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQOKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGK

SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAVKSTTNIMITT
 I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A F S N

**Fwt N67I S215P E92D, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID
 NO: 82**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSKRRKRRFLGFLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSIPNIETVIEFQQKNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHNVNAVKSTTNIMITT I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A
 F S N

**Fs1 N67I S215P E92D, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID
 NO: 83)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAVKSTTNIMITT
 I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A F S N

**Fwt N67I S215P E487Q, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID
 NO: 84)**

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSKRRKRRFLGFLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSIPNIETVIEFQQKNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHNVNAVKSTTNIMITT I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A

FSN

Fsl N67I S215P E487Q, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID NO: 85)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSNNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPDQFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAVKSTTNIMITT
 I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A F S N

Fwt N67I S215P D486N, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID NO: 86)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTL SKRKR RFLGFLG VSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPVVKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSNNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHNVNAVKSTTNIMITT I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A
 F S N

Fsl N67I S215P D486N, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID NO: 87)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVVK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSNNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGK
 SLYVKGEPIINFYDPLVFPDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAVKSTTNIMITT
 I I I V I I V I L L S L I A V G L L L Y C K A R S T P V T L S K D Q L S G I N N I A F S N

Fwt N67I S215P S46G, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID

NO: 88)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTL SKRKR RFLGFL LGVGS AIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSV
 LTSKVL DLKNYIDKQLLP IIVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTF SNGCDYVS
 NKGVDTV SVGNTLYYV NKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLHNVNAVKSTTNIMITTIIIVIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIA
 FSN

Fs1 N67I S215P S46G, мембранно-связанный F RSV, A2 (SEQ ID NO: 89)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFL LGVG
 SAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVL DLKNYIDKQLLP IIVNK
 QSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKL
 MSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRT
 DRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTD
 VSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTF SNGCDYVS NKGVDTV SVGNTLYYV NKQEGK
 SLYVKGEPI INFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAVKSTTNIMITT
 IIVIIVILLSLIAVGLLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIAFSN

CR9501, тяжелая цепь (SEQ ID NO: 53):

QVQLVQSGPGLVKPSQTLALTCNVSGASINSDNYWTWIRQRPGGGLEWIGHISYTGNT
 YYTPSLKSRLSMSLETSQSQFSLRLTSVTAADSAVYFCAACGAYVLI SNCGWFDSWGQGTQVTV
 SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
 YLSLVVTV PSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSC

CR9501, легкая цепь (SEQ ID NO: 61):

EIVMTQSPSSLSASIGDRVTITCQASQDISTYLNWYQKPGQAPRLLIYGASNLETGVP
 SRFTGSGYGTDFSVTISSLQPEDIAITYYCQQYQYLPYTFAPGKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDE
 QLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CR9502, тяжелая цепь (SEQ ID NO: 57):

EVQLLQSGAELKKPGASVKISCKTSGFTFSGHTIAWVRQAPGGGLEWMGWVSTNNGNTE
 YAQKIQGRVTMTMDTSTSTVYME LRSLTSDDTAVYFCAREWLV MGGFAFDHWGQGTLLTVSSAS
 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL

SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

CR9502, легкая цепь (SEQ ID NO: 65):

QSVLTQASSVSVAPGQTARITCGANNIGSQNVHWYQQKPGQAPVLVYDDRRDRPSGIPD
RFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDQAVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTIAPTECS

PreF N67I E161P S215P E487Q, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 90)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
KTNVTL SKKRKRRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLPGEVNKIKSALLSTNKAVVSL SNGVSV
LTSKVL DLKNYIDKQLLP IVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGV TTPVSTYM
LTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEV LAYVVQLPLYGVIDTPCWK
LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSDQFDASISQVNEKINQSLAFIR
KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

PreF N67I E161P S215P, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 91)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
KTNVTL SKKRKRRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLPGEVNKIKSALLSTNKAVVSL SNGVSV
LTSKVL DLKNYIDKQLLP IVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGV TTPVSTYM
LTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEV LAYVVQLPLYGVIDTPCWK
LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR
KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

PreF N67I S173P S215P, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 92)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
KTNVTL SKKRKRRFLGFLGVSIAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLPTNKAVVSL SNGVSV
LTSKVL DLKNYIDKQLLP IVNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGV TTPVSTYM
LTNSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQOSYSIMSIIKEEV LAYVVQLPLYGVIDTPCWK
LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIR

KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

PreF N67I S182P S215P, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO: 93)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSKKRKRFLGFLLGVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLPNGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

PreF N67I S215P D486C E487C, RSV A2, фибритин (SEQ ID NO:

94)

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITI
 ELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAK
 KTNVTLSKKRKRFLGFLLGVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNSGVSV
 LTSKVLDLKNYIDKQLLPIVKNQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYM
 LTNSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWK
 LHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEV
 NLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGI IKTFSNGCDYVS
 NKGVDTVSVGNTLYYVNKQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSCCFDASISQVNEKINQSLAFIR
 KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- <110> Crucell Holland B.V.
 <120> Стабилизированные растворимые F-полипептиды RSV перед слиянием
 <130> 0234 WO 00 ORD
 <150> EP13172256
 <151> 2013-06-17
 <160> 94
 <170> PatentIn версия 3.5
 <210> 1
 <211> 574
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> F-белок RSV A2 полноразмерной последовательности
 <400> 1

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
565 570

<210> 2

<211> 574

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F-белок RSV B1 полноразмерной последовательности

<400> 2

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50

55

60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Ala Pro
100 105 110

Gln Tyr Met Asn Tyr Thr Ile Asn Thr Thr Lys Asn Leu Asn Val Ser
115 120 125

Ile Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Gln Gln Ser Cys Arg Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Ser Arg Leu Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Ser Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Ile Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro

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

<210> 3
 <211> 20
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Домен тримеризации

<400> 3

Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Lys
 1 5 10 15

Lys Ile Glu Ala
 20

<210> 4
 <211> 27
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Домен тримеризации

<400> 4

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys
 1 5 10 15

Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 20 25

<210> 5
 <211> 5
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> линкер

<400> 5

Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5

<210> 6
 <211> 40
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Домен тримеризации

<400> 6

Ser Ser Leu Gln Gly Asp Val Gln Ala Leu Gln Glu Ala Gly Tyr Ile

1 5 10 15
Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu
 20 25 30

Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 35 40

<210> 7
<211> 7
<212> Блок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Домен изолейциновой застежки

<400> 7

Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys
1 5

<210> 8
<211> 31
<212> Блок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Изолейциновая застежка (L)

<400> 8

Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu
1 5 10 15

Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala
 20 25 30

<210> 9
<211> 28
<212> Блок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> GCN4II

<400> 9

Glu Asp Lys Ile Glu Glu Ile Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile Glu Asn
1 5 10 15

Glu Ile Ala Arg Ile Lys Lys Leu Ile Gly Glu Ala
 20 25

<210> 10
<211> 28
<212> Блок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Оптимизированный GCN4II

<400> 10

Glu Asp Lys Val Glu Glu Leu Leu Ser Lys Ile Tyr His Ile Glu Asn
1 5 10 15

Arg Ile Ala Arg Ile Glu Lys Leu Val Gly Glu Ala
20 25

<210> 11

<211> 43

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Матрилин-1 (длинный вариант)

<400> 11

Glu Glu Asp Pro Cys Glu Cys Lys Ser Ile Val Lys Phe Gln Thr Lys
1 5 10 15

Val Glu Glu Leu Ile Asn Thr Leu Gln Gln Lys Leu Glu Ala Val Ala
20 25 30

Lys Arg Ile Glu Ala Leu Glu Asn Lys Ile Ile
35 40

<210> 12

<211> 26

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Матрилин-1 короткий вариант)

<400> 12

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

Arg Ile Glu Ala Leu Glu Asn Lys Ile Ile
20 25

<210> 13

<211> 521

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F8: RSV A2, эктодомен дикого типа

<400> 13

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His His His His His His His His
515 520

<210> 14
<211> 521
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> F11: RSV B1, эктодомен дикого типа

<400> 14

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Ala Pro
100 105 110

Gln Tyr Met Asn Tyr Thr Ile Asn Thr Thr Lys Asn Leu Asn Val Ser
115 120 125

Ile Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn

195

200

205

Gln Gln Ser Cys Arg Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Ser Arg Leu Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Ser Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Ile Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Ile Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Asp Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Ser Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Ile Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly

450

455

460

Lys Asn Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His His His His His His His His
515 520

<210> 15

<211> 507

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F47: RSV A2, стабилизированный линкером, IZ(S)

<400> 15

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile
465 470 475 480

Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala Gly Gly Ile
485 490 495

Glu Gly Arg His His His His His His His His
500 505

<210> 16

<211> 495

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F47-: RSV A2, стабилизированный линкером, IZ(S)

<400> 16

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser

	100		105		110													
Gly	Arg	Ser	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Val	Gly	Ser	Ala	Ile	Ala	Ser			
	115						120					125						
Gly	Val	Ala	Val	Ser	Lys	Val	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys			
	130					135					140							
Ile	Lys	Ser	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser			
145					150					155					160			
Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr			
				165				170						175				
Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Val	Asn	Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile			
			180					185					190					
Ser	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu			
		195					200					205						
Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro			
	210					215					220							
Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn			
225					230					235					240			
Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val			
				245					250					255				
Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu			
			260				265						270					
Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp			
		275					280					285						
Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr			
	290					295					300							
Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr			
305					310					315					320			
Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys			
				325					330					335				
Lys	Val	Gln	Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp	Thr	Met	Asn	Ser	Leu	Thr			
			340					345					350					
Leu	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Val	Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys			

355

360

365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile
 465 470 475 480

Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala Gly Gly
 485 490 495

<210> 17

<211> 505

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F43: RSV B1, стабилизированный линкером, IZ(S)

<400> 17

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
 1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
 180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile
465 470 475 480

Glu Lys Lys Ile Glu Ala Ile Glu Lys Lys Ile Glu Ala Gly Gly Ile
485 490 495

Glu Gly Arg His His His His His His
500 505

<210> 18

<211> 534

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 18

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu

35

40

45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile

290

295

300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

His His His His His His
530

<211> 528
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> A2_F24: RSV A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 19

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 20

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24-: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 20

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr

165

170

175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
 180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn

420

425

430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 21

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 21

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 22

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24-N67I+S215P: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин (

<400> 22

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50

55

60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
180 185 190

Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr

305 310 315 320
 Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335
 Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350
 Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
 355 360 365
 Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
 370 375 380
 Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415
 Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495
 Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510
 Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
 515 520 525

<210> 23
 <211> 528
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> A2_F24 N67I+E92D: RSV A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 23

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 24

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24- N67I+E92D RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 24

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu

195

200

205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp

450

455

460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 25

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+K465Q RSV A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 25

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Gln Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 26

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24- N67I+K465Q RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 26

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85

90

95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
 180 185 190

Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr

340

345

350

Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Gln Asn Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 27

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S46G RSV A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 27

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 28
<211> 528
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24- N67I+S46G RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 28

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Gly Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn

225 230 235 240
 Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
 245 250 255
 Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270
 Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285
 Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
 290 295 300
 Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320
 Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335
 Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350
 Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
 355 360 365
 Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val
 370 375 380
 Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415
 Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly

485

490

495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 29

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 E92D+S215P: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 29

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 30

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F24-E92D+S215P: RSV B1, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 30

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser

115

120

125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Gln Gln Ser Cys Arg Ile
 180 185 190

Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Ser Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Ser Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Ile Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Ile
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Asp Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Ser Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val

370

375

380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly Lys Asn Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 31

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K508E: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 31

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Glu Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 32

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+E487I: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 32

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

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

260

265

270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Ile Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg

515

520

525

<210> 33

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+E487Q: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 33

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 34

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+E487N: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 34

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser

145					150					155					160
Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr
				165					170					175	
Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Val	Asn	Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile
			180					185					190		
Pro	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu
		195					200					205			
Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro
	210					215					220				
Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn
225					230					235					240
Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val
				245					250					255	
Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu
			260					265					270		
Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp
		275					280					285			
Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr
	290					295					300				
Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr
305					310					315					320
Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys
				325					330					335	
Lys	Val	Gln	Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp	Thr	Met	Asn	Ser	Leu	Thr
			340					345					350		
Leu	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Val	Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys
		355					360					365			
Tyr	Asp	Cys	Lys	Ile	Met	Thr	Ser	Lys	Thr	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val
	370					375					380				
Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys	Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys
385					390					395					400
Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly

405

410

415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Asn Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 35

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+D486N: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 35

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asn
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 36

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K465E: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 36

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35

40

45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr

290

295

300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Glu Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
 515 520 525

<210> 37

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K465Q: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 37

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Gln Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 38

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+N426S: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 38

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile

180

185

190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Ser Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys

435

440

445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 39

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K421N: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 39

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Asn Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 40

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K209Q: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 40

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

Lys Lys Ile Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys

65					70					75					80				
Gln	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Lys	Asn	Ala	Val	Thr	Glu	Leu	Gln	Leu					
				85					90						95				
Met	Gln	Ser	Thr	Pro	Ala	Thr	Asn	Asn	Gln	Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Ser				
			100					105					110						
Gly	Arg	Ser	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Val	Gly	Ser	Ala	Ile	Ala	Ser				
		115					120					125							
Gly	Val	Ala	Val	Ser	Lys	Val	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys				
	130					135					140								
Ile	Lys	Ser	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser				
145					150					155					160				
Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr				
				165					170					175					
Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Val	Asn	Gln	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile				
			180					185					190						
Pro	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu				
		195					200					205							
Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro				
	210					215					220								
Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn				
225					230					235					240				
Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val				
				245					250					255					
Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu				
			260					265						270					
Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp				
		275					280					285							
Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr				
	290					295					300								
Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr				
305					310					315					320				
Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys				

325

330

335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 41

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K201Q: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 41

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Gln Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
 515 520 525

<210> 42
<211> 528
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> A2_F24 N67I+S215P+V185N: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 42

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Asn Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro

210

215

220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser

465 470 475 480
Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
 515 520 525

<210> 43

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+G184N: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 43

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Asn Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 44

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+N175P: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 44

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser

				100						105										110
Gly	Arg	Ser	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Val	Gly	Ser	Ala	Ile	Ala	Ser					
		115					120					125								
Gly	Val	Ala	Val	Ser	Lys	Val	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys					
	130					135					140									
Ile	Lys	Ser	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Pro	Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser					
145					150					155										160
Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr					
				165					170					175						
Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Val	Asn	Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile					
			180					185					190							
Pro	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu					
		195					200					205								
Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro					
	210					215					220									
Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn					
225					230					235					240					
Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val					
				245					250					255						
Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu					
			260					265					270							
Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp					
		275					280					285								
Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr					
	290					295					300									
Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr					
305					310					315					320					
Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys					
				325					330					335						
Lys	Val	Gln	Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp	Thr	Met	Asn	Ser	Leu	Thr					
			340					345					350							
Leu	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Val	Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys					

355

360

365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 45

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+E92D: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 45

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 46

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K80E: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 46

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val

245

250

255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp

500

505

510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 47

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+K77E: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 47

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 48

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24 N67I+S215P+S46G: A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 48

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys

130

135

140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys

385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415
 Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495
 Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510
 Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
 515 520 525

 <210> 49
 <211> 528
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> A2_F24: RSV S46G A2, стабилизированный линкером, фибритин

 <400> 49
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 50

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24: RSV K465Q A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 50

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20

25

30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp

275

280

285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Gln Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
 515 520 525

<211> 528
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> A2_F24: RSV N67I A2, стабилизированный линкером, фибритин

 <400> 51

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 52

<211> 528

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> A2_F24: RSV E92D A2, стабилизированный линкером, фибритин

<400> 52

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr

165

170

175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
 195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn

420

425

430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg
515 520 525

<210> 53

<211> 228

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9501 тяжелая цепь

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ala Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Ala Ser Ile Asn Ser Asp
20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Arg Pro Gly Gly Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Ser Tyr Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Ser Met Ser Leu Glu Thr Ser Gln Ser Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Ala Cys Gly Ala Tyr Val Leu Ile Ser Asn Cys Gly Trp Phe
100 105 110

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys
225

<210> 54
<211> 12
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9501 VH CDR1

<400> 54

Gly Ala Ser Ile Asn Ser Asp Asn Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10

<210> 55
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9501 VH CDR2

<400> 55

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

<210> 56
<211> 15
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9501 VH CDR3

<400> 56

Cys Gly Ala Tyr Val Leu Ile Ser Asn Cys Gly Trp Phe Asp Ser
1 5 10 15

<210> 57

<211> 214

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9502, тяжелая цепь

<400> 57

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Val Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Ala Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

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

<220>
<223> CR9502 VH CDR1

<400> 58

Gly Phe Thr Phe Ser Gly His Thr Ile Ala
1 5 10

<210> 59
<211> 17
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9502 VH CDR2

<400> 59

Trp Val Ser Thr Asn Asn Gly Asn Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Ile Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 60
<211> 12
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9502 VH CDR3

<400> 60

Glu Trp Leu Val Met Gly Gly Phe Ala Phe Asp His
1 5 10

<210> 61
<211> 214
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9501, легкая цепь

<400> 61

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Val Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Ala Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 62

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9501 VL CDR1

<400> 62

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 63

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9501 VL CDR2

<400> 63

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 64

<211> 9

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9501 VL CDR3

<400> 64

Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 65

<211> 215

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CR9502, легкая цепь

<400> 65

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Gln Asn Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Arg Asp Gln
85 90 95

Ala Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Ile Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 66
<211> 11
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9502 VL CDR1

<400> 66

Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Gln Asn Val His
1 5 10

<210> 67
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9502 VL CDR2

<400> 67

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 68
<211> 12
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CR9502 VL CDR3

<400> 68

Gln Val Trp Asp Ser Ser Arg Asp Gln Ala Val Ile
1 5 10

<210> 69
<211> 574
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность полноразмерного F-белка CL57-v224 RSV

<400> 69

Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Thr Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Thr Lys Asn Asn Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His Asn Val Asn Val Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Leu Ile Ala Val
530 535 540

Gly Leu Phe Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
565 570

<210> 70

<211> 513

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Эктодомен, RSV CL57-v224

<400> 70

Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Thr Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35

40

45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Thr Lys Asn Asn Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro

290

295

300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu

<210> 71

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F RSV A2 перед слиянием, фибритин

<400> 71

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540 545

<210> 72

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P, RSV A2 перед слиянием, фибритин

<400> 72

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165

170

175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile

420

425

430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 73

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P B1 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 73

Met Glu Leu Leu Ile His Arg Leu Ser Ala Ile Phe Leu Thr Leu Ala
1 5 10 15

Ile Asn Ala Leu Tyr Leu Thr Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Phe Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Asn Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Ala Pro
 100 105 110

Gln Tyr Met Asn Tyr Thr Ile Asn Thr Thr Lys Asn Leu Asn Val Ser
 115 120 125

Ile Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asn Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Gln Gln Ser Cys Arg Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Ser Arg Leu Leu Glu Ile Asn Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Leu Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Ser Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Ile Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Ile Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Asp Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Ser Leu Cys Asn Thr
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Ser Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Ile Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Leu Glu Gly
450 455 460

Lys Asn Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Tyr Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Arg Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 74

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> RSV N67I S215P, RSV CL57-v224, фибритин

<400> 74

Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Thr Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20

25

30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Thr Lys Asn Asn Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

275

280

285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
 515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

530

535

540

<210> 75

<211> 522

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> FL N67I S215P, CL57-v224 RSV перед слиянием, фибритин, петля

<400> 75

Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Thr Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
 1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Ile Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
485 490 495

Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
500 505 510

Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
515 520

<210> 76

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P E487Q A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 76

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys

405

410

415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 77

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P K201N A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 77

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Asn Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 78

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P E92D A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 78

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

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

260

265

270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln

515

520

525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 530 535 540

<210> 79

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P D486N A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 79

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asn Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 80

<211> 574

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F дикого типа N67I S215P, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 80

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

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

115

120

125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

370

375

380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
565 570

<210> 81

<211> 552

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fsl N67I S215P, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 81

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala
 485 490 495

Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile
 500 505 510

Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys
 515 520 525

Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly
530 535 540

Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
545 550

<210> 82

<211> 574

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F дикого типа N67I S215P E92D, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 82

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180

185

190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp

435

440

445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
 515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
 530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
 545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
 565 570

<210> 83

<211> 552

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fsl N67I S215P E92D, мембранно-связанный RSV F, A2

<400> 83

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala
485 490 495

Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile
500 505 510

Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys
515 520 525

Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly
530 535 540

Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
545 550

<210> 84

<211> 574

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F дикого типа N67I S215P E487Q, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 84

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245

250

255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

500

505

510

Leu His Asn Val Asn Ala Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
565 570

<210> 85
<211> 552
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Fsl N67I S215P E487Q, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 85

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
450 455 460

Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala
485 490 495

Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile
500 505 510

Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys
515 520 525

Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly
530 535 540

Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
545 550

<210> 86

<211> 574

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F дикого типа N67I S215P D486N, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 86

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50

55

60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro

305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asn Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
 515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
 530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn

<210> 87
 <211> 552
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fsl N67I S215P D486N, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 87

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asn
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala
485 490 495

Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile
500 505 510 515

Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys
515 520 525

Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly
530 535 540

Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
545 550

<210> 88

<211> 574

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F дикого типа N67I S215P S46G, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 88

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

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

115

120

125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

370

375

380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu His Asn Val Asn Ala Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
515 520 525

Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
530 535 540

Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545 550 555 560

Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
565 570

<210> 89

<211> 552

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Fsl N67I S215P S46G, мембранно-связанный F A2 RSV

<400> 89

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335

Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380

Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400

Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430

Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460

Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala
 485 490 495

Val Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr Thr Ile Ile Ile Val Ile
 500 505 510

Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val Gly Leu Leu Leu Tyr Cys
 515 520 525

Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser Lys Asp Gln Leu Ser Gly
530 535 540

Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
545 550

<210> 90

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I E161P S215P E487Q, A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 90

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Pro Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val

180

185

190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp

435

440

445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
 515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 530 535 540

<210> 91

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I E161P S215P, A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 91

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Pro Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 92

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S173P S215P, A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 92

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu

35

40

45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Pro Thr Asn Lys
 165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro

290

295

300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<211> 544
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S182P S215P, A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 93

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Pro Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

<210> 94

<211> 544

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> F N67I S215P D486C E487C, A2 RSV перед слиянием, фибритин

<400> 94

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys

405

410

415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Cys Cys Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510

Leu Ser Ala Ile Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln
515 520 525

Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
530 535 540

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Рекомбинантный полипептид слияния (F) респираторно-синцитиального вируса (RSV) перед слиянием, содержащий по меньшей мере один эпитоп, который является специфичным для конформации F-белка перед слиянием, где по меньшей мере один эпитоп распознается специфическим моноклональным антителом перед слиянием, содержащим CDR1-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 54, CDR2-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 55, CDR3-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 56 и CDR1-участок легкой цепи SEQ ID NO: 62, CDR2-участок легкой цепи SEQ ID NO: 63 и CDR3-участок легкой цепи SEQ ID NO: 64, и/или специфичным моноклональным антителом перед слиянием, содержащим CDR1-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 58, CDR2-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 59, CDR3-участок тяжелой цепи SEQ ID NO: 60 и CDR1-участок легкой цепи SEQ ID NO: 66, CDR2-участок легкой цепи SEQ ID NO: 67 и CDR3-участок легкой цепи SEQ ID NO: 68, где полипептид содержит домен F1 и домен F2, и где полипептиды содержат по меньшей мере одну мутацию, по сравнению с доменами F1 и F2 дикого типа, выбранную из группы, состоящей из:

- (a) мутации аминокислотного остатка в положении 161;
- (b) мутации аминокислотного остатка в положении 182;
- (c) мутации аминокислотного остатка в положении 173, а также
- (d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в С (D486C), в комбинации с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в С (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в С (E487C).

2. F-полипептид RSV перед слиянием по п. 1, где полипептид является тримерным.

3. F-полипептид RSV перед слиянием по п. 1 или п. 2, где по меньшей мере одна мутация выбрана из группы, состоящей из:

- (a) мутации аминокислотного остатка E в положении 161 в P, Q или G (E161P, E161Q или E161G);
- (b) мутации аминокислотного остатка S в положении 182 в P (S182P);
- (c) мутации аминокислотного остатка S, T или N в положении 173 в P (S173P), а также

(d) мутации аминокислотного остатка D в положении 486 в С (D486C), в комбинации с мутацией аминокислотного остатка D в положении 489 в С (D489C) или мутацией аминокислотного остатка E в положении 487 в С (E487C).

4. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов, где полипептид дополнительно содержит мутацию аминокислотного остатка в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка в положении 215.

5. F-полипептид RSV перед слиянием по п. 4, где полипептид содержит мутацию аминокислотного остатка N или T в положении 67 и/или мутацию аминокислотного остатка S в положении 215.

6. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов, где полипептид содержит связывающую последовательность, содержащую от 1 до 10 аминокислот, связывающих домен F1 и домен F2.

7. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов, где полипептид содержит усеченный домен F1.

8. F-полипептид RSV перед слиянием по п. 7, где полипептид содержит гетерологичный домен тримеризации, связанный с указанным усеченным доменом F1.

9. F-полипептид RSV перед слиянием по п. 8, где гетерологичный домен тримеризации содержит аминокислотную последовательность GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 4).

10. F-полипептид RSV перед слиянием по п. 12, где домен тримеризации связан с аминокислотным остатком 513 F-белка RSV.

11. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов, где домен F1 и/или домен F2 происходят из штамма A RSV.

12. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов 1-15, где домен F1 и/или домен F2 происходят из штамма RSV B.

13. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 90 - SEQ ID NO: 94.

14. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая F-полипептид

RSV перед слиянием по любому из предыдущих пунктов 1-13.

15. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 14, где молекула нуклеиновой кислоты была оптимизирована по кодону для экспрессии в клетках млекопитающих.

16. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 14 или п. 15.

17. Композиция, содержащая F-полипептид RSV перед слиянием по любому из пп. 1-13, молекулу нуклеиновой кислоты по п. 14 или п. 15 и/или вектор по п. 16.

18. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из пп. 1-13, молекула нуклеиновой кислоты по п. 14 или п. 15 и/или вектор по п. 16 для применения в индуцировании иммунного ответа против F-белка RSV.

19. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из пп. 1-13, молекула нуклеиновой кислоты по п. 14 или п. 15 и/или вектор по п. 16 для применения в качестве вакцины.

20. F-полипептид RSV перед слиянием по любому из пп. 1-13, молекула нуклеиновой кислоты по п. 14 или п. 15 и/или вектор по п. 16 для применения в профилактике и/или лечении инфекции, вызванной RSV.

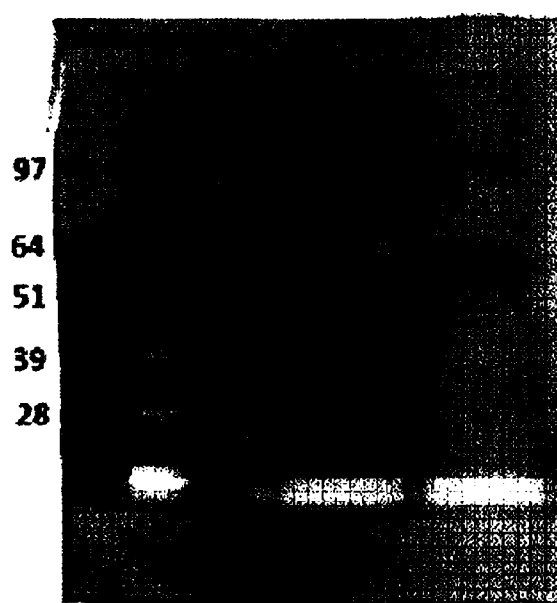
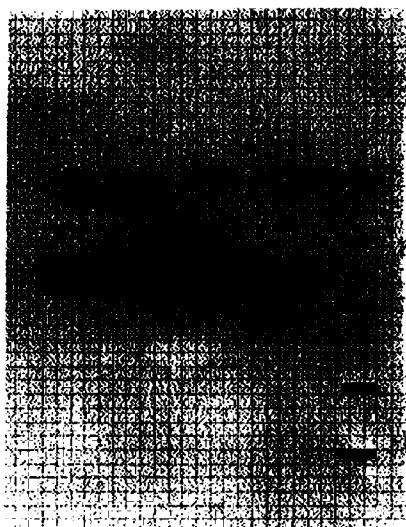
По доверенности

Восстановленная проба

Невосстановленная проба

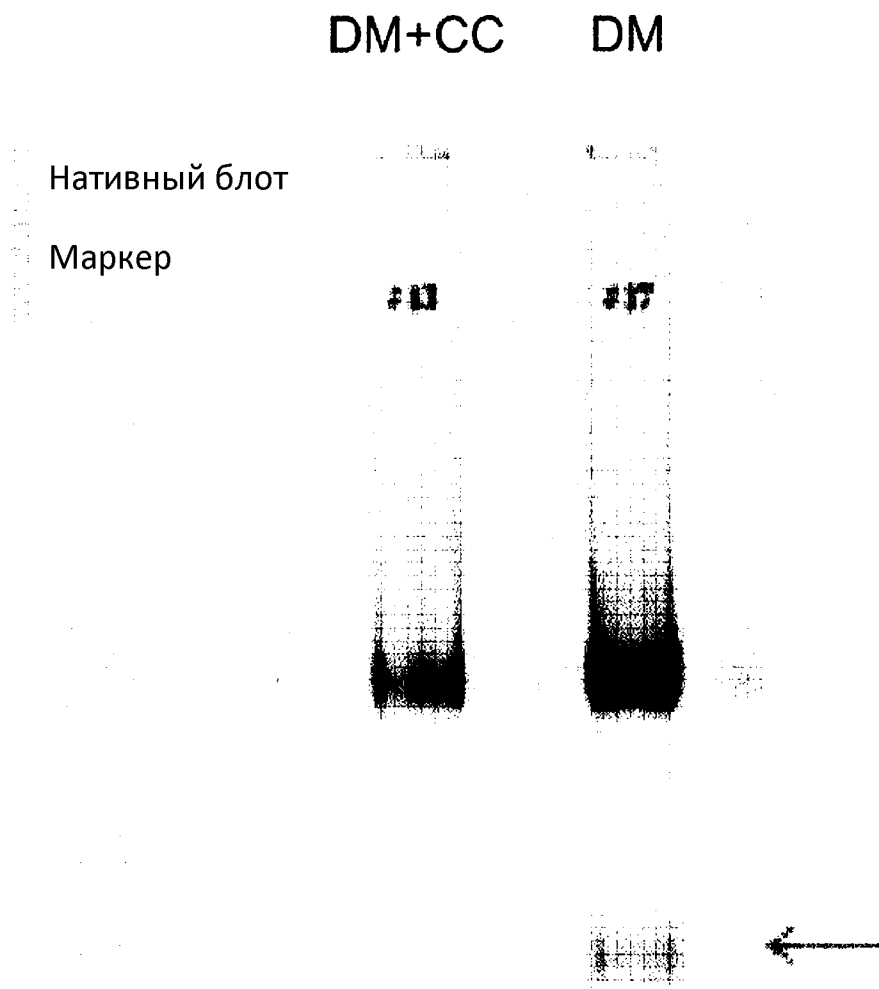
DM-CC DM

DM-CC DM

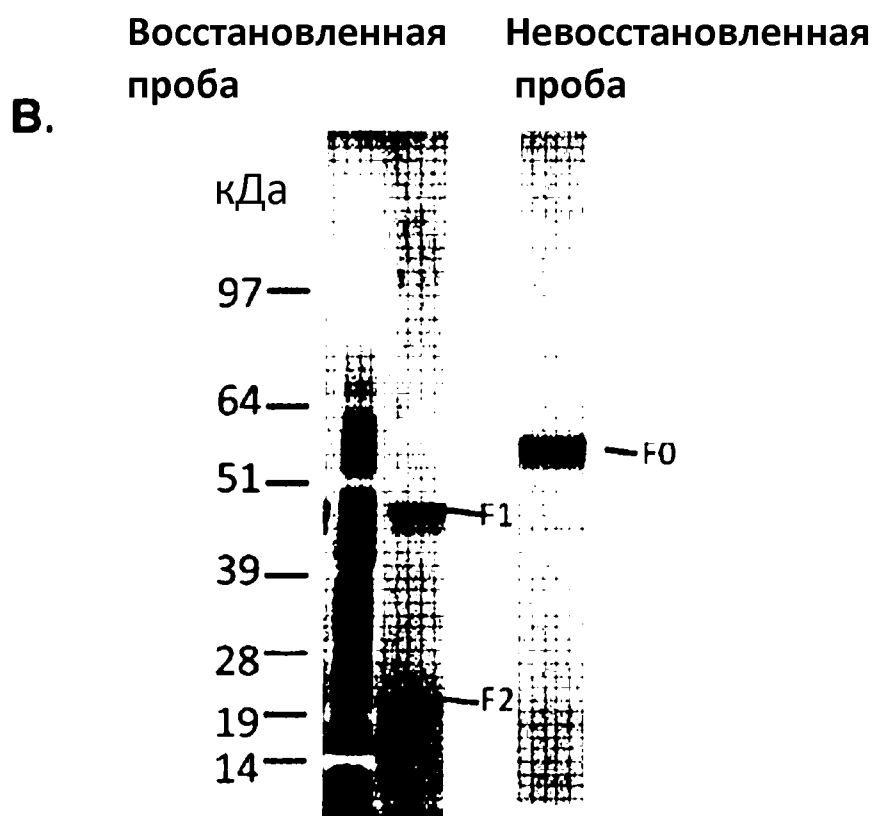
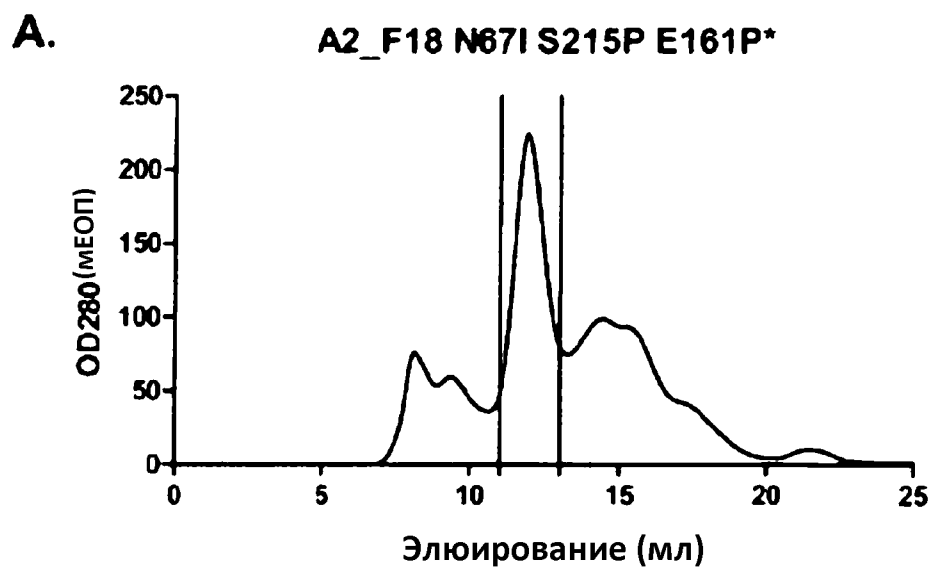


Фиг. 1

Анализ NativePAGE



Фиг. 2



Фиг. 3

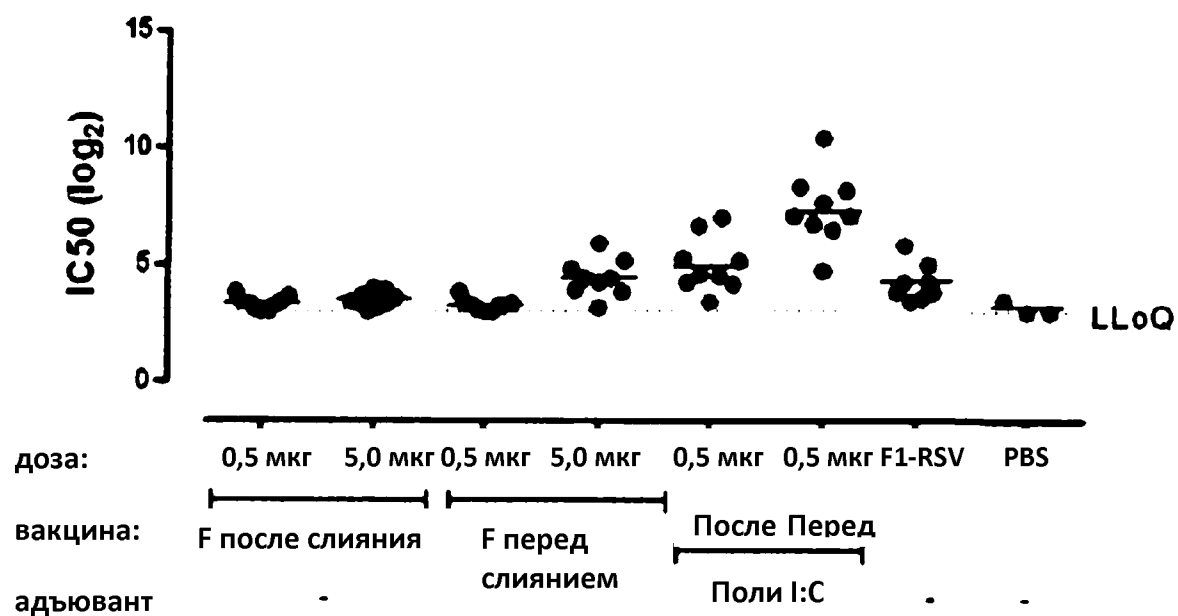
4/7



Фиг. 3 – продолжение

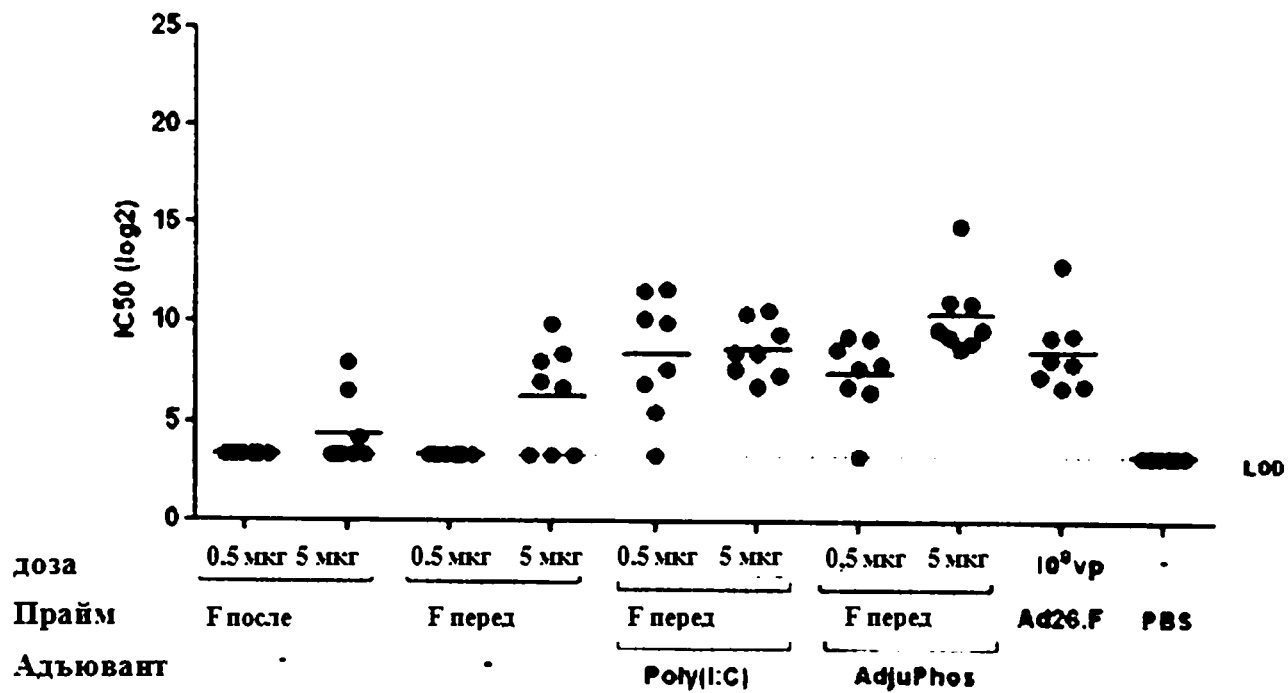
IVMP 307700113

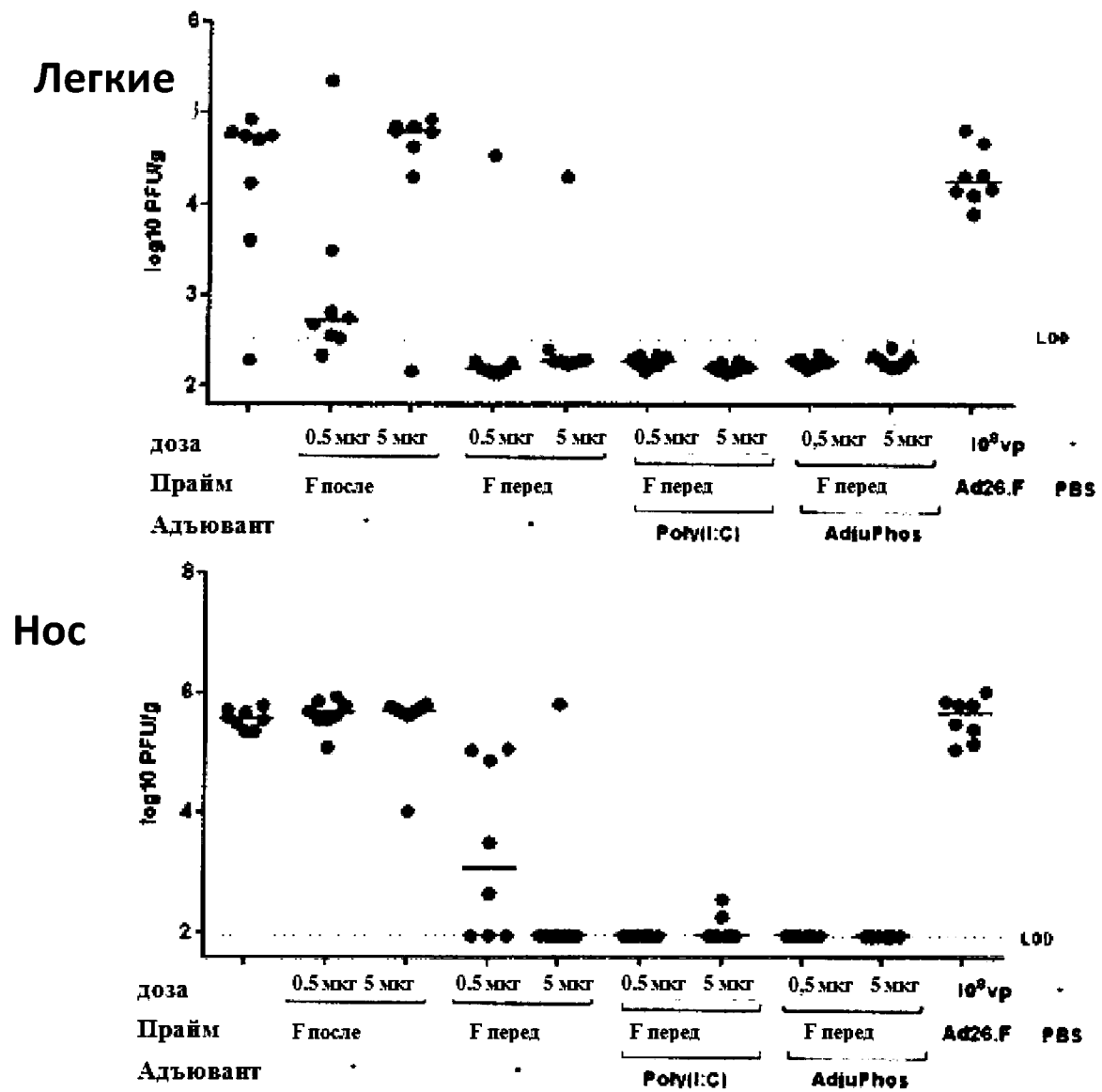
RSV длинный, t=6 мкс



Фиг. 4

Фиг. 5





Фиг. 6