



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C12N 7/00 (2019.05); *A61K 35/12* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2015128078, 12.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 12.12.2012

Дата регистрации:
 06.11.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.12.2012

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2019 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 06.11.2019 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 13.07.2015

(86) Заявка РСТ:
 CA 2012/050893 (12.12.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2014/089668 (19.06.2014)

Адрес для переписки:
 109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ШТОЙДЛЬ Дэвид (СА),
 БЕЛЛ Джон Камерон (СА)

(73) Патентообладатель(и):
 ТЁРНСТОУН ЛИМИТЕД
 ПАРТНЕРШИП (СА)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: *Maraba virus from Brazil, complete
 genome, GenBank: HQ6600766, 22.06.2011. CA
 0002739963 A1, 15.04.2010. GUIDO
 WOLLMANN et al., Oncolytic Virus Therapy of
 Glioblastoma Multiforme - Concepts and
 Candidates, Cancer J. 2012, Vol.18, No.1, pp. 69-
 81. ALEXANDER MUIK et al., Pseudotyping
 Vesicular Stomatitis Virus with Lymphocytic
 Choriomeningitis* (см. прод.)

C2

2705244

RU

R U
 2 7 0 5 2 4 4
 C 2

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЗГА

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии и представляет собой изолированную рабдовирусную частицу для применения в онкологической вирусной терапии у пациента с глиобластомой, где выделенная рабдовирусная частица включает геном, способный экспрессировать: белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 3, белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 1, белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 2, белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере

на 85% идентична SEQ ID NO: 3, белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 4, и белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 7. Изобретение относится также к набору, содержащему указанную рабдовирусную частицу, для лечения глиобластомы. Изобретение позволяет расширить арсенал средств для лечения глиобластомы. 5 н. и 15 з.п. ф-лы, 16 ил., 1 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

Virus Glycoproteins Enhances Infectivity for Glioma Cells and Minimizes Neurotropism, JOURNAL OF VIROLOGY, June 2011, Vol. 85, No. 11, pp.5679-5684. WINFRIED R. BEYER et al., Oncoretrovirus and Lentivirus Vectors Pseudotyped with Lymphocytic Choriomeningitis Virus Glycoprotein: Generation, Concentration, and Broad Host Range, JOURNAL OF VIROLOGY Feb. 2002, Vol. 76, No. 3, pp. 1488-1495. JAN BRUN et al., Identification of Genetically Modified Maraba Virus as an Oncolytic Rhabdovirus, Molecular Therapy Aug. 2010, Vol. 18, No.8, pp.1440-1449. RU 2301260 C2, 20.06.2007.

R U 2 7 0 5 2 4 4 C 2

R U 2 7 0 5 2 4 4 C 2

R U 2 7 0 5 2 4 4 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU (11)

2 705 244⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C12N 7/01 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C12N 7/00 (2019.05); *A61K 35/12* (2019.05)

(21)(22) Application: 2015128078, 12.12.2012

(24) Effective date for property rights:
12.12.2012

Registration date:
06.11.2019

Priority:

(22) Date of filing: 12.12.2012

(43) Application published: 27.03.2019 Bull. № 9

(45) Date of publication: 06.11.2019 Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: 13.07.2015

(86) PCT application:
CA 2012/050893 (12.12.2012)

(87) PCT publication:
WO 2014/089668 (19.06.2014)

Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):
**SHTOJDL Devid (CA),
BELL Dzhon Kameron (CA)**

(73) Proprietor(s):
TERNSTOUN LIMITED PARTNERSHIP (CA)

R U 2 7 0 5 2 4 4 C 2

(54) COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING BRAIN CANCER

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology and represents an isolated rhabdovirus particle for use in oncolytic viral therapy in a patient with glioblastoma, wherein the recovered rhabdovirus particle includes a genome capable of expressing: protein having a sequence which is at least 85 % identical to SEQ ID NO: 1, a protein having a sequence which is at least 85 % identical to SEQ ID NO: 2, a protein having a

sequence which is at least 85 % identical to SEQ ID NO: 3, a protein having a sequence which is at least 85 % identical to SEQ ID NO: 4, and a protein having a sequence which is at least 85 % identical to SEQ ID NO: 7. Invention also relates to a kit containing said rhabdovirus particle for treating glioblastoma.

EFFECT: invention widens the range of products for treating glioblastoma.

20 cl, 16 dwg, 1 tbl, 8 ex

Область техники

Настоящее изобретение касается химер рабдовирусов и их применения для онкологического лечения. Более конкретно, настоящее изобретение касается химер рабдовируса Мараба (Maraba) и их применения в лечении первичного и вторичного рака мозга.

Уровень техники

Опухоли головного мозга состоят из клеток, которые демонстрируют неограниченный рост в мозге. Они могут быть доброкачественными (то есть нераковыми) или злокачественными (то есть раковыми). Раковые опухоли головного мозга далее классифицируются как первичные или вторичные опухоли.

Первичные опухоли возникают в головном мозге, тогда как вторичные опухоли попадают в мозг из другого участка, такого как молочная железа или легкие. Вторичные опухоли также могут называться метастатическими. Вторичная (то есть метастатическая) опухоль головного мозга возникает тогда, когда раковые клетки попадают в мозг из первичной раковой опухоли в другой части тела. Вторичные опухоли головного мозга встречаются в три раза чаще, чем первичные опухоли. Все метастатические опухоли головного мозга являются злокачественными.

Опухоли головного мозга, как правило, называются и классифицируются в соответствии со следующими принципами: тип клеток головного мозга, из которых они образуются, или место, в котором развивается рак. Биологическое разнообразие этих опухолей делает классификацию трудной. Около 80% первичных злокачественных опухолей головного мозга известны под общим названием глиомы (то есть они возникают в глиальных клетках) и подразделяются на 4 класса, отражающих степень злокачественности.

Рак мозга является ведущей причиной смертности, связанной с раком, у пациентов моложе 35 лет и составляет примерно 10% всех случаев рака, диагностированных в Северной Америке. Лечение опухолей головного мозга осложняется тем, что имеется более 120 различных типов опухолей, которые варьируют от астроцитом низкого класса до многоформенной глиобластомы (GBM) 4 класса.

Злокачественные глиомы, такие как GBM, являются на сегодняшний день наиболее распространенным раком мозга, встречающимся у взрослых, а также самыми быстрорастущими и самыми злокачественными первичными опухолями головного мозга и, следовательно, наиболее трудно поддаются лечению. Даже при жестких одиночных и смешанных способах лечения, таких как хирургия, химиотерапия, облучение и применение низкомолекулярных ингибиторов, выживаемость остается неизменной на протяжении последних трех десятилетий, с медианной выживаемостью менее одного года после постановки диагноза.

Причины безуспешности традиционного лечения являются многофакторными, включая высоко инфильтративную/инвазивную природу GBM, ограничение доставки лекарств через гематоэнцефалический барьер и нервную паренхиму, а также генетическую гетерогенность, приводящую к внутренней устойчивости к доступным методам лечения, и увеличение числа агрессивных устойчивых клонов. Таким образом, существует острая потребность в новых вариантах лечения, что привело к возобновлению онкологической вирусной терапии рака мозга в целом и в частности, GBM.

Вирус везикулярного стоматита (VSV) является сильнодействующим онкологическим рабдовирусом, который инфицирует и убивает широкий спектр типов опухолевых клеток (Brun et al., Mol Ther 18: 1440-1449, 2010). Как и в случае с другими рабдовирусами,

нейротропизм с последующей нейровирулентностью, а также мощный ответ в виде nAb, остаются главными проблемами (Diallo et al., Methods Mol Biol 797: 127-140, 2011). Хотя, как известно, VSV является эффективным при системной доставке в моделях неврологических опухолей (Cagyu et al., J Virol 85:5708-5717,2011; Lun et al., J Natl Cancer Inst 98: 1546-1547, 2006; Wollmann et al., J Virol 84: 1563-1573, 2010), его собственная 5 нейротоксичность препятствует его рассмотрению в качестве кандидата для клинического применения (Hoffmann et al., J Gen Virol 91: 2782-2793, 2010; Sur et al., Vet Pathol 40:512-520,2003).

Вирус Мараба представляет собой недавно охарактеризованный онколитический

10 рабдовирус, который имеет некоторое сходство по последовательности, подобный и даже более мощный онколитический спектр, и близкий профиль нейротоксичности с VSV (Brun et al., Mol Ther 18: 1440-1449, 2010). Рабдовирусы VSV и Мараба являются одними из самых эффективных вирусов, прошедших доклинические испытания. Однако 15 желательным способом доставки вируса при раке мозга является внутримозговое введение, что в настоящее время невозможно как для VSV, так и для Мараба вследствие присущей им нейротоксичности.

Таким образом, желательно предоставить онколитическую вирусную терапию для 20 лечения рака, и, более конкретно, для лечения рака головного мозга, которая бы устранила или смягчала, по меньшей мере, один недостаток, имеющийся у предшествующих вариантов онколитических вирусных терапий.

Раскрытие изобретения

Целью настоящего изобретения является устранение или смягчение, по меньшей 25 мере, одного недостатка предшествующих вариантов онколитических вирусных терапий. В некоторых примерах онколитическая вирусная терапия может демонстрировать пониженные уровни нейротоксичности.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предоставляется изолированная вирусная частица, геном которой включает открытые рамки считывания, которые кодируют: белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 1, или его 30 вариант; белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 2, или его вариант; белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 3, или его вариант; белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 4 или 5, или его вариант; и белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 6, 7 или 8.

Вариантом эталонного белка может быть белок, имеющий последовательность,

35 которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, или, по меньшей мере, на 95% идентична последовательности эталонного белка, и данный вариант белка выполняет такую же биологическую функцию, что и эталонный белок.

Геном может включать открытую рамку считывания, кодирующую белок, имеющий

40 последовательность, включающую SEQ ID NO: 6. В качестве альтернативы, геном может включать открытую рамку считывания, кодирующую белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 7. В качестве альтернативы, геном может включать открытую рамку считывания, кодирующую белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 8.

45 Вирусный геном может включать открытые рамки считывания, кодирующие: белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 1; белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 2; белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 3; белок, имеющий последовательность, включающую SEQ

ID NO: 5; и белок, имеющий последовательность, включающую SEQ ID NO: 7.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляется изолированная вирусная частица, которая включает полинуклеотид РНК, который содержит последовательность, которая включает: обратный комплемент последовательности,

- 5 определяемой положениями от 64 до 1332 в SEQ ID NO: 10 или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 1393 до 2190 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 4943 до 11272 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности,
- 10 определяемой положениями от 2256 до 2945 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 3041 до 4816 в SEQ ID NO: 10; и обратные комплементы их промоторов.

Консервативный вариант последовательности нуклеотидов может представлять собой последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 15 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, или, по меньшей мере, на 95% идентична эталонной последовательности нуклеотидов. Консервативный вариант может представлять собой последовательность, которая включает одну или более молчащих замен.

Изолированная вирусная частица может быть изолированной вирусной частицей, способной продуцировать полинуклеотид кДНК, включающий последовательность согласно SEQ ID NO: 9, когда вирус находится в клетке-хозяине.

Изолированная вирусная частица может быть изолированной вирусной частицей, которая включает полинуклеотид РНК, который включает последовательность согласно SEQ ID NO: 10.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется изолированная вирусная частица, которая включает полинуклеотид РНК, который содержит последовательность, которая включает: обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 64 до 1332 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 1393 до 2190 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 4664 до 10993 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 2256 до 2945 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 3041 до 4537 в SEQ ID NO: 12; и обратные комплементы их промоторов.

Консервативный вариант последовательности нуклеотидов может представлять собой последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, или, по меньшей мере, на 95% идентична эталонной последовательности нуклеотидов. Консервативный вариант может представлять собой последовательность, содержащую одну или более молчащих замен.

Изолированная вирусная частица может быть изолированной вирусной частицей, способной продуцировать полинуклеотид кДНК, включающий последовательность, соответствующую SEQ ID NO: 11, когда вирус находится в клетке-хозяине.

Изолированная вирусная частица может быть изолированной вирусной частицей, которая включает полинуклеотид РНК, который включает последовательность согласно SEQ ID NO: 12.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется

изолированная вирусная частица, которая включает полинуклеотид РНК, который содержит последовательность, которая включает: обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 64 до 1332 в SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 1393 до 2190 в SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 5195 до 11524 в SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 2256 до 2942 в SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 3038 до 5068 в SEQ ID NO: 14; и обратные комплементы их промоторов.

Консервативный вариант последовательности нуклеотидов может представлять собой последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, или, по меньшей мере, на 95% идентична эталонной последовательности нуклеотидов. Консервативный вариант может представлять собой последовательность, содержащую одну или более молчащих замен.

Изолированная вирусная частица может быть изолированной вирусной частицей, способной продуцировать полинуклеотид кДНК, включающий последовательность, соответствующую SEQ ID NO: 13, когда вирус находится в клетке-хозяине.

Изолированная вирусная частица может быть изолированной вирусной частицей, которая включает полинуклеотид РНК, который включает последовательность согласно SEQ ID NO: 14.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предоставляется применение изолированной вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением для лечения рака. Рак может быть раком мозга. Рак мозга может быть глиобластомой.

Изолированная вирусная частица может применяться для инфицирования клетки, где инфицированная клетка применяется для лечения рака.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется применение изолированной вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением для индукции цитотоксического ответа у человека, которому вводится вирус.

Цитотоксический ответ может быть противораковым ответом.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для прямой доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для введения с помощью интракальвального (подбокалочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Изолированная вирусная частица может применяться для инфицирования клетки, где инфицированная клетка применяется для генерации цитотоксического ответа.

Инфицированная клетка может быть приготовлена для прямой доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для введения с помощью интракальвального (подбокалочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется способ

лечения рака. Способ включает введение изолированной вирусной частицы согласно настоящему изобретению пациенту, болеющему раком. Рак может быть раком мозга. Рак мозга может быть глиобластомой.

Изолированная вирусная частица может быть введена пациенту непосредственно.

- 5 Изолированная вирусная частица может быть введена прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Изолированная вирусная частица может быть введена пациенту с помощью интракраниального (подбокочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или
- 10 с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Способ может включать инфицирование клетки изолированной вирусной частицей и введение инфицированной клетки пациенту. Инфицированная клетка может быть введена прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Инфицированная клетка может быть введена пациенту с помощью интракраниального (подбокочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

- 20 Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется способ индукции цитотоксического ответа у пациента. Способ включает введение пациенту изолированной вирусной частицы согласно настоящему изобретению.

Изолированная вирусная частица может быть введена пациенту непосредственно.

- 25 Изолированная вирусная частица может быть введена прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Изолированная вирусная частица может быть введена пациенту с помощью интракраниального (подбокочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или
- 30 одновременного введения.

- Способ может включать инфицирование клетки изолированной вирусной частицей и введение инфицированной клетки пациенту. Инфицированная клетка может быть введена прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Инфицированная клетка может быть введена пациенту с помощью интракраниального (подбокочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

- 35 Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется набор для лечения рака у пациента. Данный набор включает: изолированную вирусную частицу, согласно настоящему изобретению, и инструкции по введению изолированной вирусной частицы пациенту.

Рак может быть раком мозга. Рак мозга может быть глиобластомой.

- 40 Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для прямой доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения. Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для введения с помощью интракраниального (подбокочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной

инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для инфицирования клетки и клетка может быть приготовлена для доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения. Клетка может быть введена с помощью интракраниального (подоболочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Другие аспекты и особенности настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения следующего описания конкретных примеров в сочетании с прилагаемыми фигурами.

Краткое описание фигур

Воплощения настоящего изобретения будут теперь описаны только с помощью примера со ссылкой на прилагаемые фигуры.

Фигура 1 представляет собой график, иллюстрирующий идентификацию ненейротоксических рабдовирусов на основе выживания мышей Balb/C после однократного внутричерепного введения дозы указанного вириуса (10^7 БОЕ, бляшкообразующих единиц). У животных контролировали потерю веса, пилоэрекцию (появление «гусиной кожи»), паралич задних конечностей, заболеваемость и смертность.

Фигура 2А представляет собой схематическое изображение расположения участка, кодирующего белок G, у MRB G и его замены на соответствующие участки BGG или EbG.

Фигуры 2В и 2С представляют собой графики, иллюстрирующие результаты анализов жизнеспособности, показывающих затухание вириуса в нормальных астроцитах человека (NHA) и фибробластах кожи GM38. Величина разброса показывает стандартную ошибку среднего арифметического (SEM) для 4 биологических повторов.

Фигуры от 2D до 2К представляют собой графики, иллюстрирующие результаты анализов жизнеспособности, демонстрирующих, что MRBGG является цитолитическим для клеточных линий рака мозга человека. Жизнеспособность оценивали с помощью Alamar blue через 72 часа после лечения. Величина разброса показывает стандартную ошибку среднего арифметического (SEM) для 4 биологических повторов.

Фигура 3А суммирует данные по внутримозговой токсичности вириусов дикого типа FMT, BG, MS, MRB и нескольких генно-инженерных штаммов рабдовирусов на основе векторов VSV и MRB. Вириусы MRBGG и Мараба EbG A51 являются вириусами согласно настоящему изобретению.

Фигура 3В суммирует данные по вириусной нагрузке в гомогенатах мозга животных, умерщвленных через 3 месяца после внутримозгового введения. Предел обнаружения составляет 10^1 .

Фигура 3С показывает фотографии патологий. Фотографии патологии мозга в случае мышей Balb/C, остро инфицированных вириусами FMT и MRBGG, неотличимы от фотографий мозга животных, которым вводили солевой раствор. Мышам Balb/C инокулировали в мозг указанные вириусы (10^7 БОЕ) и умерщвляли их через 48 часов после инокуляции.

Фигура 3D представляет собой график, иллюстрирующий моторную функцию мышей, получавших ненейротоксичные рабдовирусы, и контрольных мышей. Двигательная функция не нарушена после внутримозгового введения ненейротоксичных рабдовирусов.

Двигательную функцию оценивали с помощью теста вращающегося стержня (rotorod analysis), измеряя задержку перед падением с вращающегося с ускорением стержня.

Фигура 3Е представляет собой график, иллюстрирующий профиль токсичности после однократного внутривенного введения химеры либо FMT, либо MRBGG в 5 различных дозах. Максимально переносимая доза (МПД) равна самой высокой дозе, которая не приводит к достоверной заболеваемости, измеряемой по изменению поведения и веса.

Фигура 4А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG 10 после внутривенного введения MRBGG или EbG (3 дозы 10^9 БОЕ) по сравнению с контрольным лечением фосфатным буфером (PBS). Системная доставка этих вирусов повышает эффективность в модели ксенотрансплантанта U87MG человека.

Фигура 4В представляет собой график, демонстрирующий значительную регрессию 15 опухоли в ответ на три внутривенные дозы (10^9 БОЕ) MRBGG или EbG. Разброс представляет собой SEM.

Фигура 4С представляет собой график выживания в координатах Каплана-Меира для животных, получавших внутривенное лечение MRBGG (логарифмический ранговый тест $P = 0,01$) и EBG (логарифмический ранговый тест $P = 0,01$).

Фигура 5 представляет собой график, иллюстрирующий онкологическую активность 20 различных вирусов на панели клеток глиобластомы человека.

Фигура 6А представляет собой график, иллюстрирующий *in vivo* нейротоксичность 25 химерных вирусов Мараба согласно настоящему изобретению по сравнению с контрольными вирусами. График в координатах Каплана-Меира показывает выживание мышей Balb/C после однократной внутримозговой дозы указанного вируса (10^6 БОЕ).

Фигура 6В представляет собой график, показывающий изменение веса животных, 30 представленных на фигуре 6А.

Фигура 7А представляет собой график, иллюстрирующий *in vivo* эффективность химер Мараба в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с контрольными 35 вирусами. График в координатах Каплана-Меира показывает выживание голых мышей CD-1 с опухолями U87MG после лечения.

Фигура 7В представляет собой график, показывающий изменение веса животных, 40 представленных на фигуре 7А.

Фигура 8А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при 35 регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность контроля PBS в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли до и после лечения (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели).

Фигура 8В представляет собой график, иллюстрирующий значительное увеличение 40 веса опухоли с течением времени у не получавших лечения контрольных животных.

Фигура 9А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения вирусом BG дикого типа (BG-WT) в 45 модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения BG (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение).

Фигура 9В представляет собой график, иллюстрирующий умеренную начальную 40 регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу (10^7 БОЕ) BG с последующим

рецидивом и увеличением опухоли.

Фигура 10А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения вирусом FMT дикого типа (FMT-WT) в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения FMT-WT (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение).

Фигура 10В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу FMT-WT (10^7 БОЕ).

Фигура 11А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения MRB BG(G) в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения MRB BG(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение).

Фигура 11В представляет собой график, иллюстрирующий умеренную регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу MRB BG(G) (10^7 БОЕ).

Фигура 12А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения MRB FMT(G) в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения MRB FMT(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели) (1 доза 10^7 БОЕ).

Фигура 12 В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу (10^7 БОЕ) MRB FMT(G). Однако все животные погибли вследствие нейротоксических эффектов при лечении MRB FMT(G) еще до 4 недели после лечения.

Фигура 13А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения FMT MRB(G) в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения FMT MRB(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение).

Фигура 13В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу (10^7 БОЕ) FMT MRB(G). Однако все животные погибли вследствие нейротоксических эффектов при лечении FMT MRB(G) еще до 4 недели после лечения.

Фигура 14А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения VSV-LCMV(G) в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения VSV-LCMV(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение).

Фигура 14В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу (10^7 БОЕ) VSV-LCMV(G).

Фигура 15А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при

регистрации биолюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения MRB-LCMV(G) в модели ксенотрансплантанта U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG 5 после лечения MRB-LCMV(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение).

Фигура 15 В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепную дозу (10^7 БОЕ) MRB-LCMV(G).

Фигура 16 представляет собой график, иллюстрирующий титры нейтрализующих 10 антител у мышей Balb/C, обработанных вирусом Мараба дикого типа, ослабленным VSV (VSV-A51), химерой Мараба LCMV(G) или химерой VSV-LCMV(G).

Раскрытие изобретения

Определения

В настоящем раскрытии применяются некоторые термины, которые определены в 15 следующих пунктах.

В используемом здесь значении слова "желание" или "желательный" относятся к воплощениям способа, которые дают определенные преимущества при определенных условиях. Однако другие воплощения могут быть также желательными в таких же или 20 других условиях. Кроме того, перечисление одного или более желательных воплощений не подразумевает, что другие воплощения не являются пригодными, и не предназначено для исключения других воплощений из рамок настоящего изобретения.

В используемом здесь значении слово "включать" и его варианты предназначены для того, чтобы быть неограничивающими, то есть перечисление позиций в списке не исключает других подобных элементов, которые также могут быть полезны в 25 материалах, композициях, устройствах и способах согласно настоящему изобретению. Аналогично этому термины "может" и "могут" и их варианты предназначены для того, чтобы быть неограничивающими, то есть перечисление того, что воплощение может включать определенные элементы или особенности, не исключает других воплощений настоящего изобретения, которые не содержат таких элементов или особенностей.

Несмотря на то, что неограничивающий термин "содержащий", как синоним неограничивающих терминов, таких как включающий, содержащий или имеющий, используется здесь для описания воплощений настоящего изобретения, воплощения могут быть альтернативно описаны с использованием более ограничивающих терминов, таких как "состоящий из" или "состоящий, в основном, из". Таким образом, для любого 35 конкретного воплощения, где указываются материалы, компоненты или этапы способа, данное изобретение также включает, в частности, воплощения, состоящие из, или состоящие, в основном, из таких материалов, компонентов или способов без учета дополнительных материалов, компонентов или способов (для состоящего из) и исключающие дополнительные материалы, компоненты или способы, изменяющие 40 существенные свойства воплощения (для состоящего, в основном, из), даже если такие дополнительные материалы, компоненты или способы в явном виде не перечислены в этой заявке. Например, описание композиции или способа, включающего элементы А, В и С, специально предусматривает воплощения, состоящие из и состоящие, в основном, из А, В и С, и не включающие элемент D, который может быть известен в данной области техники, хотя элемент D не описан в явном виде как исключенный в данном документе.

Как здесь указано, процентные составы всех композиций даны в весовых процентах от общего веса композиции, если не указано иначе. Раскрытие диапазонов, если не указано иначе, включает конечные точки и включает все различные значения и все поддиапазоны в пределах всего диапазона. Так, например, диапазон "от А до В" или

"от примерно А до примерно Б" включает точки А и Б. Раскрытие значений и диапазонов значений для конкретных параметров (таких как температуры, молекулярные веса, весовые проценты и т.д.) не исключает других значений и диапазонов значений, которые могут применяться. Предполагается, что два или более конкретных значений, которые

- 5 приведены в качестве примеров значения для данного параметра, могут определять конечные точки для диапазона значений, которые могут быть заданы для этого параметра. Например, если параметр X в приведенном здесь примере имеет значение А, а в другом приведенном здесь примере имеет значение Z, то предполагается, что параметр X может иметь диапазон значений от примерно А до примерно Z. Аналогично
- 10 этому предполагается, что раскрытие двух или более диапазонов значений для параметра (где такие диапазоны входят один в другой, перекрываются или отделены друг от друга) означает суммирование всех возможных комбинаций диапазонов значений для этого параметра, которые могут быть получены с учетом конечных точек раскрытых диапазонов. Например, если параметр X в примерах настоящего изобретения имеет
- 15 значения в диапазонах 1-10, или 2-9, или 3-8, также предполагается, что параметр X может иметь и другие диапазоны значений, в том числе 1-9, 1-8, 1-3, 1-2, 2-10, 2-8, 2-3, 3-10 и 3-9.

В используемом здесь значении употребление неопределенного артикля в английском тексте означает, что присутствует, "по меньшей мере, один" из элементов; может

- 20 присутствовать и множество таких элементов, когда это возможно.

"Примерно" в отношении числовых параметров означает, что вычисление или измерение допускает некоторую небольшую неточность в значении (с некоторой точностью приближения к значению; примерно или достаточно близко к значению, почти). Если, по какой-то причине, выражение содержит слово «примерно», это не

- 25 всегда должно пониматься так, как это обычно принято в данной области техники, то есть "примерно" в используемом здесь значении означает, по меньшей мере, те вариации, которые могут возникнуть при определении таких параметров с использованием обычных методов измерения.

В используемом здесь значении термин "и/или" включает любые и все возможные

- 30 комбинации одного или более из перечисленных связанных элементов.

В используемом здесь значении вирус, который имеет "пониженные уровни нейротоксичности" или "пониженную нейротоксичность" следует понимать как вирус, который при введении в правое полосатое тело мозга мыши в данной дозе приводит к проявлению у мыши меньшего числа признаков нейротоксичности (например, таких,

- 35 как потеря веса, пилоэрекция, паралич задних конечностей, заболеваемость и смертность), чем у мыши, которой вводится соответствующий вирус дикого типа.

В используемом здесь значении вирус, "практически не имеющий нейротоксичности" или "практически не нейротоксичный", следует понимать как вирус, который при введении пациенту в эффективной дозе не приводит к обнаружению признаков

- 40 пониженной двигательной функции по сравнению с пациентом до инъекции вируса с использованием стандартного протокола для пациента этого вида. Например, вирус, являющийся "практически не нейротоксичным", следует понимать как вирус, который при введении мыши в дозе 10^7 БОЕ не вызывает у мыши каких-либо детектируемых признаков пониженной двигательной функции при измерении времени в тесте с 45 вращающимся стержнем по сравнению с мышью до инъекции вируса.

Осуществление изобретения

Из более чем 250 идентифицированных в настоящее время рабдовирусов, авторы настоящего изобретения протестировали несколько рабдовирусов дикого типа и

выяснили, что многие из них эффективно уничтожают клетки клеточных линий опухолей ЦНС. Было также показано, что некоторые из этих сильнодействующих вирусных изолятов демонстрировали заметное ослабление, что обеспечивало 100% выживаемость после внутримозговой инокуляции. Это разительно отличается от ранее испытанных 5 вирусов Мараба и VSV. Авторы настоящего изобретения далее секвенировали и создали генно-инженерные химерные вирусы для тестирования совместно с известными не нейротоксичными изолятами дикого типа.

В общем, настоящее изобретение предоставляет системы, способы, применения, процессы, предметы и композиции, которые касаются генно-инженерных химерных 10 рабдовирусов Мараба и связанных с ними нуклеотидных и белковых последовательностей. Например, настоящее изобретение предоставляет применение химерного рабдовируса Мараба для онкологического лечения, например, для лечения первичного или вторичного рака мозга.

Рассматриваемые онкологические вирусы могут применяться для лечения рака путем 15 прямого введения вируса пациенту или путем инфицирования клетки вирусом и введения зараженной клетки пациенту для доставки вируса. Клетка, которую инфицируют вирусом, может быть раковой клеткой данного пациента, нормальной иммунной клеткой или стволовой клеткой. В некоторых примерах рак, подлежащий лечению, представляет собой рак мозга, такой как злокачественная глиома. Одним из примеров 20 злокачественной глиомы является глиобластома.

Вирусные частицы в соответствии с настоящим изобретением могут не содержать плазмиду дикого типа, могут не содержать последовательности, которые кодируют G-белок Мараба дикого типа, или представляют собой оба эти варианта

В одном из примеров вирусных частиц в соответствии с настоящим изобретением 25 предоставляется изолированная вирусная частица, геном которой включает открытые рамки считывания, которые кодируют белки: белки N, P, и L Мараба или любые их варианты; а также белок M или белок A51M Мараба, или любые их варианты; и белок G Bahia Grande, белок G LCMV или белок G Эбола.

Белок N Мараба может иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 30 1. Белок P Мараба может иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба может иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 3. Белки M и A51M могут иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 4 и 5 соответственно; Белок G Bahia Grande может иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 6. Белок G LCMV может иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 7. Белок G Эбола может иметь последовательность, которая включает SEQ ID NO: 8.

Вариантом эталонного белка может быть белок, имеющий последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, или, по меньшей мере, на 95% идентична последовательности 40 эталонного белка, и вариант белка обеспечивает ту же биологическую функцию, что и эталонный белок. Например, вариант белка будет рассматриваться как поддерживающий такую же биологическую функцию, что и эталонный белок, если вирусная частица, содержащая модифицированный белок-вариант, имеет ту же самую цитотоксичность и нейротоксичность, что и вирусная частица с эталонным белком.

45 В конкретном примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий открытые рамки считывания, которые кодируют белки, имеющие последовательности, которые включают SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 и 6.

В другом примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий

открытые рамки считывания, которые кодируют белки, имеющие последовательности, которые включают SEQ ID NO: 1, 2, 3,4 и 7.

В еще одном примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий открытые рамки считывания, которые кодируют белки, имеющие последовательности, которые включают SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 и 8.

5 В дополнительном примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий открытые рамки считывания, которые кодируют белки, имеющие последовательности, которые включают SEQ ID NO: 1, 2, 3, 5, и 6.

В еще одном примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий открытые рамки считывания, которые кодируют белки, имеющие последовательности, которые включают SEQ ID NO: 1, 2, 3, 5, и 7.

В еще одном дополнительном примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий открытые рамки считывания, которые кодируют белки, имеющие последовательности, которые включают SEQ ID NO: 1, 2, 3, 5 и 8.

15 В другом примере вирусных частиц в соответствии с настоящим изобретением предоставляется изолированная вирусная частица, которая содержит полинуклеотид РНК, имеющий последовательность, которая включает: обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 64 до 1332 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой 20 положениями от 1393 до 2190 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 4943 до 11272 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 2256 до 2945 в SEQ ID NO: 10, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой 25 положениями от 3041 до 4816 в последовательности SEQ ID NO: 10; и обратные комплементы их промоторов.

Консервативный вариант может представлять собой последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по 30 меньшей мере, на 90% или, по меньшей мере, на 95% идентична эталонной последовательности нуклеотидов. Консервативный вариант может представлять собой последовательность, содержащую одну или более молчащих замен.

Конкретный пример вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением представляет собой изолированную вирусную частицу, способную продуцировать полинуклеотид кДНК, содержащий последовательность, соответствующую SEQ ID 35 NO: 9, когда вирус находится в клетке-хозяине.

Конкретный пример вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением представляет собой изолированную вирусную частицу, содержащую полинуклеотид РНК, содержащий последовательность, соответствующий SEQ ID NO: 10.

В другом примере вирусных частиц в соответствии с настоящим изобретением 40 предоставляется изолированная вирусная частица, содержащая полинуклеотид РНК, имеющий последовательность, которая включает: обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 64 до 1332 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 1393 до 2190 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент 45 последовательности, определяемой положениями от 4664 до 10993 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 2256 до 2945 в SEQ ID NO: 12, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой

положениями от 3041 до 4537 в последовательности SEQ III NO: 12; и обратные комплементы их промоторов.

Консервативный вариант может представлять собой последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по 5 меньшей мере, на 90% или, по меньшей мере, на 95% идентична эталонной последовательности нуклеотидов. Консервативный вариант может представлять собой последовательность, содержащую одну или более молчащих замен.

Конкретный пример вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением представляет собой изолированную вирусную частицу, способную продуцировать 10 полинуклеотид кДНК, содержащий последовательность, соответствующую SEQ ID NO: 11, когда вирус находится в клетке-хозяине.

Конкретный пример вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением представляет собой изолированную вирусную частицу, содержащую полинуклеотид РНК, содержащий последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 12.

15 В другом примере вирусных частиц в соответствии с настоящим изобретением предоставляется изолированная вирусная частица, содержащая полинуклеотид РНК, который содержит последовательность, которая включает: обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 64 до 1332 в SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой 20 положениями от 1393 до 2190 в SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 5195 до 11524 SEQ ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 2256 до 2942 в SEQ ГО NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой 25 положениями от 3038 до 5068 в последовательности SEQ ГО NO: 14; и обратные комплементы их промоторов.

Консервативный вариант может представлять собой последовательность, которая, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по 30 меньшей мере, на 90% или, по меньшей мере, на 95% идентична эталонной последовательности нуклеотидов. Консервативный вариант может представлять собой последовательность, содержащую одну или более молчащих замен.

Конкретный пример вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением представляет собой изолированную вирусную частицу, способную продуцировать полинуклеотид кДНК, содержащий последовательность, соответствующую SEQ ID 35 NO: 13, когда вирус находится в клетке-хозяине.

Конкретный пример вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением представляет собой изолированную вирусную частицу, содержащую полинуклеотид РНК, содержащий последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 14.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения изолированная вирусная частица 40 в соответствии с настоящим изобретением может применяться для лечения рака. Рак может быть раком мозга, например, глиобластомой.

Изолированная вирусная частица может применяться для инфицирования клетки и инфицированная клетка может применяться для лечения рака.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения изолированная вирусная частица 45 в соответствии с настоящим изобретением может применяться для индукции цитотоксического ответа у персоны, которой введен вирус. Цитотоксический ответ может представлять собой противораковый ответ. Изолированная вирусная частица может применяться для инфицирования клетки, и инфицированная клетка может

применяться для индукции цитотоксического ответа.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для прямой доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения.

5 Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для введения с помощью интракраниального введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Инфицированная клетка может быть приготовлена для прямой доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь

10 гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения. Инфицированная клетка может быть приготовлена для введения с помощью

интракраниального введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

15 Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляется способ лечения рака, который включает введение изолированной вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением пациенту, больному раком. Рак может быть раком мозга, например, глиобластомой.

Изолированная вирусная частица может прямо вводиться пациенту. Изолированная

20 вирусная частица может вводиться прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Изолированная вирусная частица может вводиться пациенту интракраниально, внутривенно, путем внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного

25 введения.

Способ может включать инфицирование клетки изолированной вирусной частицей и введение инфицированной клетки пациенту. Инфицированная клетка может вводиться прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих

30 способов введения. Инфицированная клетка может вводиться пациенту интракраниально, внутривенно, путем внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляется способ индуцирования цитотоксического ответа у пациента, который включает введение 35 пациенту изолированной вирусной частицы в соответствии с настоящим изобретением.

Изолированная вирусная частица может вводиться прямо пациенту. Изолированная вирусная частица может вводиться прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Изолированная вирусная частица

40 может вводиться пациенту интракраниально, внутривенно, путем внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Способ может включать инфицирование клетки изолированной вирусной частицей и введение инфицированной клетки пациенту. Инфицированная клетка может вводиться

45 прямо в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Инфицированная клетка может вводиться пациенту интракраниально, внутривенно, путем внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих

способов для последовательного или одновременного введения.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляется набор для 5 лечения рака у пациента. Набор включает изолированную вирусную частицу согласно настоящему изобретению и инструкции по введению пациенту изолированной вирусной частицы.

Рак может быть раком мозга, например глиобластомой.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для прямой доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь 10 гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения.

10 Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для введения с помощью интракраниального введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для инфицирования

15 клетки, предназначеннной для доставки в центральную нервную систему, снаружи от гематоэнцефалического барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения. Клетка может быть приготовлена для введения с помощью интракраниального введения, внутривенного введения, 20 внутричерепной инъекции или путем любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

В любом из указанных выше аспектов введение с помощью одного способа может комбинироваться с одним или несколькими другими способами введения. Введение вирусной частицы различными способами может быть последовательным и/или одновременным. Способ или путь введения вируса в соответствии с настоящим 25 изобретением не оказывает влияния на способность вируса инфицировать и убивать раковые клетки, независимо от того, вводится ли вирус непосредственно или сначала им инфицируют клетку и вводят пациенту инфицированную клетку. Ожидается, что вирусы в соответствии с настоящим изобретением при введении либо за гематоэнцефалический барьер, либо снаружи от гематоэнцефалического барьера, 30 способны проходить через гематоэнцефалический барьер и инфицировать раковые клетки по другую сторону гематоэнцефалического барьера.

Способы инфицирования клетки вирусом и применения инфицированной клетки для доставки вируса обсуждаются, например, в: Power AT, et al. Carrier cell-based delivery of an oncolytic virus circumvents antiviral immunity. Mol Ther. 2007 Jan; 15(1): 123-30; и Tyler 35 MA, et al. Neural stem cells target intracranial glioma to deliver an oncolytic adenovirus in vivo. Gene Ther. 2009 Feb; 16(2):262-78.

Полинуклеотидные и аминокислотные последовательности

Представляются полинуклеотиды, включающие последовательности нуклеиновых кислот (например, ДНК и РНК), и аминокислотные (то есть белковые) 40 последовательности, которые могут применяться в различных способах и подходах, известных специалистам в области молекулярной биологии. Они включают изолированные, очищенные и рекомбинантные формы перечисленных последовательностей и дополнительно включают полные или частичные формы перечисленных последовательностей. Неограничивающие варианты применения для 45 аминокислотных последовательностей включают создание антител к белкам или пептидам, содержащим описанные аминокислотные последовательности. Неограничивающие варианты применения для полинуклеотидных последовательностей включают создание зондов для гибридизации, использования в качестве праймеров

для применения в полимеразной цепной реакции (ПЦР), для картирования хромосом и генов и тому подобное. Полные или частичные аминокислотные или полинуклеотидные последовательности могут применяться в таких способах и подходах.

Настоящее изобретение предоставляет идентификацию полинуклеотидных

- 5 последовательностей, включая последовательности генов и последовательности кодирующих нуклеиновых кислот, а также аминокислотные последовательности. В дополнение к последовательностям, специально предоставленным в прилагаемом списке последовательностей, настоящее изобретение также включает полинуклеотидные последовательности, которые связаны с ними структурно и/или функционально.
- 10 Настоящее изобретение также включает полинуклеотидные последовательности, которые гибридизуются в жестких условиях с любой из полинуклеотидных последовательностей из перечня последовательностей или с ее подпоследовательностью (например, подпоследовательность включает, по меньшей мере, 100 последовательно расположенных нуклеотидов). Полинуклеотидные последовательности также включают
- 15 последовательности и/или подпоследовательности, предназначенные для продукции РНК и/или трансляции, например, мРНК, антисмыловые РНК, смысловые РНК, конфигурации РНК для сайленсинга и интерференции, и т.д.

Полинуклеотидные последовательности, которые по существу идентичны тем, которые приведены в перечне последовательностей, могут применяться в композициях 20 и способах, раскрытых здесь. В значительной степени идентичные или в значительной степени аналогичные полинуклеотидные последовательности определяются как полинуклеотидные последовательности, которые идентичны на основании последовательности нуклеотидов, по меньшей мере, подпоследовательности эталонного полинуклеотида. Такие полинуклеотиды могут включать, например, вставки, делеции 25 и замены по отношению к любой последовательности из перечисленных в перечне последовательностей. Например, такие полинуклеотиды, как правило, по меньшей мере примерно на 70% идентичны эталонному полинуклеотиду, выбиремому из таковых из перечня последовательностей, или его подпоследовательности. Например, по меньшей мере, 7 из 10 нуклеотидов в пределах окна сравнения идентичны выбранной эталонной 30 последовательности. Кроме того, такие последовательности могут быть, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 75%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или, по меньшей мере, примерно на 99,5% идентичны эталонной 35 последовательности. Подпоследовательности этих полинуклеотидов могут содержать, по меньшей мере, примерно 5, по меньшей мере, примерно 10, по меньшей мере, примерно 15, по меньшей мере, примерно 20, по меньшей мере, примерно 25, по меньшей мере, примерно 50, по меньшей мере примерно 75, по меньшей мере, примерно 100, по меньшей мере, примерно 500, примерно 1000 или более последовательно расположенных 40 нуклеотидов или комплементарные подпоследовательности. Такими подпоследовательностями могут быть, например, олигонуклеотиды, такие как синтетические олигонуклеотиды, изолированные олигонуклеотиды или полноразмерные гены или кДНК. Полинуклеотидные последовательности, комплементарные любой из описанных последовательностей, также включены в рамки настоящего изобретения.

45 Аминокислотные последовательности включают аминокислотные последовательности, представленные в перечне последовательностей, и их подпоследовательности. Также включены аминокислотные последовательности, которые высоко родственны с ними структурно и/или функционально. Например, в

дополнение к аминокислотным последовательностям из перечня последовательностей, в раскрытых композициях и способах могут применяться аминокислотные последовательности, которые по существу идентичны им. По существу идентичные или по существу аналогичные аминокислотные последовательности определяются как

5 аминокислотные последовательности, которые идентичны на основе аминокислотной последовательности, по меньшей мере, подпоследовательности в составе эталонной аминокислотной последовательности. Такие аминокислотные последовательности могут включать, например, вставки, деления и замены по отношению к любой из аминокислотных последовательностей из перечня последовательностей. Например,

10 такие аминокислоты, как правило, по меньшей мере, примерно на 70% идентичны эталонной аминокислотной последовательности или ее подпоследовательности. Например, по меньшей мере, 7 из 10 аминокислот внутри окна сравнения идентичны выбранной эталонной аминокислотной последовательности. Часто такие

15 аминокислотные последовательности, по меньшей мере, примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 75%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере, примерно на 85%, по меньшей мере, примерно на 90%, по меньшей мере, примерно на 95%, по меньшей мере, примерно на 98%, по меньшей мере, примерно на 99% или, по меньшей мере, примерно на 99,5%, идентичны эталонной последовательности.

Подпоследовательности аминокислотных последовательностей могут включать, по 20 меньшей мере, примерно 5, по меньшей мере, примерно 10, по меньшей мере, примерно 15, по меньшей мере, примерно 20, по меньшей мере, примерно 25, по меньшей мере, примерно 50, по меньшей мере, примерно 75, по меньшей мере, примерно 100, по меньшей мере, примерно 500, примерно 1000 или более последовательно расположенных аминокислот. Консервативные варианты аминокислотных последовательностей или

25 подпоследовательностей также возможны. Аминокислотные последовательности могут быть цитотоксическими, ферментативно активными, ферментативно неактивными, и тому подобное.

Когда полинуклеотидные последовательности транслируются с образованием 30 полипептида или подпоследовательности полипептида, изменения нуклеотидов могут приводить либо к консервативным, либо к неконсервативным аминокислотным заменам. Консервативные аминокислотные замены касаются взаимозаменяемых остатков, имеющих функционально сходные боковые цепи. Таблицы консервативных замен, обеспечивающих функционально аналогичные аминокислоты, хорошо известны в данной области техники. В таблице 1 приведены примеры шести групп, содержащих 35 аминокислоты, которые являются "консервативными заменами" по отношению друг к другу. Другие таблицы консервативных замен доступны в данной области техники и могут быть использованы аналогичным образом.

Таблица 1

40	Группа для консервативных замен
	1. Аланин (A), Серин (S), Треонин (T)
	2. Аспарагиновая кислота (D), Глутаминовая кислота (E)
	3. Аспарагин (N), Глутамин (Q)
	4. Аргинин (R), Лизин (K)
45	5. Изолейцин (I), Лейцин (L), Метионин (M), Валин (V)
	6. Фенилаланин (F), Тирозин (Y), Триптофан (W)

Специалист в данной области техники должен понимать, что многие консервативные

замены приводят к функционально идентичным конструкциям. Например, как отмечалось выше, в связи с вырожденностью генетического кода "молчащие замены" (т.е. замены в полинуклеотидной последовательности, которые не приводят к изменению в кодируемом полипептиде) являются подразумеваемой особенностью каждой

- 5 полинуклеотидной последовательности, которая кодирует аминокислоту. Аналогичным образом, "консервативные аминокислотные замены" одной или нескольких аминокислот в аминокислотной последовательности (например, примерно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% или более) являются заменами на другие аминокислоты с очень похожими свойствами, они также легко идентифицируются как в высокой степени
- 10 сходные с раскрываемой конструкцией. Такие консервативные варианты каждой раскрытой последовательности также входят в рамки настоящего изобретения.

Способы для получения консервативных вариантов, а также более расходящихся версий полинуклеотидных и аминокислотных последовательностей, широко известны в данной области техники. В дополнение к встречающимся в природе гомологам, 15 которые могут быть получены, например, путем скрининга геномных или экспрессионных библиотек согласно любому из множества хорошо известных протоколов, смотри, например, Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology* (supplemented through 2004) John Wiley & Sons, New York ("Ausubel"); Sambrook et al. *Molecular Cloning - A Laboratory Manual* (2nd Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, 20 Cold Spring Harbor, N.Y., 1989 ("Sambrook"), и Berger and Kirnmel Guide to Molecular Cloning Techniques, *Methods in Enzymology* volume 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif. ("Berger"), дополнительные варианты могут быть получены с помощью любого из множества методов мутагенеза. Многие такие методы известны в данной области техники, включая сайт-направленный мутагенез, олигонуклеотид-направленный 25 мутагенез и многие другие. Например, сайт-направленный мутагенез описан в Smith (1985) "In vitro mutagenesis" Ann. Rev. Genet. 19: 423-462, и в ссылках в этой работе, Botstein & Shortle (1985) "Strategies and applications of in vitro mutagenesis" Science 229:1193-1201; и Carter (1986) "Site-directed mutagenesis" Biochem. J. 237:1-7. Олигонуклеотид-направленный мутагенез описан, например, в Zoller & Smith (1982) "Oligonucleotide-directed mutagenesis using M13-derived vectors: an efficient and general procedure for the 30 production of point mutations in any DNA fragment" Nucleic Acids Res. 10:6487-6500. Мутагенез с использованием молифицированных оснований описан, например, в Kunkel (1985) "Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-492, и Taylor et al. (1985) "The rapid generation of oligonucleotide-directed 35 mutations at high frequency using phosphorothioate-modified DNA" Nucl. Acids Res. 13: 8765-8787. Мутагенез с использованием содержащей разрывы двуспиральной ДНК описан, например, в Kramer et al. (1984) "The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction" Nucl. Acids Res. 12: 9441-9460. Мутагенез с точечными 40 несовпадениями описан, например, в Kramer et al. (1984) "Point Mismatch Repair" Cell 38: 879-887. Мутагенез с разрывом двуспиральной ДНК описан, например, в Mandecki (1986) "Oligonucleotide-directed double-strand break repair in plasmids of *Escherichia coli*: a method for site-specific mutagenesis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83:7177-7181, и в Arnold (1993) "Protein engineering for unusual environments" Current Opinion in Biotechnology 4: 450-455. Мутагенез с использованием дефицитных в отношении репарации штаммов-хозяев 45 описан, например, в Carter et al. (1985) "Improved oligonucleotide site-directed mutagenesis using M13 vectors" Nucl. Acids Res. 13: 4431-4443. Мутагенез путем полного синтеза гена описан, например, в Nambiar et al. (1984) "Total synthesis and cloning of a gene coding for the ribonuclease S protein" Science 223: 1299-1301. ДНК-шраффлинг (перетасовывание)

описан, например, в Stemmer (1994) "Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling" Nature 370:389-391, и Stemmer (1994) "DNA shuffling by random fragmentation and reassembly: In vitro recombination for molecular evolution," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:10747-10751.

Многие из вышеупомянутых методов более подробно описаны в Methods in

- 5 Enzymology Volume 154, в котором также описаны полезные способы устранения проблем, возникающих при применении разных методов мутагенеза. Наборы для мутагенеза, библиотеки конструкций и другие способы создания разнообразия также являются коммерчески доступными. Например, наборы можно приобрести в Amersham International pic (Piscataway, N.J.) (например, для использования метода Eckstein, описанного выше), Bio/Can Scientific (Mississauga, Ontario, CANADA), Bio-Rad (Hercules, Calif.) (например, для использования метода Kunkel, описанного выше), Boehringer Mannheim Corp.(Ridgefield, Conn.), Clonitech Laboratories of BD Biosciences (Palo Alto, Calif.), DNA Technologies (Gaithersburg, Md.), Epicentre Technologies (Madison, Wis.) (например, набор 5 prime 3 prime); Genpak Inc. (Stony Brook, N.Y.), Lemargo Inc (Toronto, CANADA), Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, Calif.), New England Biolabs (Beverly, Mass.), Pharmacia Biotech (Peapack, N.J.), Promega Corp.(Madison, Wis.), QBiogene (Carlsbad, Calif), и Stratagene (La Jolla, Calif.) (например, набор для сайт-направленного мутагенеза QuickChangeTM и набор для сайта-направленного мутагенеза двуспиральной ДНК ChameleonTM).

- 20 20 Определение взаимоотношений последовательностей

Сходство последовательностей может быть объективно оценено большим числом способов, например, определением процента идентичности, гибридизацией, иммунологически и тому подобное. Различные методы для определения взаимоотношений между двумя или более последовательностями (например,

- 25 идентичности, подобия и/или гомологии) доступны и хорошо известны в данной области техники. Например, такие методы включают ручное выравнивание, компьютерное выравнивание последовательностей и их комбинации. Множество алгоритмов для выравнивания последовательностей (которое, как правило, выполняются компьютером) широко доступно, и выравнивание может быть выполнено специалистом. Эти методы 30 включают, например, алгоритм локальной гомологии Смита и Ватермана (Smith and Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482); алгоритм выравнивания по гомологии Ниддмана и Вунша (Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443); метод поиска подобия Пирсона и Липмана (Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 85:2444); и/ 35 или компьютеризированное применение этих алгоритмов (например, GAP, BESTFIT, FASTA, и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.).

Например, программное обеспечение для выполнения анализа идентичности последовательности (и подобия последовательности) с использованием алгоритма BLAST, описано в Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410. Это программное

- 40 обеспечение является общедоступным, например, через National Center for Biotechnology Information по интернету по адресу ncbi.nlm.nih.gov. Этот алгоритм сначала идентифицирует пары последовательностей с высоким уровнем подобия (HSPs) путем идентификации коротких слов длиной W в запрашиваемой последовательности, которые либо совпадают, либо удовлетворяют некоторому имеющему положительное значение 45 пороговому баллу T при выравнивании со словом той же длины в последовательности из базы данных. T называют пороговым значением оценки соседних слов. Эти первоначально найденные соседние слова выступают в качестве затравки для начала поиска длинных HSPs, в состав которых они входят. Совпадения слов затем

продлеваются в обоих направлениях вдоль каждой последовательности до тех пор, как совокупный балл выравнивания может возрастать. Совокупные баллы рассчитываются с использованием для нуклеотидных последовательностей параметров M (положительные баллы за пару совпадающих остатков; всегда >0) и N (отрицательные баллы за несовпадающие остатки; всегда <0). Для аминокислотных последовательностей для расчета общего числа баллов используется оценочная матрица. Расширение совпадения слов в каждом направлении останавливается, если: совокупная оценка выравнивания падает на величину X от его максимально достигнутого значения; общее число баллов стремится к нулю или ниже, вследствие накопления одного или более выравниваний остатков, имеющих отрицательный счет; или когда достигнут конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST W, T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания. Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует в качестве значений по умолчанию длину слова (W), равную 11, ожидание (E), равное 10, отсечку, равную 100, M = 5, N = -4 и сравнение обеих нуклеотидных цепей. Для аминокислотных последовательностей, программа BLASTP (BLAST Protein) использует в качестве значения по умолчанию длину слова (W), равную 3, ожидание (E), равное 10, и оценочную матрицу BLOSUM62 (смотри, Henikoff & Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915).

Кроме того, алгоритм BLAST выполняет статистический анализ подобия между

двумя последовательностями (смотри, например, Karlin & Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787). Одной мерой сходства, которую дает алгоритм BLAST, является наименьшая суммарная вероятность ($p(N)$), которая представляет значение вероятности, с которой совпадение между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями могло бы произойти случайно. Например, нуклеиновую кислоту считают аналогичной эталонной последовательности (и, следовательно, в данном контексте, гомологичной), если наименьшая суммарная вероятность при сравнении тестируемой нуклеиновой кислоты с эталонной нуклеиновой кислотой составляет меньше, чем примерно 0,1, или меньше, чем примерно 0,01, или даже меньше, чем примерно 0,001.

Другим примером алгоритма выравнивания последовательности является алгоритм PILEUP, который проводит множественное выравнивание последовательностей из группы родственных последовательностей с использованием прогрессивных попарных выравниваний. Он также может построить дерево, отображающее кластерные отношения, используемые для проведения выравнивания. PILEUP использует упрощение

метода прогрессивного выравнивания Фенга и Дулиттла (Feng & Doolittle (1987) J. Mol. Evol. 35: 351-360). Используемый метод подобен методу, описанному Хиггинсом и Шарпом (Higgins & Sharp (1989) CABIOS5: 151-153). Данная программа может выровнять, например, до 300 последовательностей с максимальной длиной 5000 букв. Процедура множественного выравнивания начинается с попарного выравнивания двух наиболее

сходных последовательностей и создания кластера из двух выровненных последовательностей. Этот кластер затем может быть выровнен со следующей наиболее родственной последовательностью или с кластером выровненных последовательностей. Два кластера последовательностей могут быть выровнены с помощью простого расширения попарного выравнивания двух отдельных последовательностей.

Окончательное выравнивание достигается серией последовательных попарных выравниваний. Программа также может быть использована для построения дендрограммы или дерева, показывающего взаимоотношения кластеров. Программа работает путем определения специфических последовательностей и координат их

аминокислот или нуклеотидов для областей сравнения последовательностей.

Дополнительным примером алгоритма, который пригоден для множественных выравниваний последовательностей ДНК или аминокислот, является программа CLUSTALW (Thompson, J.D. et al. (1994) Nucl. Acids. Res. 22: 4673-4680). CLUSTALW

5 выполняет множественное попарное сравнение между группами последовательностей и выстраивает их во множественное выравнивание на основе гомологии. Gap open и Gap extension penalties могут быть равны, например, 10 и 0,05 соответственно. Для выравнивания аминокислотных последовательностей может быть использован алгоритм BLOSUM в качестве весовой матрицы белков. Смотри, например, Henikoff and Henikoff 10 (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919.

Гибридизационное сходство полинуклеотидов может быть оценено также путем гибридизации между одноцепочечными нуклеиновыми кислотами (или их одноцепочечными участками) с комплементарными или частично комплементарными последовательностями полинуклеотидов. Гибридизация является мерой физической

15 ассоциации между нуклеиновыми кислотами, как правило, в растворе, или с одной из цепей нуклеиновой кислоты, иммобилизованной на твердом носителе, например, на мембранны, шарике, чипе, фильтре и т.д. Гибридизация нуклеиновой кислоты обеспечивается рядом хорошо охарактеризованных физико-химических сил, таких как водородные связи, вытеснение растворителя, стекинг-взаимодействие оснований и тому

20 подобное. Многочисленные протоколы для гибридизации нуклеиновых кислот хорошо известны в данной области техники. Подробное пособие по гибридизации нуклеиновых кислот можно найти в Tijssen (1993) *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes*, part I, chapter 2, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays," (Elsevier, N.Y.), а также в Ausubel

25 et al. *Current Protocols in Molecular Biology* (supplemented through 2004) John Wiley & Sons, New York ("Ausubel"); Sambrook et al. *Molecular Cloning - A Laboratory Manual* (2nd Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989 ("Sambrook") и Berger and Kimmel *Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology* volume 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif. ("Berger"), Hames and Higgins (1995) *Gene Probes 1*,

30 IRL Press at Oxford University Press, Oxford, England (Hames and Higgins 1) и Hames and Higgins (1995) *Gene Probes 2*, IRL Press at Oxford University Press, Oxford, England (Hames and Higgins 2) предоставляют детальную информацию о синтезе, мечении, детектировании и количественном определении ДНК и РНК, включая олигонуклеотиды.

Условия, подходящие для проведения гибридизации, в том числе дифференциальной

35 гибридизации, между комплементарными и частично комплементарными нуклеиновыми кислотами выбирают в зависимости от теоретической температуры плавления (Tm). При определенном наборе условий, например, составе растворителя, ионной силе и т.д., Tm представляет собой температуру, при которой дуплекс между цепями гибридизуемой нуклеиновой кислоты денатурирует на 50%. То есть Tm является

40 температурой, соответствующей средней точке при переходе из спирали в статистический клубок; для длинных нуклеотидных последовательностей она зависит от длины полинуклеотидов, нуклеотидного состава и ионной силы.

После гибридизации негибридизованные нуклеиновые кислоты могут быть удалены с помощью серии промывок, жесткость условий которых можно регулировать в

45 зависимости от желаемых результатов. Промывки в условиях низкой жесткости (например, с использованием более высокой концентрации соли и более низкой температуры) увеличивают чувствительность, но могут давать неспецифические сигналы гибридизации и высокие фоновые сигналы. Более жесткие условия (например, с

использованием более низких концентраций соли и более высокой температуры, которая ближе к T_{sub.m}) снижают фоновый сигнал, как правило, при этом сохраняется только специфический сигнал; смотри также Rapley, R. and Walker, J.M. eds., Molecular Biomethods Handbook (Humana Press, Inc. 1998).

5 "Жесткие условия промывки при гибридизации" или "жесткие условия" в контексте экспериментов по гибридизации нуклеиновых кислот, таких как Саузерн- и Нозерн- гибридизация, зависят от природы последовательности и различаются при разных параметрах окружающих условий. Исчерпывающее пособие по гибридизации нуклеиновых кислот можно найти в Tijssen (1993), *supra*, и в Hames and Higgins 1 и Hames and Higgins 2, *supra*.

10 Примером жестких условиях гибридизации для гибридизации на фильтре комплементарных нуклеиновых кислот, которые имеют более 100 комплементарных остатков, при Саузерн или Нозерн-блоттинге являются: 2×SSC, 50% формамид при 42°C, для гибридизации, которая проводится в течение ночи (например, в течение 15 примерно 20 часов). Примером жестких условий отмычки является промывка 0,2×SSC при 65°C в течение 15 минут (состав буфера SSC смотри в Sambrook, *supra*). Часто отмывке при определенной жесткости предшествует отмывка при низкой жесткости для удаления сигнала, связанного с оставшимся негибридизированным зондом.

15 Примером отмычки низкой жесткости является использование 2xSSC при комнатной температуре (например, при 20°C в течение 15 минут).

20 Обычно соотношение сигнал/шум составляет, по меньшей мере, 2,5× -5× (и, как правило, выше), чем это наблюдается для неродственного зонда в определенных условиях гибридизации и указывает на наличие специфической гибридизации.

25 Обнаружение, по меньшей мере, жесткой гибридизации между двумя последовательностями указывает на относительно большое структурное сходство с последовательностями, которые представлены в приведенном здесь списке последовательностей.

30 Как правило, условия гибридизации "высокой жесткости" и условия отмычки выбираются так, чтобы температура была примерно на 5°C или меньше ниже точки плавления (T_m) для конкретной последовательности при определенных ионной силе и pH (как указано ниже, условия высокой жесткости могут также описываться в сравнительных терминах). Целевые последовательности, которые являются близкородственными или идентичными интересующей нуклеотидной последовательности (например, "зонд") могут быть идентифицированы при жестких или очень жестких 35 условиях. Менее жесткие условия являются подходящими для последовательностей, которые являются в меньшей степени комплементарными.

40 Например, при определении условий жесткой или очень жесткой гибридизации (или даже более жесткой гибридизации) и отмычки, жесткость условий гибридизации и отмычки постепенно увеличивается (например, путем повышения температуры, снижения концентрации соли, увеличения концентрации детергента, и/или увеличения концентрации органических растворителей, таких как формамид, при гибридизации или отмывке) до тех пор, пока не будет достигнут желаемый набор критериев. Например, жесткость условий гибридизации и отмычки постепенно повышают до тех пор, пока зонд, включающий одну или более из имеющихся полинуклеотидных последовательностей 45 или их субпоследовательностей, и/или их комплементарных полинуклеотидных последовательностей, связывается с идеально подходящей комплементарной мишенью с соотношением сигнал/шум, по меньшей мере 2,5×, и, необязательно, 5×, или 10× или 100× или больше, если это желательно, по сравнению с наблюдаемой гибридизацией

зонда с неподходящей мишенью.

С использованием подпоследовательностей, происходящих из нуклеиновых кислот, перечисленных в перечне последовательностей, могут быть получены целевые нуклеиновые кислоты; такие целевые нуклеиновые кислоты также являются предметом 5 настоящего изобретения. Например, такие целевые нуклеиновые кислоты включают последовательности, которые гибридизуются в жестких условиях с олигонуклеотидным зондом, который соответствует уникальной подпоследовательности любого из полинуклеотидов из перечня последовательностей, или ее комплементарной 10 последовательности; зонд необязательно кодирует уникальную подпоследовательность, входящую в состав любой из аминокислотных последовательностей из перечня последовательностей.

Например, выбирают такие условия гибридизации, при которых целевой олигонуклеотид, который является идеально комплементарным олигонуклеотидному зонду, гибридизуется с зондом с соотношением сигнал/шум, по меньшей мере, примерно 15 в 5-10× выше, чем при гибридизации целевого олигонуклеотида с отрицательным контролем, который представляет собой некомплементарную нуклеиновую кислоту. Более высокие соотношения сигнал/шум могут быть достигнуты путем увеличения жесткости условий гибридизации, так, что будет получено соотношение примерно 15×, 20×, 30×, 50× или больше. Конкретный сигнал будет зависеть от зонда, используемого 20 в соответствующем исследовании, например, от типа флуоресцентного зонда, калориметрического зонда, радиоактивного зонда, или т.п.

Векторы, промоторы и системы экспрессии

Полинуклеотидные последовательности согласно настоящему изобретению могут представлять собой любую из разнообразных форм, например, экспрессионные кассеты, 25 векторы, плазмиды, вирусные частицы или линейные последовательности нуклеиновых кислот. Например, векторы, плазмиды, космиды, бактериальные искусственные хромосомы (BACs), YACs (дрожжевые искусственные хромосомы), фаги, вирусы и сегменты нуклеиновых кислот, которые включают представленные последовательности нуклеиновых кислот или их подпоследовательности. Эти конструкции нуклеиновых 30 кислот могут дополнительно включать промоторы, энхансеры, полилинкеры, регуляторные гены и т.д. Таким образом, настоящее изобретение также касается, например, векторов, содержащих полинуклеотиды, раскрываемые в настоящем изобретении, клеток-хозяев, которые включают эти векторы, и продукции различных 35 раскрываемых полипептидов (включая таковые из перечня последовательностей) с помощью рекомбинантных методов.

В соответствии с этими аспектами, вектор может быть, например, плазмидным вектором, одноцепочечным или двухцепочечным фаговым вектором или вирусным вектором с одноцепочечной или двухцепочечной РНК или ДНК. Такие векторы могут быть введены в клетки в виде полинуклеотидов, предпочтительно ДНК, с помощью 40 хорошо известных методов для введения ДНК и РНК в клетки. Векторы, в случае фаговых и вирусных векторов, также могут вводиться и предпочтительно вводятся в клетки в виде упакованного или инкапсулированного вируса с использованием хорошо известных методов инфицирования и трансдукции. Вирусные векторы могут быть компетентными или дефектными по репликации. В последнем случае, как правило, 45 размножение вирусов будет происходить только в комплементирующих клетках-хозяевах.

В некоторых примерах векторы включают таковые, которые пригодны для экспрессии полинуклеотидов и полипептидов настоящего изобретения. Как правило, такие векторы

содержат цис-действующие контрольные участки, нужные для экспрессии в хозяине, функционально связанные с полинуклеотидом, который необходимо экспрессировать. Пригодные транс-действующие факторы обеспечиваются хозяином, поставляются с помощью комплементирующего вектора или поставляются в составе самого вектора

5 при введении в хозяина.

В этой связи в некоторых примерах векторы обеспечивают экспрессию белка. Такая предпочтительная экспрессия может быть индуцибелльной экспрессией, экспрессией, ограниченной во времени, или экспрессией, осуществляющей преимущественно определенными типами клеток, или может быть любой комбинацией

10 вышеперечисленного. Для некоторых воплощений индуцибелльных векторов экспрессия может быть индуцирована факторами окружающей среды, которыми легко управлять, такими как температура и добавки питательных веществ. Множество векторов, пригодных для данного аспекта, включая конститутивные и индуцибелльные векторы экспрессии для использования в прокариотических и эукариотических хозяевах, хорошо

15 известны и обычно используются специалистами в данной области техники. Такие векторы включают, среди прочего, векторы, происходящие из хромосом, эпизом и вирусов, например, векторы, полученные из бактериальных плазмид, из бактериофагов, из транспозонов, из дрожжевых эпизом, из элементов вставок, из дрожжевых хромосомных элементов, из вирусов, таких как рабдовирусы, бакуловирусы,

20 паловавирусы, таких как SV40, вирусы осповакцины, аденоизомы, вирусы оспы домашней птицы, вирусы псевдобешенства и ретровирусы, и векторы, полученные путем их комбинаций, такие как векторы, происходящие из плазмид и генетических элементов бактериофагов, таких как космиды и фагемиды, и бинарных элементов, используемых для трансформации, опосредованной Agrobacterium.

25 Векторы могут включать селектируемый маркер и ген-репортер. Для простоты получения достаточных количеств вектора, может быть использована бактериальная точка начала репликации, которая обеспечивает репликацию в E.coli. В качестве примера приведены следующие векторы, которые имеются в продаже. Среди векторов, предпочтительных для использования в бактериях, можно назвать: pQE70, pQE60 и

30 pQE-9, доступные от Qiagen; векторы pBS, векторы Phagescript, векторы Bluescript, pNH8A, pNH16a, pNH18A, pNH46A, доступные от Stratagene; и ptrc99a, pKK223-3, pKK223-3, pDR540, pRIT5, доступные от Pharmacia. Среди предпочтительных эукариотических векторов можно назвать pWLNEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1 и pSG, доступные от Stratagene; и pSVK3, pBPV, pMSG и pSVL, доступные от Pharmacia. Пригодные для

35 растений бинарные векторы включают BIN 19 и его производные, доступные от Clontech. Эти векторы приведены исключительно в качестве иллюстрации многих коммерчески доступных и хорошо известных векторов, которые доступны специалистам в данной области техники. Следует иметь в виду, что любая другая плазмида или вектор, пригодные для, например, введения, поддержания, распространения или экспрессии

40 одного или более полинуклеотидов и/или полипептидов, которые показаны в настоящем перечне последовательностей, включая их описанные варианты, может использоваться в клетке-хозяине.

Как правило, экспрессионные конструкции будут содержать сайты инициации транскрипции и терминации и, в транскрибуемой области, сайт связывания рибосом для осуществления трансляции, когда конструкция кодирует полипептид. Кодирующая часть зрелых транскриптов, экспрессируемых конструкциями, будет содержать кодон начала трансляции AUG в начале и кодон терминации, соответствующим образом расположенный в конце полипептида, который будет транслироваться. Кроме того,

конструкции могут содержать контрольные участки, которые регулируют, а также начинают экспрессию. Как правило, в соответствии с многими обычно используемыми методами, такие участки будут работать, контролируя транскрипцию, как, например, факторы транскрипции, сайты связывания репрессора и сигналы терминации, и другие.

5 Для секреции транслируемого белка в просвет эндоплазматического ретикулума, в периплазматическое пространство или во внеклеточную среду, в экспрессируемый полипептид могут быть включены соответствующие сигналы секреции. Эти сигналы могут быть эндогенными по отношению к полипептиду или они могут быть гетерологическими сигналами.

10 Эффективность транскрипции ДНК (например, кодирующей полипептиды) настоящего изобретения в высших эукариотах может быть усиlena путем встраивания в вектор последовательности энхансера. Энхансеры представляют собой цис-действующие элементы ДНК, обычно имеющие размер примерно от 10 до 300 п.о., которые действуют, увеличивая транскрипционную активность промотора в данном

15 типе клетки-хозяина. Примеры энхансеров включают энхансер SV40, который расположен в дальней области сайта инициации репликации на расстоянии от 100 до 270 п.о., энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер полиомы в дальней области сайта инициации репликации, и энхансеры аденовирусов. Дополнительные энхансеры, пригодные в настоящем изобретении для увеличения транскрипции

20 введенного сегмента ДНК, включают, в частности, вирусные энхансеры, подобные имеющимся в промоторе 35S, как показано в Odell et al., Plant Mol. Biol. 10:263-72 (1988), и энхансер из гена опина, как описано в Fromm et al., Plant Cell 1:977 (1989). Энхансер может изменять тканевую специфичность и/или временную специфичность экспрессии последовательностей, включенных в вектор.

25 Участки терминации также облегчают эффективную экспрессию, обеспечивая завершение транскрипции в соответствующих точках. Пригодные терминаторы включают, но ими не ограничиваются, *pinII* (смотри An et al., Plant Cell 1(1): 115-122 (1989)), *glb1* (смотри Genbank Accession #L22345), *gz* (see *gzw64a terminator*, Genbank Accession #S78780), и терминатор *nos* из *Agrobacterium*. Участок терминации транскрипции

30 может быть нативным по отношению к нуклеотидной последовательности промотора, может быть нативным по отношению к представляющей интерес последовательности ДНК или может быть получен из другого источника. Например, другие удобные участки терминации доступны из *Ti*-плазмиды *A. tumefaciens*, такие как участки терминации октопинсинтазы и нопалинсинтазы. Смотри также: Guerineau et al. (1991) Mol. Gen. Genet. 262:141-144; Proudfoot (1991) Cell 64:671-674; Sanfacon et al. (1991) Genes Dev. 5:141-149;

35 Mogen et al. (1990) Plant Cell 2:1261-1272; Munroe et al. (1990) Gene 91:151-158; Ballas et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17:7891-7903; и Joshi et al. (1987) Nucleic Acid Res. 15:9627-9639.

Среди известных эукариотических промоторов, пригодных для универсальной экспрессии, можно назвать немедленный ранний промотор CMV, промотор 40 тимидинкиназы HSV, ранние и поздние промоторы SV40, промоторы ретровирусных LTRs, такие, как промотор вируса саркомы Райса ("RSV"), промоторы металлотионеинов, такие как промотор металлотионеина-І мыши, и различные промоторы растений, такие как промотор глобулина-1. Также могут быть использованы нативные промоторы полинуклеотидных последовательностей, которые показаны в 45 перечне последовательностей. Представители прокариотических промоторов включают промотор PL фага лямбда, промоторы *lac*, *trp* и *tac* *E.coli*, которые можно назвать только в качестве некоторых из хорошо известных промоторов.

В состав настоящего изобретения также входят изолированные или рекомбинантные

вирусы, инфицированные вирусом клетки, или клетки, включающие один или более участков из представленных полинуклеотидных последовательностей и/или экспрессирующие один или более участков из представленных аминокислотных последовательностей.

- 5 Полинуклеотид, необязательно кодирующий гетерологическую структурную последовательность раскрываемой здесь аминокислотной последовательности, как правило, будет вставлен в вектор с использованием стандартных методов таким образом, чтобы он был функционально связан с промотором, обеспечивающим экспрессию. Термин «функционально связанный» в используемом здесь значении 10 включает указание на функциональную связь между промотором и второй последовательностью, где последовательность промотора инициирует и опосредует транскрипцию ДНК, соответствующую второй последовательности. Как правило, функционально связанный означает, что последовательность полинуклеотида является непрерывной и, в случае необходимости, объединяет две кодирующие белок смежные 15 последовательности в одной и той же рамке считывания. Когда полинуклеотид предназначен для экспрессии полипептида, полинуклеотид будет устроен таким образом, чтобы участок начала транскрипции был расположен надлежащим образом в 5'- положении по отношению к участку связывания рибосомы. Участок связывания рибосомы будет расположен в 5'- положении по отношению к стартовому кодону AUG, 20 который инициирует трансляцию полипептида, который должен быть экспрессирован. Как правило, такая конструкция не содержит никаких других открытых рамок считывания, которые начинаются с инициирующего кодона, как правило, AUG, и находятся между участком связывания рибосомы и инициирующим кодом. Кроме того, в конструкциях для использования в эукариотических хозяевах обычно в конце 25 транслируемого полипептида будет расположен стоп-кодон, терминирующий трансляцию, и будет находиться сигнал полиаденилирования. В полинуклеотидную конструкцию также могут быть включены сигналы терминации транскрипции, соответствующим образом расположенные на 3'-конце транскрибуемой области.

- Для конструкций нуклеиновых кислот, предназначенных для экспрессии полипептида, 30 кассеты экспрессии могут дополнительно содержать 5'-лидерные последовательности. Такие лидерные последовательности могут действовать как усилители трансляции. Лидерные последовательности трансляции известны в данной области техники и включают: лидерные последовательности пикорнавирусов, например: лидерную последовательность EMCV (5'-некодирующий участок вируса энцефаломиокардита), 35 Elroy-Stein et al. (1989) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:6126-6130; лидерные последовательности потивирусов, например, лидерную последовательность TEV (вируса гравировки табака), Allison et al. (1986); лидерную последовательность MDMV (вируса карликовой мозаики кукурузы), Virology 154:9-20; белка, связывающего тяжелые цепи иммуноглобулинов человека (BiP), Macejak et al. (1991) Nature 353:90-94; нетранслируемую 40 лидерную последовательность из мРНК белка оболочки вируса альфа-мозаики (AMV RNA 4), Jobling et al. (1987) Nature 325:622-625; лидерную последовательность вируса табачной мозаики (TMV), Gallie et al. (1989) Molecular Biology of RNA, pages 237-256; и лидерную последовательность вируса пятнистого хлороза кукурузы (MCMV) Lornmel et al. (1991) Virology 81:382-385. Смотри также Della-Cioppa et al. (1987) Plant Physiology 45 84:965-968. Кассета может также содержать последовательности, которые усиливают трансляцию и/или повышают стабильность мРНК, такие как интроны. Кассета экспрессии может также включать участок терминации трансляции, находящийся на 3'-конце изолированной целевой нуклеотидной последовательности.

В тех случаях, когда желательно иметь экспрессированный продукт полинуклеотидной последовательности, направляющийся в конкретную органеллу или секретируемый на поверхности клетки, кассета экспрессии может дополнительно содержать последовательность, кодирующую транзитный (адресующий) пептид. Такие 5 транзитные пептиды хорошо известны в данной области техники и включают, но ими не ограничиваются: транзитный пептид для белка-переносчика ацильных групп, малой субъединицы RUBISCO, EPSP-синтазы растений, и тому подобное.

При создании кассеты экспрессии различные фрагменты ДНК можно расположить таким образом, чтобы обеспечить правильную ориентацию полинуклеотидных 10 последовательностей и, в соответствующих случаях, в подходящей рамке считывания. Для этой цели могут быть использованы адаптеры или линкеры, чтобы соединить фрагменты ДНК, или могут быть проведены другие манипуляции, чтобы обеспечить удобные сайты для рестрикции, удаление избыточной ДНК, удаление сайтов рестрикции 15 или тому подобное. Для этой цели могут применяться *in vitro* мутагенез, восстановление праймеров, обработка рестриктазами, отжиг и повторные замены, такие как перестройки и трансверсии.

Введение конструкции в клетку-хозяина может быть осуществлено путем трансфекции с использованием фосфата кальция, трансфекции, опосредованной DEAE-декстраном, 20 микроинъекции, трансфекции, опосредованной катионными липидами, электропорации, трансдукции, введением при соскабливании, баллистическим введением, инфицированием или другими методами. Такие методы описаны во многих стандартных лабораторных руководствах, таких Davis et al., *Basic Methods in Molecular Biology*, (1986) и Sambrook et al., *Molecular Cloning - A Laboratory Manual*, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989).

Характерные примеры подходящих хозяев включают бактериальные клетки, такие 25 как клетки стрептококков, стафилококков, *E. coli*, *Streptomyces* и *Salmonella typhimurium*; клетки грибов, такие как клетки дрожжей и клетки *Aspergillus*; клетки насекомых, такие как клетки *Drosophila S2* и *Spodoptera Sf9*; клетки животных, такие как CHO, COS и клетки меланомы Боуэса; и клетки растений.

Клетки-хозяева могут культивироваться в обычных питательных средах, которые 30 могут быть изменены как это необходимо, в частности, для активации промоторов, отбора трансформантов или амплификации генов. Условия культивирования, такие как температура, pH и т.п., которые ранее использовались для клеток-хозяев, выбранных для экспрессии, как правило, будут пригодны для экспрессии нуклеиновых кислот и/ 35 или полипептидов, что будет очевидно специалистам в данной области техники. Зрелые белки могут быть экспрессированы в клетках млекопитающих, дрожжей, бактерий или в других клетках под контролем соответствующих промоторов. Для получения таких белков с использованием РНК, полученных из раскрываемых здесь полинуклеотидов, могут также использоваться бесклеточные системы трансляции.

После трансформации подходящего штамма-хозяина и выращивания штамма-хозяина 40 до подходящей плотности клеток, где выбранный промотор является индуцируемым и он индуцируется с помощью соответствующих способов (например, сдвигом температуры или воздействием химического индуктора), клетки культивируются в течение дополнительного периода времени. Как правило, клетки затем собирают 45 центрифугированием, разрушают физическими или химическими способами, и полученный неочищенный экстракт сохраняют для дальнейшей очистки. Клетки микробов, используемые для экспрессии белков, могут быть разрушены любым обычным способом, в том числе, замораживанием-оттаиванием, обработкой

ультразвуком, механическим разрушением или с использованием агентов, лизирующих клеток; такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Композиции и способы настоящего изобретения могут включать введение полинуклеотидов и/или аминокислот, как здесь представлено. Например, лечение 5 глиобластомы может включать введение одного или более полинуклеотидов и/или аминокислот. Один или более полинуклеотидов и/или аминокислот могут применяться в изолированной форме или входить в состав композиции, включая вирусную частицу. В различных воплощениях введение может принимать следующие формы: внутрикожное, трансдермальное, парентеральное, внутрисосудистое, внутривенное, внутримышечное, 10 интраназальное, подкожное, региональное, чрескожное, внутритехническое, внутрибрюшинное, внутриартериальное, внутрипузырное, внутриопухолевое, в виде ингаляции, орошения, перфузии, прямой инъекции, алиментарное, пероральное или внутричерепное введение.

ПРИМЕРЫ

15 Пример 1. Идентификация не нейротоксических рабдовирусов и *in vitro* цитотоксичность

Для определения *in vivo* нейротоксичности группы самок мышей BALB/c (n = 3/ 20 группу) возрастом 6-8 недель получали однократную внутричерепную (IC) инъекцию указанных вирусов в дозе 10^7 БОЕ. После внутричерепной инъекции мышей ежедневно проверяли на появление признаков заболевания, включая потерю веса, пилоэрекцию, паралич задних конечностей и респираторный дистресс-синдром.

Фигура 1 показывает выживание мышей BALB/C после однократного 25 внутричерепного введения указанного вируса (10^7 БОЕ). Животные, которым вводили посредством внутричерепной инъекции вирус VSV, вирус Мараба (MR) или вирус Carajas (CRJ), выживали менее чем 10 дней, а контрольные животные (PBS), и все другие животные, которым вводили путем внутричерепной инъекции вирусы Farmington (FMT), Bahia Grande (BG) и Muir Springs (MS), продемонстрировали 100% выживаемость в течение 30 дней после внутричерепной инъекции, что указывает на их ненейротоксичный 30 потенциал. Было проведено сравнение графиков выживания в координатах Каплана-Мейера с использованием логарифмического рангового критерия Мантиля-Кокса (Graphpad Prism).

В дополнение к исследованию онкологического потенциала вирусов FMT, BG и MS 35 дикого типа, авторы настоящего изобретения предположили, что создание химерных вирусов из вируса Мараба (MRB) и не нейротоксичного вируса (например, BG) в результате приведет к созданию вируса с обоими желаемыми свойствами. Гликопротеин из BG был перенесен в MRB, что привело к созданию химерного вируса Мараба с гликопротеином BG, называемого "Мараба BGG", или "MRBGG", или "MRB-BG(G)" или его вариаций, включая последовательность РНК, которая представляет собой обратный комплемент SEQ ID NO: 10. Рабдовирусы, такие как вирус Мараба, несут свой 40 генетический материал в виде несмысловой одноцепочечной РНК. Раскрываемые здесь последовательности РНК соответствуют цепям РНК, которые кодируют вирусный генетический материал и представляют собой, следовательно, обратный комплемент генетической РНК, которая переносится рабдовирусами.

45 Геном вирусной частицы Мараба MGG содержит открытые рамки считывания, которые кодируют белки N, P и L Мараба; а также белок M Мараба; и белок G Bahia Grande. Белок N Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 1. Белок P Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба имеет

последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 3. Белок M Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ GO NO: 4. Белок G Bahia Grande имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 6.

5 Другой химерный вирус был получен путем замены гликопротеина G MRB на гликопротеин Эбола, на этот раз в более ослабленном векторе Мараба (Δ 51MRB), чтобы создать химерный вирус, названный "Мараба EbG" или "EbG" или их вариации, включая последовательность РНК, которая является обратным комплементом SEQ ID NO: 14 (смотри Фигуру 2А). Геном вирусной частицы Мараба EbG содержит открытые 10 рамки считывания, которые кодируют белки N, P и L Мараба; а также белок A51M Мараба и белок G Эбола. Белок N Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ GO NO: 1. Белок P Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ 15 ID NO: 3. Белок Δ 51M Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 5. Белок G Эбола имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 8.

Авторы настоящего изобретения предположили, что вариант Мараба EbG мог бы увеличить терапевтическое окно для химерного вируса в реплицирующихся 20 онкологических рабдовирусах (фигура 2А), поскольку ранее было показано, что лентивирусный вектор, псевдотипированный с гликопротеином Эбола-Заир, не давал вирусной трансдукции ЦНС мыши, сохраняя способность к трансдукции линии раковых клеток 293T (смотри Watson, D.J., Kobinger, G.P., Passini, M.A., Wilson, J.M. & Wolfe, J.H. Targeted transduction patterns in the mouse brain by lentivirus vectors pseudotyped with VSV, 25 Ebola, Mokola, LCMV, or MuLV envelope proteins. Mol Ther 5, 528-537 (2002); и Watson, D.J., Passini, M.A. & Wolfe, J.H. Transduction of the choroid plexus and ependyma in neonatal mouse brain by vesicular stomatitis virus glycoprotein-pseudotyped lentivirus and adeno-associated virus type 5 vectors. Hum Gene Ther 16,49-56 (2005)).

Чтобы проверить способность этих химерных вирусов убивать клетки в сравнении 30 с изолятами дикого типа, проводили исследование гибели клеток на 2 нормальных диплоидных клеточных линиях человека: первичных нормальных астроцитах (NHA) человека и первичных фибробластах (GM38) (Фигуры 2В и 2С) и на панели из 8 клеточных линий опухолей ЦНС SF268, SNB19, U118, U343, SF295, SNB75, SF539 и U373 (Фигуры от 2D до 2K).

35 Клетки были получены из National Institute of General Medical Sciences Mutant Cell Repository, Camden, NJ, и выращивались в среде Дульбекко в модификации Игла (Hyclone, Logan, UT), дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой (Cansera, Etobicoke, Ontario, Canada). Анализ жизнеспособности с использованием указанных клеточных линий проводили следующим образом: Клетки высевали при плотности 10000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты и на следующий день инфицировали либо: вирусом Мараба дикого типа, вирусом FMT дикого типа, вирусом BG дикого типа, ослабленным вирусом Мараба, химерами Мараба EBG или Мараба BGG в различных инфекционных дозах (0,0001- 10^7 БОЕ/лунку).

45 После 48-часовой инкубации был добавлен Alamar Blue (натриевая соль ресазурина (Sigma-Aldrich)) до конечной концентрации 20 мкг/мл. После 6 часов инкубации измеряли поглощение при длине волны 573 нм. В то время как Мараба дикого типа очень мощно действовал в отношении всех клеточных линий GBM, он также показывал сильную липитическую активность и в отношении NHA и GM38. В противоположность этому,

Мараба EBG и BG дикого типа продемонстрировали селективное действие в отношении уничтожения опухолевых клеточных линий в тех инфекционных дозах (10^7 БОЕ), которые были безвредны для нормальных клеток (NHA и GM38). Химерный вирус "MRBGG" продемонстрировал более высокую эффективность, чем Мараба EBG или BG дикого типа, против большинства клеточных линий GBM, оставаясь практически безопасным в отношении нормальных фибробластов. FMT дикого типа продемонстрировал самый большой терапевтический индекс, по силе действия соперничая с MRB в отношении большинства линий GBM, оставаясь при этом сильно ослабленным в отношении первичных клеточных линий NHA и GM38. Это свидетельствует о том, что FMT дикого типа и генно-инженерные вирусы Мараба, являющиеся химерами и содержащие гликопротеины из BG или Эбола, обладают мощным и селективным онкологическим действием при испытании в отношении линий раковых клеток головного мозга.

Пример 2. *In vivo* безопасность двух химер вируса Мараба

Изоляты дикого типа (FMT, BG и MS) и два химерных вируса (EBG и MRBGG), которые продемонстрировали ослабление в нетрансформированных клетках *in vitro* (смотри Пример 1), были протестированы для выяснения, сохраняется ли наблюдаемое ослабление и безопасность *in vivo*. Животным в мозг были введены две дозы: низкая (10^3 БОЕ) и высокая (10^7 БОЕ) дозы этих вирусов (фигура 3А).

Было установлено, что все 5 вирусов были безопасными, с 100% выживанием животных без признаков инфекции в течение 100 дней после введения вирусов. При введении этих доз животные демонстрировали временную потерю веса и пилоэрекцию, что согласуется с вирусной инфекцией, но эти симптомы проходили в течение 5-7 дней после инокуляции. В противоположность этому, все животные, получившие с помощью внутричерепного введения такие же дозы вируса Мараба дикого типа или ослабленного Мараба и штаммов VSV заболели в течение недели (фигура 3А). Эти животные проявляли клинические признаки инфекции ЦНС с быстрой и прогрессирующей потерей веса, параличом задних конечностей и имели значительные титры вируса в мозге непосредственно перед смертью (данные не показаны).

Вирусные титры определяли по количеству бляшек в мозге животных через 3 месяца после введения FMT дикого типа (внутричерепное и внутривенное введение) и химерных вирусов Мараба (EBG и MRBGG). Анализ бляшек проводили с клетками Vero, которые высевали при плотности клеток на 5×10^5 /лунку в 6-луночный планшет. На следующий день к клеткам Vero добавляли по 100 мкл серийных разведений вируса на 1 час. После адсорбции вируса, добавляли 2 мл агарозы (1:1 1% агароза: 2xDMEM и 20% фетальной сыворотки теленка) и на следующий день подсчитывали бляшки. Вирус не был обнаружен в мозге животных через 3 месяца после внутричерепного инфицирования (фигура 3В).

Кроме того, после введения высоких доз FMT (10^7 БОЕ) и MRBGG (10^7 БОЕ) в головном мозге не было обнаружено никаких признаков гибели клеток или воспалительных реакций, что было сравнимо контрольными мышами, которым вводили солевой раствор (Фигура 3С). Это резко отличается от животных, инфицированных MRB дикого типа, которые показали резкое увеличение количества воспалительных клеток, конденсированные ядра и перфорированную морфологию.

Хотя не было обнаружено острой нейротоксичности при внутричерепном введении FMT, BG или MS, в течение нескольких дней после заражения вирусом проводилась оценка их когнитивной и моторной функции. Двигательная функция была оценена до

и после введения этих 3 вирусов дикого типа (фигура 3D). Моторная функция/поведение мышей Balb/C оценивалась в аппарате с вращающимся стержнем до внутричерепного введения вируса. Мышей помещали в аппарат 3 раза в день в течение 4

последовательных дней. После того, как животные в течение 0,5 минут привыкали к

5 аппарату, стержень начинал вращаться с ускорением на 0,1 об/секунду. Время до падения животного измерялось в минутах, и животные были разделены на группы, включающие по 3 мыши. Моторную функцию оценивали через одну неделю после инъекции у ^{Naive} (неинфицированных) мышей и у животных, которым была сделана внутричерепная инъекция PBS (фосфатного буферного раствора), и вирусов FMT,

10 Мараба EbG, BG, MRBGG и MS. Рассчитывали стандартную ошибку среднего арифметического. Не было обнаружено достоверной разницы во времени до падения между ложно-инфицированными животными или животными, инфицированными вирусом, при измерении за 1 неделю до и через 1 неделю после инъекции (фигура 3D).

15 В дополнение к внутричерепной токсичности, токсичность FMT и MRBGG оценивали, используя иммунокомпетентных мышей, при внутривенном введении им возрастающей дозы вируса (фигура 3E). Мыши переносят MRBGG до дозы 3×10^8 БОЕ, что демонстрирует безопасность внутривенного введения, которое на порядок безопаснее, чем опубликованные данные для Мараба дикого типа. FMT хорошо переносился при внутривенном введении и даже никогда не достигал LD50 при использовании в данном 20 исследовании самой высокой дозы 3×10^9 БОЕ, что сопоставимо с ослабленной версией Мараба, как описано ранее (Brun, J. et al. Identification of Genetically Modified Maraba Virus as an Oncolytic Rhabdovirus. Mol Ther 18, 1440 (2010)). Животные, которым внутривенно вводили FMT в дозах более 3×10^8 БОЕ, демонстрировали временную потерю веса и 25 умеренную пилоэрекцию, которые проходили через 5-7 дней после введения (данные не показаны).

Пример 3. Эффективность *in vivo* химер вируса Мараба

Эффективность *in vivo* химерных вирусов Мараба также определяли в моделях глиобластомы мыши. Чувствительность линии клеток глиобластомы человека U87MG 30 к вирусной инфекции была определена *in vitro*. FMT и Мараба дикого типа были одинаково сильнодействующими в отношении уничтожения клеток U87MG со значением EC50 менее 0,001 множественности заражения (multiplicities of infection, MOI) (данные не показаны). Химеры вируса Мараба (Мараба EbG, Мараба BGG) и BG дикого типа также мощно убивали клетки U87MG *in vitro* со значением EC50 менее 0,1 35 множественности заражения (данные не показаны).

После адаптирования клеток глиомы человека U87MG для проведения биолюминесцентного анализа, была создана модель внутримозговой глиомы U87MG у безтимусных мышей и в этой модели была проведена оценка эффективности химер вируса Мараба в соответствии с настоящим изобретением при внутривенном введении 40 (Фигура 4A-C). В модели ксенотрансплантата глиобластомы человека, клетки глиобластомы U87MG были адаптированы для визуализации биолюминесценции с помощью трансдукции лентивирусом, содержащим люциферазу светлячка (FLUC) и, соответственно, трансфицированы плазмидой FLUC. Клетки U87MG FLUC вводили в головной мозг CD1 безтимусным мышам. У не получавших лечение CD-I животных 45 опухоли развиваются примерно на 15-21 день.

Животных с экспрессирующими FLUC опухолями для оценки развития опухоли наблюдали с использованием системы прижизненного наблюдения Live Imaging IVIS Xenogen 200 system после внутрибрюшинной инъекции люциферина (Gold Biotechnology

Inc). Животных также проверяли на наличие признаков дистресса, включая выживание, потерю веса, осложнения, пилоэрекцию, паралич задних конечностей и респираторный дистресс. Значительное уменьшение размера опухоли наблюдалось уже через три дня после первого лечения с максимальным эффектом, проявляющимся на 7-й день (фигуры 5 4А и В). Однако начиная с 14 дня опухоли начинали расти. Также наблюдалась задержка во времени наступления смерти после внутривенного введения химер вируса Мараба (фигура 4С). Интересно отметить, что в этой модели у всех животных с опухолями, получавших лечение химерами вируса Мараба, полностью исчезали метастазы в спинном мозге. В противоположность этому, у животных, получавших инактивированный 10 ультрафиолетом вирус, на 7 день наблюдалось значительное увеличение опухоли, после чего животные начинали демонстрировать неврологические симптомы, связанные с опухолью в их головном мозге. Все получавшие внутривенное лечение животные демонстрировали признаки улучшения, а 3 мыши из 8 полностью выздоровели и жили после лечения более 100 дней.

15 Пример 4. Исследование других химер вируса Мараба

Вирус везикулярного стоматита (VSV) является сильнодействующим онкологическим рабдовирусом. Однако проблемами, связанными с лечением VSV, являются его нейротропизм с последующей нейровирулентностью, а также сильный ответ в виде 20 нейтрализующих антител (nAb). Присущая данному вирусу нейротоксичность затрудняет его рассмотрение в качестве клинического кандидата.

Предполагается, что присущая данному вирусу нейротоксичность опосредована его гликопротеином (VSV-G). Однако у лентивирусных векторов, которые, как правило, используют VSV-G, нейротоксичность была ослаблена с помощью псевдотипирования с G белком вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV-G) (Beyer et al., J Virol 76: 25 1488-1495, 2002; и U.S. Patent Publication No. 2011/0250188, выданный Von Laer). LCMV является прототипным членом семейства аренавирусов, несущих несмысловую РНК оболочечных вирусов. Авторы настоящего изобретения предположили, что нейротоксичность вируса Мараба может быть ослаблена путем замены его гликопротеина (белок G Мараба) на G белок LCMV. Химерный вирус Мараба, 30 содержащий G белок LCMV, был получен путем замены G гликопротеина MRB на гликопротеин LCMV, с получением химерного вируса, получившего название "Мараба LCMV-G" или "Мараба LCMV(G)", включая последовательность РНК, которая представляет собой обратный комплемент SEQ ID NO: 12 (смотри Фигуру 2А).

Геном вирусной частицы Мараба LCMV-G содержит открытые рамки считываения, 35 которые кодируют белки N, P, и L Мараба; а также белок M Мараба; и G белок LCMV. Белок N Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 1. Белок P Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 3. Белок M Мараба имеет 40 последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 4. Белок G LCMV имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ГО NO: 7.

Создание и сохранение химерных вирусов Мараба осуществляли следующим образом: Плазмида, кодирующая рекомбинантный вирусный геном Мараба дикого типа (Bran 45 et al., 2010) был модифицирован стандартными методами клонирования ДНК так, чтобы последовательность гликопротеина Мараба была заменена на последовательности гликопротеина из вируса Bahia Grande, вируса лейкоцитарного хориоменингита (LCMV) или вируса Farmington. Кратко, сайт рестрикции NotI был введен с помощью мутагенеза

на основе ГЦР непосредственно после стоп-кодона в последовательности Мараба G. Используя этот вновь введенный сайт NotI и существующий KpnI-сайт между последовательностями белков M и G, последовательность, кодирующую белок G Мараба, удаляли с помощью расщепления рестриктазами и получали плазмиду pMRB (-G)-KpnI/NotI. Были созданы праймеры для амплификации последовательностей, кодирующих гликопротеины вирусов Farmington и Bahia Grande, чтобы ввести в них сайты рестрикции 5' KpnI и 3' NotI. Эти последовательности амплифицировали с помощью ГЦР и лигировали в ТрMRB(-G)-KpnI/NotI. Была синтезирована последовательность предшественника гликопротеина LCMV (GenBank, EF 164923.1) с введенными сайтами 10 5' KpnI и 3' NotI (Integrated DNA Technologies, Coralville, LA). Этот фрагмент ДНК лигировали в вышеописанный pMKB(-G)-KpnI/NotI, в результате чего были получены pMRB-LCMV-G, pMRB-BG-G и pMRB-FMT-G.

Кроме того, был изменен рекомбинантный геном вируса Farmington путем замены гликопротеина вируса Farmington дикого типа на гликопротеин Мараба, как описано 15 в заявке на Патент №. PCT/CA2012/050385, и аналогичным образом были созданы варианты гликопротеина Мараба, описанные выше.

Рекомбинантные вирусные частицы Мараба [MRBGG, MRB FMTG, MRB LCMVG] 20 были получены с использованием методов, описанных ранее (Brun et al., 2010) из модифицированных геномных плазмид Мараба, описанных выше. Вкратце, клетки A549 были инфицированы при MOI 10 экспрессирующим T7 РНК-полимеразу вирусом осповакцины в течение 1,5 часов. Затем клетки трансфицировали липофектамином 2000 25 с вышеописанными модифицированными рекомбинантными геномными плазмидами Мараба вместе с конструкциями pCI-Neo, кодирующими белки N, P и L Мараба. Через сорок восемь часов после трансфекции среду удаляли, фильтровали через фильтр с 30 порами 0,2 мкм и фильтрат использовали для инфицирования клеток SNB19. В успешных случаях выживания цитопатический эффект наблюдался через сорок восемь часов, а затем вирус три раза очищался из бляшек на клетках Vero. Вирус FMT-MRB-G был создан таким же образом, как описано выше за исключением того, что начальная трансфекция содержала конструкции pFMT-MRB-G и pCI-Neo, кодирующие белки N, P и L Farrnington.

Рекомбинантные вирусы прошли три раунда очистки бляшек (на клетках SNB19), 35 затем наращивались, очищались на сахарозной подушке и ресуспендировались в фосфатном буфере, содержащем 15% глюкозы.

Относительная цитотоксичность различных вирусов была определена на панели 40 клеток глиобластомы (астроцитомы) человека (U87MG, SF268, U118, U373, U343, SNB19, 2 образца клеток первичной глиобластомы, полученные от пациентов). Указанные клеточные линии высевали в 96-луночные планшеты (104 клеток/лунку). На следующий день клетки инфицировали указанными вирусами: BG дикого типа, FMT дикого типа, VSV LCMVG ("VSV (LCMV G)'), MRB BGG ("MRB (BGG)") или MRB LCMVG ("MRB (LCMV G)") в различных дозировках (MOI 0,0001-10⁷ БОЕ/лунку). После 96-часовой инкубации был добавлен Alamar Blue (натриевая соль ресазурина (Sigma-Aldrich)) в конечной концентрации 20 мкг/мл. После 6 часов инкубации измеряли поглощение при длине волны 573 нм. На графике откладывали метаболическую жизнеспособность клеток и определяли значение множественности заражения (MOI) для EC50; полученные 45 данные ранжировали по следующим диапазонам: 1 = MOI <0,01; 2 = MOI <0,1; 3 = MOI <1; 4 = MOI <10; 5 = MOI >10; 6 = устойчивый. Для каждого вируса рассчитывали среднее значение EC50 для всех 8 линий глиомы (Фигура 5). Химера MRB-LCMVG имела наименьшее значение EC50 (и, следовательно, самую высокую эффективность в плане

онколитической активности против клеточных линий рака головного мозга) по сравнению с химерами MRBBG и VSV-LCMVG или не нейротоксичными вирусами дикого типа BG hFMT.

Пример 5. Безопасность *in vivo* других химер рабдовирусов

Для определения *in vivo* нейротоксичности: группы самок мышей BALB//с (n = от 2 до 10/на группу) возрастом 6-8 недель получали однократную внутричерепную инъекцию указанных вирусов в дозе 10^7 БОЕ. После введения общего анестетика (изофлуран), мышей готовили к операции: брали голову, применяя в качестве дезинфицирующего средства для кожи головы хлоргексидин, обрабатывали глаза мазью с антибиотиком и вводили местный анестетик в уши. Мышей помещали в стереотаксический аппарат и иммобилизовали с помощью ушных фиксаторов. Скальпелем делали надрез размером 0,5 см вниз по средней линии головы, чтобы обнажить верхнюю часть черепа. Используя одноразовую иглу 23 G, на правой стороне черепа делали отверстие на расстоянии примерно 0,5 мм над венечным швом и на расстоянии 2 мм от стреловидного шва. В стеклянный шприц фирмы Гамильтон объемом 10 мкл набирали раствор вируса в фосфатном буфере (PBS) и устанавливали его в стереотаксический аппарат. Иглу вводили на глубину 4 мм и через 30 секунд выдвигали на 0,5 мм. Затем в мозг вводили вирус (доза 10^7 БОЕ) со скоростью 5 мкл/минуту. Ждали 30 секунд, вынимали иглу, отверстие в черепе заклеивали ветеринарным клеем, и оставляли животных для восстановления от общей анестезии в инкубаторе для новорожденных. Мыши вводили обезболивающее (бупренорфин) в течение 72 часов после операции, в это время определяли массу тела и оценивали состояние здоровья каждые 12 часов.

Фигура 6А показывает графики выживания в координатах Каплана-Мейера мышей

BALB/c после однократного внутричерепного введения указанного вируса (10^7 БОЕ). Графики выживания сравнивали с использованием логарифмического рангового критерия Мантелля-Кокса (Graphpad Prism). Животные, получившие внутричерепные инъекции вируса Мараба дикого типа (MRB-WT) или химерного вируса Farmington, содержащего белок G Мараба (FMT-MRB(G)) погибали менее чем за 10 дней, тогда как животные, которым вводили в мозг вирус Farmington дикого типа (FMT-WT), Мараба LCMV-G и Мараба BGG, показали 100% выживаемости через 30 дней после внутричерепной инъекции вируса, что говорит об отсутствии у них нейротоксического потенциала. Химерный вирус Мараба, содержащий белок G Farmington (MRB-FMT(G)), показал менее чем 100% выживаемость через 30 дней после внутричерепной инъекции, однако выживаемость была увеличена по сравнению с контролем. Животные, обработанные химерой MRB-FMT(G) продемонстрировали промежуточную выживаемость в результате того, что две мыши были подвергнуты эвтаназии раньше срока из-за потери веса.

Вирусная частица MRB-FMT(G) продуцирует полинуклеотид кДНК, который включает последовательность SEQ ID NO: 15, когда вирус находится в клетке-хозяине. Вирусная частица MRB-FMT(G) включает последовательность РНК, которая является обратным комплементом SEQ III NO: 16. Геном вируса MRB-FMT(G) содержит открытые рамки считываания, которые кодируют белки N, P, и L Мараба; а также белок M Мараба; и белок G вируса Farmington. Белок N Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 1. Белок P Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 3. Белок M Мараба имеет последовательность, которая соответствует

последовательности SEQ LD NO: 4. Белок G вируса Farmington имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 17.

Вирусная частица FMT-MRB(G) продуцирует полинуклеотид кДНК, который включает последовательность SEQ ID NO: 18, когда вирус находится в клетке-хозяине.

- 5 Вирусная частица FMT-MRB(G) включает последовательность РНК, которая является обратным комплементом SEQ LD NO: 19. Геном вируса FMT-MRB(G) содержит открытые рамки считывания, которые кодируют белки N, Р и L вируса Farmington; а также белок M Farmington; и белок G Мараба. Белок N вируса Farmington имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 20. Белок 10 Р вируса Farmington имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 21. Белок L вируса Farmington имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 22. Белок M вируса Farmington имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 23. Белок G Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности 15 SEQ LD NO: 24.

Фигура 6В показывает соответствующие изменения массы тела. Все животные показали первоначальное снижение массы тела через 3-5 дней после операции. У животных, получавших внутричерепные инъекции FMT дикого типа или химер MRBGG или MRB LCMVG, падение массы тела было временным, и животные восстанавливали 20 исходную массу тела через 20-25 дней после обработки. Трое животных, которые выжили в группе, обработанной химерой MRB FMTG, показали умеренное восстановление массы тела в течение того же периода времени.

Фигуры 6А и 6В показывают (а), что вирус Farrnington, не нейротоксичный вирус, может быть превращен в нейротоксичный путем замены его G-белка G-белком вируса 25 Мараба дикого типа, нейротоксичного вируса; и (б) вирус Мараба, нейротоксичный вирус, не становится не нейротоксичным при замене его G-белка на любой G-белок из не нейротоксичного вируса, поскольку замена на G-белок вируса Farmington не делает его не нейротоксичным (чтобы быть точным, вирус Мараба становится не нейротоксичным при замене его G-белка на конкретные не нейротоксичные G-белки).

30 Пример 6. Эффективность *in vivo* химерных вирусов Мараба согласно настоящему изобретению и контрольных вирусов

Эффективность химерных вирусов *in vivo* также определяли в моделях глиобластомы мыши. Шести-восьминедельным CD-1 безтимусным мышам вводили в головной мозг 35 10^6 клеток глиобластомы человека U87MG-Fluc (трансдуктированных лентивирусом для экспрессии люциферазы светлячка), как описано выше. Через неделю мышей обследовали с помощью системы для прижизненного наблюдения (Xenogen rVIS 200 Imaging System, Caliper Life Sciences) и разбивали на группы по пять мышей, имеющих близкие уровни экспрессии люциферазы светлячков в образовавшихся в мозге опухолях. Вкратце, мышей анестезировали с помощью изофлурана, вводили раствор люциферина 40 (2 мг/мышь) и помещали в приборы IVIS. Получали изображения и количественно оценивали люминесценцию, используя программное обеспечение производителя (Living Image®, Caliper Life Sciences). Сигнал опухоли у каждой мыши нормализовали к фоновому сигналу данной экспозиции. Значение сигнала до обработки было принято за 100%, и все последующие значения сравнивали с этим исходным значением. На 45 следующий день мышам снова вводили в стереотаксическом аппарате указанный вирус (доза 10^7 БОЕ, или фосфатный буфер в качестве контроля), как описано ранее. Мышей обследовали с помощью IVIS с интервалом в одну неделю в течение пяти недель, в течение этого времени регистрировали связанные с опухолью показатели состояния

здоровья, после чего мышей подвергали эвтаназии в соответствии с профессиональными принципами.

На фигуре 7А представлен график, иллюстрирующий эффективность химер Мараба в соответствии с настоящим изобретением *in vivo* по сравнению с контрольными вирусами. График в координатах Каплана-Мейра показывает выживание CD-I бестимусных мышей с опухолями U87MG после лечения. Животные, обработанные FMT-MRB(G) и MRB-FMT(G), выживали более 20 дней, но менее 30 дней после внутричерепной инъекции. Животные, обработанные фосфатным буфером, выживали в течение примерно 30 дней после внутричерепной инъекции, после чего погибали от опухолей. Животные, обработанные MRB-BGG, показали более 50% выживания в течение 30 дней после внутричерепной инъекции. Лечение BG дикого типа продемонстрировало более чем 75% выживания через 30 дней после внутричерепной инъекции. Лечение MRB-LCMV(G), VSV-LCMV(G) и FMT-WT показало 100% выживания через 30 дней после внутричерепной инъекции. Фигура 7 В представляет собой график, показывающий изменение веса животных, показанных на Фигуре 7А. Все животные продемонстрировали первоначальное снижение веса тела через 3-5 дней после обработки. У животных, получавших внутричерепные инъекции FMT дикого типа, BG или химер MRB LCMVG или VSV LCMVG падение веса тела было временным, и животные восстанавливали начальную массу тела к 20 дням после лечения. Животные, обработанные химерами MRB FMTG или FMT MRBG или контрольные животные (получавшие PBS) не показали восстановления массы тела за тот же период времени. Подробные результаты показаны на Фигурах 8-15.

Фигура 8А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность контроля (PBS) в модели U87MG ксенотранспланта человека. Изображение показывает опухоли до и после (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) лечения. На фигуре 8 В представлен график, иллюстрирующий значительное увеличение опухоли во времени у контрольных животных, не получавших лечения.

Фигура 9А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения вирусом BG дикого типа (BG-WT) в модели U87MG ксенотранспланта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) лечения BG (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 9 В представляет собой график, иллюстрирующий умеренную начальную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение BG (10^7 БОЕ) с последующим рецидивом и ростом опухоли.

Фигура 10А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения вирусом FMT дикого типа (FMT-WT) в модели U87MG ксенотранспланта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) лечения FMT-WT (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 10 В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение FMT-WT (10^7 БОЕ).

Фигура 11А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения MRB BG(G) в модели U87MG ксенотранспланта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) лечения MRB BG(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 11 В представляет собой график, иллюстрирующий умеренную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение MRB BGG (10^7 БОЕ).

Фигура 12А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее in vivo эффективность лечения MRB FMT(G) в модели U87MG ксенотрансплантанта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели) 5 лечения MRB FMT(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 12В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение MRB FMT(G) (10^7 БОЕ). Однако все животные погибли вследствие нейротоксических эффектов при лечении MRB FMT(G) до конца 4 недели 10 после лечения.

Фигура 13А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее in vivo эффективность лечения FMT MRB(G) в модели U87MG ксенотрансплантанта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели) 15 лечения FMT MRB(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 13 В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение FMT MRB(G) (10^7 БОЕ). Однако все животные погибли вследствие нейротоксических эффектов лечения FMT MRB(G) до конца 4 недели 20 после лечения.

Фигура 14А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее in vivo эффективность лечения VSV-LCMV(G) в модели U87MG ксенотрансплантанта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 25 4 недели) 4 недели) лечения VSV-LCMV(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 14В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение VSV-LCMV(G) (10^7 БОЕ).

Фигура 15А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее in vivo эффективность лечения MRB LCMV(G) в модели U87MG ксенотрансплантанта человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 30 4 недели) 4 недели) лечения MRB LCMV(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутричерепное введение). Фигура 15В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутричерепное введение MRB LCMV(G) (10^7 БОЕ).

Пример 7. Ответы нейтрализующих антител на химерные вирусы Мараба

Количественное определение наличия нейтрализующих антител против указанных вирусов проводили, как описано ранее (Propagation, Purification, and In Vivo Testing of 35 Oncolytic Vesicular Stomatitis Virus Strains, J-S Diallo et al., Oncolytic Viruses: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology Vol 797 (2012)).

Вкратце, в день 0 отбирали по 50 мкл крови из подкожной вены 6-8 недельных самок мышей BALB/c в покрытые гепарином пробирки, центрифугировали и брали сыворотку.

Далее животным, в группах по три мыши, вводили в хвостовую вену 10^7 БОЕ указанного 40 вируса. У мышей снова отбирали кровь на 7-й день, после чего снова вводили вирус таким же образом, как в день 0. В последний раз у мышей отбирали кровь на 14-й день путем пункции сердца. Сыворотку каждого животного из каждой из трех временных точек (0, 7, 14 дней) серийно разводили в отношении 1:2 в лунках 96-луночного планшета, начиная с начального разведения 1/50. В каждую содержащую сыворотку лунку вносили

45 $2,5 \times 10^4$ БОЕ/лунку соответствующего вируса и инкубировали в течение одного часа, используя начальное разведение сыворотки 1/100. Смесь сыворотки и вируса затем добавляли в 96-луночные планшеты, засеянные накануне клетками Vero в количестве $1,25 \times 10^4$ клеток/лунку. Через два дня оценивали монослои с помощью микроскопии на

наличие цитопатического эффекта (СРЕ). Самое низкое разбавление, при котором 50 процентный СРЕ был очевиден, определяло титр нейтрализующих антител для конкретного образца.

Фигура 16 представляет собой график, иллюстрирующий титры нейтрализующих антител у мышей линии BALB/C, обработанных ослабленным VSV (VSV-Δ51) или вирусом Мараба дикого типа (MRB-WT) по сравнению с химерными вирусами VSV-LCMV(G) или MRB-LCMV(G). MRB дикого типа и VSV Δ51 (ослабленный) индуцировали значительные титры нейтрализующих антител, тогда как соответствующие химеры VSV-LCMV(G) и MRB-LCMV(G) не вызывали нейтрализующего иммунного ответа. Были проведены также реципрокные анализы сывороток, полученных от мышей на 14 день. Сыворотки, собранные при инфицировании каждым из вирусов MRB дикого типа, VSV Δ51 (ослабленный), VSV-LCMV(G), MRB-LCMV(G) были протестированы с использованием MRB-LCMV(G), VSV-LCMV(G), VSV-Δ51 (ослабленный) и MRB дикого типа соответственно. Во всех случаях ответ нейтрализующих антител не был очевиден.

Пример 8. Титры химерных вирусов в продуцирующих клетках

Для наработки указанных вирусов каждый из них инокулировали в сорок 15-см пластиковых чашек для культуры тканей с субконфлюентным монослоем клеток Vero при множественности инфекции 0,01. Двадцать часов спустя среду собирали и вирус очищали и титровали в соответствии с Diallo et al 2012. Рассчитывали выход и сравнивали каждую химеру LCMV(G) с ее родительским диким типом. По сравнению с его родительским штаммом вирус MRB-LCMV(G) давал выход в 2 раз больше, чем вирус VSV-LCMV(G) (отношение титра VSV-LCMV(G) к VSV дикого типа составляет 0,028; для сравнения, отношение титра MRB-LCMV(G) к MRB дикого типа составляет 0,067).

В предшествующем описании с целью разъяснения подробно описаны многие детали для того, чтобы обеспечить полное понимание примеров. Однако для специалиста в данной области техники будет очевидно, что эти конкретные детали не являются необходимыми. Описанные выше примеры предназначены только для иллюстрации. В конкретные воплощения специалисты в данной области техники могут внести изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, которые определены исключительно прилагаемой формулой изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Изолированная рабдovирусная частица для применения в онкологической вирусной терапии у пациента с глиобластомой, где выделенная рабдovирусная частица включает геном, способный экспрессировать:

белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 1,

белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 2,

белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 3,

белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 4, и

белок, имеющий последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 7.

2. Изолированная рабдovирусная частица по п. 1, которая включает геном, способный экспрессировать:

белок, имеющий последовательность, которая включает SEQ ID NO: 1,

белок, имеющий последовательность, которая включает SEQ ID NO: 2, белок, имеющий последовательность, которая включает SEQ ID NO: 3, белок, имеющий последовательность, которая включает SEQ ID NO: 4, и белок, имеющий последовательность, которая включает SEQ ID NO: 7.

5 3. Применение изолированной рабдовирусной частицы по п. 1 или 2 для лечения глиобластомы.

4. Применение по п. 3, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена способом, подходящим для прямой доставки изолированной выделенной частицы в центральную нервную систему.

10 5. Применение по п. 4, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего интракраниальную инъекцию.

6. Применение по п. 4, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутривенную инъекцию.

15 7. Применение по п. 4, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутричерепную инъекцию.

8. Способ лечения пациента с глиобластомой, включающий введение указанному пациенту изолированной рабдовирусной частицы по п. 1 или 2.

9. Способ по п. 8, где изолированная рабдовирусная частица вводится прямо в центральную нервную систему.

20 10. Способ по п. 8, где изолированная рабдовирусная частица вводится снаружи от гематоэнцефалического барьера.

11. Способ по п. 8, где изолированная вирусная частица вводится внутрь гематоэнцефалического барьера.

12. Способ по п. 8, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего интракраниальную инъекцию.

25 13. Способ по п. 8, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутривенную инъекцию.

14. Способ по п. 8, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутричерепную инъекцию.

30 15. Набор для лечения глиобластомы у пациента, включающий:

изолированную рабдовирусную частицу по п. 1 и инструкции по введению изолированной рабдовирусной частицы пациенту.

16. Набор для лечения глиобластомы пациенту, включающий:

изолированную рабдовирусную частицу по п. 2 и

35 инструкции по введению изолированной рабдовирусной частицы пациенту.

17. Набор по любому из пп. 15 или 16, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена способом, подходящим для прямой доставки изолированной выделенной частицы в центральную нервную систему.

40 18. Набор по п. 17, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего интракраниальную инъекцию.

19. Набор по п. 17, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутривенную инъекцию.

20. Набор по п. 17, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутричерепную инъекцию.

SEQUENCE LISTING

<110> Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute
 Inc.
 Stojdl, David F
 <120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF BRAIN CANCERS
 <130> PAT 7139W-90
 <140> UNKNOWN
 <141> 2012-12-12
 <160> 24
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 422
 <212> PRT
 <213> Maraba virus
 <400> 1

Met Ser Val Thr Val Lys Arg Val Ile Asp Asp Ser Leu Ile Thr Pro
 1 5 10 15

Lys Leu Pro Ala Asn Glu Asp Pro Val Glu Tyr Pro Ala Asp Tyr Phe
 20 25 30

Lys Lys Ser Arg Asp Ile Pro Val Tyr Ile Asn Thr Thr Lys Ser Leu
 35 40 45

Ser Asp Leu Arg Gly Tyr Val Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Asn Ile
 50 55 60

Ser Ile Ile His Val Asn Ser Tyr Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Glu Ile
 65 70 75 80

Arg Gly Lys Leu Asp Arg Asp Trp Ile Thr Phe Gly Ile Gln Ile Gly
 85 90 95

Lys Thr Gly Asp Ser Val Gly Ile Phe Asp Leu Leu Thr Leu Lys Pro
 100 105 110

Leu Asp Gly Val Leu Pro Asp Gly Val Ser Asp Ala Thr Arg Thr Ser
 115 120 125

Ser Asp Asp Ala Trp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Gly Leu Tyr Arg Val
 130 135 140

Gly Arg Thr Gln Met Pro Glu Tyr Arg Lys Lys Leu Met Asp Gly Leu
 145 150 155 160

Ile Asn Gln Cys Lys Met Ile Asn Glu Gln Phe Glu Pro Leu Leu Pro
 165 170 175

Страница 1

Glu Gly Arg Asp Val Phe Asp Val Trp Gly Asn Asp Ser Asn Tyr Thr
 180 185 190
 Lys Ile Val Ala Ala Val Asp Met Phe Phe His Met Phe Lys Lys His
 195 200 205
 Glu Lys Ala Ser Phe Arg Tyr Gly Thr Ile Val Ser Arg Phe Lys Asp
 210 215 220
 Cys Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly His Leu Cys Lys Ile Thr Gly Met
 225 230 235 240
 Ser Thr Glu Asp Val Thr Thr Trp Ile Leu Asn Arg Glu Val Ala Asp
 245 250 255
 Glu Met Val Gln Met Met Tyr Pro Gly Gln Glu Ile Asp Lys Ala Asp
 260 265 270
 Ser Tyr Met Pro Tyr Leu Ile Asp Leu Gly Leu Ser Ser Lys Ser Pro
 275 280 285
 Tyr Ser Ser Val Lys Asn Pro Ala Phe His Phe Trp Gly Gln Leu Thr
 290 295 300
 Ala Leu Leu Leu Arg Ser Thr Arg Ala Arg Asn Ala Arg Gln Pro Asp
 305 310 315 320
 Asp Ile Glu Tyr Thr Ser Leu Thr Thr Ala Gly Leu Leu Tyr Ala Tyr
 325 330 335
 Ala Val Gly Ser Ser Ala Asp Leu Ala Gln Gln Phe Tyr Val Gly Asp
 340 345 350
 Asn Lys Tyr Val Pro Glu Thr Gly Asp Gly Gly Leu Thr Thr Asn Ala
 355 360 365
 Pro Pro Gln Gly Arg Asp Val Val Glu Trp Leu Ser Trp Phe Glu Asp
 370 375 380
 Gln Asn Arg Lys Pro Thr Pro Asp Met Leu Met Tyr Ala Lys Arg Ala
 385 390 395 400
 Val Ser Ala Leu Gln Gly Leu Arg Glu Lys Thr Ile Gly Lys Tyr Ala
 405 410 415
 Lys Ser Glu Phe Asp Lys
 420

<210> 2
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Maraba virus

<400> 2

Met Asp Gln Leu Ser Lys Val Lys Glu Phe Leu Lys Thr Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Leu Asp Gln Ala Val Gln Glu Met Asp Asp Ile Glu Ser Gln Arg Glu
 20 25 30

Glu Lys Thr Asn Phe Asp Leu Phe Gln Glu Glu Gly Leu Glu Ile Lys
 35 40 45

Glu Lys Pro Ser Tyr Tyr Arg Ala Asp Glu Glu Glu Ile Asp Ser Asp
 50 55 60

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

Ser Pro Ile Glu Gly Tyr Val Asp Glu Glu Gln Asp Asp Tyr Glu Asp
 85 90 95

Glu Glu Val Asn Val Val Phe Thr Ser Asp Trp Lys Gln Pro Glu Leu
 100 105 110

Glu Ser Asp Gly Asp Gly Lys Thr Leu Arg Leu Thr Ile Pro Asp Gly
 115 120 125

Leu Thr Gly Glu Gln Lys Ser Gln Trp Leu Ala Thr Ile Lys Ala Val
 130 135 140

Val Gln Ser Ala Lys Tyr Trp Asn Ile Ser Glu Cys Ser Phe Glu Ser
 145 150 155 160

Tyr Glu Gln Gly Val Leu Ile Arg Glu Arg Gln Met Thr Pro Asp Val
 165 170 175

Tyr Lys Val Thr Pro Val Leu Asn Ala Pro Pro Val Gln Met Thr Ala
 180 185 190

Asn Gln Asp Val Trp Ser Leu Ser Ser Thr Pro Phe Thr Phe Leu Pro
 195 200 205

Lys Lys Gln Gly Val Thr Pro Leu Thr Met Ser Leu Glu Glu Leu Phe
 210 215 220

Asn Thr Arg Gly Glu Phe Ile Ser Leu Gly Gly Asn Gly Lys Met Ser
 225 230 235 240

His Arg Glu Ala Ile Ile Leu Gly Leu Arg His Lys Lys Leu Tyr Asn
 245 250 255

Gln Ala Arg Leu Lys Tyr Asn Leu Ala

Страница 3

260

265

<210> 3
 <211> 2109
 <212> PRT
 <213> Maraba virus

<400> 3

Met Asp Val Asn Asp Phe Glu Leu His Glu Asp Phe Ala Leu Ser Glu
 1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Thr Ser Glu Phe Leu Asn Pro Glu Asp Gln Met Thr
 20 25 30

Tyr Leu Asn His Ala Asp Tyr Asn Leu Asn Ser Pro Leu Ile Ser Asp
 35 40 45

Asp Ile Asp Phe Leu Ile Lys Lys Tyr Asn His Glu Gln Ile Pro Lys
 50 55 60

Met Trp Asp Val Lys Asn Trp Glu Gly Val Leu Glu Met Leu Thr Ala
 65 70 75 80

Cys Gln Ala Ser Pro Ile Leu Ser Ser Thr Met His Lys Trp Val Gly
 85 90 95

Lys Trp Leu Met Ser Asp Asp His Asp Ala Ser Gln Gly Phe Ser Phe
 100 105 110

Leu His Glu Val Asp Lys Glu Ala Asp Leu Thr Phe Glu Val Val Glu
 115 120 125

Thr Phe Ile Arg Gly Trp Gly Gly Arg Glu Leu Gln Tyr Lys Arg Lys
 130 135 140

Asp Thr Phe Pro Asp Ser Phe Arg Val Ala Ala Ser Leu Cys Gln Lys
 145 150 155 160

Phe Leu Asp Leu His Lys Leu Thr Leu Ile Met Asn Ser Val Ser Glu
 165 170 175

Val Glu Leu Thr Asn Leu Ala Lys Asn Phe Lys Gly Lys Asn Arg Lys
 180 185 190

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

Pro Ala Phe Val Thr Gln Gly Trp Val Tyr Met Lys Lys Leu Glu Met
 210 215 220

Ile Met Asp Arg Asn Phe Leu Leu Met Leu Lys Asp Val Ile Ile Gly
 225 230 235 240

Страница 4

Arg Met Gln Thr Ile Leu Ser Met Ile Ser Arg Asp Asp Asn Leu Phe
 245 250 255
 Ser Glu Ser Asp Ile Phe Thr Val Leu Lys Ile Tyr Arg Ile Gly Asp
 260 265 270
 Lys Ile Leu Glu Arg Gln Gly Thr Lys Gly Tyr Asp Leu Ile Lys Met
 275 280 285
 Ile Glu Pro Ile Cys Asn Leu Lys Met Met Asn Leu Ala Arg Lys Tyr
 290 295 300
 Arg Pro Leu Ile Pro Thr Phe Pro His Phe Glu Lys His Ile Ala Asp
 305 310 315 320
 Ser Val Lys Glu Gly Ser Lys Ile Asp Lys Gly Ile Glu Phe Ile Tyr
 325 330 335
 Asp His Ile Met Ser Ile Pro Gly Val Asp Leu Thr Leu Val Ile Tyr
 340 345 350
 Gly Ser Phe Arg His Trp Gly His Pro Phe Ile Asn Tyr Tyr Glu Gly
 355 360 365
 Leu Glu Lys Leu His Lys Gln Val Thr Met Pro Lys Thr Ile Asp Arg
 370 375 380
 Glu Tyr Ala Glu Cys Leu Ala Ser Asp Leu Ala Arg Ile Val Leu Gln
 385 390 395 400
 Gln Gln Phe Asn Glu His Lys Lys Trp Phe Val Asp Val Asp Lys Val
 405 410 415
 Pro Gln Ser His Pro Phe Lys Ser His Met Lys Glu Asn Thr Trp Pro
 420 425 430
 Thr Ala Ala Gln Val Gln Asp Tyr Gly Asp Arg Trp His Gln Leu Pro
 435 440 445
 Leu Ile Lys Cys Phe Glu Ile Pro Asp Leu Leu Asp Pro Ser Ile Ile
 450 455 460
 Tyr Ser Asp Lys Ser His Ser Met Asn Arg Ser Glu Val Leu Arg His
 465 470 475 480
 Val Arg Leu Thr Pro His Val Pro Ile Pro Ser Arg Lys Val Leu Gln
 485 490 495
 Thr Met Leu Glu Thr Lys Ala Thr Asp Trp Lys Glu Phe Leu Lys Lys
 500 505 510

Страница 5

Ile Asp Glu Glu Gly Leu Glu Asp Asp Asp Leu Val Ile Gly Leu Lys
 515 520 525
 Gly Lys Glu Arg Glu Leu Lys Ile Ala Gly Arg Phe Phe Ser Leu Met
 530 535 540
 Ser Trp Lys Leu Arg Glu Tyr Phe Val Ile Thr Glu Tyr Leu Ile Lys
 545 550 555 560
 Thr His Phe Val Pro Met Phe Lys Gly Leu Thr Met Ala Asp Asp Leu
 565 570 575
 Thr Ala Val Ile Lys Lys Met Met Asp Thr Ser Ser Gly Gln Gly Leu
 580 585 590
 Asp Asn Tyr Glu Ser Ile Cys Ile Ala Asn His Ile Asp Tyr Glu Lys
 595 600 605
 Trp Asn Asn His Gln Arg Lys Glu Ser Asn Gly Pro Val Phe Lys Val
 610 615 620
 Met Gly Gln Phe Leu Gly Tyr Pro Arg Leu Ile Glu Arg Thr His Glu
 625 630 635 640
 Phe Phe Glu Lys Ser Leu Ile Tyr Tyr Asn Gly Arg Pro Asp Leu Met
 645 650 655
 Arg Val Arg Gly Asn Ser Leu Val Asn Ala Ser Ser Leu Asn Val Cys
 660 665 670
 Trp Glu Gly Gln Ala Gly Gly Leu Glu Gly Leu Arg Gln Lys Gly Trp
 675 680 685
 Ser Ile Leu Asn Leu Leu Val Ile Gln Arg Glu Ala Lys Ile Arg Asn
 690 695 700
 Thr Ala Val Lys Val Leu Ala Gln Gly Asp Asn Gln Val Ile Cys Thr
 705 710 720
 Gln Tyr Lys Thr Lys Lys Ser Arg Asn Asp Ile Glu Leu Lys Ala Ala
 725 730 735
 Leu Thr Gln Met Val Ser Asn Asn Glu Met Ile Met Ser Ala Ile Lys
 740 745 750
 Ser Gly Thr Glu Lys Leu Gly Leu Leu Ile Asn Asp Asp Glu Thr Met
 755 760 765
 Gln Ser Ala Asp Tyr Leu Asn Tyr Gly Lys Val Pro Ile Phe Arg Gly
 770 775 780

Страница 6

Val Ile Arg Gly Leu Glu Thr Lys Arg Trp Ser Arg Val Thr Cys Val
 785 790 795 800

Thr Asn Asp Gln Ile Pro Thr Cys Ala Asn Ile Met Ser Ser Val Ser
 805 810 815

Thr Asn Ala Leu Thr Val Ala His Phe Ala Glu Asn Pro Val Asn Ala
 820 825 830

Ile Ile Gln Tyr Asn Tyr Phe Gly Thr Phe Ala Arg Leu Leu Leu Met
 835 840 845

Met His Asp Pro Ala Leu Arg Ile Ser Leu Tyr Glu Val Gln Ser Lys
 850 855 860

Ile Pro Gly Leu His Ser Leu Thr Phe Lys Tyr Ser Met Leu Tyr Leu
 865 870 875 880

Asp Pro Ser Ile Gly Gly Val Ser Gly Met Ser Leu Ser Arg Phe Leu
 885 890 895

Ile Arg Ser Phe Pro Asp Pro Val Thr Glu Ser Leu Ala Phe Trp Lys
 900 905 910

Phe Ile His Ser His Ala Arg Ser Asp Ser Leu Lys Glu Ile Cys Ala
 915 920 925

Val Phe Gly Asn Pro Glu Ile Ala Arg Phe Arg Leu Thr His Val Asp
 930 935 940

Lys Leu Val Glu Asp Pro Thr Ser Leu Asn Ile Ala Met Gly Met Ser
 945 950 955 960

Pro Ala Asn Leu Leu Lys Thr Glu Val Lys Lys Cys Leu Leu Glu Ser
 965 970 975

Arg Gln Ser Ile Lys Asn Gln Ile Val Arg Asp Ala Thr Ile Tyr Leu
 980 985 990

His His Glu Glu Asp Lys Leu Arg Ser Phe Leu Trp Ser Ile Thr Pro
 995 1000 1005

Leu Phe Pro Arg Phe Leu Ser Glu Phe Lys Ser Gly Thr Phe Ile
 1010 1015 1020

Gly Val Ala Asp Gly Leu Ile Ser Leu Phe Gln Asn Ser Arg Thr
 1025 1030 1035

Ile Arg Asn Ser Phe Lys Lys Arg Tyr His Arg Glu Leu Asp Asp
 1040 1045 1050

Leu Ile Ile Lys Ser Glu Val Ser Ser Leu Met His Leu Gly Lys
 1055 1060 1065
 Leu His Leu Arg Arg Gly Ser Val Arg Met Trp Thr Cys Ser Ser
 1070 1075 1080
 Thr Gln Ala Asp Leu Leu Arg Phe Arg Ser Trp Gly Arg Ser Val
 1085 1090 1095
 Ile Gly Thr Thr Val Pro His Pro Leu Glu Met Leu Gly Gln His
 1100 1105 1110
 Phe Lys Lys Glu Thr Pro Cys Ser Ala Cys Asn Ile Ser Gly Leu
 1115 1120 1125
 Asp Tyr Val Ser Val His Cys Pro Asn Gly Ile His Asp Val Phe
 1130 1135 1140
 Glu Ser Arg Gly Pro Leu Pro Ala Tyr Leu Gly Ser Lys Thr Ser
 1145 1150 1155
 Glu Ser Thr Ser Ile Leu Gln Pro Trp Glu Arg Glu Ser Lys Val
 1160 1165 1170
 Pro Leu Ile Lys Arg Ala Thr Arg Leu Arg Asp Ala Ile Ser Trp
 1175 1180 1185
 Phe Val Ser Pro Asp Ser Asn Leu Ala Ser Thr Ile Leu Lys Asn
 1190 1195 1200
 Ile Asn Ala Leu Thr Gly Glu Glu Trp Ser Lys Lys Gln His Gly
 1205 1210 1215
 Phe Lys Arg Thr Gly Ser Ala Leu His Arg Phe Ser Thr Ser Arg
 1220 1225 1230
 Met Ser His Gly Gly Phe Ala Ser Gln Ser Thr Ala Ala Leu Thr
 1235 1240 1245
 Arg Leu Met Ala Thr Thr Asp Thr Met Arg Asp Leu Gly Glu Gln
 1250 1255 1260
 Asn Tyr Asp Phe Leu Phe Gln Ala Thr Leu Leu Tyr Ala Gln Ile
 1265 1270 1275
 Thr Thr Thr Val Val Arg Asn Gly Ser Phe His Ser Cys Thr Asp
 1280 1285 1290
 His Tyr His Ile Thr Cys Lys Ser Cys Leu Arg Ala Ile Asp Glu
 1295 1300 1305

Страница 8

Ile Thr Leu Asp Ser Ala Met Glu Tyr Ser Pro Pro Asp Val Ser
 1310 1315 1320
 Ser Val Leu Gln Ser Trp Arg Asn Gly Glu Gly Ser Trp Gly His
 1325 1330 1335
 Glu Val Lys Gln Ile Tyr Pro Val Glu Gly Asp Trp Arg Gly Leu
 1340 1345 1350
 Ser Pro Val Glu Gln Ser Tyr Gln Val Gly Arg Cys Ile Gly Phe
 1355 1360 1365
 Leu Phe Gly Asp Leu Ala Tyr Arg Lys Ser Ser His Ala Asp Asp
 1370 1375 1380
 Ser Ser Met Phe Pro Leu Ser Ile Gln Asn Lys Val Arg Gly Arg
 1385 1390 1395
 Gly Phe Leu Lys Gly Leu Met Asp Gly Leu Met Arg Ala Ser Cys
 1400 1405 1410
 Cys Gln Val Ile His Arg Arg Ser Leu Ala His Leu Lys Arg Pro
 1415 1420 1425
 Ala Asn Ala Val Tyr Gly Gly Leu Ile Tyr Leu Ile Asp Lys Leu
 1430 1435 1440
 Ser Ala Ser Ala Pro Phe Leu Ser Leu Thr Arg His Gly Pro Leu
 1445 1450 1455
 Arg Glu Glu Leu Glu Thr Val Pro His Lys Ile Pro Thr Ser Tyr
 1460 1465 1470
 Pro Thr Ser Asn Arg Asp Met Gly Val Ile Val Arg Asn Tyr Phe
 1475 1480 1485
 Lys Tyr Gln Cys Arg Leu Val Glu Lys Gly Arg Tyr Lys Thr His
 1490 1495 1500
 Tyr Pro Gln Leu Trp Leu Phe Ser Asp Val Leu Ser Ile Asp Phe
 1505 1510 1515
 Leu Gly Pro Leu Ser Ile Ser Ser Thr Leu Leu Gly Ile Leu Tyr
 1520 1525 1530
 Lys Gln Thr Leu Ser Ser Arg Asp Lys Asn Glu Leu Arg Glu Leu
 1535 1540 1545
 Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Arg Ser Gly Glu Gly Trp Glu Asp
 1550 1555 1560

Страница 9

Ile His Val Lys Phe Phe Ser Lys Asp Thr Leu Leu Cys Pro Glu
 1565 1570 1575
 Glu Ile Arg His Ala Cys Lys Phe Gly Ile Ala Lys Glu Ser Ala
 1580 1585 1590
 Val Leu Ser Tyr Tyr Pro Pro Trp Ser Gln Glu Ser Tyr Gly Gly
 1595 1600 1605
 Ile Thr Ser Ile Pro Val Tyr Phe Ser Thr Arg Lys Tyr Pro Lys
 1610 1615 1620
 Ile Leu Asp Val Pro Pro Arg Val Gln Asn Pro Leu Val Ser Gly
 1625 1630 1635
 Leu Arg Leu Gly Gln Leu Pro Thr Gly Ala His Tyr Lys Ile Arg
 1640 1645 1650
 Ser Ile Val Lys Asn Lys Asn Leu Arg Tyr Arg Asp Phe Leu Ser
 1655 1660 1665
 Cys Gly Asp Gly Ser Gly Gly Met Thr Ala Ala Leu Leu Arg Glu
 1670 1675 1680
 Asn Arg Gln Ser Arg Gly Ile Phe Asn Ser Leu Leu Glu Leu Ala
 1685 1690 1695
 Gly Ser Leu Met Arg Gly Ala Ser Pro Glu Pro Pro Ser Ala Leu
 1700 1705 1710
 Glu Thr Leu Gly Gln Glu Arg Ser Arg Cys Val Asn Gly Ser Thr
 1715 1720 1725
 Cys Trp Glu Tyr Ser Ser Asp Leu Ser Gln Lys Glu Thr Trp Asp
 1730 1735 1740
 Tyr Phe Leu Arg Leu Lys Arg Gly Leu Gly Leu Thr Val Asp Leu
 1745 1750 1755
 Ile Thr Met Asp Met Glu Val Arg Asp Pro Asn Thr Ser Leu Met
 1760 1765 1770
 Ile Glu Lys Asn Leu Lys Val Tyr Leu His Gln Ile Leu Glu Pro
 1775 1780 1785
 Thr Gly Val Leu Ile Tyr Lys Thr Tyr Gly Thr His Ile Ala Thr
 1790 1795 1800
 Gln Thr Asp Asn Ile Leu Thr Ile Ile Gly Pro Phe Phe Glu Thr
 1805 1810 1815

Страница 10

Val Asp Leu Val Gln Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Gln Thr Ser Glu
 1820 1825 1830
 Val Tyr Phe Val Gly Arg Gly Leu Arg Ser His Val Asp Glu Pro
 1835 1840 1845
 Trp Val Asp Trp Pro Ser Leu Met Asp Asn Trp Arg Ser Ile Tyr
 1850 1855 1860
 Ala Phe His Asp Pro Thr Thr Glu Phe Ile Arg Ala Lys Lys Val
 1865 1870 1875
 Cys Glu Ile Asp Ser Leu Ile Gly Ile Pro Ala Gln Phe Ile Pro
 1880 1885 1890
 Asp Pro Phe Val Asn Leu Glu Thr Met Leu Gln Ile Val Gly Val
 1895 1900 1905
 Pro Thr Gly Val Ser His Ala Ala Ala Leu Leu Ser Ser Gln Tyr
 1910 1915 1920
 Pro Asn Gln Leu Val Thr Thr Ser Ile Phe Tyr Met Thr Leu Val
 1925 1930 1935
 Ser Tyr Tyr Asn Val Asn His Ile Arg Arg Ser Pro Lys Pro Phe
 1940 1945 1950
 Ser Pro Pro Ser Asp Gly Val Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala Ile
 1955 1960 1965
 Val Gly Leu Ser Phe Trp Val Ser Leu Met Glu Asn Asp Leu Gly
 1970 1975 1980
 Leu Tyr Lys Gln Ala Leu Gly Ala Ile Lys Thr Ser Phe Pro Ile
 1985 1990 1995
 Arg Trp Ser Ser Val Gln Thr Lys Asp Gly Phe Thr Gln Glu Trp
 2000 2005 2010
 Arg Thr Lys Gly Asn Gly Ile Pro Lys Asp Cys Arg Leu Ser Asp
 2015 2020 2025
 Ser Leu Ala Gln Ile Gly Asn Trp Ile Arg Ala Met Glu Leu Val
 2030 2035 2040
 Arg Asn Lys Thr Arg Gln Ser Gly Phe Ser Glu Thr Leu Phe Asp
 2045 2050 2055
 Gln Phe Cys Gly Leu Ala Asp His His Leu Lys Trp Arg Lys Leu
 2060 2065 2070

Страница 11

Gly Asn Arg Thr Gly Ile Ile Asp Trp Leu Asn Asn Arg Ile Ser
2075 2080 2085

Ser Ile Asp Lys Ser Ile Leu Val Thr Lys Ser Asp Leu His Asp
2090 2095 2100

Glu Asn Ser Trp Arg Glu
2105

<210> 4
<211> 229
<212> PRT
<213> Maraba virus

<400> 4

Met Ser Ser Leu Lys Lys Ile Leu Gly Ile Lys Gly Lys Gly Lys Lys
1 5 10 15

Ser Lys Lys Leu Gly Met Ala Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Glu Thr Pro
20 25 30

Met Glu Tyr Ser Pro Ser Ala Pro Tyr Asp Lys Ser Leu Phe Gly Val
35 40 45

Glu Asp Met Asp Phe His Asp Gln Arg Gln Leu Arg Tyr Glu Lys Phe
50 55 60

His Phe Ser Leu Lys Met Thr Val Arg Ser Asn Lys Pro Phe Arg Asn
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Val Ala Ala Ala Val Ser Asn Trp Asp His Met Tyr Ile
85 90 95

Gly Met Ala Gly Lys Arg Pro Phe Tyr Lys Ile Leu Ala Phe Met Gly
100 105 110

Ser Thr Leu Leu Lys Ala Thr Pro Ala Val Leu Ala Asp Gln Gly Gln
115 120 125

Pro Glu Tyr His Ala His Cys Glu Gly Arg Ala Tyr Leu Pro His Arg
130 135 140

Leu Gly Pro Thr Pro Pro Met Leu Asn Val Pro Glu His Phe Arg Arg
145 150 155 160

Pro Phe Asn Ile Gly Leu Phe Arg Gly Thr Ile Asp Ile Thr Leu Val
165 170 175

Leu Phe Asp Asp Glu Ser Val Asp Ser Ala Pro Val Ile Trp Asp His
180 185 190

Phe Asn Ala Ser Arg Leu Ser Ser Phe Arg Glu Lys Ala Leu Leu Phe
195 200 205

Gly Leu Ile Leu Glu Lys Lys Ala Thr Gly Asn Trp Val Leu Asp Ser
210 215 220

Ile Ser His Phe Lys
225

<210> 5
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> mutant of Maraba protein M

<400> 5

Met Ser Ser Leu Lys Lys Ile Leu Gly Ile Lys Gly Lys Gly Lys Lys
1 5 10 15

Ser Lys Lys Leu Gly Met Ala Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Glu Thr Pro
20 25 30

Met Glu Tyr Ser Pro Ser Ala Pro Tyr Asp Lys Ser Leu Phe Gly Val
35 40 45

Glu Asp Asp Phe His Asp Gln Arg Gln Leu Arg Tyr Glu Lys Phe His
50 55 60

Phe Ser Leu Lys Met Thr Val Arg Ser Asn Lys Pro Phe Arg Asn Tyr
65 70 75 80

Asp Asp Val Ala Ala Val Ser Asn Trp Asp His Met Tyr Ile Gly
85 90 95

Met Ala Gly Lys Arg Pro Phe Tyr Lys Ile Leu Ala Phe Met Gly Ser
100 105 110

Thr Leu Leu Lys Ala Thr Pro Ala Val Leu Ala Asp Gln Gly Gln Pro
115 120 125

Glu Tyr His Ala His Cys Glu Gly Arg Ala Tyr Leu Pro His Arg Leu
130 135 140

Gly Pro Thr Pro Pro Met Leu Asn Val Pro Glu His Phe Arg Arg Pro
145 150 155 160

Phe Asn Ile Gly Leu Phe Arg Gly Thr Ile Asp Ile Thr Leu Val Leu
165 170 175

Phe Asp Asp Glu Ser Val Asp Ser Ala Pro Val Ile Trp Asp His Phe
Страница 13

180

185

190

Asn Ala Ser Arg Leu Ser Ser Phe Arg Glu Lys Ala Leu Leu Phe Gly
 195 200 205

Leu Ile Leu Glu Lys Lys Ala Thr Gly Asn Trp Val Leu Asp Ser Ile
 210 215 220

Ser His Phe Lys
 225

<210> 6
 <211> 591
 <212> PRT
 <213> Bahia Grande virus

<400> 6

Met Ile Ser Asn Met Phe Phe Leu Phe Gln Leu Ser Leu Phe Leu Gln
 1 5 10 15

Phe Ile Ala Gly Asp Glu Ser Leu Glu Thr Ile Thr Ala Pro Glu Thr
 20 25 30

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

Pro Ser Ser Val Lys Asn Trp Lys Pro Ala Asp Leu Asn Glu Leu Thr
 50 55 60

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

Ser Thr Asp Val Met Glu Leu Gln Lys His His Glu Leu Ala Pro Val
 85 90 95

Glu Gly Tyr Leu Cys Ser Gly Leu Arg Tyr Lys Val Ile Cys Ser Glu
 100 105 110

Gly Phe Phe Gly Gln Lys Thr Ile Ala Lys Ile Glu Asn Ile Glu
 115 120 125

Pro Asp Ser Lys Gln Cys Leu Asp Asp Leu Ser Lys Phe Lys Asn Asp
 130 135 140

Asp Tyr Leu Leu Pro Tyr Phe Pro Ser Glu Asp Cys Asn Trp Met Lys
 145 150 155 160

Glu Thr Pro Thr His Lys Asp Phe Ile Val Phe Gln Lys His Phe Val
 165 170 175

Lys Tyr Asp Pro Tyr Asn Asn Gly Phe Tyr Asp Pro Leu Leu Lys Lys
 180 185 190

Страница 14

Asp Tyr Cys Asp Thr Gln Val Cys Glu Thr Glu His Asp Gln Thr Ile
 195 200 205
 Trp Ile Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asn Glu Cys Ile Phe Asn Tyr Pro
 210 215 220
 Ile Lys Lys His Ile Phe His Thr Ala Asp Phe Gly Lys Met Ile Ile
 225 230 235 240
 Asp Tyr Glu Leu Asn Gln Trp Thr Ser Val Glu Asp Gly Cys Leu Ile
 245 250 255
 Asn Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Ile Arg Leu Ser Asn Gly Met Phe Phe
 260 265 270
 Val Gly Lys Phe Tyr Lys Asn Leu Asn Asn Leu Gln Thr Cys Ser Ala
 275 280 285
 Gly Thr Lys Val Ser Tyr Lys Pro Leu Thr Ser Lys Leu Glu Glu Ile
 290 295 300
 Glu Asn Glu Ile Ile Leu Asp Gln Glu Arg Leu Leu Cys Leu Asp Ser
 305 310 315 320
 Ile Arg Gln Met Thr Ala Thr Lys Leu Ser Phe Tyr Ser Leu Ser
 325 330 335
 Phe Leu Glu Pro Lys Ser Ser Arg His Lys Val Phe Arg Ile His
 340 345 350
 Asn Lys Thr Leu Glu Tyr Thr Glu Thr Glu Trp His Pro Ile Met Ser
 355 360 365
 Phe Asn Phe Asp Glu Pro Asn Lys Ile Gly Ile Asp Lys Asn Gly Lys
 370 375 380
 Ser Val Tyr Trp Asn Glu Trp Val Pro Ser Gly Ile Ser Gly Leu Leu
 385 390 395 400
 Ser Gly Phe Asn Gly Val Tyr Lys Glu Asn Glu Thr Lys Val Thr
 405 410 415
 Ile Ala Arg Leu Glu Thr Ile Lys Glu Asp Tyr Asp Arg Glu Met Met
 420 425 430
 Ile Asp His Glu Leu Val Glu Val Glu His Pro Lys Ile Val His Leu
 435 440 445
 Lys Arg Glu Asn Ile Thr Gly Ser Arg Val Glu Ile Val Asn Lys Glu
 450 455 460

Страница 15

His Ser Asp Val Ser Gly Trp Leu Ser Ser Val Leu Ser Ser Phe Trp
465 470 475 480

Gly Lys Ile Met Met Thr Ile Ile Ser Ile Ile Leu Ile Val Ile Ile
485 490 495

Gly Leu Val Leu Ile Asn Cys Cys Pro Ile Ile Cys Lys Ser Cys Ile
500 505 510

Lys Arg Tyr Lys Thr Lys Glu Ser Arg Asn Arg His Arg Leu Asp
515 520 525

Arg Glu Asp Asn Gly Arg Leu Arg Arg Gln His Arg Val Ile Phe Asn
530 535 540

Asn Gln Ser Asn Asp Glu Glu Asn Ala Ile Glu Met Val Glu Tyr Thr
545 550 555 560

Asp Thr Pro Arg Pro Leu Arg Pro Ile Pro Asp Ala Thr Thr Ser Asp
565 570 575

Thr Glu Ser Arg Ser Pro Thr Thr Ala His Ser Phe Phe Asn Arg
580 585 590

<210> 7

<211> 498

<212> PRT

<213> Lymphocytic choriomeningitis virus

<400> 7

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

Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30

Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Val Arg
35 40 45

Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Asn Gly
50 55 60

Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp
65 70 75 80

Met Ser His Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
85 90 95

Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Ser Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe
100 105 110

Thr Asn Asp Ser Ile Leu Asn His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala
 115 120 125
 Phe Asn Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser
 130 135 140
 Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Ser Asn His Lys Ala Val Ser Cys
 145 150 155 160
 Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asp
 165 170 175
 Pro Gln Ser Ala Ile Ser Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu
 180 185 190
 Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp
 195 200 205
 Gly Trp Ala Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser
 210 215 220
 Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Arg
 225 230 235 240
 Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Phe Ala Gln Glu Lys
 245 250 255
 Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu
 260 265 270
 Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys
 275 280 285
 Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val
 290 295 300
 Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg
 305 310 315 320
 Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Gln Asp Val
 325 330 335
 Glu Ser Ala Leu His Val Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser
 340 345 350
 Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro
 355 360 365
 Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly
 370 375 380

Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu
 385 390 395 400

Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
 405 410 415

Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
 420 425 430

Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
 435 440 445

Ile Ser Ile Phe Leu His Leu Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
 450 455 460

Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Asn Lys Gly Ile
 465 470 475 480

Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Ile Trp Lys
 485 490 495

Arg Arg

<210> 8

<211> 676

<212> PRT

<213> Ebola virus

<400> 8

Met Gly Val Thr Gly Ile Leu Gln Leu Pro Arg Asp Arg Phe Lys Arg
 1 5 10 15

Thr Ser Phe Phe Leu Trp Val Ile Ile Leu Phe Gln Arg Thr Phe Ser
 20 25 30

Ile Pro Leu Gly Val Ile His Asn Ser Thr Leu Gln Val Ser Asp Val
 35 40 45

Asp Lys Leu Val Cys Arg Asp Lys Leu Ser Ser Thr Asn Gln Leu Arg
 50 55 60

Ser Val Gly Leu Asn Leu Glu Gly Asn Gly Val Ala Thr Asp Val Pro
 65 70 75 80

Ser Ala Thr Lys Arg Trp Gly Phe Arg Ser Gly Val Pro Pro Lys Val
 85 90 95

Val Asn Tyr Glu Ala Gly Glu Trp Ala Glu Asn Cys Tyr Asn Leu Glu
 100 105 110

Ile Lys Lys Pro Asp Gly Ser Glu Cys Leu Pro Ala Ala Pro Asp Gly
 115 120 125
 Ile Arg Gly Phe Pro Arg Cys Arg Tyr Val His Lys Val Ser Gly Thr
 130 135 140
 Gly Pro Cys Ala Gly Asp Phe Ala Phe His Lys Glu Gly Ala Phe Phe
 145 150 155 160
 Leu Tyr Asp Arg Leu Ala Ser Thr Val Ile Tyr Arg Gly Thr Thr Phe
 165 170 175
 Ala Glu Gly Val Val Ala Phe Leu Ile Leu Pro Gln Ala Lys Lys Asp
 180 185 190
 Phe Phe Ser Ser His Pro Leu Arg Glu Pro Val Asn Ala Thr Glu Asp
 195 200 205
 Pro Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Thr Thr Ile Arg Tyr Gln Ala Thr Gly
 210 215 220
 Phe Gly Thr Asn Glu Thr Glu Tyr Leu Phe Glu Val Asp Asn Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Gln Leu Glu Ser Arg Phe Thr Pro Gln Phe Leu Leu Gln Leu
 245 250 255
 Asn Glu Thr Ile Tyr Thr Ser Gly Lys Arg Ser Asn Thr Thr Gly Lys
 260 265 270
 Leu Ile Trp Lys Val Asn Pro Glu Ile Asp Thr Thr Ile Gly Glu Trp
 275 280 285
 Ala Phe Trp Glu Thr Lys Lys Asn Leu Thr Arg Lys Ile Arg Ser Glu
 290 295 300
 Glu Leu Ser Phe Thr Val Val Ser Asn Gly Ala Lys Asn Ile Ser Gly
 305 310 315 320
 Gln Ser Pro Ala Arg Thr Ser Ser Asp Pro Gly Thr Asn Thr Thr Thr
 325 330 335
 Glu Asp His Lys Ile Met Ala Ser Glu Asn Ser Ser Ala Met Val Gln
 340 345 350
 Val His Ser Gln Gly Arg Glu Ala Ala Val Ser His Leu Thr Thr Leu
 355 360 365
 Ala Thr Ile Ser Thr Ser Pro Gln Ser Leu Thr Thr Lys Pro Gly Pro
 370 375 380

Asp Asn Ser Thr His Asn Thr Pro Val Tyr Lys Leu Asp Ile Ser Glu
 385 390 395 400

Ala Thr Gln Val Glu Gln His His Arg Arg Thr Asp Asn Asp Ser Thr
 405 410 415

Ala Ser Asp Thr Pro Ser Ala Thr Thr Ala Ala Gly Pro Pro Lys Ala
 420 425 430

Glu Asn Thr Asn Thr Ser Lys Ser Thr Asp Phe Leu Asp Pro Ala Thr
 435 440 445

Thr Thr Ser Pro Gln Asn His Ser Glu Thr Ala Gly Asn Asn Asn Thr
 450 455 460

His His Gln Asp Thr Gly Glu Glu Ser Ala Ser Ser Gly Lys Leu Gly
 465 470 475 480

Leu Ile Thr Asn Thr Ile Ala Gly Val Ala Gly Leu Ile Thr Gly Gly
 485 490 495

Arg Arg Thr Arg Arg Glu Ala Ile Val Asn Ala Gln Pro Lys Cys Asn
 500 505 510

Pro Asn Leu His Tyr Trp Thr Gln Asp Glu Gly Ala Ala Ile Gly
 515 520 525

Leu Ala Trp Ile Pro Tyr Phe Gly Pro Ala Ala Glu Gly Ile Tyr Ile
 530 535 540

Glu Gly Leu Met His Asn Gln Asp Gly Leu Ile Cys Gly Leu Arg Gln
 545 550 555 560

Leu Ala Asn Glu Thr Thr Gln Ala Leu Gln Leu Phe Leu Arg Ala Thr
 565 570 575

Thr Glu Leu Arg Thr Phe Ser Ile Leu Asn Arg Lys Ala Ile Asp Phe
 580 585 590

Leu Leu Gln Arg Trp Gly Gly Thr Cys His Ile Leu Gly Pro Asp Cys
 595 600 605

Cys Ile Glu Pro His Asp Trp Thr Lys Asn Ile Thr Asp Lys Ile Asp
 610 615 620

Gln Ile Ile His Asp Phe Val Asp Lys Thr Leu Pro Asp Gln Gly Asp
 625 630 635 640

Asn Asp Asn Trp Trp Thr Gly Trp Arg Gln Trp Ile Pro Ala Gly Ile
 645 650 655

Gly Val Thr Gly Val Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu Phe Cys Ile Cys
660 665 670

Lys Phe Val Phe
675

<210> 9
<211> 11380
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> DNA encoded by chimeric virus that contains RNA from Maraba and Bahia Grande viruses

<400> 9
acgaagacaa acaaaccatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc 60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtattt gatgattcac tcacatcccc caaattgcct 120
gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgtt gattattca aaaagtcccg tgatattccg 180
gtgtacataa acacgaccaa aagtttgcgtt gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta 240
aagtctaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tttatgcagc attaaaagag 300
atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttggta tccaaatcgg aaaaacagga 360
gatacggtgg ggatattcga tttactgacc ctaaaacctc tagatgggtt ttaccagat 420
gggggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg 480
gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatgg 540
ctgattaatc aatgttaagat gatcaatgag cagttgaac cactgttgcc agaaggaaga 600
gatgtctttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgttagat 660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctt tcaggtatgg cacaatagt 720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acattggtc atctgtttaa gatcaactggt 780
atgttccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggc aggtggctga tgagatgg 840
caaatgtatg acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaattc 900
gacttaggtc tgcctcaaa atctccatat tcacatgtt aaaaatccagc tttccatttt 960
tggggtaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg 1020
gatgacatcg agtatacact cctgaccact gctggctgt tttatgcata tgccgttgg 1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact 1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccc ccacaaggc gagatgtggt cgagtggctt 1200
agttggttt aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgtt tgctaaagaga 1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgagggag aagacgattt gcaagtacgc caagtcagag 1320
tttacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaaa 1380
ctaacagcga tcacatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag 1440
ttggatcaag cagttacaaga gatggatgac attgagtttc agagagagga aaagactaat 1500

tttgatttgt ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcgggca	1560
gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata	1620
cgtacatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gaggaagtga acgtgggtt tacatcgac tggaaacagc ctgagctgga atccgacggg	1740
gatggaaaaa ctctccgatt gacgataccca gatggattga ctggggagca gaagtgc当地	1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attgaaacat ctcagaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggtttt attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc	1920
tacaaagtca ctccctgtttt aaatgctcca ccgggtcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980
tggtctctca gcagcactcc atttacattt ttgccc当地 aacaagggtg gactccattt	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgaggtgaat tcatactct gggaggaaac	2100
gggaaaatga gtcaccgggaa ggccatcatt ctagggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaaatgataa cttagcttga atatgaaaaa aactaacaga tatcaaaaaga	2220
tatctctaacc tcagtccattt gtgttcaggta caatcatgag ctctctcaag aaaattttgg	2280
gtattaaagg gaaaggaaag aaatctaaga aattaggtat ggctccccca ccctatgaaag	2340
aagagactcc aatgaaatat tctccaagtg caccttatgta taagtcattt ttggagtcg	2400
aagatatgga ttccatgat caacgtcaac tccgatatgaa gaaattttcac ttctcattgaa	2460
agatgactgt gagatcaaacc aaaccatttca gaaattatgta tgacgttgca gcagcgggt	2520
ccaaatgggaa tcataatgtac atcggcatgg caggaaaaacg tccttttat aagatattag	2580
cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagctgt ctggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcactgtt gagggacgag cttacttgcc gcacccgtt gggccgaccc	2700
ctccgatgtt gaatgtccctt gaacattttc gccgtccatt taacatcgaa ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtactttcg atgatgaaatc ttttttttttgcacccgggtca	2820
tatggatca tttaatgca tccagatttgc gcagcttcag agaaaaaggct ttggatgttttgc	2880
gtttgatttca agaaaaaaa gcccactgggaa attgggtatttggactcttatttca agtcatttca	2940
agtaattatc acaagtgtt aggtgatggg cagactatgaa aaaaaactaa cagggttcaa	3000
acactcttgc tcgaggttacc cagttatattt ttttacaaca atgatttcga atatgttttt	3060
cttggatcaaa ctctcattat ttctacagttt tatagcagga gatgagtc当地 tagaaacaat	3120
aacagccctt gaaaactcctg accctataact cttaaaagga gataaaaaat atctgttctt	3180
agtcccttct tctgtcaaaa attggaaacc agctgacccgtt aatgatattaa catgcccccc	3240
cctaattctcg aaaccagata cttctgaaat gacttattttt tccacagatg tgatggagtt	3300
acaaaaacat catgaattgg caccagtaga agggatattttt tgatggggtt tgatggatca	3360
agtaatatgt tctgaaggat tttttggaca aaaaacaata gaaaaaaaaga ttgagaacat	3420
tgaacctgat agtaaacaat gccttgatgaa cttgtcaaaa tttaagaatg atgattacct	3480
actccatataat ttcccttctg aagattgtt aatggatgaaa gagactccca cccataaaaga	3540

ttttatagtt tttcaaaaac attttgttaa atatgaccca tacaataatg gtttttatga	3600
tccttactt aaaaaagact actgtgatac tcaagtctgt gagacagaac atgatcaaac	3660
tatttggata acagaaaaga gtattgaaaa tgaatgcac ttcaattatc cgattaaaaa	3720
gcatatattc catacagctg actttggaa aatgataata gattcaaat taaatcaatg	3780
gacttcagtg gaagatgggt gtttaattaa ctattgtgga agagagggaa taaggttatc	3840
taatggatg ttcttttagt gtaagttctt taaaatctc aataatttac agacctgttag	3900
tgcttggaca aaggtcagtt acaagcctt aacctccaag ctggaaagaaa ttgaaaatga	3960
aatcattctt gatcaggaaa gattattatg tcttgcattca attaggcaaa tgacagcaac	4020
aaaaaaatata tcattttatt ctttatcctt tctagaacca aaatcttctt gtaggcacaa	4080
ggtctttaga attcataata aaacactaga atataccgaa accgaatggc atccaatcat	4140
gtcgtttaat ttgtatgaac caaacaaaat tggaaattgac aagaatggta aatcagttt	4200
ttggaatgaa tgggttccta gtggaaatatc tgggctgtt tcagggttca atggagtctt	4260
caaaaaagaa aatgaaacta aagtaactat tgcccgatca gaaacaataa aagaagat	4320
tgatagggag atgatgatag atcacgagtt ggttagaggtt gacatcctt aaattgtaca	4380
ctaaaaaaga gagaacatca caggatctt agtcgaaaatt gttataaaag aacattcttga	4440
tgtgagtgggt tggctgtcat cagtatttag tagttttgg ggaaaaatca tgatgacaat	4500
aataagtata atcttaatcg taataatagg attagtttata ataaactgtt gcccaattat	4560
atgcaaatca tttttaatcaac gttataaaac aaaggaagaa tcccgcataa gacatgatt	4620
ggatagagaa gataacggta gattgaggag gcaacatcga gttattttta acaatcaatc	4680
caatgatgaa gaaaatgcca ttgaaatgggt agaatataact gacactccca ggcattgc	4740
accgattcct gatgccacaa catcagacac tgatcaaga tccccacaa cagcccatag	4800
tttttcaac cgttaagcgg ccggccatgt acgcatgagg gtcagatcag atttacagcg	4860
taagtgtat atttaggatt ataaagggtt cttcatttttta atttgcattca gactgtatga	4920
aaaaaaactca tcaacagcca tcatggatgt taacgatttt gagttgcattg aggactttgc	4980
attgtctgaa gatgactttt tcacttcaga atttctcaat ccggaaagacc aaatgacata	5040
cctgaatcat gccgattata atttgaatttcc tcccttaatc agcgatgata ttgatttcc	5100
gatcaagaaa tataatcatg agcaattcc gaaaatgtgg gatgtcaaga attgggaggg	5160
agtgttagag atgttgacag cctgtcaagc cagtccattt ttatctgca ctatgcataa	5220
gtgggtggaa aagtggctca tgtctgtatca tcatgacgc agccaaggct tcagtttct	5280
tcatgaatgt gacaaagaag ctgatctgac gtttggatgt gtggagacat tcattagagg	5340
atggggaggt cgagaattgc agtacaagag gaaagacaca ttccggact ccttttagagt	5400
tgcagccctca ttgtgtcaaa aattccttga tttgcacaaa ctcactctga taatgaattc	5460
agtctctgaa gtcgaactta ccaaccttagc aaagaatttt aaaggaaaaa acagggaaagc	5520
aaaaagcggaa aatctgataa ccagattgag gttccctgtt taggtcctg cttttgtac	5580

gagattcctc ataagatcat ttccagatcc agtgcacagaa agtttggcgt tctggaaatt	7680
tatccactct catgcaagaa gcgattcatt aaaggagata tgtcagttt ttggaaatcc	7740
tgaaattgca agatttcggc taactcatgt cgataaattt gtggaaagacc caacctcatt	7800
gaacatagct atgggaatga gtcctgctaa tctattaaag acagaggtaa aaaaatgtct	7860
actggaatca aggcagagca tcaagaacca gattgtaaga gatgtacta ttacctaca	7920
ccatgagaa gacaaacttc gtatgttctt atggccata acaccactgt tccctcggtt	7980
ctttagtcaa ttcaaattctg ggacattcat cgaggtagca gatggcctga tcagcttatt	8040
tcagaactct aggactattc gaaattctt taaaaagcgt tatcacaggg aacttgatga	8100
tttaataatc aagagcgaag ttccctact tatgcattt ggttaagctac atttgaggcg	8160
aggctcaggat cgtatgtgaa cttgctttc tactcaggct gatcttctcc gattccggc	8220
atgggaaga tctgttatag gaaccacagt ccctcatccc ttagagatgt taggacaaca	8280
ttttaaaaag gagactcctt gcagtcttgc caacataatcc ggatttagact atgtatctgt	8340
ccactgtccg aatgggattc atgacgtttt tgaatcacgt ggtccactcc ctgcataat	8400
gggttctaaa acatccgaat caacttcgat cttgcagccg tgggagagag agagtaaagt	8460
accgttggatt aagcgtgcca caaggcttcg ttagtgcattt tcatggttt tgctcccg	8520
ctctaacttg gcctcaacta tccttaagaa cataaatgca ttaacaggag aagaatggc	8580
aaagaagcag catggattta aaaggacggg atcggcgta cacaggttct ccacatccag	8640
gatgagtcattt ggtggtttgc cttctcagag tacggctgcc ttgacttagat tgatggcaac	8700
tactgacact atgagagatc tgggagaaca gaactatgat ttccctgttcc aggcgcacatt	8760
attgtatgct caaataacca caactgttagt caggaatgga tcatttcata gctgcacgga	8820
ccattaccat ataacctgca aatctgtctt gagggccatt gatgagatta ccttggattc	8880
agcgatggaa tatagccctc cagatgtatc atcagtttta caatcttggaa ggaatggaga	8940
aggctcttgg ggacatgaag tggaaacaaat atacccagtt gaaggtgact ggaggggact	9000
atctccctgtt gaacaatctt atcaagtccg acgctgtatc gggttctgt tcggtgatct	9060
ggcgatataaa aatcatccc atgcagatga tagctccatg ttccctgttctt cttatcacaaa	9120
caaagtccaga ggaagaggct tttttaaaagg gcttatggat gggtaatgaa gagccagttt	9180
ttggccagggtg atccatcgatc gaagcttagc ccatctgaag agaccggcta atgcgtct	9240
tggagggctg atttatttga tagacaaattt gactgcattt gccccttttcc ttccactgac	9300
gagacatgga cctttaaggg aagaattttaga aactgttcca cataagatac cgacttctt	9360
tcctacgagc aaccgagata tgggggtgat agttcgtaat tattttaaat atcagtgac	9420
actggtagaa aaaggtcggt acaagacaca ttatcccaa ttgtggctt tctcagatgt	9480
gctgtccatt gatttcttag gaccctgtc tatatcttca acttatttgg gtattctgt	9540
taaaacagacg ttatcttctc gagacaaaaa tgagttgaga gaactcgcta acttgccttc	9600
attgttggaga tcaggagaag gatggaaaga tatccatgtc aaattcttctt ctaaggacac	9660

tttactctgc	cctgaagaga	tccgacatgc	gtgcaaattt	gggattgcta	aggaatccgc	9720
tgtttaagc	tattatcctc	cttggtctca	agagtcttat	ggaggcatca	cctcgatccc	9780
cgtatatttt	tcgaccagga	agtatccaa	aattttagat	gtccctcctc	gggttcaaaa	9840
cccatggtc	tcgggtctac	gattggggca	actccctact	ggagcacatt	ataagattag	9900
gagcattgta	aagaacaaga	accttcgtta	tagagatttc	cttagttgtg	gggatggatc	9960
tggggggatg	accgcggcac	tattgagaga	aaacagacaa	agttagggaa	tcttcaacag	10020
cctgttagag	ttagccggat	ctcttatgag	aggagcatct	ccagagcctc	caagtgcact	10080
ggagacgctc	gggcaagaac	gatctaggtg	tgtgaatgga	agcacatgtt	gggaggtactc	10140
atctgaccta	agccaaaaag	agacatgggaa	ttacttctta	agattgaaga	gaggcctggg	10200
tttgaccgtg	gacttaatca	ccatggacat	ggaggtcaga	gaccctaata	caagtttgat	10260
gatagaaaaag	aacctcaaag	tttatctgca	tcagatattta	gaaccaactg	gtgtcttaat	10320
atataaaaaca	tacgggaccc	atattgcac	acaaacagat	aatatcctga	cgataatcgg	10380
tccttcttt	gagacgggtt	acctagtcca	gtccgaatac	agcagctcac	aaacgtccga	10440
ggtctatttt	gtaggacgag	gcttgcgcctc	tcatgttgac	gaaccctggg	tggactggcc	10500
atcccttaatg	gacaatttggaa	gatccattta	tgctttcat	gatcctacta	cagaattttat	10560
cagagcaaaa	aaagtctgtg	aaattgacag	tcttataggc	attccggctc	aattcattcc	10620
agaccctattt	gtaaatctcg	agaccatgtc	acagatagtt	ggtggtccaa	caggagttc	10680
gcatgccgca	gctctattat	catcacaata	tccaaatcaa	ttggtcacaa	cgtcaatatt	10740
ttatatgaca	ctcgtgtctt	attataatgt	aaaccatattt	cgaagaagcc	ccaagcccttt	10800
ctctcctccg	tctgatggag	tctcacagaa	cattggttca	gccatagtcg	gactaagttt	10860
ttgggtgagt	ttgatggaga	atgatctcg	attataaaaa	caggctctag	gtgcaataaaa	10920
gacgtcattc	cctatttagat	ggtccctctgt	ccagaccaag	gatgggttta	cacaagaatg	10980
gagaactaaa	gaaacggaa	ttccctaaaga	ttgtcgctc	tcagactctt	tggctcagat	11040
aggaaactgg	atcagagcga	tggatttgg	taggaacaaa	acgaggcaat	caggattttc	11100
tgaaacccta	tttgcataat	tctgcggact	tgcagaccat	cacccaat	ggcggaaagtt	11160
ggaaaacaga	acaggaatta	ttgattggct	aaataataga	atttcatacca	ttgacaaaatc	11220
catttggtg	accaaaaagt	atctgcata	cgagaactca	tggagggagt	gaagatgtat	11280
tctccacct	ctcattgggt	gataccata	tataaaaaaa	actataagta	ctttaaactc	11340
tctttgtttt	ttaatgtata	tctggttttt	ttgtttccgt			11380

<210> 10
 <211> 11380
 <212> RNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Chimeric virus containing RNA from Maraba and Bahia Grande viruses

<400> 10	
acgaagacaa acaaaccuu gauagaauua agaggcuau gaaaauccuu aacagcguuc	60
aaaaugucug uuacagucaa gagagucauu gaugauucac ucaucacccc caaauugccu	120
gcgaaugagg acccugugga guaccugcu gauuuuuuca aaaagucccg ugauauuuccg	180
guguacauaa acacgacaa aaguuugucu gauuugcggg gcuauguuua ucaaggccua	240
aagucaggca acaucucuau aauucauguc aacaguuauc uguaugcagc auuaaaagag	300
aucagagga aauuggacag agauuggauc accuuuugguu uccaaauucgg aaaaacagga	360
gauagcuggg ggauauucga uuuacugacc cuaaaaccuc uagauggugu uuuaccagau	420
ggggugucug augcuacucg aacuagcuca gacgaugcau ggcuuccacu guaucuauug	480
ggguauuaca gaguuggucg aacacagaug ccagaauaca ggaagaagcu gauggauggu	540
cugauuaauc aauguaagau gaucaaugag caguuugaac cacuguugcc agaaggaaga	600
gaugucuuug augucugggg aaaaugacagc auuuacacaa agauuguggc cgugcuagau	660
auguucuucc auauguucaa aaagcaugag aaggccucuu ucagguauug cacaauagug	720
ucaagauuuua aggauugugc agcauuggcu acauuugguc aucugugua gaucacuggu	780
auguccacug aagaugugac aacuuggauu cuaaacaggg aguggugcuga ugagaugguu	840
caaaugaugu acccaggaca ggagauagau aaggcugauu cuuacaugcc uuaucuaauc	900
gacuuagguc uguccucaaa aucuccauau ucaucaguua aaaaucaggc uuuuccuuuu	960
uggggucaau ugaccgcauu guuacugaga ucaaccagag ccagaaaugc agucagccg	1020
gaugacaucg aguauacauc ccugaccacu gcugggcugu ugauaugcaua ugccguuggu	1080
ucgucugcag accuggcuca acaauucuac guuggggaca acaaguaugu gccagaaacu	1140
ggagauggag gauuaaccac caaugcaccg ccacaagggc gagauguggu cgaguggcuu	1200
aguugguuug aagaucaaaa cagaaaaccu accccagaca ugcucaugua ugcuaagaga	1260
gcugucagug cuuuacaagg auugagggag aagacgauug gcaaguacgc caagucagag	1320
uuugacaaa gacaacucac ucaccauaug uauuacuacc uuggciucau augaaaaaaaa	1380
cuaacagcga ucauggauca gcuaucaaag gucaaggaaau uccuuaagac uuacgcgcag	1440
uuggaucaag caguacaaga gauggaugac auugagucuc agagagagga aaagacuaau	1500
uuugauuuugu uucaggaaga aggauuggag auuaaggaga agcciuuccua uuaucgggca	1560
gaugaagaag agauugauuc agaugaagac agcguggaug augcacaaga cuuagggaua	1620
cguacauaa caagucccau cgagggguau guggaugagg agcaggauga uuaugaggau	1680
gaggaaguga acgugguguu uacaucggac ugaaacagc cugacugcugga auccgacggg	1740
gauggggaaaa cucuccgauu gacgauacca gauggauuga cuggggagca gaagucgcaa	1800
uggciuugcca cgauuaaggc aguuguiucag agugcuuau auuggaacau cucagaaugu	1860
ucauuugaga guuaugagca agggguuuuug auuagagaga gacaaaugac uccugauugc	1920
uacaaaaguca cuccuguuuu aaaugcuucca ccggiuucaaa ugacagcuua ucaagauguu	1980
uggucucuca gcagcacucc auuuacauuu uugcccaaga aacaaggugu gacuccauug	2040

Страница 27

accauguuccu uagaagaacu cuucaacacc	cgaggugaaau ucauauccu	gggaggaaac	2100
gggaaaauga gucaccggga ggccaucauu	cuaggguuga gacacaagaa	gcucuauaaau	2160
caagccagac uaaaguauaa cuuagcuuga	auaugaaaaaa aacuaacaga	uaucaaaaga	2220
uaucucuaac ucaguccauu guguucaguu	caauchaugag	cucucucaag	2280
guauuaagg gaaagggaaag	aaaucuaaga	aauuagguaau	2340
ggcucuccca cccuaugaag	aagagacucc	aauggaaauau	2400
ucuccaagug caccuuaua	uaagucauug	uuuggagucg	2460
aagauaugga uuuuccaugau	caacgucaac	uccgauauga	2520
gaaauuuucac	uucucauuga	agaugacugu	2580
gagaucaaac aaaccauuuc	gaaauuauga	ugacguugca	2640
ccaauggga ucauaugua	aucggcaugg	gcagcggugu	2700
caggaaac	caggaaac	ccaauggga	2760
ccaaucga cauaacccug	guacuuuucg	gaaacauuuc	2820
uugggauca uuuuaaugca	uccagauuga	gagacuucag	2880
gagaaaaggcu	agaaaaggcu	uuguuguuug	2940
guuugauucu agaaaagaaa	gccacuggga	ggacucuauu	3000
aguauuauc acaaguguug	auuggguauu	aguauuuuca	3060
acacucuuga ucgagguacc	caguuauauu	uguuacaaca	3120
augauuuucg	augauuuucg	uucucacuua	3180
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3240
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3300
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3360
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3420
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3480
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3540
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3600
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3660
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3720
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3780
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3840
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3900
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	3960
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	4020
uucucacuua	uucucacuua	uucucacuua	4080

Страница 28

ggucuuuaga auucauaaua aaacacuaga auauaccgaa accgaauggc auccaaaucau	4140
gucguuuuau uiugaugaac caaacaaaau uggaauugac aagaauuggua aaucaguuua	4200
uuggaaugaa ugguuuccua guggaaauac ugcccugua ucaggguuca auggagucua	4260
caaaaaagaa aaugaaacua aaguaacuau ugcccgaaua gaaacaauaa aagaagauua	4320
ugauagggag augaugauag aucacgagu gguagaggua gaacaucua aauuguuaca	4380
cuuaaaaaga gagaacauca caggaucuag agucgaaauu guuaauaaag aacaauucuga	4440
ugugagggug uggcugucau caguauugag uaguuuuugg ggaaaaauca ugaugacaau	4500
aauaaguaua aucuuuaucg uaauauuagg auuaguuuua auaaacugcu gcccaauuuau	4560
augcaaaauca uguauuaaac guuauaaaac aaaggaaagc ucccgcaaua gacauagauu	4620
ggauagagaa gauaacggua gauugaggag gcaacaucga guuauuuuuua acaaucaauc	4680
caaugaugaa gaaaugcca uugaaauggu agaauauacu gacacuccca ggccauugcg	4740
accgauuuccu gaugccacaa caucagacac ugagucaaga ucccccacaa cagcccauag	4800
uuuuuuucaac cguuaagcgg ccgcccagaug acgcaugagg gucagauca guuuacagcg	4860
uaagugugau auuuaggauu auaaaggguuuc cuucauuuuua auuuguuaca gacuguauga	4920
aaaaaaacuca ucaacagcca ucauggaugu uaacgauuuu gaguugcaug aggacuuugc	4980
auugucugaa gaugacuuug ucacuucaga auuucucaau ccggaagacc aaaaugacaua	5040
ccugaaucau gccgauuaua auuugaauuc ucccuuuauc agcgaugaua uugauuuuccu	5100
gaucaagaaa uauaaucuug agcaaaauucc gaaaauugg gaugucaaga auuugggaggg	5160
aguguuagag auguugacag ccugucaagc caguuccaauu uuaucuagca cuaugcauua	5220
guggguggga aaguggcuca ugcugaua ucaugacgca agccaaaggcu ucaguuuuucu	5280
ucaugaagug gacaaagaag cugaucugac guuugaggug guggagacau ucauuagagg	5340
auggggaggu cgagaaauugc aguacaagag gaaagacaca uuuccggacu cccuuuagagu	5400
ugcagccuca uugugucaaa auuuccuuga uiugcacaaa cucacucuga uaaugaauiuc	5460
agucucugaa gucgaacuuua ccaaccuagc aaagaauuuu aaaggaaaa acaggaaagc	5520
aaaaagcggaa aaucugauaa ccagauugag gguuucccagu uiaggguccug cccuuuugugac	5580
ucagggauugg guguacaua agaaguugga auugauuaug gaucggaaauu uuuuguugau	5640
guugaaagac guuaucuacg ggaggaugca gacgauccug uccaugauca caagagauga	5700
uaaucucuuc uccgagucug auaucuuuuac uguauuaag auauaccgga uagggauua	5760
gauauuagaa aggcaaggga caaaggguua cgacuugauc aaaaugauug agccuaauug	5820
uaacuuuaag augaugaauc uggcacguua auaucguuccu cucauuccua cauuuccuca	5880
uuuugaaaaa cauauugcug acucuguuua ggaaggaucg aaaaauagaca aagggaauuga	5940
guuuauauau gaucacauua ugucaauccc uguguggac uugaccuuag uuaauuaacgg	6000
aucauuucgg cacugggguc auccuuuuau caacuacuau gagggcuuag agaagcuaca	6060
caagcagguu acaaugccca agacuauuga cagagaauau gcagaauguc uugcuaguga	6120

Страница 29

ucuggcaaga aucguuuuuc agcaacaauu caaugaacaau aagaaauggu uuguugaugu 6180
agauaaaguc ccacaauccc auccuuucaa aagccauaag aaagagaaua cuuggccuac 6240
ugcagccccaa guucaggauu acggcgaucg cuggcaucag cucccacuca ucaaaugcuu 6300
cgaaauccca gauuuguuag auccaucgau caucuacuca gacaaaaguc auuccaugaa 6360
ccggucugaa guacuacgac auguaagacu uacaccuau gugcccauuc caagcaggaa 6420
aguauugcag acaauggugg agacuaaggc aacagacugg aaagaguuu uaaagaaaaau 6480
ugacgaagag ggguuuagagg augaaugaucu ugucauagga cucaaaggga aagagagaga 6540
auuuuuuuu gccccaaagau ucuuuuucuuu gauguccugg aagcucagag aguauuuugu 6600
caucacugag uauuugauua agacgcacuu ugucccgaug uuuuaagggu ugaccauggc 6660
ggaugacuug acagcgguga uaaagaagau gauggacaca ucuucaggac aaggccuaga 6720
uaauuuuugaa uccauuugua uagccaacca uauugacuau gagaagugga acaaaucauca 6780
aagaaaagag ucgaacgggc ccguguucaa ggugauuggu caauucuugg gauauccacg 6840
ucugauugag agaacucaug auuuuuuuga gaagagucug auauauuaca auggacgacc 6900
agaucugaug cggguucgag gaaaucucu agucaacgccc ucaucuuuua augucugcug 6960
ggagggucaa gcugggggau uagaaggacu gcgacagaag ggauggagua uucuuaauuu 7020
gcuugucauu cagagagaag caaaaauuaag gaacaccgccc gugaaagugc uagcucaagg 7080
ugacaaucag gugauaugua cucaguauaa aacgaagaaa ucccggaau gauauugagcu 7140
uaaggcagcu cuaacacaga ugguaucuua uaaugagaug auuaugucug cgauuaauuc 7200
aggcaccgag aaacugggguc uuuugauua ugaugaugag acaauggcau cugcugauua 7260
ccucaauuac gggaaaggguuc ccauuuucag aggaguuaauc agaggccuug agacaaaaag 7320
auggucacgc gugaccugug ugacaaauga ucagauucca acgugugcga acuuuaugag 7380
cucuguguca acuaaugcau uaacuguagc ccauuuugcc gagaauccag ucaaugccau 7440
cauucaguau aacuacuuug gaacauuugc aaggcuacug cugaugau gugaccccgc 7500
ucugaggauc ucucuguaug aaguccaauc aaaaauucca ggacuucaca guuugacauu 7560
uaauauuucu auguuguauc uggaucuuc gauaggagga gacuucggaa ugucacucuc 7620
gagauuccuc auaagaucau uuccagaucc agugacagaa aguuuggcgu ucuggaaauu 7680
uauccacucu caugcaagaa gcgauucau aaaggagaua ugugcguuu uuggaaaucc 7740
ugaaaauugca agauuuucggc uaacucaugc cgauuaauug guggaagacc caaccucau 7800
gaacauagcu augggaauga guccugcuu ucuauuaag acagaggua aaaaauugucu 7860
acuggaaucu aggcaagagca ucaagaacca gauuguaaga gaugcuacua uuuaccuaca 7920
ccaugaggaa gacaaacuuc guaguuucuu augguccaua acaccacugu uccucggguu 7980
cuugagugaa uucaaauuc ggcacauucau cggaguagca gauggccuga ucagcuuauu 8040
ucagaacucu aggacuauuc gaaauuucuu uaaaaagcgu uaucacagg aacuugauga 8100
uuuaauuauc aagagcgaag uuuuccucacu uaugcauug gguaagcuac auuugaggcg 8160

aggccucaguu cguauugugga cuugcucuuuc uacucaggcu gauciuuccc gauuccgguc 8220
 auggggaaaga ucuguuauag gaaccacagu cccucauccc uuagagaugu uaggacaaca 8280
 uuuuaaaaaag gagacuccuu gcagugcuug caacauaucc ggauuagacu auguaucugu 8340
 ccacuguccg aaugggauuc augacguuuu ugaaucacgu gguccacucc cugcauauuu 8400
 gggiuucaaaa acauccgaaau caacuucgau cuugcagccg ugggagagag agaguuaagu 8460
 accguugauu aagcgugcca caaggcuucg ugaugcaauu ucaugguuug ugucucccg 8520
 cucuaacuug gccucaacua uccuuuaagaa cauuaaugca uuaacaggag aagaaugguc 8580
 aaagaagcag cauggauuuua aaaggacggg aucggcguua cacagguuuc ccacauccag 8640
 gaugagucau ggugguuuug cuucucagag uacggcugcc uugacuagau ugauggcaac 8700
 uacugacacu augagagaauc ugggagaaca gaacuaugau uuccuguuuuc aggcgacauu 8760
 auuguaugcu caaauaacca caacuguagu caggaauugga ucauuucaua gcugcacgga 8820
 ccauuaccau auaaccugca aaucuugucu gagggccauu gaugagauua cciuggauuc 8880
 agcgauggaa uauagcccuc cagauguauc aucaguuuuua caaucuugga ggaauuggaga 8940
 aggcuuugg ggacauugaag ugaaacaaaau auacccaguu gaaggugacu ggaggggacu 9000
 aucuccuguu gaacaaucuu aucaagucgg acgcuguauc ggguuuucugu ucgugaucu 9060
 ggcguauaga aaaaucauccc augcagauga uagcuccaung uuuccguuuau cuauacaaaa 9120
 caaagucaga ggaagaggcu uuuuaaaagg gcuuauggau ggguaauuga gagccaguuug 9180
 uugccaggug auccaucguc gaagcguuagc ccaucugaag agaccggcua augcagucua 9240
 uggagggcug auuuauuuuga uagacaaaauu gagugcaucu gccccuuuuc uuucacugac 9300
 gagacaugga cciuuuaaggg aagaauuuga aacuguucca cauaagauac cgaciuuccua 9360
 uccuacgagc aaccgagaua ugggggugau agiuucguau uauuuuuaau aucagugcag 9420
 acugguagaa aaaggucggu acaagacaca uuauccucaa uuguggcuuu ucucagaugu 9480
 gcuguccauu gauuucuuag gaccccuguc uauaucuuca acucuuauugg guauucugua 9540
 uaaacagacg uuaucuucuc gagacaaaaaa ugaguugaga gaacucgcua acuugucuuc 9600
 auuguugaga ucaggagaag gaugggaaga uaucuauugc aaauiucuuu cuaaggacac 9660
 uuuacucugc ccugaagaga uccgacauugc gugcaauuu gggauugcua agaaauccgc 9720
 uguuuuaagc uauuauccuc cuuggucuca agagucuuau ggaggcauca ccucgauccc 9780
 cguauuuuu ucgaccagga aguaucuccaa aauuuuagau guccuccsc gggiuucaaaa 9840
 cccauugguc ucgggucuac gauuggggca acuccuacu ggagcacauu auaagauuag 9900
 gagcauugua aagaacaaga acciuucguua uagagauuuic cuuaguugug gggauugga 9960
 ugffffgaug accgcggcac uauiugagaga aaacagacaa aguaggggaa ucuucaacag 10020
 ccuguuagag uuagccggau cucuuauagag aggagcaucu ccagagccuc caagugcacu 10080
 ggagacgcuc gggcaagaac gaucuaggug ugugaaugga agcacauguu gggaguacuc 10140
 aucugaccua agccaaaaag agacauggga uuacuucuuia agauugaaga gaggccuggg 10200

Страница 31

uuugaccgug gacuuuaauca ccauggacau ggaggucaga gacccuaaua caaguuugau	10260
gauagaaaag aaccucaaag uuuauucugca ucagauauua gaaccaacug gugucuuuaau	10320
auauaaaaca uacgggaccc auauugcgcac acaaacagau aauauccuga cgauuaucgg	10380
uccuuuucuuu gagacgguug accuagucca guccgaauc acgcgcucac aaacguccga	10440
ggucuuuuu guaggacgag gcuugcgcuc ucauguugac gaaccuuggg uggacuggcc	10500
auccuuuaug gacaauugga gauccauuuu ugcuuuuucau gauccuacua cagaauuuuau	10560
cagagcaaaa aaagucugug aaauugacag ucuuuuaggc auuccggcuc aauucauucc	10620
agacccauuu guaaaucucg agaccaugcu acagauaguu gguguuccaa caggaguuuuc	10680
gcaugccgca gcucuauuaau caucacaaua uccaaaucaa uuggucacaa cgucuaauuu	10740
uuauaugaca cucgugucuu auuuauaaugu aaaccauauu cgaagaagcc ccaagccuuu	10800
cucuccuccg ucugauuggag ucucacagaa cauugguuca gccauagucg gacuaaguuu	10860
uuggugag uugauggaga augaucucgg auuuuacaaa caggcucuag gugcaauaaa	10920
gacgucuauuc ccuauuagau gguccucugu ccagaccaag gauggguuuua cacaagaaug	10980
gagaacuaaa ggaaacggaa uuccuaaaga uugucgucuc ucagacucuu uggcucagau	11040
aggaaacugg aucagagcga uggaauuggu uaggaacaaa acgaggcaau caggauuuuc	11100
ugaaacccua uuugaucaau ucugcggacu ugcagaccau caccucaaau ggcggaaguu	11160
ggaaacaga acaggaauua uugauuuggcua aauuaauaga auuucaucca uugacaaauc	11220
caucuuggug accaaaagug aucugcauga cgagaacuca uggagggagu gaagauguaau	11280
ucuuuccaccu cuauugggu gauacccaua uaugaaaaaa acuauaagua cuuuuaacuc	11340
ucuuuuguuuu uuaauguaaua ucugguuuug uuguuuuccgu	11380

<210> 11
 <211> 11101
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> DNA encoded by chimeric virus that contains RNA from Maraba and Lymphocytic choriomeningitis viruses

<400> 11 acgaagacaa acaaaccatt gatagaattt agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc	60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtattt gatgattcac tcattcacccc caaattgcct	120
gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgtct gattattca aaaagtcccg tgatattccg	180
gtgtacataa acacgaccaa aagttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta	240
aagtccaggca acatctctat aattcatgtc aacagtttac tttatgcagc attaaaagag	300
atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttgttca tccaaatcgg aaaaacagga	360
gatagcgtgg ggtatattcga tttactgacc ctaaaacctc tagatggtgt tttaccagat	420
gggggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattt	480

gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatggt	540
ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagttgaac cacttgtcc agaaggaaga	600
gatgtcttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtat	660
atgttctcc atatgttcaa aaagcatgag aaggccctt tcaggatgg cacaatagt	720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acattggtc atctgttaa gatcaactgg	780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatgg	840
caaatgtatc acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatcta	900
gacttaggtc tgtcctcaaa atctccatat tcatcagttt aaaaatccagc tttccat	960
tgggttcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagcc	1020
gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctggctgt tgtatgcata tgccgttgg	1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttgggaca acaagatgtg gccagaaact	1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccc ccacaaggc gagatgtgg cgagtgg	1200
agttggttt aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgt tgctaa	1260
gctgtcagtgc ttatcacaagg attgagggag aagacgattt gcaagtacgc caagtca	1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgttcat atgaaaaaaa	1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag	1440
ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagtctc agagagagaa aaagactaat	1500
tttgatttgt ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttcata ttatcggca	1560
gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata	1620
cgtacatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gaggaagtga acgtgggtt tacatcgac tggaaacagc ctgagcttga atccgacgg	1740
gatggaaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtgc	1800
tggcttgcga cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attgaaacat ctcaaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggtttt attagagaga gacaaatgac tcctgtgtc	1920
tacaaagtca ctccctttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980
tggctctca gcagcactcc atttacat tttggccaa aacaagggtg gactccattt	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgaggtgaat tcatatctt gggaggaaac	2100
ggggaaatga gtcacccggg ggcacattt ctgggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaaatgtataa cttagcttga atatgaaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaactc tcaatgttcaattt gtgttcaggta caatcatgag ctctctcaag aaaaatgg	2280
gtattaaagg gaaaggaaag aaatctaaga aattaggttat ggctccccc cccatgtaa	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagtg caccttatgt taagtcatgtt tttggagtc	2400
aagatatgga ttccatgtatc caacgtcaac tccgatgt gaaatttac ttctcattgt	2460
agatgactgt gagatcaaacc aaaccatttc gaaattatgt tgacgttgc gcaagcggtgt	2520

ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg caggaaaacg tccttttat aagatattag	2580
cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagctgt cttggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcactgt gagggacgag cttacttgcc gcatcggtta gggccgaccc	2700
ctccgatgtt gaatgtccct gaacattttc gccgtccatt taacatcgga ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtactttcg atgatgaatc tgttagattct gccccggta	2820
tatggatca tttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaaggct ttgttgttg	2880
gtttgattct agaaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcattca	2940
agtaattatc acaagtgtt aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa cagggttcaa	3000
acactcttga tcgaggttacc cagttatatt tttacaaca atgggccaga tcgttactat	3060
gtttgaagcc ctccacaca tcattgtga gtaatcaat atagtgtatca ttgtgcttat	3120
tatcattaca tcttataagg ctgtctacaa ttcgcAAC tgcggcatcc tcgccttgat	3180
tagattcttgc ttccctggctg gccggcatcg cggtatgtac ggactgaacg gtcccgacat	3240
atacaagggt gtataccaat ttaagagcgt agaatttgat atgtctacc tgaacctgac	3300
aatgcctaac gcttgcagcg ccaacaatag tcaccattat attagtatgg gttcatcagg	3360
actggagctc actttcacaa acgactccat tcttaaccac aacttctgca acctgacaag	3420
cgccttaac aagaagacct tcgatcacac gctgatgtca atcggttagt ccctccacct	3480
gagttatcaga gggaaattcta accataaagc cgtaagctgc gactttaaca acggcatcac	3540
gatccagttac aacttgtctt tctccgaccc ccaatctgcc atctccctgt gccgcacctt	3600
ccgagggcga gtgctcgata tgtttcgac cgctttggg ggcaagtata tgcgctctgg	3660
atgggggtgg gcaggttcag atggaaaaac tacatggtgc agccagacca gttaccagta	3720
tcttattcatt caaaatcgca cttggaaaaa ccattgttagg tatgccgggc ctttcggtat	3780
gtcaagaata ctgtttgctc aggaaaagac taaattcctg accagaagac tcgcggcac	3840
atttacatgg acactcagtg attcttctgg agtcgagaat ccaggagggtt attgtctgac	3900
taagtggatg attctggctg ccgagctgaa gtgcttggc aacacagcgg ttgccaagtg	3960
caatgtcaac cacgtatcaga agttttgtga catgctgaga ctcatcgatt acaataaggc	4020
tgcgctgtca aaatttaaac aggacgtcga aagcgcactc catgtttca aaactacagt	4080
gaattcactg atatcagatc agttctcat gcgaaaccac ctcagagatc tcatgggtgt	4140
tccatactgc aattacagta aattctggta tctggAAC gccaagacgg gagagacgag	4200
cgtgcctaag tgctggctgg tgactaacgg gtcataaccctc aacgagacac atttttccga	4260
ccagatagag caggaggcgg ataacatgat aacggagatg ctgcgaagg attacattaa	4320
aaggcaggcgc tctacccccc ttgcactgat ggatttgctc atgtttcca cttcagcgta	4380
cctgatctct atcttccttc atctcgtaa aataccgacc cacaggcaca tcaaagggggg	4440
ttcatgcctt aaaccacacc gccttaccaa taagggatt tgttagttgt gggcatttaa	4500
ggtgccctgga gtcaaaaacta ttggaaagcg gagataagcg gcccggat gacgcgttag	4560

ggtcagatca gatttacagc gtaagtgtga tatttaggat tataaagggtt ccttcatttt	4620
aatttggttac agactgtatg aaaaaaaactc atcaacagcc atcatggatg ttaacgattt	4680
tgagttgcat gaggactttg cattgtctga agatgacttt gtcacttcag aatttctcaa	4740
tccggaaagac caaatgacat acctgaatca tgccgattat aatttgaatt ctcccttaat	4800
cagcgatgat attgatttcc tcatcaagaa atataatcat gagcaaattc cgaaaatgtg	4860
ggatgtcaag aattggggagg gagtgttaga gatgttaca gcctgtcaag ccagtccaaat	4920
tttatcttagc actatgcata agtgggtggg aaagtggctc atgtctgatg atcatgacgc	4980
aagccaaggc ttcatgtttc ttcatgaagt ggacaaagaa gctcatgtga cggttggaggt	5040
ggtggagaca ttcattagag gatggggagg tcgagaattt cagttacaaga ggaaagacac	5100
atttccggac tccttttagag ttgcagccctc attgttcaaa aaattccctt atttgcacaa	5160
actcaactctg ataatgaatt cagtctgtga agtcaactt accaacctt caaagaattt	5220
taaaggaaaa aacaggaaaag caaaaagcg aatctgata accagatttga gggttcccag	5280
tttaggtcct gcttttgc gtcagggatg ggtgtacatg aagaagtttgg aaatgattat	5340
ggatcggaaat tttttgtga ttttggaaaga cgttacatc gggaggatgc agacgatcct	5400
gtccatgatc tcaagagatg ataatctt ctccgagtct gatatttttta ctgtattaaa	5460
gatataccgg ataggggata agatatttga aaggcaaggg acaaagggtt acgacttggat	5520
caaaatgatt gggcttattt gtaactttaa gatgtatattt ctggcacgtt aatatcgcc	5580
tctcatccct acatttcctc attttgaaaa acatatttgc gactctgttta aggaaggatc	5640
gaaaatagac aaagggattt agtttatata ttttttttttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	5700
cttgcacccat ttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	5760
tgaggggctt gagaagctac acaagcaggat ttttttttttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	5820
tgcagaatgt cttgcatttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	5880
taagaaatgg ttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	5940
gaaagagaat acttggccctt ctgcagccca agttcaggat tacggcgatc gctggcatca	6000
gctcccaactc atcaaatgtt tcgaaatccc agatttttttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6060
agacaaaatgtt cattccatgtt accggcttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6120
tgtgcccattt ccaagcaggat ttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6180
gaaagagttt ttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6240
actcaaaggaaat ttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6300
gaagctcaga gtttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6360
gtttaaagggtt ttggccatggt cggatgttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6420
atcttcaggat ttttttttttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6480
tgagaagtgg aacaatcatc aaagaaaaga gtcgaacggg cccgtttca aggtgtatggg	6540
tcaatttttttttgc ggtatccatc gtttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcattt ctgggtgttgg	6600

gatatattac aatggacgac cagatctgat gcgggttcga ggaaattctc tagtcaacgc	6660
ctcatcttta aatgtctgct gggagggtca agctggggga ttagaaggac tgcgacagaa	6720
ggatggagt attctaaatt tgcttgtcat tcagagagaa gcaaaaataa ggaacaccgc	6780
cgtgaaaatg ctagctcaag gtgacaatca ggtgatgtt actcagtata aacgaagaa	6840
atcccgaaat gatattgagc ttaaggcagc tctaacacag atggatctt ataatgagat	6900
gattatgtct gcgattaaat caggcaccga gaaaactgggt ctggatgtt atgatgtga	6960
gacaatgca tctgctgatt acctcaatta cggaaagggtt cccatttca gaggagtaat	7020
cagaggcattt gagacaaaaa gatggtcacg cgtgaccgtt gtgacaaatg atcagattcc	7080
aacgtgtgcg aacattatga gctctgtgtc aactaatgca ttaactgttag cccatttgc	7140
cgagaatcca gtcaatgcca tcattcagta taactactt ggaacatttca caaggctact	7200
gctgatgtg catgaccccg ctctgaggat ctctgttat gaagtccat caaaaattcc	7260
aggacttcac agtttgcacat ttaataatc tatgttgcattt ctggatccctt cgataggagg	7320
agtctccgga atgtactct ctagattccctt cataagatca tttccagatc cagtgcaga	7380
aagtttggcg ttctggaaat ttatccactc tcatgcaga agcgattcat taaaggagat	7440
atgtgcattt ttggaaatc ctgaaatttc aagatttcgg ctaactcatg tcgataaattt	7500
ggtggaaagac ccaacccat tgaacatagc tatggaaatg agtccgtcta atctattaaa	7560
gacagaggta aaaaaatgtc tactggaaatc aaggcagagc atcaagaacc agattgtaa	7620
agatgtactt atttacccat accatgagga agacaaactt cgtatgttctt tatggatccat	7680
aacaccactg ttccctcggt tcttgcattt attcaatctt gggacattca tcggagtagc	7740
agatggcctg atcagcttat ttcagaactc taggactattt cggaaattctt ttaaaaagcg	7800
ttatcacagg gaacttgatg attaataat caagagcgaa gtttccatc ttatgcattt	7860
ggtaagctt catttggggc gaggctcattt tcgtatgtgg acttgcctt ctactcaggc	7920
tgatcttcgcgatccat tggggatctt aacatccgaa tcaacttcga tcttgcagcc	7980
cttagagatg ttaggacaac attttaaaaa ggagactcctt tgcaatgcattt gcaacatata	8040
cgaggatagac tatgtatctt tccactgtcc gaatgggattt catgacgttt ttgaatcagc	8100
tggccactc cctgcattt tgggttctt aacatccgaa tcaacttcga tcttgcagcc	8160
gtggggaga gagagtaaag taccgttgcattt taagcgtgcc acaaggcttc gtatgcattt	8220
ttcatggttt gtgtctcccg actcttaactt ggcctcaactt atccctttaaga acataaaatgc	8280
attaaacagga gaagaatggt caaaagaagca gcatggattt aaaaggacgg gatcggcgat	8340
acacagggttc tccacatcca ggttgcattt gtttgcattt gtttgcattt gtttgcattt	8400
tttgcattt caggcgacat tattgtatgc tcaaataacc acaactgttag tcaaggatgg	8460
atcatttcat agctgcacgg accattacca tataacccatc aaatcttgc tgagggccat	8520
tgatgagattt accttggattt cagcgttgcattt atatagccctt ccagatgttat catcgtttt	8580
tgatgagattt accttggattt cagcgttgcattt atatagccctt ccagatgttat catcgtttt	8640

acaatcttgg aggaatggag aaggctctt gggacatgaa gtgaaacaaa tataccagt	8700
tgaaggtgac tggaggggac tatctcctgt tgaacaatct tatcaagtcg gacgctgtat	8760
cgggtttctg ttcggtgatc tggcgatag aaaatcatcc catcgatg atagctccat	8820
gtttccgtta tctatacataaa acaaagtca aggaagggc tttttaaaag ggcttatgga	8880
tgggttaatg agagccagtt gttgccaggt gatccatcg cgaagcttag cccatctgaa	8940
gagaccggct aatgcagtct atggaggggct gatttattt gatagacaaa tgagtgcac	9000
tgcccccctt ctttactga cgagacatgg acctttaagg gaagaattag aaactgtcc	9060
acataagata ccgacttctt atcctacgag caaccgagat atgggggtga tagttcgtaa	9120
ttatTTTaaa tatcagtgca gactggtaga aaaaggtcgg tacaagacac attatcctca	9180
attgtggctt ttctcagatg tgctgtccat tgatttctta ggaccctgt ctatatcttc	9240
aactctattt ggtattctgt ataaacagac gttatctct ctagacaaa atgagtttag	9300
agaactcgct aacttgcctt cattgtttag atcaggagaa ggatgggaag atatccatgt	9360
caaattcttc tctaaggaca cttaactctg ccctgaagag atccgacatg cgtgcaaatt	9420
tgggattgct aaggaatccg ctgttttaag ctattatcct cttgggtctc aagagtctta	9480
tggaggcatc acctcgatcc ccgtatattt ttcgaccagg aagtatccca aaatttttaga	9540
tgtccctcct cgggttcaaa acccattggg ctcgggtcta cgattggggc aactccctac	9600
tggagcacat tataagatta ggagcattt aaagaacaag aacccctgtt atagagattt	9660
ccttagttgt gggatggat ctggggggat gaccgcggca ctattgagag aaaacagaca	9720
aagttaggggaa atcttcaaca gcctgttaga gttagccgaa tctctttaga gaggagcatc	9780
tccagagcct ccaagtgcac tggagacgct cggcaagaa cgatcttagt gtgtgaatgg	9840
aagcacatgt tgggagttact catctgactt aagccaaaaa gagacatggg attacttctt	9900
aagattgaag agaggcctgg gtttggactt ggacttaatc accatggaca tggaggtcag	9960
agaccctaat acaagtttga tgatagaaaaa gaacctcaaa gtttatctgc atcagatatt	10020
agaaccaact ggtgtcttaa tatataaaac atacgggacc catattgcga cacaacaga	10080
taatatcctg acgataatcg gtccttctt tgagacggtt gacctagtcc agtccgaata	10140
cagcagctca caaacgtccg aggtctattt tgttaggacga ggcttgcgt ctcatgttga	10200
cgaaccctgg gtggactggc catccttaat ggacaattgg agatccattt atgctttca	10260
tgatcctact acagaattta tcagagcaaa aaaagctgtt gaaattgaca gtcttatagg	10320
cattccggct caattcattc cagaccatt tgtaaatctc gagaccatgc tacagatagt	10380
tggtgttcca acaggagttt cgcacgtccgc agctctatta tcatcacaat atccaaatca	10440
atgggtcaca acgtcaatattttatgac actcggtct tattataatg taaaaccat	10500
tcgaagaagc cccaaggctt tctctcctcc gtctgtatgg gtcacacaga acattgggtc	10560
agccatagtc ggactaagtt tttgggttagt tttgtatggag aatgatctcg gattatacaa	10620
acaggctcta ggtgcataaa agacgtcatt ccattttaga tggctctcg tccagaccaa	10680

ggatgggttt acacaagaat ggagaactaa aggaaacgga attcctaaag attgtcgct 10740
 ctcagactct ttggctcaga taggaaactg gatcagagcg atggaattgg ttaggaacaa 10800
 aacgaggcaa tcaggatttt ctgaaaccct atttgatcaa ttctgcggac ttgcagacca 10860
 tcacctcaa tgccgaaagt tgccaaacag aacaggaatt attgattggc taaataatag 10920
 aatttcatcc attgacaaat ccatcttggt gacccaaagt gatctgcacg acgagaactc 10980
 atggagggag tgaagatgta ttcttccacc tctcattggg tgatacccat atatgaaaaa 11040
 aactataagt actttaaact ctcttgcgtt ttatgtat atctggttt gttgtttccg 11100
 t 11101

<210> 12
 <211> 11101
 <212> RNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Chimeric virus containing RNA from Maraba and Lymphocytic choriomeningitis viruses

<400> 12
 acgaagacaa acaaaccuu gauagaauua agaggcuau gaaaauccuu aacagcguuc 60
 aaaaugucug uuacagucaa gagaguauu gaugauucac ucaucacccc caauugccu 120
 gcgaaugagg acccugugga guaccugcu gauuauuuuca aaaagucccg ugauauuccg 180
 guguacauaa acacgaccaa aaguuugucu gauuugcggg gcuauuuua ucaaggccua 240
 aagucaggca acaucucuuu aauucauguc aacaguuauc uguauugcagc auuuaaaagag 300
 aucagaggaa aauuggacag agauuggauc accuuuggua uccaaucgg aaaaacagga 360
 gauagcugg ggauauucga uuuacugacc cuaaaaccuc uagauggugu uuuaccagau 420
 ggggugucug augcuacucg aacuagcuu gacgaugcau ggcuuccacu guaucuauug 480
 ggguuauaca gaguuggucg aacacagaaug ccagaaaca ggaagaagcu gauggauggu 540
 cugauuaauuc aauguaagau gaucaaugag caguuugaac cacuguugcc agaaggaaga 600
 gaugucuuug augucugggg aauugacagc aauuacacaa agauuguggc cgugugau 660
 auguicuucc auauguucaa aaagcaugag aaggccucuu ucagguauugg cacaauagug 720
 ucaaguuua aggauugugc agcauuggcu acauuiugguc aucuguguaa gaucacuggu 780
 auguccacug aagaugugac aacuuggauu cuuacaggg agguggcuga ugagaugguu 840
 caaaugaugu acccaggaca ggagauagau aaggcugauu cuuacaugcc uuaucuauuc 900
 gacuuagguc uguccucaa aucuccauau ucaucaguua aaaaucccagc uuuuccauuu 960
 ugguucaau ugaccgcauu guuacugaga ucaaccagag ccagaaugc acgucagccg 1020
 gaugacaucg aguauacauc ccugaccacu gcuggcugu uguauugcaua ugccguuggu 1080
 ucgugcag accuggcuu acaauuucuac guuggggaca acaaguauu gccagaaacu 1140
 ggagauggag gauuaaccac caaugcaccg ccacaaggc gagauguggu cgaguggcuu 1200
 aguugguuug aagaucaaaa cagaaaacccu accccagaca ugcucaugua ugcuaagaga 1260

Страница 38

gcugucagug cuuuacaagg auugagggag aagacgauug gcaaguacgc caagucagag 1320
 uuugacaaaau gacaacucac ucaccauaug uauuacuacc uuugcuucau augaaaaaaaa 1380
 cuaacagcga ucauggauca gcuaucaaag gucaaggaaau uccuuuagac uuacgcgcag 1440
 uuggaucaag caguacaaga gauggaugac auugagucuc agagagagga aaagacuaau 1500
 uuuguuuugu uucaggaaga aggauuggag auuaaggaga agccuuccua uuaucgggca 1560
 gaugaagaag agauugauuc agaugaagac agcguggaug augcacaaga cuuagggaua 1620
 cguacaucaa caaguuccau cgagggguau guggaugagg agcaggauga uuaugaggau 1680
 gaggaaguga acgugguguu uacaucggac uggaaacagc cugagcugga auccgacggg 1740
 gauggggaaa cucuccgauu gacgauacca gauggauuga cuggggagca gaagucgcaa 1800
 uggcuugcca cgauuaaggc aguuguucag agugcuuau auuggaacau cucagaaugu 1860
 ucauuugaga guuaugagca aggguuuug auuagagaga gacaaaugac uccugauguc 1920
 uacaaaguca cuccuguuu aaaugcucca ccgguucaaa ugacagcuu ucaagauguu 1980
 uggucucuca gcagcacucc auuuacauuu uugcccaaga aacaaggugu gacuccauug 2040
 accauguccu uagaagaacu cuucaacacc cgaggugaaau ucauauccu gggagggaaac 2100
 gggaaaauga gucacccggga ggc当地cauu cuaggguuga gacacaagaa gcucuauau 2160
 caagccagac uaaaguauaa cuuagcuuga auuagaaaaa aacuaacaga uaucaaaaga 2220
 uaucucuac ucaguccauu guguucaguu caaucaugag cucucucaag aaaauiuugg 2280
 guauuaagg gaaagggaaag aaaucuaaga aauuagguaau ggc当地ccca cccuaugaag 2340
 aagagacucc aaugggaaau ucuccaagug caccuuaua uaagucauug uuuggagucg 2400
 aagauaugga uuuccaugga caacguacac uccgauauga gaaauuucac uucucuauuga 2460
 agaugacugu gagaucuaac aaaccauuuc gaaauuaua ugacguugca gcagcggugu 2520
 ccaauuggga ucauauugac aucggcaugg cagggaaacg uccuuuuua aagauauuag 2580
 cauuauggg uucuacucua uugaaggcua caccagcugu cuuggcugac caaggacagc 2640
 cagaauauca ugcucacugu gagggacgag cuuacuugcc gcaucgguaa gggccgaccc 2700
 cuccgauguu gaauguccu gaacauuuuc gccguccauu uaacaucgga uuauucagag 2760
 ggacaaucga cauaacccug guacuuuucg augaugaauc uguagauuuc gccccgguca 2820
 uaugggauca uuuuaaugca uccagauuga gcagcuucag agaaaaggcu uuguuguuug 2880
 guuugauuuc agaaaagaaaa gccc当地ggga auuggguauu ggacucuauu agucauuuca 2940
 aguaauuauc acaaguguug aggugauugg cagacuauga aaaaaacuaa caggguucaa 3000
 acacucuuga ucgagguaacc caguuaauu uguuacaaca auggggcaga ucguuacuau 3060
 guuugaagcc cuuccacaca ucauugauga gguauucaau auagugauca uugugcuuau 3120
 uaucuuuaca ucuauuaagg cugucuacaa uuuucgcaacc ugcggcaucc ugc当地cuggu 3180
 uagauuucuug uuccuggcug gccc当地gucaug cgguauguaac ggacugaacg guccc当地gacau 3240
 auacaagggu guauaccaaau uuaagagcgu agaaauuugau augucucacc ugaaccugac 3300

Страница 39

aaugccuaac gcuugcagcg ccaacaauag ucaccauuau auuaguauugg guucaucagg	3360
acuggagcuc acuuucacaa acgacuccau ucuuuaccac aacuuucugca accugacaag	3420
cgccuuuaac aagaagaccu ucgaucacac gcugauguca aucguuaguu cccuccaccu	3480
gaguaucaga gggaauiucua accauaaagc cguaagcugc gacuuuaaca acggcaucac	3540
gauccaguac aacuugcuh ucuccgaccc ccaaucugcc aucuccagc gccgcaccuu	3600
ccgagggcga gugcucgaua uguuuucgcac cgcuuuuuggg ggcaaguaua ugcgcucugg	3660
auggggugg gcagguucag auggggaaaac uacauggugc agccagacca guuaccagua	3720
ucuuaucauu caaaaucgca cuugggaaaa ccauuguagg uaugccgggc cciuucggau	3780
gucaagaaua cuguuuugcuc aggaaaagac uaaaaucug accagaagac ucgcggcac	3840
auuuuacaugg acacucagug auuucucugg agucgagaau ccaggagguu auugucugac	3900
uaaguggaug auucuggcug ccgagcugaa gugcuuuggc aacacagcgg uugccaagug	3960
caauguacac cacgaugaag aguuuuguga caugcugaga cucaucgauu acaauaaggc	4020
ugcgcuguca aaaaaaaaac aggacgucg aagcgcacuc cauguuuuca aacuacagu	4080
gaaauucacug auaucagauc agcuuucucau gcgaaaaccac cucagagauc ucaugggugu	4140
uccauacugc aauuacagua aauucuggua ucuggaacau gccaagacgg gagagacgag	4200
cgugccuaag ugcuggcugg ugacuaacgg gucauaccuc aacgagacac auuuuuccga	4260
ccagauagag caggaggcgg auaacaugau aacggagaug cugcgaagg auaacauua	4320
aaggcaggc ucuacccccc uugcacugau ggauuugcuc auguuuucca ccucagcgu	4380
ccugaucucu auciuuccuuc aucucgugaa aauaccgacc cacaggcaca ucaaaggggg	4440
uucaugccu aaaccacacc gccuuaccaa uaaggggauu uguaguugug gggcauuua	4500
ggugccugga guaaaaacua uuuggaagcg gagauaagcg gcccgcagau gacgcaugag	4560
ggucagauca gauuuuacagc guaaguguga uauuuaggau uauaaaggua cciuicauuu	4620
aaauuuguuac agacuguaug aaaaaaacuc aucaacagcc aucauggaug uuaacgauuu	4680
ugaguiugcau gaggacuuug cauugucuga agaugacuuu gucacuucag aauuicucaa	4740
uccggaagac caaaugacau accugaaauca ugccgauuu aauuugaaau cuccuuuaau	4800
cagcgaugau auugauuuucc ugaucagaa auauaaucau gagcaaauuc cgaaaaugug	4860
ggaugucaag aauugggagg gaguguuaga gauguugaca gcccugucaag ccaguccaa	4920
uuuaucuugc acuaugcaua aguggguggg aaaguggcuc augucugaug aucaugacgc	4980
aagccaaggc uucaguuuuc uucaugaagu ggacaaagaa gcugaucuga cguuugagg	5040
gguggagaca uucauuuagag gauggggagg ucgagaaauug caguacaaga gggaaagacac	5100
auuuuccggac uccuuuagag uugcagccuc auugugucaa aaaaucuuug auuugcaca	5160
acucacucug auaaugaaau cagucucuga agucgaacuu accaaccuag caaagaauu	5220
uaaggaaaa aacaggaaag caaaaagcgg aaaucugaua accagauuga ggguuuccag	5280
uuuagguccu gcuuuuguga cucagggaua gguguacaua aagaaguugg aaaaugauuau	5340

Страница 40

ggauccggaaau uuuuuuguuga uguugaaaga cguuaucauc gggaggaugc agacgauccu	5400
guccaugauc ucaagagaug auaaucucuu cuccgagucu gauaucuuua cuguauuuaaa	5460
gauauaccgg auaggggaua agauauuaga aaggcaaggg acaaaggguu acgacuugau	5520
caaaaugauu gagccuauuu guaacuuuaaa gaugaugaau cuggcacqua auaaucgucc	5580
ucucaucccu acauuuccuc auuuuugaaaa acauauugcu gacucuguu aggaaggau	5640
gaaaauagac aaagggauug aguuuuauua ugaucacauu augucaaucc cuggugugga	5700
cuugaccuuua guuauuuacg gaucauuucg gcacuggggu cauccuuuu ucaacuacua	5760
ugagggcuua gagaagcuac acaagcaggu uacaaugccc aagacuauug acagagaaua	5820
ugcagaaugu cuugcuagug aucuggcaag aaucguucuu cagcaacaau ucaaugaaca	5880
uaagaaaugg uuuguugaug uagauaaagu cccacaaucc cauccuuuca aaagccauau	5940
gaaagagaau acuuggccua cugcagccc aguucaggau uacggcgauc gcuggcauca	6000
gcucccacuc aucaaauugcu ucgaaaauccc aguuuuguua gauccaucga ucaucuacuc	6060
agacaaaagu cauuccauga accggucuga aguacuacga cauguaagac uuacaccuca	6120
ugugcccauu ccaagcagga aaguauugca gacaauugug gagacuaagg caacagacug	6180
gaaagaguuu uuuaagaaaa uugacgaaga gggguuagag gaugaugauc uugucauagg	6240
acucaaaggaa aaagagagag auuuaaaaau ugcgggaaga uucuuuuucuu ugauguccug	6300
gaagcucaga gaguauuuug ucaucacuga guauuugauu aagacgcacu uugucccgau	6360
guuuuaaggg uugaccaugg cggaugacuu gacagccgug auaagaaga ugauggacac	6420
aucuucagga caaggcuuag auaauuauga auccauuugu auagccaacc auauugacua	6480
ugagaagugg aacaaucauc aaagaaaaga gucgaacggg cccguguuca aggugauugg	6540
ucaauucuug ggauauuccac gucugauuga gagaacucau gaaauuuuuug agaagagucu	6600
gauauauuac aauggacgac cagaucugau gcggguucga gaaauuucuc uagucaacgc	6660
cucaucuuua aaugucugcu gggagggguca agcuggggga uuagaaggac ugcgacagaa	6720
gggauggagu auucuuuuuu ugcuugucau ucagagagaa gcaaaaaauaa ggaacaccgc	6780
cgugaaagug cuagcucaag gugacaauca ggugauaugu acucaguaua aaacgaagaa	6840
aucccgaaau gauauugagc uuaaggcagc ucuacacag augguaucua auuaugagau	6900
gauuaugucu gcgauuaauu caggcacca gaaacugggu cuuuugauua augaugaua	6960
gacaauugcaa ucugcugauu accucaauua cgggaaggguu cccauuuuca gaggaguau	7020
cagaggccuu gagacaaaaaa gauggucacg cgugaccugu gugacaaaug aucagauucc	7080
aacgugugcg aacaauuauga gcucuguguc aacuaauugca uuaacuguag cccauuuuugc	7140
cgagaaaucca gucaauugcca ucauucagua uaacuacuuu ggaacauuuug caaggcuacu	7200
gcugauugug caugaccccg cucugaggau cucucugua gaaguccaaau caaaaaauucc	7260
aggacuuucac aguuuugacau uuaauauuic uauguugauu cuggauccuu cgauaggagg	7320
agucuccgga augucacucu cgagauuccu cauaagauca uuuuccgauc cagugacaga	7380

Страница 41

aaguuuggcg uucuggaaau uuauccacuc ucaugcaaga agcgauucau uaaaggagau	7440
augugcaguu uuuggaaauc cugaaaugc aagauuucgg cuaacucaug ucgauaaauu	7500
gguggagaac ccaaccucau ugaacauagc uaugggaug aguccugcua aucuauuaaa	7560
gacagaggua aaaaaauguc uacuggaauc aaggcagagc aucaagaacc agauuguaag	7620
agaugcuacu auuuaccuac accaugagga agacaaacuu cguaguuuuca uauugguccau	7680
aacaccacug uuccccucggu ucuugaguga auucaaauu cggacauuca ucggaguagc	7740
agauggccug aucagcuuau uucagaacuc uaggacauuu cggacauuca uuaucacagg	7800
gaacuugaug auuuuauuau caagagcga guuuccucac uuaugcauuu	7860
ggguuagcua cauugaggc gaggcucagu ucguauugg acuugcucuu cuacucaggc	7920
ugaucuucuc cgauuuccggu cauggggaag aucuguuaua ggaaccacag ucccucaucc	7980
cuuagagaug uuaggacaac auuuuaaaaaa ggagacuccu ugcagugcuu gcaacauauc	8040
cggaauuagac uauguaucug uccacugucc gaaugggauu caugacguuu uugaauucag	8100
ugguccacuc ccugcauauu ugguuucuua aacaucggaa ucaacuucga uciugcagcc	8160
gugggagaga gagaguuaag uaccguugau uaagcugugc acaaggcuiuc gugaugcaau	8220
uucaugguuu gugucucccg acucuaacuu ggccucaacu auccuuaaga acauaaaaugc	8280
auuaacagga gaagaauggu caaagaagca gcauggauuu aaaaggacgg gaucggcguu	8340
acacaggguuc uccacaucca ggaugagucu ugugguuuu gciucucaga guacggcugc	8400
cuugacuaga uugauggcaa cuacugacac uaugagagau cugggagaac agaacuauga	8460
uuuccuguuu caggcgcacau uauuguaugc ucaaauaacc acaacuguag ucagggau	8520
aucauuucau agcugcacgg accauuacca uauaaccugc aaaucuuguc ugagggccau	8580
ugaugagauu accuuggauu cagcgaugga auauagccu ccagauguaau caucaguuuu	8640
acaaucuugg aggauggag aaggcucuug gggacauug gugaaacaaa uauacccagu	8700
ugaaggugac uggagggac uaucuccugu ugaacaauu uaucaagucg gacgcuguaau	8760
cggguuucug uucggugauc uggcguauag aaaaucaucc caugcagaug auagcuccau	8820
guuuccguua ucuauacaaa acaaagucag aggaagaggc uuuuuaaaaag ggcuuuugga	8880
uggguuuaug agagccaguu guugccaggu gauccaucgu cgaagcuiuc cccaucugaa	8940
gagaccggcu aaugcagucu auggagggcu gauuuauuug auagacaaau ugagugcauc	9000
ugccccuuuu cuuucacuga cgagacauugg accuuuaagg gaagaauuag aaacuguucc	9060
acauaagaua ccgacuucuu auccuacgag caaccgagau auggggugua uaguuucguaa	9120
uuauuuuuaaa uaucagugca gacugguaga aaaaggucgg uacaagacac auuauccuca	9180
auugugguuu uucucagaga ugcuguccau ugauuucuuu ggacccugu cuauaucuic	9240
aacucuauug gguauuucguu auaaacagac guuauucuuu cgagacaaaa augaguugag	9300
agaacucgcu aaciugucuu cauuguugag aucaggagaa ggaugggaag auauccaugu	9360
caaauuicuic ucuaggaca cuuacucug cccugaagag auccgacac gugcaaaauu	9420

Страница 42

ugggauugcu aaggaaauccg cuguuuuuaag cuauuauccu cciuuggucuc aagagucuu	9480
uggaggcauc accucgaucc ccguauuuu uucgaccagg aaguauccca aaauuuuaga	9540
uguccccuccu cggguucaaa acccauuggu cucgggucua cgauuggggc aacucccuac	9600
uggagcacau uauaagauua ggagcauugu aaagaacaag aaccuucguu auagagauuu	9660
ccuuaguugu ggggauggau cuggggggau gaccgcccga cuauugagag aaaacagaca	9720
aaguagggga aucuucaaca gcccuguuaga guuagccgga ucucuuuga gaggagcauc	9780
uccagagccu ccaagugcac uggagacgcg cgggcaagaa cgaucuaggu gugugaaugg	9840
aagcacaugu ugaauguacu caucugaccu aagccaaaaa gagacauggg auuacuuucuu	9900
aagauugaag agaggccugg guuugaccgu ggacuuuauc accauggaca uggaggucag	9960
agacccuaau acaaguuuga ugauagaaaa gaaccuaaa guuuauucugc aucagauuu	10020
agaaccaacu ggugucuuua uauuaaaaac auacgggacc cauauugcga cacaacaga	10080
uaauauccug acgauuaucg guccuuucuu ugagacgguu gaccuaguucc aguccgaaaua	10140
cagcagcu caaacguccg aggucuauuu uguaggacga ggcuugcgcu cuauuguuga	10200
cgaacccugg guggacuggc cauccuuau ggacaaugg agauccauuu augcuuuuca	10260
ugauccuacu acagaauuuu ucagagcaaa aaaagucugu gaaauugaca gucuuauagg	10320
cauuccggcu caauucauuc cagaccccauu uguaaaucuc gagaccaugc uacagauagu	10380
ugguguucca acaggaguuu cgcaugccgc agcucuauua ucaucacaau auccaaauca	10440
auuggucaca acgucaauau uuuauauggac acucugucu uauuauaaug uaaaccuau	10500
ucgaagaagc cccaagccuu ucucuccucc gucugaugga gucucacaga accuugguuc	10560
agccauaguc ggacuaaguu uuugggugag uuugauuggag aaugaucucg gauuaucacaa	10620
acaggcucua ggugcaauaa agacgucauu cccuauuaaga ugguccucug uccagaccaa	10680
ggauggguuu acacaagaau ggagaacuua aggaaacgga auuccuaag auugugcucu	10740
cucagacucu uuggcucaga uaggaaacug gaucaugcga auggaaugg uuaggaacaa	10800
aacgaggcaa ucaggauuuu cugaaacccu auuuaucaaa uucugcggac uugcagacca	10860
ucaccuaaa ugugcgaagu ugaaaacag aacaggaauu auugauuggc uaaauuaauag	10920
aauuuucaucc auugacaaa ccaucuuggu gaccaaaagu gaucaugcgaug acgagaacuc	10980
auggagggag ugaagaugua uucuuccacc ucucauuggg ugauacccau auuugaaaaa	11040
aacuauaagu acuuuaaacu cucuuuguuu uuuuauguau aucugguuuu guuguuuccg	11100
u	11101

<210> 13

<211> 11632

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> DNA encoded by chimeric virus that contains RNA from Maraba and Ebola viruses

<400> 13	
acgaagacaa acaaaccatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc	60
aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtatt gatgattcac tcatacaccctt caaattgcct	120
gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattaittca aaaagtcccg tgatattccg	180
gtgtacataa acacgaccaa aagttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta	240
aagtcaaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag	300
atcagaggaa aatttggacag agattggatc acctttggta tccaaatcgg aaaaacagga	360
gatagcgtgg ggtatattcga tttactgacc ctaaaacctc tagatggtgt tttaccagat	420
gggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg	480
gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatgg	540
ctgattaatc aatgttaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga	600
gatgtcttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgttagat	660
atgttctcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcaggtatgg cacaatagt	720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactgg	780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatgg	840
caaatgtatg acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatcta	900
gacttaggtc tgcctcaaa atctccatat tcatacgttta aaaatccagc ttccat	960
tgggtcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaatgc acgtcagccg	1020
gatgacatcg agtatacatac cctgaccact gctggctgt tgcata tgccgttgg	1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact	1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccc ccacaaggc gagatgtggt cgagtggctt	1200
agttggttt aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgtt tgctaagaga	1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgaggag aagacgattt gcaagtacgc caagtca	1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat ataaaaaaa	1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag	1440
ttggatcaag cagttacaaga gatggatgac attgagtc agagagagga aaagactaat	1500
tttgatttgc ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcggca	1560
gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttaggata	1620
cgtacatcaa caagtcccat cgagggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gaggaagtga acgtgggttt tacatcgac tggaaacagc ctgagctgga atccgacggg	1740
gatggggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtgcac	1800
tggcttgcac cgattaaggc agttgtttag agtgctaaat attgaaacat ctcagaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggtttt attagagaga gacaaatgac tcctgtgtc	1920
tacaaagtca ctccgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980

tggctctca gcagcactcc	atttacattt ttgccaaga	aacaagggtgt	gactccattt	2040	
accatgtcct tagaagaact	cttcaacacc	cgaggtgaat	tcatatctct	gggaggaaac	2100
gggaaaatga gtcaccggga	ggccatcattt	ctagggttga	gacacaagaa	gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa	cttagcttgaa	atataaaaaa	aactaacaga	tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtcattt	gtgttcaggta	caatcatgag	ctctctcaag	aaaattttgg	2280
gtattaaagg gaaagggaaag	aaatctaaga	aattaggtat	ggctccccca	cccttatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat	tctccaagtg	caccttatga	taagtcattt	tttggagtcg	2400
aagatgattt ccacgatcaa	cgtcaactcc	gatatgagaa	atttcacttc	tcattgaaga	2460
tgactgtgag atcaaacaaa	ccatttcgaa	attatgtga	cgttgcagca	gccccgttcca	2520
attgggatca tatgtacatc	ggcatggcag	gaaaacgtcc	tttttataag	atattagcat	2580
tcatgggttc tactctattt	aaggctacac	cagctgtctt	ggctgaccaa	ggacagccag	2640
aatatcatgc tcactgtgag	ggacgagctt	acttgcgcga	tcgggttaggg	ccgacccctc	2700
cgtatgtgaa tgccttgaa	cattttcgcc	gtccatttaa	catcgatttta	ttcagagggaa	2760
caatcgacat aaccctggta	catttcgatg	atgaatctgt	agattctgcc	ccggtcataat	2820
gggatcattt taatgcattt	agattgagca	gcttcagaga	aaaggctttt	tttgggttgg	2880
tgattctaga aaagaaagcc	actgggaattt	gggtatttgg	ctctatttagt	catttcaagt	2940
aattatcaca agtggtgagg	tgtggggcag	actatgaaaaa	aaactaacag	ggttcaaaca	3000
ctcttgatcg aggtacccag	ttatattttgt	tacaacaatg	ggcggtacag	gaatattgca	3060
gttacctcgt gatcgattca	agaggacatc	attcttcattt	ttgggttaattt	tcctttccaa	3120
aagaacattt tccatccac	ttggagtcat	ccacaatagc	acattacagg	tttgtatgt	3180
cgacaaacta gtttgcgtg	acaaaactgtc	atccacaaat	caattgagat	cagttggact	3240
gaatctcgaa gggatggag	tggcaactga	cgtgccatct	gcaactaaaa	gatggggctt	3300
caggtccgggt gtcacccaa	agggtgtcaa	ttatgaagct	ggtgaatggg	ctgaaaactg	3360
ctacaatctt gaaatcaaaa	aacctgacgg	gagtggatgt	ctaccagcag	cgccagacgg	3420
gattcggggc ttcccccggt	gccggtatgt	gcacaaagta	tcaggaacgg	gaccgtgtgc	3480
cgagagacttt gccttccata	aagggtgtc	tttcttcctg	tatgtatcgac	ttgcttccac	3540
agttatctac cgaggaacga	cttgcgtga	agggtgtcg	gcatttctga	tactgccccca	3600
agctaagaag gacttctca	gctcacaccc	tttgagagag	ccggtcataatg	caacggagga	3660
cccgtagt ggctactatt	ctaccacaaat	tagatatcg	gctaccgggtt	ttggaaaccaa	3720
tgagacagag tacttgc	agggtgacaa	tttgacctac	gtccaaacttgc	aatcaagatt	3780
cacaccacag ttctgc	agctgaatga	gacaatataat	acaagtggga	aaaggagcaa	3840
taccacggga aaactaattt	ggaaggtcaa	ccccgaaattt	gatacaacaa	tcggggagtg	3900
ggccttctgg gaaactaaaaa	aaaacctcac	tagaaaaattt	cgcagtgaag	agttgtcttt	3960
cacagttgta tcaaacggag	ccaaaaacat	cagtggtcag	agtccggcgc	gaacttcttc	4020

cgacccaggg accaacacaa caactgaaga ccacaaaatc atggcttcag aaaattcctc	4080
tgcaatggtt caagtgcaca gtcaaggaag ggaagctgca gtgtcgcatc taacaaccct	4140
tgccacaatc tccacgagtc cccaatccct cacaacccaa ccaggtccgg acaacagcac	4200
ccataataca cccgtgtata aacttgacat ctctgaggca actcaagttg aacaacatca	4260
ccgcagaaca gacaacgaca gcacagcctc cgacactccc tctgccacga ccgcagccgg	4320
accccaaaaa gcagagaaca ccaacacgag caagagcact gacttcctgg accccgcccac	4380
cacaacaagt ccccaaaaacc acagcgagac cgctggcaac aacaacactc atcaccaga	4440
tacccggagaa gagagtgcca gcagcggaa gctaggctta attaccaata ctattgctgg	4500
agtgcagga ctgatcacag gcgggagaag aactcgaaga gaagcaattt gcaatgctca	4560
acccaaatgc aaccctaatt tacattactg gactactcg gatgaagggtg ctgcaatcgg	4620
actggcctgg ataccatatt tcgggcccagc agccgaggga atttacatag aggggctaat	4680
gcacaatcaa gatggtttaa tctgtgggtt gagacagctg gccaacgaga cgactcaagc	4740
tcttcaactg ttccctgagag ccacaactga gctacgcacc ttttcaatcc tcaaccgtaa	4800
ggcaattgtat ttcttgctgc agcgatgggg cggcacatgc cacattctgg gaccggactg	4860
ctgtatcgaa ccacatgatt ggaccaagaa cataacagac aaaattgtatc agattattca	4920
tgattttgtt gataaaaccc ttccggacca gggggacaat gacaatttggt ggacaggatg	4980
gagacaatgg ataccggcag gtattggagt tacagggcattt ataatttgcag ttatcgcttt	5040
attctgtata tgcaaatttg tcttttaggc ggcgcaga tgacgcattga gggtcagatc	5100
agatttacag cgtaagtgtg atatttagga ttataaaggt tccttcattt taatttggta	5160
cagactgtat gaaaaaaaaact catcaacagc catcatggat gttaacgatt ttgagttgca	5220
tgaggacttt gcattgtctg aagatgaccc ttgtcacttca gaatttctca atccggaa	5280
ccaaatgaca tacctgaatc atgccgatata taatttgaat tctcccttaa tcagcgatga	5340
tatttgcattt ctgatcaaga aatataatca tgagcaattt ccgaaaatgt gggatgtcaa	5400
gaatttggag ggagtgttag agatgttgc agcctgtcaa gccagtccaa ttttatctag	5460
caactatgcattt aagtgggtgg gaaagtggct catgtctgat gatcatgacg caagccaagg	5520
cttcagtttt cttcatgaag tggacaaaga agctgatctg acgtttgagg tggggagac	5580
attcatttgcattt ggatggggag gtcgagaatt gcagtacaag agggaaagaca cattttccggaa	5640
ctcccttgcattt gttgcagcctt cattgtgtca aaaattccctt gatttgcaca aactcactct	5700
gataatgaat tcagtctctg aagtgcactt taccacacta gcaaaaattt ttaaaaggaaa	5760
aaacaggaaaa gcaaaaagcg gaaatctgat aaccagattt agggttccca gtttaggtcc	5820
tgcttttgcattt actcaggat ggggttacat gaagaatggt gaaatgattt tggatcgaa	5880
tttttttgcattt atgttgcattt acgtttatcat cggggaggatg cagacgatcc tgcatttgcattt	5940
ctcaagagat gataatctct tctccgagtc tgatatctt actgttattaa agatataccg	6000
gatagggat aagatattag aaaggcaagg gacaagggt tacgacttga tcaaaaatgtat	6060

tgaggcattt	tgtaacttaa	agatgatgaa	tctggcacgt	aaatatcg	tc	ctcatccc	6120		
tacat	ttcctt	cattttgaaa	aacatattgc	tgactctgtt	aaggaaggat	cgaaaataga	6180		
caa	agggattt	gagtttat	atgatcacat	tatgtcaatc	cctgggtgtgg	acttgac	6240		
agttt	ttac	ggatcatttc	ggcac	tgggg	tcatc	cctttatcaactact	atgagg	6300	
agaga	agctaa	cacaaggcagg	ttacaatg	ccaa	gacag	gagaat	atgcagaat	6360	
tctt	gctagt	gatctggcaa	gaatcg	tct	tcag	caacaa	ttcaatg	aaacataa	6420
gtt	gttgat	gtagataa	ag	tccc	cacaatc	ccat	ccttc	aaaagccata	6480
tact	tggc	ct	actgcag	ccc	aagttc	agg	ttacggc	gat	6540
cat	caa	atgc	ttcg	aaatcc	cagat	ttt	gttcaatc	act	6600
tc	at	ccatg	aacc	gggt	ctg	aact	ac	atg	6660
tcc	aa	gaggc	agg	ttt	ttt	act	ttt	atg	6720
ttt	aa	ag	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	6780
gaa	aa	at	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	6840
ag	at	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	6900
gtt	gaccat	g	cg	gat	gact	tg	ac	ag	6960
aca	agg	c	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7020
ga	aa	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7080
gg	at	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7140
ca	at	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7200
aa	at	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7260
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7320
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7380
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7440
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7500
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7560
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7620
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7680
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7740
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7800
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7860
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7920
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	7980
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	8040
ttt	ctt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	8100

aaaaaaaaatgt ctactggaat caaggcagag catcaagaac cagattgtaa gagatgctac	8160
tat�accta caccatgagg aagacaaaact tcgtagttc ttatggtcca taacaccact	8220
gttccctcgг ttcttgagtg aattcaaatc tgggacattc atcggagtag cagatggct	8280
gatcagctta ttccagaact ctaggactat tcgaaatct tttaaaagc gttatcacag	8340
ggaacttgat gat�taataa tcaagagcga agtttccca cttatgcatt tgggtaagct	8400
acatttgggg cgaggctcag ttctgtatgtg gacttgcatt tctactcagg ctgatcttct	8460
ccgattccgg tcatgggaa gatctgttat aggaaccaca gtccctcatc ccttagagat	8520
gtttaggacaa cattttaaaa aggagactcc ttgcagtgc tgcaacatctt ccggattaga	8580
ctatgtatct gtccactgtc cgaatggat tcatgacgtt tttgaatcac gtgggtccact	8640
ccctgcataat ttgggttcta aaacatccga atcaacttcg atcttgcagc cgtgggagag	8700
agagagtaaa gtaccgttga ttaagcgtc cacaaggctt cgtgatgcaa ttcatgggtt	8760
tgtgtctccc gactctaact tggcctcaac tattcctaag aacataaaatg cattaacagg	8820
agaagaatgg tcaaagaagc agcatggatt taaaaggacg ggatcggcgt tacacagggtt	8880
ctccacatcc aggatgagtc atgggtggtt tgcttctcag agtacggctg ccttgactag	8940
attgatggca actactgaca ctatgagaga tctgggagaa cagaactatg atttcctgtt	9000
tcaggcgaca ttattgtatg ctcaaataac cacaactgta gtcaggaatg gatcatttca	9060
tagtgcacg gaccattacc atataacctg caaatcttgc ctgagggcca ttgatgagat	9120
taccttggat tcagcgatgg aatatacgccc tccagatgta tcatcagttt tacaatcttgc	9180
gaggaatggaa gaaggctctt ggggacatga agtgaaccaa atataccag ttgaagggtga	9240
ctggagggga ctatctcctg ttgaacaatc ttatcaagtc ggacgctgta tcgggtttct	9300
gttcgggtgat ctggcgtata gaaaatcatc ccatgcagat gatactccca tgtttccgtt	9360
atctatacaa aacaaagtca gaggaagagg ctttttaaaa gggcttatgg atgggttaat	9420
gagagccagt tggccagg tgatccatcg tcgaagcttta gcccattcga agagaccggc	9480
taatgcagtc tatggagggc tgatttattt gatagacaaa ttgatgcattt ctgccccttt	9540
tctttcactg acgagacatg gacctttaag ggaagaatta gaaactgttc cacataagat	9600
accgacttct tatcctacga gcaaccgaga tatgggggtg atagttcgtt attatttaa	9660
atatcgtgc agactggtag aaaaaggtcg gtacaagaca cattatcctc aattgtggct	9720
ttttcagat gtgtgttcca ttgatttctt aggaccctg tctatatctt caactctatt	9780
gggtattctg tataaacaga cgttatctc tcgagacaaa aatgagttga gagaactcgc	9840
taacttgtct tcattgtga gatcaggaga aggatggaa gatatccatg tcaaattctt	9900
ctctaaggac actttactct gcccgttcaaga gatccgacat gcgtcaaattt tgggattgc	9960
taaggaatcc gctgtttaa gctattatcc tccttggctt caagagtctt atggaggcat	10020
cacccgcattt cccgtatatt ttccgaccag gaagtatccc aaaatttttag atgtccctcc	10080
tcgggttcaa aacccattgg tctcgggtct acgattgggg caactcccta ctggagcaca	10140

ttataagatt	aggagcattg	taaagaacaa	gaaccttcgt	tatagagatt	tccttagttg	10200
tggggatgga	tctgggggga	tgaccgcggc	actattgaga	gaaaacagac	aaagtagggg	10260
aatcttcaac	agcctgttag	agttagccgg	atctcttatg	agaggaggcat	ctccagagcc	10320
tccaagtgc	ctggagacgc	tcgggcaaga	acgatctagg	tgtgtaatg	gaagcacatg	10380
ttgggagtac	tcatctgacc	taagccaaaa	agagacatgg	gattacttct	taagattgaa	10440
gagaggcctg	ggtttgaccg	tggacttaat	caccatggac	atggagggtca	gagaccctaa	10500
tacaagttt	atgatagaaaa	agaacacctaa	agtttatctg	catcagatat	tagaaccaac	10560
tggtgtctta	atatataaaa	catacgggac	ccatattgcg	acacaaacag	ataatatcct	10620
gacgataatc	ggtccttct	ttgagacggt	tgacctagtc	cagtcgaat	acagcagctc	10680
acaaacgtcc	gaggtctatt	ttgttaggacg	aggcttgcgc	tctcatgtt	acgaaccctg	10740
ggtgactgg	ccatccttaa	tggacaattt	gagatccatt	tatgctttc	atgatcctac	10800
tacagaattt	atcagagcaa	aaaaagtctg	tgaaattgac	agtcttata	gcattccggc	10860
tcaattcatt	ccagaccat	ttgtaaatct	cgagaccatg	ctacagatag	ttggtgttcc	10920
aacaggagtt	tcgcatgccg	cagctctatt	atcatcacaa	tatccaaatc	aattggtcac	10980
aacgtcaata	ttttatatga	cactcgtgtc	ttattataat	gtaaaccata	ttcgaagaag	11040
ccccaaaggcct	ttctctccctc	cgtctgatgg	agtctcacag	aacattgggt	cagccatagt	11100
cggactaagt	ttttgggtga	gtttgatgga	gaatgatctc	ggattataca	aacaggctct	11160
aggtgcaata	aagacgtcat	tccctattag	atggcctct	gtccagacca	aggatgggtt	11220
tacacaagaa	tggagaacta	aggaaacgg	aattcctaaa	gattgtcg	tctcagactc	11280
tttggctcag	atagggaaact	ggatcagagc	gatggattt	gttaggaaca	aaacgaggca	11340
atcaggattt	tctgaaaccc	tatggatca	attctgcgg	cttgcagacc	atcacctcaa	11400
atggcggaa	ttgggaaaca	gaacaggaat	tattgattgg	ctaaataata	gaatttcata	11460
cattgacaaa	tccatcttgg	tgaccaaag	tgatctgcat	gacgagaact	catggaggga	11520
gtgaagatgt	attcttccac	ctctcattgg	gtgataccca	tatataaaaa	aaactataag	11580
tactttaaac	tctctttgtt	ttttaatgta	tatctggttt	tgttgttcc	gt	11632

<210> 14
 <211> 11632
 <212> RNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Chimeric virus containing RNA from Maraba and Ebola viruses

<400> 14	acgaagacaa	acaaaccauu	gauagaaaua	agaggcucau	gaaaauccuu	aacagcguuc	60
	aaaaaugucug	uuacagucaa	gagagucauu	gaugauucac	ucaucacccc	caaauugccu	120
	gcgaaugagg	acccugugga	guaccugug	gauuauuuca	aaaagucccg	ugauauuuccg	180
	guguacauaa	acacgaccaa	aaguuugucu	gauuugcggg	gcuauguuua	ucaaggccua	240

aagucaggca acaucucuau aauucauguc aacaguuauc uguaugcagc auuaaaagag	300
aucagaggaa aauuggacag agauuggauc accuuuggua uccaaaucgg aaaaacagga	360
gauagcgugg ggauauucga uuuacugacc cuaaaaccuc uagauggugu uuuaccagau	420
ggguuauaca gaguuggucg aacacagaug ccagaaauaca ggaagaagcu gauggauggu	480
cugauuaauc aauguaagau gaucaaugag caguuugaac cacuguugcc agaaggaaga	540
gaugucuuug augucugggg aaugacagc aauuacacaa agauuguggc cguguagau	600
auguucuucc auauguucaa aaagcaugag aaggccucuu ucagguaugg cacaauagug	660
ucaagauua aggauugugc agcauuggc acauuiugguc aucugugua gaucacuggu	720
auguccacug aagaugugac aacuuggauu cuaaacaggg agguggcuga ugagaugguu	780
caaaugaugu acccaggaca ggagauagau aaggcugauu cuuacaugcc uuaucuauc	840
gacuauagguc uguccucaa aucuccauau ucaucaguua aaaauccagc uuuuccauuuu	900
uggggucaau ugaccgcauu guuacugaga ucaaccagag ccagaaugc acgucagccg	960
gaugacaucg aguauacauc ccugaccacu gcugggcugu uguaugcua ugccguuggu	1020
ucgucugcag accuggcuca acaauucuac guuggggaca acaaguaugu gccagaaacu	1080
ggagauggag gauuaaccac caaugcaccg ccacaagggc gagauguggu cgaguggcuu	1140
aguugguuug aagaucaaaa cagaaaaccu accccagaca ugcucaugua ugcuaagaga	1200
gcugucagug cuuuacaagg auugagggag aagacgauug gcaaguacgc caagucagag	1260
uuugacaaau gacaacucac ucaccauaug uauuacuacc uuugcuucau augaaaaaaaa	1320
cuaacagcga ucauggauga gcuaucaaa gucaaggaau uccuuuagac uuacgcgcag	1380
uuggaucaag caguacaaga gauggauggac auugagucuc agagagagga aaagacuaau	1440
uuugauuugu uucaggaaga aggauuggag auuaaggaga agccuuccua uuauccggca	1500
gaugaagaag agauugauuc agaugaagac agcgguggaugg augcacaaga cuuagggaua	1560
cguacaucaa caaguccccau cgagggguau guggauggag agcaggaua uuauaggagau	1620
gaggaaguga acgugguguu uacaucggac ugaaacagc cugagcugga auccgacggg	1680
gaugggaaaa cucccgauu gacgauacca gauggauuga cuggggagca gaagucgca	1740
uggcuugcca cgauuaaggc aguuguuucag agugcuuauu auuggaacau cucagaugu	1800
ucauuugaga guuaugagca agggguuugg auuagagaga gacaaaugac uccugauguc	1860
uacaaaaguca cuccuguuuu aaaugcucca cggguucaaa ugacagcuua ucaagauguu	1920
uggucucuca gcagcacucc auuuacauuu uugcccaaga aacaaggugu gacuccauug	1980
accauguccu uagaagaacu cuucaacacc cgaggugaaau ucauauccu gggaggaaac	2040
ggaaaaauga gucacccggga ggc当地cauu cuaggguuga gacacaagaa gcucuauuaau	2100
caagccagac uaaaguauua cuuagcuuga auuugaaaaa aacuaacaga uauaaaaaga	2160
uaucucuaac ucaguccauu guguucaguu caaucaugag cucusucaag aaaauiuugg	2220
	2280

guauuaagg gaaagggagg	aaaucuaaga	aauuagguau	ggcuccccca	ccuaugaag	2340
aagagacucc	aauggaaau	ucuccaagug	caccuuauga	uaagucauug	2400
aagaugauuu	ccacgaucaa	cguacaacucc	gauaugagaa	uuuucaciuuc	2460
ugacugugag	aucaaacaaa	ccauuucgaa	auuaugauga	cguugcagca	2520
auugggauca	uauguacauc	ggcauggcag	gaaaacgucc	uuuuuuaag	2580
ucauggguuc	uacucuauug	aaggcuacac	cagcugucuu	ggcugaccaa	2640
aauaucaugc	ucacugugag	ggacgagcuu	acuugccgca	ucgguuaggg	2700
cgauguugaa	ugucccugaa	cauuuucgcc	guccauuuua	caucggauua	2760
caaucgacau	aacccuggua	cuuuuucgaug	augaaucugu	agauucugcc	2820
gggaucauuu	uaaugcaucc	agauugagca	gcuucagaga	aaaggcuuug	2880
ugauucauga	aaagaaagcc	acugggaauu	ggguauugga	cucuauuagu	2940
aauuaucaca	aguguugagg	ugaugggcag	acuaugaaaa	aaacuaacag	3000
cucuugaucg	agguacccag	uuauuuuugu	uacaacaau	ggcguuacag	3060
guuaccucgu	gaucgauuca	agaggacauc	auucuuucuu	ugguaauua	3120
aagaacauuu	uccauccac	uuggagucau	ccacaauagc	acauuacagg	3180
cgacaaacua	guuugucgug	acaaacuguc	auccacaaa	caauugagau	3240
gaaucucgaa	gggaauggag	uggcaacuga	cgugccaucu	gcaacuaaaa	3300
cagguccggu	gucccaccaa	agguggucaa	uuugaagcu	ggugaauggg	3360
cuacaauuu	gaaaucaaaa	aaccugacgg	gagugagugu	cuaccagcag	3420
gauucggggc	uuccccggu	gcccguau	gcacaaagua	ucaggaacgg	3480
cggagacuuu	gcccuccaua	aaggggugc	uuucuuccug	uugaucgac	3540
aguuaucuac	cgaggaacga	cuuucgcuga	aggugucguu	gcauuuucuga	3600
agcuaagaag	gaciuuici	gcucacaccc	cuugagagag	caacggagga	3660
ccccguagu	ggcuacuau	cuaccacaa	uagauaucag	gcuaccgguu	3720
ugagacagag	uacuuguu	aggugacaa	uuugaccuac	guccaacuug	3780
cacaccacag	uuucugcucc	agcugaauga	gacaauauau	acaaguggga	3840
uaccacggg	aaacuaauuu	ggaagguc	ccccgaaauu	gauacaacaa	3900
ggccuucugg	gaaacuaaaa	aaaaccucac	uagaaaaauu	cgcagugaag	3960
cacaguugua	ucaaacggag	ccaaaaacau	caguggucag	aguccggcgc	4020
cgacccaggg	accaacacaa	caacugaaga	ccacaaaauc	uggcuucag	4080
ugcaugguu	caagugcaca	gucaaggaag	ggaagcugca	gugugcauc	4140
ugccacaauc	uccacgaguc	cccaauccu	cacaacccaa	ccagguccgg	4200
ccauuaucaca	cccgguguaua	aacuugacau	cucugaggca	acaacagcac	4260
ccgcagaaca	gacaacgaca	gcacagccuc	cgacacucc	ucugccacga	4320

acccccaaaa gcagagaaca ccaacacgag caagagcacu gacuuuccugg accccgccac	4380
cacaacaagu ccccaaaacc acagcgagac cgugccaaac aacaacacuc aucaccaaga	4440
uaccggagaa gagagugcca gcagcggaa gcuaggcuua auuaccaaua cuauugcugg	4500
agucgcagga cugaucacag gcgggagaag aacucgaaga gaagcaauug ucaaugcuca	4560
acccaaugc aacccuaauu uacauuacug gacuacucag gaugaaggug cugcaaucgg	4620
acuggccugg auaccaauu ucgggcccagc agccgagggg auuuacauag aggggcuaau	4680
gcacaaucaa gaugguuua ucuguggguu gagacagcug gccaacgaga cgacucaagc	4740
ucuuucaacug uuccugagag ccacaacuga gcuacgcacc uuuucaaucc ucaaccguaa	4800
ggcaauugau uucuugcugc agcgaugggg cggcacauge cacauucugg gaccggacug	4860
cuguaucgaa ccacaugauu ggaccaagaa cauaacagac aaaaauugauc agauuauuca	4920
ugauuuuguu gauaaaaccc uuccggacca gggggacaau gacaauuggu ggacaggaug	4980
gagacaaugg auaccggcag guauuggagu uacaggcguu auuuuugcag uuaucgcuuu	5040
auucuguaua ugcaaaauuug uuuuuuaggc ggccgcccaga ugacgcauga gggcagaca	5100
agauuuuacag cguaagugug auauuuuagga uuauaaaggu ucciucauuu uaauuuguu	5160
cagacuguau gaaaaaaacu caucaacagc caucauggau guuaacgauu uugaguugca	5220
ugaggacuuu gcauugucug aagaugacuu uguacacuca gaaauuucuca auccggaaga	5280
ccaaaugaca uaccugaauc augccgauua uaaaaugaaau ucuccuuua ucagcgauga	5340
uaauuguuuuc cugaucaaga aauauaaauca ugagcaaauu ccgaaaaaugu gggaugucaa	5400
gaauuuggag ggaguguuag agauguugac agccugucaa gcccguccaa uuuuaucuag	5460
caucaugcau aagugggugg gaaaguggcu caugucugau gaucaugacg caagccaagg	5520
cuucaguuuu cuucaugaag ugacaaaga agcugaucug acguuugagg uguggagac	5580
auucauuaga ggauggggag gucgagaauu gcaguacaag aggaaagaca cauuuccgga	5640
cuccuuuaga guugcagccu cauuguguca aaaaauuccuu gauuugcaca aacucacucu	5700
gauaaugaaau ucagucucug aagucgaacu uaccaaccua gcaaagaauu uuaaggaaa	5760
aaacaggaaa gcaaaaagcg gaaaucugau aaccagauug aggguuccca guuuaggucc	5820
ugcuuuuugug acucagggau ggguguacau gaagaaguug gaaaugauua ugauucggaa	5880
uuuuuuguug auguugaaag acguuaucu cgggaggaaug cagacgaucc uguccaugau	5940
cucaagagau gauaaucucu ucuccgaguc ugauaucuuu acuguauua agauauaccg	6000
gauagggau aagauuuuag aaaggcaagg gacaaagggu uacgacuuga ucaaaaugau	6060
ugagccuauu uguaacuuua agaugaugh ucuuggcacgu aaaaauucguc cucucaucc	6120
uacauuuuccu cauuuugaaa aacauauugc ugacucuguu aaggaggau cgaaaaauaga	6180
caaagggauu gaguuuauau augaucacau uauguacau ccuggugugg acuugaccuu	6240
aguuaauuac ggaucauuuc ggcacugggg ucauccuuuu aucaacuacu augagggcui	6300
agagaagcua cacaaggcagg uuacaaugcc caagacauuu gacagagaau augcagaau	6360

ucuuuuguau	gaucuggcaa	gaaucguuucu	ucagcaacaa	uucaaugaac	auaagaaaug	6420
guuugguugau	guagauaaag	ucccacaauc	ccauccuuuc	aaaagccaua	ugaaagagaa	6480
uacuuuggccu	acugcagccc	aaguucagga	uuacggcgau	cgcuggcauc	agcucccacu	6540
caucaaaugc	uucgaaaucc	cagauuuuguu	agauccaucg	aucaucuacu	cagacaaaag	6600
ucauuccaag	aaccggucug	aaguacuacg	acauguaaga	ciuacaccuc	augugcccau	6660
uccaaggcagg	aaaguauugc	agacaauguu	ggagacuaag	gcaacagacu	gaaaagaguu	6720
uuuuaagaaa	auugacgaag	agggguuaga	ggaugaugau	ciuugucauag	gacucaaagg	6780
gaaagagaga	gaauuuaaaa	uugcgggaag	auucuuuuucu	uugauguccu	ggaagcucag	6840
agaguauuuu	gucaucacug	aguauuuugau	uaagacgcac	uuugucccga	uguuuaagg	6900
guugaccaug	gcggaugacu	ugacagcggu	gauaaagaag	augauggaca	caucuucagg	6960
acaaggcuua	gauauuuuug	aauccauuug	uauagccaac	cauauugacu	augagaagug	7020
gaacaaucau	caaagaaaag	agucgaacgg	gcccguguuc	aaggugaugg	gucaauuucuu	7080
gggauaucca	cgucugauug	agagaacuca	ugaauuuuuu	gagaagaguc	ugauauuuua	7140
cauuggacga	ccagaucuga	ugcggguucg	aggaaauucu	cuagucaacg	ccucaucuuu	7200
aaaugucugc	ugggaggguc	aagcuggggg	auuagaagga	cugcgacaga	agggauuggag	7260
uauucuaauu	uugcuuguca	uucagagaga	agcaaaaaua	aggaacaccg	ccgugaaagu	7320
gcuagcucaa	ggugacaauc	aggugauaug	uacucaguau	aaaacgaaga	aauccccggaa	7380
ugauauugag	cuuaaggcag	cucuaacaca	gaugguaucu	aauaaugaga	ugauuauguc	7440
ugcgauuaaa	ucaggcaccg	agaaacuggg	ucuuuugauu	aaugaugaug	agacaaugca	7500
aucugcugau	uaccucaauu	acgggaaggu	ucccauuuuuc	agaggaguua	ucagaggccu	7560
ugagacaaaa	agauggucac	gcfugaccug	ugugacaaau	gaucagauuc	caacgugugc	7620
gaacauuaug	agcucugugu	caacuaaugc	auuaacugua	gcccäuuuug	ccgagaaaucc	7680
agucaaugcc	aucaucagu	auaacuacuu	uggaacauuu	gcaaggcuac	ugcugaugau	7740
gcaugacccc	gcucugagga	ucucucugua	ugaaguuccaa	ucaaaaaauuc	caggacuuca	7800
caguuugaca	uuuuaauuuu	cuauugugua	ucuggauucc	ucgauaggag	gagucuccgg	7860
aaugucacuc	ucgagauucc	ucauaagauc	auuuccagau	ccagugacag	aaaguuuggc	7920
guucuggaaa	uuuuauccacu	cuauugcaag	aagcgauuca	uuaaggaga	uaugugcagu	7980
uuuuggaaaau	ccugaaauug	caagauuuucg	gcuacuacau	gucgauaaau	ugguggaaga	8040
cccaaccuca	uugaacauag	cuauuggaaau	gaguuccugc	aaucuauuaa	agacagaggu	8100
aaaaaaaaugu	cuacuggaaau	caagggcagag	caucaagaac	cagauuguaa	gagaugcuac	8160
uaauuaccua	caccaugagg	aagacaaacu	ucguaguuuc	uuauuggucca	uaacaccacu	8220
guuuccucgg	uucuugagug	aauucaaauc	ugggacauuc	aucggaguag	cagauggccu	8280
gaucagcuua	uuucagaacu	cuaggacuau	ucgaaauiucu	uuuaaaaagc	guuaucacag	8340
ggaacuugau	gauuuuaauaa	ucaagagcga	aguuuuccuca	ciuuaugcauu	uggguaagcu	8400

acauuugagg cgaggcucag uucguauug gacuugcucu ucuacucagg cugaucuuu
 ccgauuccgg ucauggggaa gaucuguuau aggaaccaca gucccucauc cceuagagau
 guuaggacaa cauuuuaaaa aggagacucc uugcagugcu ugcaacauau ccggauuaga
 cuauguaucu guccacuguc cgaauugggau ucaugacguu uuugaaucac gugguccacu
 cccugcauau uuggguucua aaacaucgca aucaacuucg aucuugcagc cgugggagag
 agagaguaaa guaccguuga uuaagcgugc cacaaggcuu cgugaugcaa uuucaugguu
 ugugucuccc gacucuaacu ugcccuaac uauccuuuag aacaauaaug cauuaacagg
 agaagaugg ucaaagaagc agcauggauu uaaaaggacg ggaucggcgu uacacagg
 cuccacaucc aggaugaguc auggugguuu ugcuucucag aguacggcug cciugacuag
 auugauggca acuacugaca cuaugagaga ucugggagaa cagaacuaug auuuccuguu
 ucaggcgaca uuauuguaug cucaaauaac cacaacugua gucagggaaug gaucauuuca
 uagcugcact gaccaauacc auauaaccug caaaucuugcugagggcca uugaugagau
 uaccuuggau ucagcgaugg aauauagccc uccagaugua ucaucaguuu uacaauuug
 gaggaauugga gaaggcucuu ggggacaua agugaaacaa auauacccag uugaagg
 cuggagggga cuaucuccug uugaacaauc uuaunaaguc ggacgcugua ucggguuu
 guucggugau cuggcguaua gaaaaaucu ccaugcagau gauagcucca uguuuuccguu
 aucsuaacaa aacaaaguca gaggaagagg cuuuuuaaaa gggcuuauugg auggguu
 gagagccagu uguugccagg ugauccaucg ucgaagcua gcccacuuga agagaccggc
 uaaugcaguc uaauggggc ugauuuauuu gauagacaaa uugagugcau cugccccuu
 ucuuucacug acgagacau gaccuuuaag ggaagaauua gaaacuguuc cacauaagau
 accgacuuu uauccuacga gcaaccgaga uauggggug auaguucguu auuuuuu
 auauucagugc agacugguag aaaaaggucg guacaagaca cauuauccuc aauugugg
 uuuucucagau gugcugucca uugauuuucuu aggacccug ucuauaucuu caacucuu
 ggguaauucug uauaaacaga cguuaucuic ucgagacaaa aaugaguuga gagaacucgc
 uaacuuugcu ucauuguauga gaucaggaga aggauggaa gauaucccaug ucaaaau
 cucuaaggac acuuuacucu gcccugaaga gauccgacau gcgugcaau uugggauugc
 uaaggaaucc gcuguuuuua gcuauuaucc uccuuggguu caagagucuu auggagg
 caccucgauc cccguauuu uuuucgaccag gaaguauccc aaaaauuuuag auguccucc
 ucggguucaa aaccuuuugg ucucggguu acgauugggg caacuccua cuggagg
 uuauaagauu aggagcauug uaaagaacaa gaaccuucgu uauagagauu uccuuagu
 uggggaugga ucugggggga ugaccgcggc acuauugaga gaaaacagac aaaguaggg
 aaucuucaac agccuguuag aguuagccgg aucuuaug agaggaggcau cuccagag
 uccaagugca cuggagacgc ucgggcaaga acgaucuagg ugugugaaug gaagcac
 uugggaguac ucaucugacc uaagccaaa agagacaugg gauuacuuu uaaagauug
 8460
 8520
 8580
 8640
 8700
 8760
 8820
 8880
 8940
 9000
 9060
 9120
 9180
 9240
 9300
 9360
 9420
 9480
 9540
 9600
 9660
 9720
 9780
 9840
 9900
 9960
 10020
 10080
 10140
 10200
 10260
 10320
 10380
 10440

gagaggccug	gguuugaccg	uggacuuuaau	caccauggac	auggagguca	gagacccuaa	10500
uacaaguuug	augauagaaa	agaaccucaa	aguuuauucug	caucagauau	uagaaccaac	10560
uggugucuuua	auauauaaaaa	cauacgggac	ccauauugcg	acacaaacag	auaauauuccu	10620
gacgauaauuc	gguccuuuucu	uugagacggu	ugaccuaguc	caguccgaaau	acagcagcuc	10680
acaaacgucc	gaggucuauu	uuguaggacg	aggcuugcgc	ucucauguug	acgaacccug	10740
gguggacugg	ccauccuuua	uggacaauug	gagauccauu	uaugcuuuiuc	augauccuac	10800
uacagaauuu	aucagagcaa	aaaaagucug	ugaaaauugac	agucuuauag	gcauuccggc	10860
ucaauucauu	ccagacccau	uuguaauaucu	cgagaccaug	cuacagauag	uugguguucc	10920
aacaggaguu	ucgcaugccg	cagcucuauu	aucaucacaa	uaucacaaau	aauggugucac	10980
aacgucaaua	uuuuauauga	cacucguguc	uuuuauaaau	guaaaccaua	uucgaagaag	11040
ccccaaagccu	uucucuccuc	cgucugaugg	agucucacag	aacauugguu	cagccauagu	11100
cggacuaagu	uuuuggguga	guuugaugga	gaaugaucu	ggauuaucu	aacaggcucu	11160
aggugcaaua	aagacgucau	ucccuauuag	augguccucu	guccagacca	aggauggguu	11220
uacacaagaa	uggagaacua	aaggaaacgg	aauiuccuaaa	gauugucguc	ucucagacuc	11280
uuuggcucag	auaggaaacu	ggaucagagc	gauggaaauug	guuaggaaca	aaacgaggca	11340
aucaggauuu	ucugaaaccc	uauuugaauca	auucugcgg	cuugcagacc	aucaccauaa	11400
auggcggaaag	uugggaaaca	gaacagggaa	uauugauugg	cuuauuaaua	gaauuuucauc	11460
cauugacaaa	uccaucuugg	ugaccaaaag	ugaucugcau	gacgagaacu	cauggaggga	11520
gugaagaugu	auuucuuccac	cucuauugg	gugauaccca	uaauaugaaaa	aaacuauaag	11580
uacuuuaaac	ucucuuuguu	uuuuuaugua	uaucugguuu	uguuuguuuucc	gu	11632

<210> 15

<211> 11719

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> DNA encoded by chimeric virus that contains RNA from Maraba and Farmington viruses

<400> 15

acgaagacaa acaaaccatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc 60

aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtcatt gatgattcac tcacaccccc caaattgcct 120

gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattattca aaaagtcccg tgatattccg 180

gtgtacataa acacgaccaa aagttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta 240

aagtctaggca acatctctat aattcatgtc aacagtattc tgcgtcattc attaaaagag 300

atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttggta tccaaatcgg aaaaacagga 360

gatagcgtgg ggatattcga ttactgacc ctaaaacctc tagatggtgt tttaccagat 420

gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatggt 480

Страница 55

ctgattaatc aatgttaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga	600
gatgtctttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgttagat	660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcccttt tcaggtatgg cacaatagt	720
tcaagattt aaggattgtgc agcattggct acatttggc atctgtgtaa gatcaactgg	780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatgg	840
caaatgtat acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaatt	900
gacttaggtc tgcctcaaa atctccatat tcatcagttt aaaatccagc ttccat	960
tgggtcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg	1020
gatgacatcg agtatacatac cctgaccact gctgggctgt tgcatacata tgccgttgg	1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact	1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaaggc gagatgtgg cgagtggctt	1200
agttggttt aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga	1260
gctgtcagt gtttacaagg attgaggag aagacgattt gcaagtacgc caagtcaag	1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaa	1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag	1440
ttggatcaag cagtcacaaga gatggatgac attgagtctc agagagagga aaagactaat	1500
tttgattttt ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcggca	1560
gatagaagaag agattgattt agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttaggata	1620
cgtacatcaa caagtcccat cgagggttat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gagaaagtga acgtgggtt tacatggac tggaaacagc ctgagctgga atccgacgg	1740
gatggaaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa	1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgtttagt agtgctaaat attggaacat ctcaaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggtttt attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc	1920
tacaaagtca ctccgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980
tggctctca gcagcactcc atttacat ttcggcaaga aacaagggtgt gactccattt	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgaggtgaat tcataatctc gggaggaaac	2100
ggggaaatga gtcaccggga ggccatcatt cttaggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa cttagttga atatggaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtccatt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaatttgg	2280
gtattaaagg gaaaggaaag aaatctaaga aattaggtat ggctccccca ccctatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagtg caccttatga taagtcattt tttggagtcg	2400
aagatatgga tttccatgt caacgtcaac tccgatatga gaaatttcac ttctcattga	2460
agatgactgt gagatcaaac aaaccatttc gaaattatga tgacgttgca gcagcgggt	2520
ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg cagggaaacg tccttttat aagatattag	2580

Страница 56

cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagctgt cttggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcaactgt gagggacgag cttacttgcc gcatcggtta gggccgaccc	2700
ctccgatgtt gaatgtccct gaacatttc gccgtccatt taacatcgga ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtactttcg atgatgaatc tgttagattct gccccggtca	2820
tatggatca tttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaggct ttgttgggg	2880
gtttgattct agaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcatttca	2940
agtaattatc acaagtgtt aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa cagggttcaa	3000
acactcttga tcgaggtacc cagttatatt tgttacaaca atgctcagga tccagatccc	3060
tccgattgct atcattctgg taagtctcct cacactcgac ctgtccgggt caaggaggac	3120
aaccacacaa agaatccctc tccttaatga ttcgtgggat ttgttctcga gctatggcga	3180
cattcccgaa gaacttgcg tataccagaa ctacaggccac aattccctccg agttacccccc	3240
tcctggcttc gagagatggt acataaaccg aagagtggca gacacttcca taccgtcag	3300
gggccccgtt cttagtgcct acatccttca tggcctcaat gacacaactg tctctcgacg	3360
gggaggagga tggcgaaggt ccggaatgaa gtacccaacc cacgctgtca ggctaggccc	3420
ttcaacagac gacgagagag ttgaggaaga catcggtac gtcaatgtct ccgcactatc	3480
ctgcacaggg tcgcccgtt agatggcgat accaacaatc cccgactgca ccagtgttat	3540
ccatccacga tccgagggtt ctgtccccgtt caagctcgat gtcgtgagac gaaatcccaa	3600
ctaccctccc attagagcgt ggtcgcat cggacagaaa atcaccacacc gatgtgattt	3660
ggcactcttc ggcgagaacc tcatatatac tcaagttgaa gctagctctc tagcattcaa	3720
gcacacaaga gcctctctt tgaacgaatc caacgggata gacgctgaag gacgtgcagt	3780
tccctatatac ctcggggata tcgaacccgg gtactgcccga accctattca acacatgggt	3840
ctctagttag atcgtgtcat gcacgccccat cgaacttgcgat ctgttgcacc tgaacccttt	3900
gtccccggga catggcgat atgctgtatt gctgccaac ggagacaaag tggatgtaca	3960
cgacaagcat gcatggatg gggacaacaa aatgtggaga tggatgtacg agaagaaaga	4020
tccctgtcg ttcgagctgg tatccaggaa agtgtgtctt ttctactga gttagggtag	4080
tagactgaga ggagcaaccc ctccccaaagg agagctctc acctggccgc attcgggaaa	4140
ggcatttgac ctgaaggggg cccgaaggat tacaccatt tcatgcaaaa tcgacatgga	4200
atatgactt ctgtcaactac caacgggat catccttaggc ctccacctat cagaactcg	4260
gacccctttt ggcaacctct caatgagtct tgaaatgtat gaacctgcca caactctgac	4320
ccctgagcaa atcaacttct cgcttaaaga gctggaaacg tggaccgagg ctcaactgaa	4380
gagcctgtct cactcaatct gcctctccac attctccata tggaaactat cggttgggat	4440
gatcgatcta aaccctacca gggcagcaag ggccttgctc catgtgata acataactggc	4500
aacattcgag aacggtact tttccatcgat cagatgtcgat ccggaaatag ttcaagtccc	4560
ttcgcattctt cgagcatgtc acatggatct ccggcccttat gacaagcaat cacgggcattc	4620

Страница 57

aaccctggtg	gttcccctg	acaacagcac	tgccctcctg	gtccccgaca	acatcgtgg	4680
tgaaggagta	gaggccagtc	tatgcaacca	ctccgttgc	atcacgctgt	cgaagaacag	4740
aactcactca	tacagcctct	atccccagg	tcgtcctgt	cttcgacaga	aaggtgccgt	4800
ggagctcccg	acgatagggc	ccctccagtt	acatcctgc	actcgagtgg	acctttatac	4860
actgaaaagag	ttccaggagg	accgaatagc	gcfgcagtca	gtcacagaca	tcaaggctgc	4920
cgttacgat	ctgcgtgc	agtggcgtaa	aggcaaattt	gaggcggaca	ccacggggagg	4980
gggactttgg	tcggcgattt	tgggagtctt	cagttctctc	ggggggttct	tcatgaggcc	5040
cttgattgt	ctcgcgccg	tagtgcac	aatcatcata	ctgtatatcc	ttctgcgtgt	5100
actgtgtgt	gcctcatgtt	cgacacaccc	aagagtaagg	caggactctt	ggttaagcggc	5160
cgcagatga	cgcgcgagg	tcagatcaga	tttacagcgt	aagtgtgata	tttaggatta	5220
taaaggttcc	ttcattttaa	tttggttacag	actgtatgaa	aaaactcat	caacagccat	5280
catggatgtt	aacgattttt	agttgcata	ggactttgca	ttgtctgaag	atgactttgt	5340
cacttcagaa	tttctcaatc	cggaagacca	aatgacatac	ctgaatcatg	ccgattataa	5400
tttgaattct	cccttaatca	gcgcgcata	tgatttctg	atcaagaaat	ataatcatga	5460
gcaattccg	aaaatgtggg	atgtcaagaa	ttggggggga	gtgttagaga	tgttgcacagc	5520
ctgtcaagcc	agtccaaattt	tatctgcac	tatgcataag	tgggtggaa	agtggctcat	5580
gtctgtat	catgcgc	gccaaggc	cagtttctt	catgaagtgg	acaagaagc	5640
tgcgtgc	tttgagggtgg	tggagacatt	cattagagga	tggggggc	gagaattgca	5700
gtacaagagg	aaagacacat	ttccggactc	ctttagagtt	gcagcctcat	tgtgtcaaaa	5760
attccttgat	ttgcacaaac	tcactctgat	aatgaattca	gtctctgaag	tcgaacttac	5820
caacctagca	agaatttttta	aggaaaaaa	caggaaagca	aaaagcggaa	atctgataac	5880
cagattgagg	gttcccagtt	taggtcctgc	ttttgtgact	caggatggg	tgtacatgaa	5940
gaagttggaa	atgattatgg	atcggaaattt	tttggatgt	ttgaaagacg	ttatcatcg	6000
gaggatgcag	acgatcctgt	ccatgatctc	aagagatgt	aatctttct	ccgagtctga	6060
tatctttact	gtattaaaga	tataccggat	aggggataag	atattagaaa	gcgaagggac	6120
aaagggttac	gacttgatca	aatgattga	gcctatttgt	aacttaaaga	tgtaatct	6180
ggcacgtaaa	tatcgtcctc	tcatccctac	atttccat	tttggaaaac	atattgctga	6240
ctctgttaag	gaaggatcga	aaatagacaa	agggatttag	tttatata	atcacattat	6300
gtcaatccct	ggtgtggact	tgaccttagt	tatgtacg	tcatttcggc	actggggtca	6360
tccctttatc	aactactatg	agggctttaga	gaagctacac	aagcaggta	caatgccaa	6420
gactattgac	agagaatatg	cagaatgtct	tgcttagt	ctggcaagaa	tcgttctca	6480
gcaacaattc	aatgaacata	agaaatgg	tgttgcata	gataaagtcc	cacaatccc	6540
tcccttcaaa	agccatatga	aagagaatac	ttggcctact	gcagccaa	ttcaggatta	6600
cggcgatcgc	tggcatcagc	tcccactcat	caaatgttc	gaaatcccag	atttggat	6660

Страница 58

tccatcgatc atctactcg aaaaaagtca ttccatgaac cggctctgaag tactacgaca	6720
tgtaagacctt acacccatg tgcccatcc aagcaggaaa gtattgcaga caatgttgg	6780
gactaaggca acagactgga aagagtttt aaagaaaatt gacgaagagg ggttagagga	6840
tgtatgtctt gtcataaggac tcaaaggaa agagagagaa taaaaattt cgggaagatt	6900
cttttcttg atgtcctgga agctcagaga gtatttgtc atcactgagt atttgattaa	6960
gacgcacttt gtcccgatgt taaaagggtt gaccatggcg gatgacttga cagcgggtat	7020
aaagaagatg atggacacat cttcaggaca aggcttagat aattatgaat ccatttgtat	7080
agccaaccat attgactatg agaagtggaa caatcatcaa agaaaagagt cgaacgggccc	7140
cgtgttcaag gtgatgggtc aattcttggg atatccacgt ctgattgaga gaactcatga	7200
atttttttag aagagtctga tatattacaa tggacgacca gatctgtatgc gggttcgagg	7260
aaattctcta gtcaacgcctt cattttaaa tgtctgtgg gagggtcag ctgggggatt	7320
agaaggactg cgacagaagg gatggagtat tctaaattt cttgtcattc agagagaagc	7380
aaaaataagg aacaccgccc tgaaagtgc agctcaaggt gacaatcagg tgatatgtac	7440
tcagttataaa acgaagaaat cccggaatga tattgagctt aaggcagctc taacacagat	7500
ggtatcta atatggatga ttatgtctgc gattaaatca ggcaccgaga aactgggtct	7560
tttgattaaat gatgtgaga caatgcaatc tgctgattac ctcaattacg ggaagggttcc	7620
cattttcaga ggagtaatca gaggccttga gacaaaaga tggtcacgcg tgacctgtgt	7680
gacaaatgtt cagattccaa cgtgtgcgaa cattatgagc tctgtgtcaa ctaatgcatt	7740
aactgttagcc cattttgccc agaattccagt caatgccatc attcgtata actactttgg	7800
aacatttgca aggctactgc tgatgtgca tgaccccgct ctgaggatct ctctgtatga	7860
agtccaatca aaaattccag gacttcacag tttgacattt aaatattctt tggatgtatct	7920
ggatccttcg ataggaggag tctccggaaat gtcactctcg agattccctca taagatcatt	7980
tccagatcca gtgacagaaaa gtttggcggtt ctggaaattt atccactctc atgcaagaag	8040
cgattcatta aaggagatatt gtgcagttt tggaaatccct gaaattgcaa gatttcggct	8100
aactcatgtc gataaaattgg tggaaagaccc aaccttcatgg aacatagcta tggaaatgag	8160
tcctgctaat ctattaaaga cagaggtaaa aaaatgtctt ctggaaatcaa ggcagagcat	8220
caagaaccag attgttagag atgctactat ttacctacac catgaggaaag acaaacttcg	8280
tagtttcttta tggccataa caccactgtt ccctcggttc ttgagtgaaat tcaaattctgg	8340
gacattcattt ggagtagcag atggcctgat cagcttattt cagaactcta ggactattcg	8400
aaattctttt aaaaagcggtt atcacaggga acttgatgtat ttaataatca agagcgaagt	8460
ttcctcactt atgcattttt gtaagctaca tttgaggcga ggctcagttc gtatgtggac	8520
ttgctcttctt actcaggctg atcttctccg attccggtca tggggaaatgtt ctgttatagg	8580
aaccacagtc cctcatccct tagagatgtt aggacaacat tttaaaaagg agactcccttgc	8640
cagtgcgttgc aacatatccg gattagacta tggatctgtc cactgtccga atgggattca	8700

tgacgtttt	gaatcacgtg	gtccactccc	tgcatattt	ggttctaaaa	catccgaatc	8760
aacttcgatc	ttgcagccgt	gggagagaga	gagtaaagta	ccgttGattta	agcgtgccac	8820
aaggcttcgt	gatgcaattt	catggttgt	gtctcccgac	tctaacttgg	cctcaactat	8880
ccttaagaac	ataaatgcat	taacaggaga	agaatggtca	aagaagcagc	atggatttaa	8940
aaggacggga	tcggcgttac	acaggttctc	cacatccagg	atgagtcatg	gtggtttgc	9000
ttctcagagt	acggcgtgcct	tgactagatt	gatggcaact	actgacacta	tgagagatct	9060
gggagaacag	aactatgatt	tcctgtttca	ggcgacatta	ttgttatgctc	aaataaccac	9120
aactgttagtc	aggaatggat	catttcatag	ctgcacggac	cattaccata	taacctgcaa	9180
atcttgcgt	agggccattt	atgagattac	cttggattca	gcgtatggaa	atagccctcc	9240
agatgtatca	tcagttttac	aatcttggag	aatggagaa	ggctcttggg	gacatgaagt	9300
gaaacaataa	tacccagtt	aaggtgactg	gaggggacta	tctccttgg	aacaatctta	9360
tcaagtccga	cgctgtatcg	ggtttctgtt	cggtgatctg	gcgtatagaa	aatcatccca	9420
tgcagatgt	agctccatgt	ttccgttatac	tataaaaaac	aaagtcagag	gaagaggctt	9480
tttaaaaggg	ctttaggatg	ggtaatgag	agccagttgt	tgccaggtga	tccatgtcg	9540
aagcttagcc	catctgaaga	gaccggctaa	tgcagtctat	ggagggctga	tttatttgat	9600
agacaaaattt	agtgcatactg	ccccctttct	ttcactgacg	agacatggac	ctttaaggga	9660
agaatttagaa	actgttccac	ataagatacc	gacttcttat	cctacgagca	accgagatata	9720
gggggtgata	gttcgttaatt	attttaaata	tcagtgcaga	ctggtagaaa	aaggtcggt	9780
caagacacat	tatcccaat	tgtggcttt	ctcagatgtg	ctgtccattt	atttctttagg	9840
accctgtct	atatctcaa	ctctatttggg	tattctgtat	aaacagacgt	tatctctcg	9900
agacaaaaat	gagttgagag	aactcgctaa	cttgtctca	ttgttgagat	caggagaagg	9960
atggaaagat	atccatgtca	aattcttctc	taaggacact	ttactctgcc	ctgaagagat	10020
ccgacatgcg	tgcaaattt	ggattgctaa	ggaatccgc	gttttaagct	attatctcc	10080
tttgtctcaa	gagtctttag	gaggcatcac	ctcgatcccc	gtatattttt	cgaccaggaa	10140
gtatccaaa	attttagatg	tccctcccg	ggttcaaaac	ccattggct	cgggctacg	10200
attggggcaa	ctccctactg	gagcacatta	taagattagg	agcattgtaa	agaacaagaa	10260
ccttcgttat	agagattcc	ttagttgtgg	ggatggatct	ggggggatga	ccgcggcact	10320
attgagagaa	aacagacaaa	gtagggaaat	cttcaacagc	ctgttagagt	tagccggatc	10380
tcttatgaga	ggagcatctc	cagagccccc	aagtgcactg	gagacgctcg	ggcaagaacg	10440
atcttaggtt	gtgaatggaa	gcacatgtt	ggagttactca	tctgacttaa	gccaaaaaga	10500
gacatgggat	tacttcttaa	gattgaagag	aggccgggtt	ttgaccgtgg	acttaatcac	10560
catggacatg	gaggtcagag	accctaatac	aagtttgatg	atagaaaaga	acctcaaagt	10620
ttatctgcat	cagatattag	aaccaactgg	tgtcttaata	tataaaaacat	acgggaccacca	10680
tattgcgaca	caaacagata	atatccgtac	gataatcggt	cctttctttt	agacgggttga	10740

cctagtccag	tccgaataca	gcagctcaca	aacgtccgag	gtctatTTTg	taggacgagg	10800
cttgcgtct	catgttgacg	aaccctgggt	ggactggcca	tccttaatgg	acaattggag	10860
atccatttat	gcttttcatg	atcctactac	agaattttac	agagcaaaaa	aagtctgtga	10920
aattgacagt	cttataaggca	ttccggctca	attcattcca	gaccatTTTg	taaatctcga	10980
gaccatgcta	cagatagTTTg	gtgttccaac	aggagTTTcg	catgccgcag	ctctattatc	11040
atcacaatat	ccaaatcaat	tggtcacaac	gtcaatattt	tatatgacac	tcgtgtctta	11100
ttataatgtt	aaccatattc	gaagaagccc	caagccTTTc	tctccTCCgt	ctgatggagt	11160
ctcacagaac	attggTTTcag	ccatagtcgg	actaagtTTTt	tgggtgagtt	tgatggagaa	11220
tgatctcgg	ttatacaaacc	aggctctagg	tgcaataaag	acgtcattcc	ctattagatg	11280
gtcctctgtc	cagaccaagg	atgggTTTac	acaagaatgg	agaactaaag	gaaacggaat	11340
tcctaaagat	tgtcgtctct	cagactcttt	ggctcagata	gaaaacttgg	tcagagcgt	11400
ggaattggTT	aggaacaaaa	cgaggcaatc	aggatTTTct	gaaaccctat	ttgatcaatt	11460
ctgcggactt	gcagaccatc	acctcaaatt	gcggaaTTTg	gaaaacagaa	caggaatttat	11520
tgattggct	aataatagaa	tttcatccat	tgacaaatcc	atcttgggt	ccaaaagtga	11580
tctgcgtac	gagaactcat	ggagggagtg	aagatgtatt	cttccacctc	tcattgggt	11640
atacccatat	atgaaaaaaa	ctataagtac	tttAAactct	ttttgttttt	taatgtatat	11700
ctggTTTgt	tgtttccgt					11719

<210> 16
 <211> 11719
 <212> RNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Chimeric virus containing RNA from Maraba and Farmington viruses

acgaagacaa	acaaaccauu	gauagaauua	agaggcuau	gaaaauccuu	aacagcguuc	60
aaaaugucug	uuacagucaa	gagagucauu	gaugauucac	ucaucacccc	caaauugccu	120
gcgaaugagg	acccugugga	guacccugcu	gauuuuuuca	aaaagucccc	ugauauuuccg	180
guguacauaa	acacgaccaa	aaguuugucu	gauuuugccgg	gcuauguuua	ucaaggccua	240
aagucaggca	acaucucuau	aaucuauguc	aacaguuauc	uguaugcagc	auuuuuagag	300
aucagaggaa	aauggacag	agauuggauc	accuuuggua	uccaaauccgg	aaaaacagga	360
gauagcgg	ggauauucga	uuuacugacc	cuaaaaccuc	uagauggugu	uuuaccagau	420
ggggugucug	augcuacucg	aacuagcuca	gacgaugcau	ggccuuccacu	guaucaauug	480
ggguuauaca	gaguuggucg	aacacagaug	ccagaaucaca	ggaagaagcu	gauggauggu	540
cugauuaauc	aauguaagau	gaucaaugag	caguuugaac	cacuguugcc	agaaggaaga	600
gaugucuuug	augucugggg	aaugacacg	aauiacacaa	agauuguggc	cgcuguagau	660
auguuiucc	auauguicca	aaagcaugag	aaggccsucuu	ucagguaugg	cacaauagug	720

Страница 61

ucaagauuu	aggauuggc	agcauuggc	acauuuuggc	aucugugua	gaucacugg	780
auguccacug	aagaugugac	aacuuggau	cuaaacaggg	agguggcuga	ugagaugguu	840
caaauaugu	acccaggaca	ggagauagau	aaggcugauu	cuuacaugcc	uuaucaauc	900
gacuuagguc	uguccucaa	aucuccauau	ucaucaguua	aaaauccagc	uuuccauuu	960
ugggucaau	ugaccgcauu	guuacugaga	ucaaccagag	ccagaaaugc	acgucagccg	1020
gaugacaucg	aguauacauc	ccugaccacu	gcugggcugu	uguaugcaua	ugccguuggu	1080
ucgucugcag	accuggcuca	acaauuucuac	guuggggaca	acaaguau	gccagaaacu	1140
ggagauggag	gauuaaccac	caaugcaccg	ccacaagggc	gagauguggu	cgaguggcuu	1200
aguugguuug	aagaucaaaa	cagaaaaccu	accccagaca	ugcucaugua	ugcuaagaga	1260
gcugucagug	cuuuacaagg	auugagggag	aagacgauug	gcaaguacgc	caagucagag	1320
uuugacaaa	gacaacucac	ucaccauaug	uauuacuacc	uuugcuucau	augaaaaaaa	1380
cuaacagcga	ucauggauca	gcuaucaaag	gucaaggaa	uccuuuagac	uuacgcgcag	1440
uuggaucaag	caguacaaga	gauggaungac	auugagucuc	agagagagga	aaagacuaau	1500
uuugauuugu	uucaggaaga	aggauuggag	auuaaggaga	agccuuuccua	uuauccggca	1560
gaugaagaag	agauugauuc	agaugaagac	agcguggaung	augcacaaga	cuuagggaua	1620
cguacaucaa	caagucccau	cgagggguau	guggaungagg	agcaggauga	uuauuggag	1680
gaggaaguga	acgugguguu	uacaucggac	uggaaacagc	cugagcugga	auccgacggg	1740
gaugggaaaa	cucuccgauu	gacgauacca	gauggauuga	cuggggagca	gaagucgcaa	1800
uggcuugcca	cgauuaaggc	aguuguucag	agugcuuau	auuggaacau	cucagaau	1860
ucauuugaga	guuaugagca	aggguuuug	auuagagaga	gacaaaugac	uccugauguc	1920
uacaaaaguca	cuccuguuuu	aaaugcucca	ccgguuucaa	ugacagcuu	ucaagauguu	1980
uggucucuca	gcagcacucc	auuuacauuu	uugcccaaga	aacaaggugu	gacuccauug	2040
accauguccu	uagaagaacu	cuucaacacc	cgaggugaa	ucauaucu	gggaggaaac	2100
gggaaaauga	gucaccggga	ggccaucauu	cuaggguuga	gacacaagaa	gcucuauaa	2160
caagccagac	uaaaguauaa	cuagcuu	auaugaaaaa	aacuaacaga	uaucaaaaga	2220
uaucucuaac	ucaguccauu	guguucagu	caaucaugag	cucucucaag	aaaauuuugg	2280
guauuaagg	gaaagggaag	aaucuaaga	auuuagguau	ggcuccccca	cccuau	2340
aagagacucc	aauggaaau	ucuccaagug	caccuauga	uaagucau	uuuggagucg	2400
aagauaugga	uuuccaugau	caacgucaac	uccgaua	gaaaauucac	uucucau	2460
agaugacugu	gagaucaa	aaaccauuuc	gaaaauua	ugacguugca	gcagcggugu	2520
ccauuuggga	ucauaugua	aucggcaugg	caggaaaacg	uccuuuuau	aagauau	2580
cauucauggg	uucuacucua	uugaaggcua	caccagcugu	cuuggcugac	caaggacagc	2640
cagaauauca	ugcucacugu	gagggacgag	cuuacuugcc	gcaucggua	gggcccaccc	2700
cuccgauguu	gaauguccu	gaacauuuu	gccguc	uuacau	cgga	2760

Страница 62

ggacaaucga cauaacccug guacuuuuug augaugaauc uguagauucu gccccggua	2820
uaugggaucu uuuuaugca uccagauuga gcagcuucag agaaaaggcu uuguuguuug	2880
guuugauucu agaaaagaaa gcccacuggga auuggguauu ggacucuauu agucauuuca	2940
aguauuuauc acaaguguug aggugauuggg cagacuauga aaaaaacuua caggguucaa	3000
acacucuuga ucgagguacc caguuauuu uguuacaaca augcucagga uccagauccc	3060
uccgauugcu aucauucugg uaagucuccu cacacucgac cuguccggug caaggaggac	3120
aaccacacaa agaauccccuc uccuuauga uucgugggau uuguucucga gcuauuggcga	3180
cauucccgaa gaacuugucg uauaccagaa cuacagccac aauuccuccg aguuacccccc	3240
uccuggcuuc gagagauggu acauaaaccg aagaguggca gacacuucca uaccgugcag	3300
gggccccugu cuagugcccu acauccuuca uggccucaau gacacaacug ucucucgacg	3360
gggaggagga uggcgaagggu ccggaaugaa guacccaacc cacgcuguca ggcuaggccc	3420
uucaacagac gacgagagag uugaggaaga caucggcuac guaaugucu ccgcacuauc	3480
cugcacaggg ucgcccguug agauggcgau accaacaaucc cccgacugca ccagugcuau	3540
ccauccacga uccgaggguua cugugccgu caagcucgau gucaugagac gaaaucccaa	3600
cuacccuccc auuagagcgu ggucugugcau cggacagaaa aucaccaacc gaugugauug	3660
ggcacuuc ggcgagaacc ucauaauac ucaaguugaa gcuagcucuc uagcauucaa	3720
gcacacaaga gccucucuu ugaacgaauc caacggaua gacgcugaag gacgugcagu	3780
ucccuauauc cucggggaua ucgaacccgg guacugccga acccuauuca acacaugggu	3840
cucuagugag aucgugucau gcacgcccua cgaacuuguc cuaguugacc ugaacccuuu	3900
guccccggga cauggcggau augcuguaau gcugccaaac ggagacaaag uggauguaca	3960
cgacaagcau gcaugggaug gggacaacaa aauguggaga uguguguacg agaagaaaga	4020
uuccugugcg uucgagcugg uauccaggga agugugucuu uucucacuga quagggguag	4080
uagacugaga ggagcaaccc cuccccagg agagcuccuc accugccgc auucggaaa	4140
ggcauuugac cugaaggggg cccgaaggau uacacccauu ucaugcaaaa ucgacauugga	4200
auaugacuug cugucacuac caacccggagu cauccuaggc cuccaccuaa cagaacucgg	4260
gaccuccuuu ggcaaccucu caaugagucu ugaaauguaa gaaccugcca caacucugac	4320
cccugagcaa auacaacuucu cgcuuuaaga gcugggaagc ugaccggagg cuacaugaa	4380
gagccugucu cacucaauct gcccucuccac auucuccaua uggaacaua cgguugggau	4440
gaucgaucua aacccuacca gggcagcaag ggccuugcuc caugaugaua acauacuggc	4500
aacauucgag aacggucacu uuuuccaucgu cagaugucgu ccggaaaauag uucaaguucc	4560
uucgcauccu cgagcauguc acauggauct ccgcccuaau gacaagcaau cacggcauc	4620
aacccuggug guuccccuug acaacagcac ugcccuccug gucccccgaca acaucguggu	4680
ugaaggagua gaggccaguc uaugcaacca cuccguugcc aucacgcugu cgaagaacag	4740
aacucacuca uacagccucu aucccagg ugcccugug cuucgacaga aaggugccgu	4800

Страница 63

ggagcucccg acgauagggc cccucccaguu acauccugcc acucgagugg accuuuuuac	4860
acugaaagag uuccaggagg accgaauagc ggcgcagucga gucacagaca ucaaggcugc	4920
cguugacgau cugcgugcga aguggcguaa aggcaaauuu gaggcggaca ccacgggagg	4980
gggacuuugg ucggcgauug ugugagucuu caguucucuc gggggguucu ucaugaggcc	5040
cuugauugcu cucgcggcga uagugaccuc aaucaucauc cuguaauucc uucugcugu	5100
acugugugcu gccucauguu cgacacaccc aagaguaagg caggacucuu gguuagcggc	5160
cgccagauga cgcaugaggg ucagauacga uuuacagcgu aagugugaua uuuaggauua	5220
uaaagguuucc uucuuuuuaa uuuguuacag acuguaugaa aaaaacucau caacagccau	5280
cauggauguu aacgauuuug aguugcauga ggacuuugca uugucugaag augacuuugu	5340
cacuucagaa uuuucauac cggaaagacca aaugacauac cugaaucuug ccgauuuuaa	5400
uuugaaauucu cccuuuaauca gcgaaugaua ugauuuuccug aucaagaaau auaaucauga	5460
gcaaaauccg aaaauguggg augucaagaa uugggaggga guguuagaga uguugacagc	5520
cuguaagcc aguccaauuu uaucuagcac uaugcauaag uggguggggaa aguggcuau	5580
gucugaugau caugacgaa gccaaggcuu caguuuuucuu caugaagugg acaaagaagc	5640
ugaucugacg uuugaggugg ugugagacuu cauuagagga uggggagguc gagaauugca	5700
guacaagagg aaagacacau uuccggacuc cuuuagaguu gcagccuau uguguaaaa	5760
auuuccuugau uugcacaaac ucacucugau aaugauuca gucucugaag ucgaaucuuac	5820
caaccuagca aagaauuuua aaggaaaaaa caggaaagca aaaagcggaa aucugauaac	5880
cagauugagg guucccaguu uagguccugc uuuugugacu cagggauugg uguacaugaa	5940
gaaguuggaa augauuaugg aucggauuuu uuuguugau uugaaagacg uuaucaucgg	6000
gaggaugcag acgauccugu ccaugauac aagagaugau aaucucuuuc ccgagucuga	6060
uaucuuuacu guauuaaaga uauacggau aggggauaag auauuagaaa ggcaagggac	6120
aaaggguuac gacuugauca aaaugauuga gccuauuugu aacuuuaaga ugaugaaucu	6180
ggcacguaaa uaucguuccuc ucaucccuac auuuccuau uuuuaaaaac auauugcuga	6240
cucuguuag gaaggauacaa agggauugag uuuauuaug aucacauuuau	6300
gucaauccu gguguggacu ugaccuuagu uauuuacgga ucauuuucggc acugggguca	6360
uccuuuuuac aacuacuaug agggcuuaga gaagcuacac aagcagguua caaugcccaa	6420
gacuauugac agagaauuaug cagaaugucu ugcuaugau cuggcaagaa ucguiucuia	6480
gcaacaauuc aaugaacaua agaaaugguu uguugaugua gauaaagucc cacaauccca	6540
uccuuucaaa agccauuauga aagagaauac uuggccuacu gcagcccaag uucaggauua	6600
cggcgaucgc uggcaucagc ucccacuau caaaugcuiuc gaaaauccag auuuguuaga	6660
ucccaucgauc auciucuac aaaaaaguca uuccaugaac cgugcugaag uaciucgaca	6720
uguaagacuu acaccuauug ugcccuaucc aagcaggaaa guauugcaga caauguugga	6780
gacuaaggca acagacugga aagaguuiii aaagaaaaau gacgaagagg gguuagagga	6840

Страница 64

ugaugaucuu	gucauaggac	ucaaaggaa	agagagaga	uuaaaaauug	cggaaagauu	6900
cuuuucuuug	auguccugga	agcucagaga	guuuuuguc	aucacugagu	uuuugauuaa	6960
gacgcacuuu	gucccgaugu	uuuaaggguu	gaccauuggcg	gaugacuuga	cagcgugau	7020
aaagaagaug	auggacacau	cuucaggaca	aggcuuagau	aauuaugaau	ccauuuguau	7080
agccaaccuu	auugacuaug	agaaguggaa	caaucha	agaaaagagu	cgaacgggccc	7140
cguguucaag	gugauggguc	aauucuuggg	auauccacgu	cugauugaga	gaacucauga	7200
auuuuuugag	aagagucuga	uaauuuacaa	uggacgacca	gaucugau	ggguucgagg	7260
aaauucucua	gucaacgccc	caucuuuaaa	ugucugcugg	gagggucaag	cugggggauu	7320
agaaggacug	cgacagaagg	gauggaguau	ucuuuuuug	cuugucauuc	agagagaagc	7380
aaaaauaagg	aacaccgccc	ugaaagugc	agcucaaggu	gacaucagg	ugauauguac	7440
ucaguauaaa	acgaagaaau	cccgaauga	uaauugacuu	aggcagcuc	uaacacagau	7500
gguaucuuau	aaugagaga	uaaugucugc	gauuaauca	ggcaccgaga	aacugggucu	7560
uuugauuaau	gaugaugaga	caaugcaauc	ugcugauuac	cucaauuacg	ggaaggguucc	7620
cauuiucaga	ggaguuauca	gaggccuuga	gacaaaaaga	uggucacg	ugaccugugu	7680
gacaaaugau	cagauuccaa	cgugugcgaa	cauuuagagc	ucugugucaa	cuauugcauu	7740
aacuguagcc	cauuuugccg	agaauccagu	caauggcauc	auucaguaua	acuacuuugg	7800
aacauuugca	aggcuacugc	ugaugaugc	ugaccccgcu	cugaggaucu	cucuguauga	7860
aguccaaauca	aaaauuccag	gacuucacag	uuugacauuu	aaauauucua	uguuguaucu	7920
ggaucuuucg	auaggaggag	ucuccggaa	gucacucug	agauuccuca	uaagaucauu	7980
uccagaucca	gugacagaaa	guuuggcg	cuggaaauuu	auccacucuc	augcaagaag	8040
cgauucaua	aaggagauau	gugcaguuuu	uggaaaucu	gaaauugcaa	gauuucggcu	8100
uccugcuau	cuauuaaga	cagagguaaa	aaaaugucua	cuggaaucaa	ggcagagcau	8160
caagaaccag	auuguaagag	augcuacuau	uuaccuacac	caugaggaag	acaaacuucg	8220
uaguuuucua	ugguccauaa	caccacuguu	ccucgguiuc	uugagugaau	ucaaauucugg	8280
gacauucauc	ggaguagcag	auggccugau	cagcuuauuu	cagaacucua	ggacuauucg	8340
aaauucuuuu	aaaaagcguu	aucacaggg	acuugaugau	uuauuaauca	agagcgaagu	8400
uuccucacuu	augcauugg	guaagcuaca	uuugaggcg	ggcucaguuc	guauguggac	8460
uugcucuuuc	acucagggcug	aucuucuccg	auuccggua	uggggaaagau	cuguuauagg	8520
aaccacaguc	ccucauccu	uagagauguu	aggacaacau	uuuaaaaagg	agacuccuu	8580
cagugcuugc	aacauuacccg	gauuagacua	uguaucuguc	cacuguccga	augggauuca	8640
ugacguuuuu	gaaucacug	guccacuccc	ugcauauuug	gguucuaaaa	cauccgaauc	8700
aaciuicgauc	uugcagccgu	gggagagaga	gaguuaagua	ccguugauua	agcgugccac	8760
aaggciucgu	gaugcaauuu	caugguuug	gucucccgac	uiciauugg	ccucaacuau	8820
						8880

Страница 65

ccuuuaagaac auaaaugcau uaacaggaga agaaugguca aagaagcagc auggauuuuaa	8940
aaggacggga ucggcguuac acagguucuc cacauccagg augagucaug gugguuuugc	9000
uucucagagu acggcugccu ugacuagauu gauggcaacu acugacacua ugagagaucu	9060
gggagaacag aacuaugauu uccuguuuca ggcgacauua uuguaugcuc aaauaaccac	9120
aacuguaguc aggaauuggau cauuucauag cugcacggac cauuaccaua uaaccugcaa	9180
aucuugucug agggccauug augagauuac cuuggauuca gcgauggaa auagcccucc	9240
agauhuauc ucatuuuucac aaucuuggag gaauggagaa ggcucuuggg gacaugaagu	9300
gaaacaaaaua uacccaguug aaggugacug gaggggacua ucuccuguug aacaauuuua	9360
ucaagucgga cgcuguaucg gguuucuguu cgugugacu ggcguauagaa aaucauccca	9420
ugcagaugau agcuucaugu uccguuuauc uauacaaaac aaagucagag gaagaggcuu	9480
uuuuaaaaggg cuuauggaung gguuuaugag agccaguug ugcaggug uccaucgucg	9540
aagcuaagcc caucugaaga gaccggcuua ugcagucuau ggagggcuga uuuauuuugau	9600
agacaaaauug agugcaucug cccuuuucu uucacugacg agacauuggac cuuuuaggg	9660
agaauuagaa acuguuccac auagauuacc gaciuuuuau ccuacgagca accgagauau	9720
ggggggugua guucguauu uuuuuuuaa ucagugcaga cugguagaaa aaggugcgua	9780
caagacacau uauccucaau uguggcuuu cucagaugug cuguccauug auuuuuuagg	9840
acccugucu auaucuuaa cucusuuggg uauucuguau aaacagacgu uaucuucucg	9900
agacaaaaau gaguugagag aacucgcuaa cuugucuua uuguugagau caggagaagg	9960
auggaaagau auccauguca auuucuucuc uaaggacacu uuacucugcc cugaagagau	10020
ccgacaugcg ugcaauuuug ggauuggcuua ggaauccgcu guuuuaagcu auuauccucc	10080
uuggucucaa gagucuuuug gaggcaucac cucgaucccc guauuuuuu cgaccaggaa	10140
guaucccaa auuuuagaa ucccuccucg gguucaaaaac ccauuggucu cgggucuacg	10200
auuggggcaa cucccuacug gagcacauua uaagauuagg agcauugua agaacaagaa	10260
ccuucguuau agagauuucc uuaguugugg ggauggaucu ggggggauga ccgcggcacu	10320
auugagagaa aacagacaaa guaggggaa cuuacacgc cuguuagagu uagccggau	10380
ucuuauugaga ggagcaucuc cagagccuuc aagugcacug gagacgcucg ggcaagaacg	10440
aucuaggugu gugaauggaa gcacauugug ggaguacuca ucugaccuaa gccaaaaaga	10500
gacaugggau uacuucuuaa gauugaagag aggccuggu uugaccgugg acuuuaucac	10560
cauggacaug gaggucagag acccuuauac aaguuugaug auagaaaaga accucaaagu	10620
uuauucugcau cagauuuuag aaccaacugg ugucuuaaua uauaaaacau acgggaccca	10680
uaauugcgaca caaacagaua auauccugac gauaaucggu ccuuucuuug agacgguuga	10740
ccuaguccag uccgaauaca gcagcucaca aacguccgag gucuauuuug uaggacgagg	10800
cuugcgcucu cauguugacg aacccugggu ggacuggcca uccuuuaugg acaaauuggag	10860
auccauuuau gcuuuucaug auccuacuac agaaauuauc agagcaaaaa aagucuguga	10920

Страница 66

aauugacagu cuuauaggca uuccggcuca auucauucca gacccauuug uaaaucucga 10980
 gaccaugcua cagauaguug guguuccaac aggaguuuucg caugccgcag cucuauuauc 11040
 aucacaauau ccaaaucaau ugguacacaac gucaauuuu uauaugacac ucgugucuu 11100
 uuauaaugua aaccuuauuc gaagaagccc caagccuuuc ucuccuccgu cugauggagu 11160
 cucacagaac auugguucag ccauagucgg acuaaguuu ugugugaguu ugauggagaa 11220
 ugaucucgga uuaucacaac aggcucuagg ugcaauaaag acgucauucc cuauuagaug 11280
 guccucuguc cagaccaagg auggguuuac acaagaaagg agaacuaaag gaaacggaa 11340
 uccuaaagau ugucgucu cagacucuu ggcucagaua ggaaacugga ucagagcgau 11400
 ggaauugguu aggaacaaaa cgaggcaauc aggauuuucu gaaacccuau ugaucuaau 11460
 cugcggacuu gcagaccaauc accucaaag gcggaaguug ggaaacagaa caggaauuau 11520
 ugauuggcua aauauuagaa uuucauccau ugacaaaucc aucuugguga cccaaaguga 11580
 ucugcaugac gagaacucau ggagggagug aagauguauu cuuccaccuc ucauuggug 11640
 auacccauau augaaaaaaaaa cuuaaguac uuuuaacucu cuuuguuuuu uaauguauau 11700
 cugguuuugu uguuuuccgu 11719

<210> 17

<211> 704

<212> PRT

<213> Farmington virus

<400> 17

Met	Leu	Arg	Ile	Gln	Ile	Pro	Pro	Ile	Ala	Ile	Ile	Leu	Val	Ser	Leu
1															
													15		

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

Pro	Leu	Leu	Asn	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asp	Ile
35															
												45			

Pro	Glu	Glu	Leu	Val	Val	Tyr	Gln	Asn	Tyr	Ser	His	Asn	Ser	Ser	Glu
50															
											60				

Leu	Pro	Pro	Pro	Gly	Phe	Glu	Arg	Trp	Tyr	Ile	Asn	Arg	Arg	Val	Ala
65														80	

Asp	Thr	Ser	Ile	Pro	Cys	Arg	Gly	Pro	Cys	Leu	Val	Pro	Tyr	Ile	Leu
85														95	

His	Gly	Leu	Asn	Asp	Thr	Val	Ser	Arg	Arg	Gly	Gly	Gly	Trp	Arg
100														
										110				

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

Thr Asp Asp Glu Arg Val Glu Glu Asp Ile Gly Tyr Val Asn Val Ser
 130 135 140
 Ala Leu Ser Cys Thr Gly Ser Pro Val Glu Met Ala Ile Pro Thr Ile
 145 150 155 160
 Pro Asp Cys Thr Ser Ala Ile His Pro Arg Ser Glu Val Thr Val Pro
 165 170 175
 Val Lys Leu Asp Val Met Arg Arg Asn Pro Asn Tyr Pro Pro Ile Arg
 180 185 190
 Ala Trp Ser Cys Ile Gly Gln Lys Ile Thr Asn Arg Cys Asp Trp Ala
 195 200 205
 Leu Phe Gly Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Gln Val Glu Ala Ser Ser Leu
 210 215 220
 Ala Phe Lys His Thr Arg Ala Ser Leu Leu Asn Glu Ser Asn Gly Ile
 225 230 235 240
 Asp Ala Glu Gly Arg Ala Val Pro Tyr Ile Leu Gly Asp Ile Glu Pro
 245 250 255
 Gly Tyr Cys Arg Thr Leu Phe Asn Thr Trp Val Ser Ser Glu Ile Val
 260 265 270
 Ser Cys Thr Pro Ile Glu Leu Val Leu Val Asp Leu Asn Pro Leu Ser
 275 280 285
 Pro Gly His Gly Gly Tyr Ala Val Leu Leu Pro Asn Gly Asp Lys Val
 290 295 300
 Asp Val His Asp Lys His Ala Trp Asp Gly Asp Asn Lys Met Trp Arg
 305 310 315 320
 Trp Val Tyr Glu Lys Lys Asp Pro Cys Ala Phe Glu Leu Val Ser Arg
 325 330 335
 Glu Val Cys Leu Phe Ser Leu Ser Arg Gly Ser Arg Leu Arg Gly Ala
 340 345 350
 Thr Pro Pro Gln Gly Glu Leu Leu Thr Cys Pro His Ser Gly Lys Ala
 355 360 365
 Phe Asp Leu Lys Gly Ala Arg Arg Ile Thr Pro Ile Ser Cys Lys Ile
 370 375 380
 Asp Met Glu Tyr Asp Leu Leu Ser Leu Pro Thr Gly Val Ile Leu Gly
 385 390 395 400

Leu His Leu Ser Glu Leu Gly Thr Ser Phe Gly Asn Leu Ser Met Ser
 405 410 415
 Leu Glu Met Tyr Glu Pro Ala Thr Thr Leu Thr Pro Glu Gln Ile Asn
 420 425 430
 Phe Ser Leu Lys Glu Leu Gly Ser Trp Thr Glu Ala Gln Leu Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser His Ser Ile Cys Leu Ser Thr Phe Ser Ile Trp Glu Leu Ser
 450 455 460
 Val Gly Met Ile Asp Leu Asn Pro Thr Arg Ala Ala Arg Ala Leu Leu
 465 470 475 480
 His Asp Asp Asn Ile Leu Ala Thr Phe Glu Asn Gly His Phe Ser Ile
 485 490 495
 Val Arg Cys Arg Pro Glu Ile Val Gln Val Pro Ser His Pro Arg Ala
 500 505 510
 Cys His Met Asp Leu Arg Pro Tyr Asp Lys Gln Ser Arg Ala Ser Thr
 515 520 525
 Leu Val Val Pro Leu Asp Asn Ser Thr Ala Leu Leu Val Pro Asp Asn
 530 535 540
 Ile Val Val Glu Gly Val Glu Ala Ser Leu Cys Asn His Ser Val Ala
 545 550 555 560
 Ile Thr Leu Ser Lys Asn Arg Thr His Ser Tyr Ser Leu Tyr Pro Gln
 565 570 575
 Gly Arg Pro Val Leu Arg Gln Lys Gly Ala Val Glu Leu Pro Thr Ile
 580 585 590
 Gly Pro Leu Gln Leu His Pro Ala Thr Arg Val Asp Leu Tyr Thr Leu
 595 600 605
 Lys Glu Phe Gln Glu Asp Arg Ile Ala Arg Ser Arg Val Thr Asp Ile
 610 615 620
 Lys Ala Ala Val Asp Asp Leu Arg Ala Lys Trp Arg Lys Gly Lys Phe
 625 630 635 640
 Glu Ala Asp Thr Thr Gly Gly Leu Trp Ser Ala Ile Val Gly Val
 645 650 655
 Phe Ser Ser Leu Gly Gly Phe Phe Met Arg Pro Leu Ile Ala Leu Ala
 660 665 670

Ala Ile Val Thr Ser Ile Ile Ile Leu Tyr Ile Leu Leu Arg Val Leu
675 680 685

Cys Ala Ala Ser Cys Ser Thr His Arg Arg Val Arg Gln Asp Ser Trp
690 695 700

<210> 18
<211> 12695

<212> DNA

<213> Artificial

<220> DNA encoded by chimeric virus that contains RNA from Maraba and
<223> Farmington viruses

<400> 18	60
ttacgacgca taagctgaga aacataagag actatgttca tagtcaccct gtattcatta	120
ttgactttta tgaccttatta ttcgtgaggt catatgtgag gtaatgtcat ctgcttatgc	180
gtttgcttat aagataaaac gatagaccct tcacggtaa atccttctcc ttgcagttct	240
cgccaagtac ctccaaagtc agaacgtatgg ctctgtccgt agctgtcgca caacatctca	300
taaccgagcg tcattccctt caggcgactc tgcgcgggc gtccaaagacc agagccgagg	360
aattcgtcaa agatttctac cttcaagagc agtattctgt cccgaccatc cccgacggacg	420
acattgcccgtt gtcggggccc atgctgcttc aggccatcctt gagcgaggaa tacacaaagg	480
ccactgtacat agcccaatcc atcctcttgcgaa acactccac acccaacggg ctccctcagag	540
agcatctaga tgccgatggg ggaggctcat tcacagcgct gcccgcgtct gcaatcagac	600
ccagcgacgaa ggcgaatgca tggggccgttc gcatctccga ctcaagggttgg gggcctgtct	660
tctatgcagc cctcgctgtct tacatcatcg gctggtcagg aagaggagag actagcccg	720
tgcagcagaa cataggtcag aaatggctga tgaacctgaa cgcaatcttc ggcaccacgaa	780
tcacccatcc aacaaccgtg cgtctgtccaa tcaacgtcgatca caacaacacgctcgtcgact	840
ggaacggact tgcgtccaca ctctggctat actaccgttc atcacctcag agtcaggacg	900
cgttcttcta tgggctcatac cgtccctgtt gcagtggata tctggccctg ctacatcggtt	960
tgcaggagat tgcgtccaca cgttcttcta tgggctcatac cgtccctgtt gcagtggata tctggccctg ctacatcggtt	1020
atgagggtctta cagtgcactc agagccctgg ttcaactggg aaacgacttc aagaccgccc	1080
atgatgagcc catgcagggtc tgggctgtca gggaaatcaa caacggatata ctgacatatac	1140
tctcagaaac tcctgcgaag aaaggagctg ttgtgttat gtttgcctaa tgcatgtga	1200
agggcgactc tgaggccctgg aacagctacc gcactgcaac ctgggtgatg ccctattgcg	1260
acaatgtggc cctaggagcg atggcaggct acatccaacg ccccccggatc atccagggtga	1320
atgagggtctc agcccagaca ggtctcgacg tcaacatggc cggcgtcaag gactttgagg	1380
ccagttcaaa acccaaggtc gctccaaatct cgtctgtccac acgccccggatc gatgtcgcat	1440
cccgccaccc tcgtttccatc tggcgttgcgtt aggttgacag cggcgtcaag ctcggaggaa	1500
tgtaaaccaa taagcttac tggcgttgcgtt tggcgttgcgtt acacgcgtt ccgttatcca	

Страница 70

tcacacccgt cccttcttt atgctgctat tatttcagtt gctaagcttc ctgattttagat	1560
taacaaaaaa ccgttagacct cctacgtgag gtatacgtag aaattgggtt taticgggttga	1620
gagtctttgt actattagcc atggaggact atttgcgttag ctttagaggcc gcgagagagc	1680
tcgtccggac ggagctggag cccaaggcgt aacctcatagc cagcttagag tccgacgatc	1740
ccgatccgggt aatagcgcca gcggtaaaac caaaacatcc caagccatgc ctgagcacta	1800
aagaagagga tcatctcccc tctcttcgg tactattcgg cgcaaaaacga gacacctcg	1860
tgggcgtaga gcagactctc cacaagcgtc tctgcgttg tctcgcacgg tacctgacca	1920
tgacgaagaa agaggccaat gccttaagg ccgcggctga agcagcagca ttagcagtca	1980
tggacattaa gatggagcat cagcgcagg atctagagga tctgaccgt gctatcccta	2040
ggatagaatt caaactcaat gcccattcgg aaaacaacaa ggagatagcc aaggctgtaa	2100
ctgctgctaa ggagatggag cgggagatgt cgtgggggg aagcgcgc aagctcgctca	2160
agtctgtcac cctagatgag tcgttttaggg gcccattgaaga gctttcagag tcatttggca	2220
tccgatataa ggtcagaacc tggaaatgagt tcaagaaggc gctggaaacc agcatttg	2280
acctgaggcc tagccctgtt tcatttaggg aattacggac tatgtggctg tctcttgaca	2340
cctcccttag gctcatttggg tttgccttca ttcccacatg cgagcgcctg gagaccaaag	2400
ccaaatgca gtagacaagg actctactcc cccttgcaga gtcgatcatg cgaagatggg	2460
acctgcggga tccaaccatc ttggagaaag cctgcgtagt aatgatgatc cgtggaaatg	2520
agattgcac gctgaatcag gtaaaagatg ttctcccgac cacaattcgt gggtggaaaga	2580
tcgcttatta gtcactgctc ccattagtcc cactagacgg catacttcca ttccgcctt	2640
taattccccct gtcagacact catgctccga aatcactaac catcctgtc caccaagcaa	2700
tacgcatatt cagtagcact gcatctcgcc ctccccctat caagccccag cgctgcagat	2760
cttcaccaca tatatacatg catcaactac atgtgattta gaaaaaacca gacccttac	2820
gggtatagc ctaactcacg aacgttcc tcgtttcgta tgataaggcc ttaagcattg	2880
tcgatacggt cgttatgcgt cggttttt taggagagag cagtgcctt gcgagggact	2940
gggagtccga gcgacccccc ccctatgcgt ttgaggtccc tcaaagtac gggataagag	3000
tcaccgggta cttccagtgc aacgagcgtc cggaaatccaa gaagaccctc cacagcttcg	3060
ccgtaaaact ctgacgcga attaagccgg ttgcagcgg tgctccagc ttgaagatag	3120
caatatggac ggctctagat ctggccctcg tggaaacctcc caatggaaact gtaacaatag	3180
atgcggcggt gaaagctaca ccgctaatcg ggaacacccca gtacaccgt aggcgatgaaa	3240
tcttccagat gctagggaga aggggtggcc tgatcgatc caggaactta ccccatgatt	3300
atccctgaac gttgatttgag ttgcctctc ccgagccctt agcaccagg catcggtccg	3360
cccgccctgt gatctccgtt agccgggctc agcgatcaag ccggcccgcc tcgggggggg	3420
ctggtgcaac acaagggcg gcagtggacg ctgattaaaca aaaaaccacc tatatacgacc	3480
cctcacggtc ttagactctg ttgcagctg acaaccaaca cacaagacat ctctctgatt	3540

Страница 71

cagccgaccc	gatcgattcc	tccccaccca	attcctacca	acgcacccct	cacaagctcc	3600
accggcgcbc	catgttgaga	ctttttctct	tttggttctt	ggcccttagga	gcccactcca	3660
aatttactat	agtattccct	catcatcaaa	aagggaattt	gaagaatgtg	ccttccacat	3720
atcattattt	cccttcttagt	tctgaccaga	attggcataa	tgatttgcact	ggagtttagtc	3780
ttcatgtgaa	aattcccaaa	agtacacaaag	ctatacaagc	agatggctgg	atgtgccacg	3840
ctgctaaatg	ggtgactact	tgtgacttca	gatggtacgg	acccaaatac	atcacgcatt	3900
ccatacactc	tatgtcaccc	accctagaac	agtgcacac	cagtatttgc	cagacaaagc	3960
aaggagttt	gattaatcca	ggctttcccc	ctcaaaagctg	cggtatgtct	acagtgcacgg	4020
atgcagaggt	ggttgttgta	caagcaacac	ctcatcatgt	gttggttgtat	gagtacacag	4080
gagaatggat	tgactcacaa	ttgggtgggg	gcaaatgttc	caaggagggtt	tgtcaaaacgg	4140
ttcacaactc	gaccgtgtgg	catgctgatt	acaagattac	agggtgtgc	gagtcaaatac	4200
tggcatcagt	ggatatacc	ttcttctctg	aggatggtca	aaagacgtct	ttggggaaaac	4260
cgaacactgg	attcaggagt	aatcaacttgc	cttacgaaag	tggagagaag	gcatgccgta	4320
tgcagtactg	cacacaatgg	gggatccgac	taccttctgg	agtatggttt	gaatttagtgg	4380
acaaagatct	cttccaggcg	gcaaaaattgc	ctgaatgtcc	tagaggatcc	agtatctcag	4440
ctccctctca	gacttctgtg	gatgttagt	tgataacaaga	cgtagagagg	atcttagatt	4500
actctctatg	ccaggagacg	tggagtaaga	tacgagccaa	gcttcctgtat	tctccagtag	4560
atctgagttt	tctcgccccca	aaaaatccag	ggagcggacc	ggcccttca	atcattaatg	4620
gcactttgaa	atatttcgaa	acaagataca	tcagagttga	cataagtaat	cccatcatcc	4680
ctcacatgg	gggaacaatg	agtggacca	cgactgagcg	tgaatttgc	aatgatttgc	4740
atccatatga	agacgttagag	attggtccaa	atgggtgtt	aaaaactccc	actggtttca	4800
agttcccgct	gtacatgatt	gggcacggaa	tgttggattc	cgatctccac	aaatccccc	4860
aggctcaagt	cttcgaacat	ccacacgcaa	aggacgctgc	atcacagctt	cctgatgtat	4920
agacttttatt	ttttggtgac	acaggactat	aaaaaacc	agtagagttt	gtagaaggct	4980
ggttcagtag	cttggaaagagc	acattggcat	cgttcttct	gattataggc	ttgggggttg	5040
cattaatctt	catcattcga	attattgtt	cgattcgcta	taaatacaag	gggaggaaga	5100
ccaaaaaaat	ttacaatgtat	gtcgagatga	gtcgatttgg	aaataaataa	ggcgcccgac	5160
aggactgcga	tttggagtg	gagccggcaa	accctaggcc	tattccgatt	tagaaaaaac	5220
cagacccctc	acggaggctt	ttctacttagc	tgggtttcc	tcattctatc	cagagccgac	5280
gccgcatgg	gagcaagggc	gaggagctgt	tcaccgggt	ggtgc	ccatc	5340
tggacggcga	cgtaaacggc	cacaagttca	gcgttccgg	cgagggcgag	ggcgatgcca	5400
cctacggcaa	gctgaccctg	aagttcatct	gcaccacccg	caagctgccc	gtgccc	5460
ccaccctcgt	gaccaccctg	acctacggcg	tgcagtgctt	cagccgctac	cccgaccaca	5520
tgaagcagca	cgacttcttc	aagtccgcca	tgcccgaaagg	ctacgtccag	gagcgcacca	5580

Страница 72

tcttttcaa ggacgacggc aactacaaga cccgcgccga ggtgaagttc gagggcgaca	5640
ccctggtaa ccgcacatcgag ctgaaggcga tcgacttcaa ggaggacggc aacatcctgg	5700
ggcacaagct ggagtacaac tacaacagcc acaacgtcta tatcatggcc gacaagcaga	5760
agaacggcat caaggtgaac ttcaagatcc gccacaacat cgaggacggc agcgtgcagc	5820
tcgcccacca ctaccagcag aacacccca tcggcgacgg ccccgtgctg ctgcccgaca	5880
accactacct gaggcaccag tccgcccgtga gcaaagaccc caacgagaag cgcgatcaca	5940
tggtcctgct ggagttcgat accgcccgg ggtactctt cggcatggac gagctgtaca	6000
agtaagcggc cgccaaaccc taggcctatt ccgatttga aaaaaccaga ccttcacga	6060
ggtctttctt actagctggg ttttcctcat tctatccaga gccatggct tcgacccgaa	6120
ctggcagaga gaaggttatg aatgggatcc gtcaagttag ggcagaccga ccgatgagaa	6180
cgaagacgac agaggtcatc ggccaaaaac gagacttcgt acattcctt cccgcacgtt	6240
aaatagccct atccgagccc tattctacac aatattccta ggaattcggag cggtttggga	6300
cgggttcaaa agactcctac ctgtgaggac cgaaaagggt tatgcgaggt tttctgagtg	6360
cgtcacat ggaatgatcg gatgtgatga gtgtgtaata gaccgggtga gggttgcata	6420
tgagctgacc gagatgcagt taccgattaa aggcaaaggc tctacgaggt tgagagcaat	6480
gataactgaa gacccctca cggggatgcg cacagccgtg cctcagatca gagtgagatc	6540
gaagatccta gcagagcgg tagggagagc aatcggccga gagaccttgc cgccaatgtat	6600
ccatcatgag tgggcatttg tcatggggaa gattctcact ttcatggcag acaatgtggg	6660
tatgaacgct gacacggtcg agggcggttct atcactatca gaggtcacac ggcgatggga	6720
tatcgcaac tctgtgtccg cagtgttcaa tcctgtatggc cttactatca gagtagaaaa	6780
cacgggttac atcatgacca gagagactgc ctgcattgtc ggagacattc atgctcaatt	6840
tgcaatccaa tacctagctg catacctaga cgaggtgatc ggcacaagga cgtctctc	6900
acccggccaa ctgaccccttc tcaaactatg gggacttaac gtcctgaaac tcctaggacg	6960
gaacggttat gaggtgatcg cctgcattgg gcccataaggg tacgtgtcc tcatgggg	7020
aagagacagg agtcctgatc cctatgtcaa tgacacctat ttaaacagca tcctctcaga	7080
attccctgtc gactctgacg ctcgagccctg cgttgaagcc ctcttaacta tctatatgag	7140
cttcggcaca ccccataaaag tctcggacgc attcggccctc ttcaaatgt tgggacatcc	7200
gatggttgat ggagctgacg ggattgaaaa gatgcgaagg ttaagcaaga aggtcaagat	7260
cccaagaccag tctacagcga tcgacccctgg ggctatcatg gccaactgt ttgtgcggag	7320
tttcgtaaag aagcacaaaa ggtggcccaa ctgctccatc aatctccgc caccgacaccc	7380
cttccaccac gcccgcctat gtgggtatgt cccggctgaa acccatcccc taaaacaacac	7440
tgcattctgg gcccgtgtgg agttcaacca ggaattcggag cgcggagac agtacaaccc	7500
tgcagacatc attgtatgaca agtcgtgcctc tcccaacaag catgagctat atggtgctt	7560
gatgaagtca aaaacagctg ggtggcagga acaaaagaag ctcatactcc gatggttcac	7620

Страница 73

tgagaccatg	gttaaacctt	cgagactcct	ggaagagatt	gatgcacacg	gcttccgaga	7680
agaggataag	ttgattggat	taacacaaa	ggagagagag	ctgaaattaa	caccaagaat	7740
gttcccttg	atgacattca	agttcagaac	ctaccaagtc	ctcactgaga	gtatggtcgc	7800
cgatgagatc	ctcccgact	tccccagat	caccatgacc	atgtccaacc	acgaactcac	7860
aaagaggtt	attagcagaa	cgagacctca	atctggagga	gggcgtgatg	ttcacatcac	7920
cgtgaacata	gatttccaga	aatggAACAC	aaacatgaga	cacggactgg	tcaaACATGT	7980
cttcgagcga	ctggacaacc	tctttggctt	caccaactta	atcagacgaa	ctcatgaata	8040
cttcaggag	gcgaaatact	atctggctga	agatggaaact	aatctgtcgt	tcgacaggaa	8100
cgggaggtt	atagatggcc	catacgTTTA	caccggatca	tacgggggg	acgggggg	8160
acgacagaag	ccctggacaa	tagttaccgt	gtgtggata	tacaaggtag	ctagagacct	8220
gaaaatcaa	catcagatca	ccggtcaggg	agataatcag	gtggtcaccc	taatatttcc	8280
ggatcgagag	ttgccttcag	atccggtgga	gaggagcaag	tactgttagag	acaagagcag	8340
tcagttcctg	acacgtctca	gtcaatattt	cgctgagggtt	ggtttgcgg	tcaagactga	8400
agagacatgg	atgtcatcac	gtctctatgc	ttacggtaag	cgcatgttct	tagagggagt	8460
tccacttaag	atgtttctca	agaagatagg	cagacTTTC	gccctctcga	atgagtttgt	8520
cccgccctc	gaggaagatc	tggccagagt	ctggagtgcc	accagcgcag	cggttagagct	8580
tgacctaact	ccctacgtag	gatatgtcct	cgggtgctgc	ttgtctgcgc	aggcgatcag	8640
aaatcacctc	atctactccc	ctgttctgg	gggcctctg	ctggtaagg	cctacgagcg	8700
taagttcatt	aactacgacg	gaggaacaaa	gcggggggcg	atgcccggcc	tacgtccaac	8760
ctttgagagc	ctagtcaaaa	gtatctgctg	gaagccaaag	gccatcggag	ggtgcccggt	8820
attgatgtta	gaagatctca	tcatcaaagg	gttccctgat	ccggcgacta	gcgcctggc	8880
tcaattgaag	tcaatggtgc	catataccctc	ttgtatcgac	cgggagatca	tactttcctg	8940
tctcaacctt	cccttacgt	cgggtgtatc	tccgtcaatg	ttgttaaagg	acccggcggc	9000
catcaacacc	atcacaaccc	cgtccgcggg	cgacatctg	caagaggctc	ccagagacta	9060
tgttaccgat	tacccactcc	aaaacccgca	gctcagagca	gtggtaaga	acgtgaagac	9120
c gagctagac	acattggcca	gtgacttatt	caaATGTGAA	ccttctttc	ctcctttat	9180
gagcgatatac	ttctcgcat	ctctccggc	atatacggac	aggattgttc	gcaagtgtc	9240
cacgacttct	acaatcagga	gaaaagctc	cgagaggggc	tccgactctc	tcctcaaccg	9300
gatgaaaagg	aatgagatca	ataagatgt	gttacatctt	tgggtcacct	ggggaggag	9360
ccctctggcc	agattagaca	ccagatgtc	cacaacgtc	accaagcaat	tagcccaaca	9420
gtatcggaac	cagtcttggg	gaaagcagat	ccatggagtc	tcaagtggcc	accccttaga	9480
actgttcgg	cgaataacac	ccagccatag	atgcctacat	gaggaggacc	acggagattt	9540
cctgcaaaacc	ttcgccagcg	agcatgtgaa	ccaagtggac	accgacatca	ccacaactct	9600
ggggccgttc	tacccttaca	taggctcgga	gacgcaagaa	cgggcagtca	aggttcgaaa	9660

Страница 74

aggagtgaat tacgttagttg agccgcttct gaaacccgca gttcgactac taagagccat 9720
 taattggttc attcccgagg agtcagatgc gtcccatgg ctgagcaatc tattagcgtc 9780
 tgttaccgac atcaatcctc aagaccacta ctcatctacc gaagtagggg ggggcaacgc 9840
 cgtccatcgc tacagctgcc gactatccga caaattgagc agagtcaaca acttatatca 9900
 gttgcatact tatttatctg tcacaacaga gcgggttaccg aagtacagtc gaggatcaaa 9960
 aaacactgac gcacacttcc agagcatgat gatttatgca caaagccgtc atatagacct 10020
 catcttggag tctctgcaca ccggagagat ggtaccgtt gagtgtcatc atcacattga 10080
 gtgcaatcac tgtatagagg atatacccgca cgagccaatc acgggggacc cggcttggac 10140
 tgaagtcaag ttcccttcaa gtcctcaggaa gccccttctt tacatcaggc aacaagatct 10200
 gccggtaaa gacaaactcg agcctgtgcc tcgcataac atcgtccgtc ttgcccggatt 10260
 gggtccggag gcgatttagt agctagcgca ctacttgtt gcattccgag ttatccgggc 10320
 gtcagagacg gatgtcgacc ctaacgatgt tctctcggtt acctggctga gccgaattga 10380
 tcctgacaaa ttgggtttagt atatcgtaa tgggttcgtt tcactggaa ggcataatgt 10440
 attaatgtca ggcgtgagtg tgagcgtcag agatgcattc tttaagatgc tagtgtctaa 10500
 aagaatctca gagactccgc taagttcatt ctattatctg gccaacctgt tcgttgcaccc 10560
 tcagactcgc gaagactcaa tgagctctaa atacgggttc agcccccccg ccgagacagt 10620
 ccccaacgc aatgcccggc cagccgaaat aagaagatgc tgtgcgaaca gtgcgcgcgtc 10680
 gatcttagaa tcagcccttc acagccgtga ggttgggttgg atgcccggaa cgaacaattn 10740
 tggagacgtt gtcatctggt ctcattacat tagattacgg ttcagcgaag ttaaacttagt 10800
 tgacattaca cgatatacgac agtgggtggag acgtctcgag cgagacccct acgattttgg 10860
 cccggacatg caggttcttg agagcgacct agatacgctg atgaaacggaa taccgaggct 10920
 catgcgcgaag gcgagacgcgc cccctttca ggttaattcga gaggacctgg atgtcgcaat 10980
 catcaatgct gatcatcccg ctcactctgt gcttcagaac aaatacagga aattgatttt 11040
 cagagagccg aagattatca cgggagctgt gtacaagttac ctctccctaa aatcagagtt 11100
 gacagagttc acctcagcaa tgggtatcgg agacggaaact ggaggtatca ccccccgcatt 11160
 gatggccgat gggatagatg tgggtatca gacgctcgat aactatgacc acgtgacacaca 11220
 acagggattt tccgtacaag ccccgccagc attggatctt ctgcgcgggg caccctctgg 11280
 taggcttctt aatccggaa gattcgcacatc atttgggtct gacctaactg accctcgatt 11340
 tacagcctac tttgtatcaat atccccgtt caagggtggac actctatggt ctgacgcaga 11400
 gggcacttt tgggacaagc cttccaagtt gaatcaatac tttgagaaca tcattgcttt 11460
 gagacatcgg ttcgtgaaga caaatggaca gcttgcgtg aagggtgtatc tgactcaaga 11520
 cactgctacc acaattgaag cattcagaaa gaagctgtcc ccatgcgcac tcatcgatgc 11580
 tctttctcg acgaaaggct ccacagaatg cttcgtccata agcaatctca tcgcaccaga 11640
 caccctgtc gacccggaa tgggtggagaa tatccctaaa ctaacatccc ttgttcccca 11700

Страница 75

gaggacgaca	gtgaaatgct	attcccgacg	agtagcgtgc	atcagtaaaa	ggggggact	11760
tttcagatct	ccgagcatag	cccttgaagt	ccaaccgttc	cttcaactaca	tcacaaagg	11820
catctcagac	aaaggaacac	aactgagtct	catggcggta	gctgacacaa	tgatcaacag	11880
ttacaagaag	gctatctcac	cccgagtgtt	cgatctacac	cgcataggg	ccgcactggg	11940
tttcgggagg	agatccttgc	atctcatctg	ggggatgatc	atctcaccaa	tcgcttacca	12000
gcattttgag	aatccggcca	agttgatgga	tgtcctggac	atgttgcacca	ataacatctc	12060
agctttctta	tcgatatcgt	cgtcaggatt	tgacctgtca	tttagtgtca	gtgcagaccg	12120
agatgtccgg	attgacagca	aacttgcac	actccgcata	ttcgaaggat	cagaccta	12180
attcatgaaa	accatcatgt	ctaccctcg	atctgttgc	aaccagg	tgccctttaa	12240
ggggatcgcc	ataaaccctt	ctaaactaat	gactgtcaag	aggacacagg	agttacgtt	12300
caacaaccta	atttacacta	aggatgccc	cctattcccc	aatgaagcgg	caaaaaacac	12360
tgcccccgtt	cgagccaaca	tggatacc	cgtccggg	gatctattcg	cccttaccga	12420
tcgcatacca	atcatgactc	tagtcagcga	tgagacaaca	cctcagcact	ctccctccaga	12480
ggatgaggca	taactgaatc	ctccctgaag	gctcacatgt	cccacgcgac	gcaagatata	12540
acgacaagca	actcgcccta	ttaactgtga	ttaataaaaa	accgattatt	cagttgctt	12600
agggagttc	aatccgttca	gtgtatgata	ggaagtttct	gagatggtgg	ggatttagggg	12660
gcacctagag	tatgtttgtt	cgttttatgc	gtcgt			12695

<210> 19

<211> 12695

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

<223> Chimeric virus containing RNA from Maraba and Farmington viruses

<400> 19

uuacgacgca	uaagcugaga	aacauaagag	acuauguuca	uagucacccu	guauucauuua	60
uugacuuuuua	ugaccuauua	uucgugagg	cauauggug	guaauguau	cugcuaugc	120
guuuugcuaau	aagauaaaaac	gauagacccu	ucacggguaa	auccuucucc	uugcaguuuc	180
cgcacaguac	cuccaaaguc	agaacgaugg	cucguccgcu	agcugcugcg	caacaucuca	240
uaaccgagcg	ucauuuccuu	caggcgacuc	ugucgcgggc	guccaagacc	agagccgagg	300
aaauucguaa	agauuuuucuac	cuucaagagc	aguauucugu	cccgcaccauc	ccgacggacg	360
acauugccca	gucugggccc	augcugcuuc	aggccauucc	gagcgaggaa	uacacaaagg	420
ccacugacau	agcccaaucc	auccucugga	acacuccc	acccaaacggg	cuccucagag	480
agcaucuaga	ugccgauggg	ggaggcucau	ucacagcgcu	gcccgcgucu	gcaaucagac	540
ccagcgacga	ggcgaaugca	ugggcccgcuc	gcaucuccga	cucagggguug	gggcccugucu	600
ucuaugcagc	ccucgcugcu	uacauaucg	gcuggucagg	aagaggagag	acuagccgcg	660
ugcagcagaa	cauaggucag	aaauggcuga	ugaaccuugaa	cgcaaucuuc	ggcaccacg	720

Страница 76

ucacccaucc aacaaccgug cgucugccaa ucaacgucgu caacaacagc cucgcaguga	780
ggaacggacu ugcugccaca cucuggcuau acuaccguuc aucaccucag agucaggacg	840
cguucuucua ugggcucauc cgucccgugu gcaguggaua ucucggccug cuacaucggg	900
ugcaggagau ugaugagaaug gagccggacu uccucaguga ccccccgauc auccagguga	960
augaggucua cagugcacuc agagccugg uucaacuggg aaacgacuuc aagaccgccc	1020
augaugagcc caugcagguc ugggcgugca ggggaaucaa caacggauau cugacauauc	1080
ucucagaaac uccugcgaag aaaggagcug uugugcuuau guuugccaa ugcaugcuga	1140
agggcgacuc ugaggccugg aacagcuacc gcacugcaac cugggugaug cccuauugcg	1200
acaauuggc ccuaggagcg auggcaggcu acauccaagc cgcgcagaac accagggcau	1260
augaggucuc agcccgacaca ggucucgacg ucaacauggc cgcggucaag gacuuuugagg	1320
ccaguucaaa acccaaggcu gcuccaaucu cgcugauccc acgccccgcu gaugucgcau	1380
ccgcaccuc ugagcgccca ucuauuuccug agguugacag cgacgaagag cucggaggaa	1440
uguaaaccaa uaagcuucac ugccgguagu uuaggcauac acacgcaguu cccuuaucca	1500
ucacacccgu cccuucuuuu augcugcuau uauuuucaguu gcuuagcuuc cugauuugau	1560
uaacaaaaaa ccguagaccu ccuacgugag guauagcuag aaaauugguuc uaucgguuga	1620
gagucuuuggu acuauuagcc auggaggacu auiiugucuag cuuagaggcc gcgagagagc	1680
ucguccggac ggagcuggag cccaaagcguu accucauagc cagcuuagag uccgacgauc	1740
ccgauccggu aauagcgcca gcgguaaaac caaaacaucc caagccaugc cugagcucua	1800
aagaagagga ucaucucccc ucucuucgccc uacuauucgg cgcaaaacga gacaccucgg	1860
ugggcguaga gcagacucuc cacaagcguc ucugcguu ucucgacggg uaccugacca	1920
ugacgaagaa agaggccaa gcccuuuaagg cgcggcuga agcagcagca uuagcaguca	1980
uggacauuaa gauggagcau cagcgccagg aucuagagga ucugaccgcu gcuauccua	2040
ggauagaauu caaacucaau gccauccugg aaaacaacaa ggagauagcc aaggcuguaa	2100
cugcugcuua ggagauggag cgggagaugu cguggggggaa aagcgcggcc agcucgcuca	2160
agucugucac ccuagaugag ucguuuaggg gcccugaaga gcuuucagag ucauuuggca	2220
uccgauuaa ggucagaacc ugaaugagu ucaagaaggc gcuggaaacc agcauugugg	2280
accugaggcc uagcccuguu ucauuuaggg aauuacggac uauguggcug ucucuugaca	2340
ccuccuuuag gcucauuggg uiuugccuuca uiuccacaa cgagcgccug gagaccaaag	2400
ccaaugcaa ggagacaagg acucuacucc cccuugcaga gucgaucaug cgaagauggg	2460
accugcggga uc当地accauc uuggagaaag ccugcguagu aaugaugauc cgugggaaug	2520
agauugcauc gcugaaucag guaaaagaug uiucuccgac cacaauucgu ggguggaaga	2580
ucgcuuuaa gucacugcuc ccauuagucc cacuagacgg cauacuuucca uiucggccuu	2640
uaauuucccu gucagacacu caugcuccga aaucacuaac cauccuuguc caccaagcaa	2700
uacgcauauu caguagcacu gcaucucgccc ccccccuaa caagccccag cgugcagau	2760

Страница 77

cuucaccaca uauauacaua	2820
gguaua	2880
gguaauagc cuacucacg aacguuccuc ucguuuucgu	2940
ugauaaggcc uuaagcauug	3000
ucgauacggu cguuaugcgu cggiu	3060
uaggagagag cagugccccu	3120
gagguccga gcgaccu	3180
cccuaugcug uugaggucc	3240
ucaaagucac gggauaagag	3300
ucaccggua cuuccagugc aacgagcgu	3360
cgaaauccaa gaagacc	3420
cacagcuiuc	3480
ccguaaaacu cugcga	3540
cgca	3600
auuaagccgg uucgagcg	3660
ugcu	3720
ccaggac	3780
gaaagcuaca ccgcua	3840
aucu	3900
gaaacaccca guacacc	3960
gcau	4020
ccggcc	4080
ccugugcaac acaagg	4140
gcaguggac	4200
cugauuaaca aaaaacc	4260
aaaaaccacc	4320
uaua	4380
uaua	4440
ccu	4500
ccu	4560
acucu	4620
aucu	4680
ccu	4740
ccu	4800

Страница 78

aguuuuccgcu guacaugauu gggcacggaa uguuggauuc cgaucuccac aaauccuccc 4860
 aggcuacaau cuucgaacau ccacacgcaa aggacgcugc aucacagcuu ccugaugaug 4920
 agacuuuuauu uuuuggugac acaggacuau caaaaaaccc aguagaguua guagaaggcu 4980
 gguucaguag cuggaaagagc acauuggcau cguucuuuuu gauuuauaggc uuggggguug 5040
 cauuuaucuu caucauucga auuauugug cgauucgcua uaaaaacaag gggaggaaga 5100
 cccaaaaauu uuacaaugau gucgagaaug gucgauuuggg aaaaauuuuaa ggcgcgccag 5160
 aggacugcga uuguugagug gagccggcaa acccuaggcc uauuccgauu uagaaaaaac 5220
 cagaccucuc acgaggucuu uucuacuagc ugguuuuucc ucauucuauc cagagccg 5280
 gcccgauggu gagcaagggc gaggagcug ucaccggggu ggugcccauc cuggucgagc 5340
 uggacggcga cguaaacggc cacaaguuca gcguguccgg cgagggcgag ggcaugcc 5400
 ccuacggcaa gcugacccug aaguucauuc gcaccacccg caagcugccc gugccuggc 5460
 ccacccucgu gaccacccug accuacggc ugcagugcuu cagccgcuac cccgaccaca 5520
 ugaagcagca cgaciuucuuc aaguccgcca ugcccgaagg cuacuccag gagcgcacca 5580
 uciuucucaa ggacgacggc aacuacaaga cccgcgccga ggugaaguuc gagggcgaca 5640
 cccuggugaa ccgcaucgag cugaagggca ucgaciucaa ggaggacggc aacaucugg 5700
 ggcacaagcu ggaguacaac uacaacagcc acaacgucua uaucauggcc gacaaggaga 5760
 agaacggcau caaggugaac uucaagaaucc gccacaacau cgaggacggc agcgugcagc 5820
 ucgccgacca cuaccaggc aacacccccc ucgccgacgg ccccgcugcug cugcccgaca 5880
 accacuaccu gagcacccag uccgcccuga gcaaagaccc caacgagaag cgcaucaca 5940
 ugguccugcu ggaguucug accgcccgg ggaucacucu cggcauggac gagcuguaca 6000
 aguaagccgc cgccaaaccc uaggccuauu ccgauuuuaga aaaaaccaga ccucucacga 6060
 ggucuuuuuucu acuagcuggg uuuuccucau ucuauccaga gccauggccu ucgacccgaa 6120
 cuggcagaga gaagguuaug augggaucc gucaagugag ggcagacccga ccgaugagaa 6180
 cgaagacgac agaggucauc ggcacaaac gagaciuucgu acauuccuug cccgcacguu 6240
 aaaaagcccc auccgagccc uauucuacac aauauuccua ggaauuucgag cgguuuggga 6300
 cggguucaaa agacuccuac cugugaggac cggaaagggu uaugcggaggu uuuucugagug 6360
 cgucacauau ggaaugaucg gaugugaua guguguaaua gacccgguga ggguugucau 6420
 ugagcugacc gagaugcagu uaccgauua aggcaaaggc ucuacgagggu ugagagcaau 6480
 gauaacugaa gacciuucuca cggggauugcg cacagccug ccucagauca gagugagau 6540
 gaagaauccua gcagagccg uagggagagc aauccgcccga gagacuuugc cggcaaugau 6600
 ccaucaugag ugcccggau ugauggggaa gauucucacu uucauggcag acaauugggg 6660
 uaugaacgcu gacacggucg agggcguuuc aucacuauc gaggucacac ggcgauggg 6720
 uauccggcaac ucuguguccg caguguucaa uccugauuggc cuuacuauc gaguagaaaa 6780
 cacggguuac aucaugacca gagagacugc cugcaugauic ggagacauuc augcuuauu 6840

Страница 79

ugcaauccaa uacccuagcug cauaccuaga cgaggugauc ggcacaagga cgucucuc	6900
acccgcccgaugcugaccucuc ucaaacuaug gggacuuuac guccugaaac uccuaggacg	6960
gaacgguuau gaggugaucg ccugcaugga gcccuauggg uacgcugucc ugaugauugg	7020
aagagacagg aguccugauc ccuaugucaa ugacaccuau uuaaacagca uccucucaga	7080
auuuccuguc gacucugacg cucgagccug cguugaagcc cucuuuacua ucuauaugg	7140
cuuucggcaca ccccuaaaag ucucggacgc auucggccuc uucagaaugu ugggacaucc	7200
gaugguugau ggagcugacg ggauugaaaa gaugcgaagg uuaagcaaga aggucaagau	7260
cccagaccag ucuacagcga ucgaccucgg ggcuaucuug gccgaacugu uugugcggag	7320
uuucguaaag aagcacaaaa gguggcccaa cugcuuccauc aaucuccgc cacgacaccc	7380
cuuuccaccac gcccggcuau gugguuaugu cccggcugaa acccaucccc uaaacaacac	7440
ugcauccugg gccccugugg aguucaacca ggaauucgag ccgcccggac aguacaaccc	7500
ugcagacauc auugaugaca agucgugcuc ucccaacaag caugagcuau auggugcuug	7560
gaugaaguca aaaacagcug gguggcagga acaaaagaag cuauacucc gaugguucac	7620
ugagaccaug guuaaacuuu cggagcuccu ggaagagauu gauggcacacg gcuuuccgaga	7680
agaggauaag uugauuggau uaacacccaa ggagagagag cugaaauua caccaagaau	7740
guuuccuuug augacauuca aguucagaac cuaccaaguc cucacugaga guauggucgc	7800
cgaugagauc cucccgcacu ucccccagau caccaugacc auguccaacc acgaacucac	7860
aaagagguug auuagcagaa cgagaccuca aucuggagga gggcuguaug uucacauac	7920
cgugaaacaua gauuuccaga aauggaacac aaacaugaga cacggacugg ucaaacaug	7980
cuuucgagcga cuggacaacc ucuuuggcui caccaacuuua aucagacgaa cuacuaua	8040
cuuuccaggag gcgaaaacu aucuggcuga agauggaacu aaucugucgu ucgacaggaa	8100
cggggaguua auagauggcc cauacguuuu caccggaua uacggggggg acgagggguu	8160
acgacagaag cccuggacaa uaguuaccgu guguggaaaua uacaagguag cuagagaccu	8220
gaaaaauaaa caucagauca cgggucagg agauuaucag guggucaccc uaaauuuucc	8280
ggaucgagag uugccuucag auccggugga gaggagcaag uacuguagag acaagagcag	8340
ucaguuuccug acacgcuuca gucaauuuu cgcugagguu gguuugcccg ucaagacuga	8400
agagacaugg augucaucac gucucuaugc uuacgguaag cgcauguuuc uagagggagu	8460
uccacuuuaag auguuuucuca agaagauagg cagagcuiiuc gcccucucga augaguuuug	8520
cccgccccuc gaggaagauc ugcccagagu cuggagugcc accagcgcag cggugagac	8580
ugaccuaacu cccuacguag gauauguccu cgggugcugc uugucugcgc aggcaucag	8640
aaauucaccuc aucuacucc cuguucugga gggcccucug cugguuuagg ccuacgagcg	8700
uaaguucauu aacuacgacg gaggaacaaa gcggggggcg augccggcc uacguucca	8760
cuuugagagc cuaguacaaa guaucugcug gaagccaaag gccaucggag gguggccgg	8820
auugauguua gaagaucuca ucaucaaagg guuuccugau ccggcgcacua gcccucuggc	8880

Страница 80

ucaauugaag ucaauggugc cauauaccuc ugguaucgac cgggagauca uacuuuccug	8940
ucucaaccuu cccuuuaucgu cguguguauc uccgucaaug uuguuaagg accccggcggc	9000
caucaacacc aucacaaccc cguccgcggg cgacauccug caagaggucg ccagagacua	9060
uguuaccgau uacccacucc aaaacccgca gcucagagca guggucaaga acgugaagac	9120
cgagcuagac acauuggcca gugacuuauu caaaugugaa ccuuuuuucs cuccuuuaau	9180
gagcgauauc uucucggcau cucucccggc auaucaagac aggauuguiuc gcaagugcuc	9240
cacgacuuuc acaaucagga gaaaagcugc cgagaggggc uccgacuucs uccucaaccg	9300
gaugaaaagg aaugagauca auaagaugau guuacauuu ugugcuaccu ggggaaggag	9360
ccucucuggcc agaauagaca ccagaugucu cacaaccugc accaagcaau uagcccaaca	9420
guauucggAAC cagucuuggg gaaagcagau ccauggaguc ucagucggcc accccuuuaga	9480
acuguuucggu cgaauaacac ccagccauag augccuacau gaggaggacc acggagauuu	9540
ccugccaaacc uucgcccagcg agcaugugaa ccaaguggac accgacauca ccacaacu	9600
ggggccguuuc uacccuuaca uaggcucgg gacgcgagaa cgggcaguca agguucgaaa	9660
aggagugaau uacguaguug agccgcuuuc gaaacccgca guucgacuac uaagagccau	9720
uaauugguuc auuuccgagg agucagaugc gucccauuug cugagcaauc uaauagcuc	9780
uguuaccgac aucaauuccuc aagaccacua cuacuaccuacc gaaguagggg ggggcaacgc	9840
cgucccaucgc uacagcugcc gacuaucgca caaaauugagc agaguacaaca accuauauca	9900
guugcauacu uaauuaucug ucacaacaga gcgguugacc aaguacaguc gaggaucaaa	9960
aaacacugac gcacacuucc agagcaugau gauuuauugca caagccguc auauagaccu	10020
caucuuggag ucucugcaca cggagagau gguaccguug gagugucauc auacauuuga	10080
gugcaaucac uguauagagg auauacccga cgagccaauc acgggggacc cggciuggac	10140
ugaagucaag uiuuccuucaa guccucagga gcccuuucuu uacaucaggc aacaagaucu	10200
gccggucaaa gacaaacucg agccugugcc ucgcaugaac aucguccguc uugccggauu	10260
gggucggag gcgauuagug agcuagcgc cauacuuguu gcauuccgag uuaucggggc	10320
gucagagacg gaugucgacc cuaacgaugu ucucucgugg accuggcuga gccgaaauuga	10380
uccugacaaa uugguugagu auaucgugca uguguucgcu ucacuggaa ggcaucaugu	10440
auuaauguca ggcgugagug ugagcgcag agaugcauuc uuuuagaugc uagugucuua	10500
aagaaucuca gagacuccgc uaaguucauu cuauuaucug gccaaccugu ucgugaccc	10560
ucagacucgc gaagcacuua ugagcucuua auacggguuc agcccccccg ccgagacagu	10620
cccccaacgc aaugccgccc cagccgaaau aagaagaugc ugugcgaaca gugcgccguc	10680
gaucuuagaa ucagccciuc acagccguga gguuguuugg augccaggaa cgaacaauua	10740
uggagacggu gucaucuggu cuacuuacau uaguuuacgg uucagcgaag uuaacuagu	10800
ugacauuuaca cgauauucagc agugguggag acagucugag cgagacccu acgauuuggu	10860
cccgacaaug cagguuucuug agagcgaccu agauacgcug augaaacgga uaccgaggcu	10920

Страница 81

caugcgcaag gcgagacguc ccccucuuca gguauuucga gaggaccugg augucgcagu 10980
 caucaaugcu gaucauccccg cucacucugu gcuucagaac aaauacagga aauugauuuu 11040
 cagagagccg aagauuaauca cgggagcugu guacaaguac cucucccuua aaucagaguu 11100
 gacagaguuc accucagcaa ugugugaucgg agacggaacu ggagguauc ca gccccgc cau 11160
 gauggccgau gggauagaug uguguguauc gacgcucguc aacuaugacc acgugacaca 11220
 acagggaauua uccguacaag ccccgccagc auuggauuu cugcgccggg cacccucugg 11280
 uagggcucuug aauccgggaa gauucgcauc auuuggguu gaccuaacug acccucgauu 11340
 uacagccuac uuugaucaau auccccguu caagguggac acucuauggu cugacgcaga 11400
 gggcgacuuu ugugacaagc cuuccaaguu gaaucuaauac uuugagaaca ucauugcuii 11460
 gagacaucgg uucgugaaga caaauggaca gcuugugcug aagguguauc ugacucaaga 11520
 cacugcuacc acaauggaag cauucagaaa gaagcugucc ccaugcgcca ucaucguguc 11580
 ucucuucucg acggaaggcu ccacagaaug cuucguccua agcaaucuca ucgcaccaga 11640
 cacccuguc gaccuugaga ugugugagaa uaucccaaaa cuaacauccc uuguuuccca 11700
 gaggacgaca gugaaaugcu auuuccgacg aguagcugc aucaguaaaa gguggggacu 11760
 uuuucagaucu ccgagcauag cccuugaagu ccaaccguuc cuucacuaca ucacaaagg 11820
 caucucagac aaaggaacac aacugagucu cauggcgua gcugacacaa ugaucaacag 11880
 uuacaagaag gcaaucucac cccgaguguu cgaucuacac cggcauaggg cgcacuggg 11940
 uuuccggagg agauccuugc aucucaucug ggggaugauc aucucaccaa ucgcuuacca 12000
 gcauuuugag aauccggcca aguugauugga uguccuggac auguugacca auaacaucuc 12060
 agcuiiuuua ucgauuaucgu cgucaggauu ugaccuguca uuuaguguca gugcagaccg 12120
 agauguccgg auugacagca aacuugucag acuuccgcua uucgaaggau cagaccuaaa 12180
 auucaugaaa accaucaugu cuacccucgg aucuguguuc aaccaggucg agccuuuuua 12240
 ggggaucgccc auaaacccuu cuaaacuaau gacugucaag aggacacagg aguuacguua 12300
 caacaaccua auuuacacua aggaugccau ccuauuuccc aaugaagcgg caaaaaacac 12360
 ugccccgcuu cgagccaaca ugguauaccc cguccggggga gaucauuicg ccccuaccga 12420
 ucgcauacca aucaugacuc uagucagcga ugagacaaca ccucagcacu cuccuccaga 12480
 ggaugaggca uaacugaauc cuccucgaag gcucacacu cccacgcgac gcaagauua 12540
 acgacaagca acucgcuccua uuaacuguga uuaauaaaaa accgauuaau caguugcuiu 12600
 agggaguuuuc aauccguuca guguaugaua ggaaguuuu gagauggugg ggauuagggg 12660
 gcaccuagag uauguuuuguu cguuuuuuugc gucgu 12695

<210> 20
 <211> 412
 <212> PRT
 <213> Farmington virus
 <400> 20

Страница 82

Met Ala Arg Pro Leu Ala Ala Ala Gln His Leu Ile Thr Glu Arg His
 1 5 10 15

Ser Leu Gln Ala Thr Leu Ser Arg Ala Ser Lys Thr Arg Ala Glu Glu
 20 25 30

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

Pro Thr Asp Asp Ile Ala Gln Ser Gly Pro Met Leu Leu Gln Ala Ile
 50 55 60

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

Trp Asn Thr Pro Thr Pro Asn Gly Leu Leu Arg Glu His Leu Asp Ala
 85 90 95

Asp Gly Gly Ser Phe Thr Ala Leu Pro Ala Ser Ala Ile Arg Pro
 100 105 110

Ser Asp Glu Ala Asn Ala Trp Ala Ala Arg Ile Ser Asp Ser Gly Leu
 115 120 125

Gly Pro Val Phe Tyr Ala Ala Leu Ala Ala Tyr Ile Ile Gly Trp Ser
 130 135 140

Gly Arg Gly Glu Thr Ser Arg Val Gln Gln Asn Ile Gly Gln Lys Trp
 145 150 155 160

Leu Met Asn Leu Asn Ala Ile Phe Gly Thr Thr Ile Thr His Pro Thr
 165 170 175

Thr Val Arg Leu Pro Ile Asn Val Val Asn Asn Ser Leu Ala Val Arg
 180 185 190

Asn Gly Leu Ala Ala Thr Leu Trp Leu Tyr Tyr Arg Ser Ser Pro Gln
 195 200 205

Ser Gln Asp Ala Phe Phe Tyr Gly Leu Ile Arg Pro Cys Cys Ser Gly
 210 215 220

Tyr Leu Gly Leu Leu His Arg Val Gln Glu Ile Asp Glu Met Glu Pro
 225 230 235 240

Asp Phe Leu Ser Asp Pro Arg Ile Ile Gln Val Asn Glu Val Tyr Ser
 245 250 255

Ala Leu Arg Ala Leu Val Gln Leu Gly Asn Asp Phe Lys Thr Ala Asp
 260 265 270

Asp Glu Pro Met Gln Val Trp Ala Cys Arg Gly Ile Asn Asn Gly Tyr
 275 280 285
 Leu Thr Tyr Leu Ser Glu Thr Pro Ala Lys Lys Gly Ala Val Val Leu
 290 295 300
 Met Phe Ala Gln Cys Met Leu Lys Gly Asp Ser Glu Ala Trp Asn Ser
 305 310 315 320
 Tyr Arg Thr Ala Thr Trp Val Met Pro Tyr Cys Asp Asn Val Ala Leu
 325 330 335
 Gly Ala Met Ala Gly Tyr Ile Gln Ala Arg Gln Asn Thr Arg Ala Tyr
 340 345 350
 Glu Val Ser Ala Gln Thr Gly Leu Asp Val Asn Met Ala Ala Val Lys
 355 360 365
 Asp Phe Glu Ala Ser Ser Lys Pro Lys Ala Ala Pro Ile Ser Leu Ile
 370 375 380
 Pro Arg Pro Ala Asp Val Ala Ser Arg Thr Ser Glu Arg Pro Ser Ile
 385 390 395 400
 Pro Glu Val Asp Ser Asp Glu Glu Leu Gly Gly Met
 405 410
 <210> 21
 <211> 316
 <212> PRT
 <213> Farmington virus
 <400> 21
 Met Glu Asp Tyr Leu Ser Ser Leu Glu Ala Ala Arg Glu Leu Val Arg
 1 5 10 15
 Thr Glu Leu Glu Pro Lys Arg Asn Leu Ile Ala Ser Leu Glu Ser Asp
 20 25 30
 Asp Pro Asp Pro Val Ile Ala Pro Ala Val Lys Pro Lys His Pro Lys
 35 40 45
 Pro Cys Leu Ser Thr Lys Glu Glu Asp His Leu Pro Ser Leu Arg Leu
 50 55 60
 Leu Phe Gly Ala Lys Arg Asp Thr Ser Val Gly Val Glu Gln Thr Leu
 65 70 75 80
 His Lys Arg Leu Cys Ala Cys Leu Asp Gly Tyr Leu Thr Met Thr Lys
 85 90 95

Страница 84

Lys Glu Ala Asn Ala Phe Lys Ala Ala Ala Glu Ala Ala Ala Leu Ala
 100 105 110

Val Met Asp Ile Lys Met Glu His Gln Arg Gln Asp Leu Glu Asp Leu
 115 120 125

Thr Ala Ala Ile Pro Arg Ile Glu Phe Lys Leu Asn Ala Ile Leu Glu
 130 135 140

Asn Asn Lys Glu Ile Ala Lys Ala Val Thr Ala Ala Lys Glu Met Glu
 145 150 155 160

Arg Glu Met Ser Trp Gly Glu Ser Ala Ala Ser Ser Leu Lys Ser Val
 165 170 175

Thr Leu Asp Glu Ser Phe Arg Gly Pro Glu Glu Leu Ser Glu Ser Phe
 180 185 190

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

Glu Thr Ser Ile Val Asp Leu Arg Pro Ser Pro Val Ser Phe Arg Glu
 210 215 220

Leu Arg Thr Met Trp Leu Ser Leu Asp Thr Ser Phe Arg Leu Ile Gly
 225 230 235 240

Phe Ala Phe Ile Pro Thr Cys Glu Arg Leu Glu Thr Lys Ala Lys Cys
 245 250 255

Lys Glu Thr Arg Thr Leu Leu Pro Leu Ala Glu Ser Ile Met Arg Arg
 260 265 270

Trp Asp Leu Arg Asp Pro Thr Ile Leu Glu Lys Ala Cys Val Val Met
 275 280 285

Met Ile Arg Gly Asn Glu Ile Ala Ser Leu Asn Gln Val Lys Asp Val
 290 295 300

Leu Pro Thr Thr Ile Arg Gly Trp Lys Ile Ala Tyr
 305 310 315

<210> 22
 <211> 2129
 <212> PRT
 <213> Farmington virus

<400> 22

Met Ala Phe Asp Pro Asn Trp Gln Arg Glu Gly Tyr Glu Trp Asp Pro
 1 5 10 15

Ser Ser Glu Gly Arg Pro Thr Asp Glu Asn Glu Asp Asp Arg Gly His
 Страница 85

20

25

30

Arg Pro Lys Thr Arg Leu Arg Thr Phe Leu Ala Arg Thr Leu Asn Ser
 35 40 45

Pro Ile Arg Ala Leu Phe Tyr Thr Ile Phe Leu Gly Ile Arg Ala Val
 50 55 60

Trp Asp Gly Phe Lys Arg Leu Leu Pro Val Arg Thr Glu Lys Gly Tyr
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Glu Cys Val Thr Tyr Gly Met Ile Gly Cys Asp Glu
 85 90 95

Cys Val Ile Asp Pro Val Arg Val Ile Glu Leu Thr Glu Met Gln
 100 105 110

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

Glu Asp Leu Leu Thr Gly Met Arg Thr Ala Val Pro Gln Ile Arg Val
 130 135 140

Arg Ser Lys Ile Leu Ala Glu Arg Leu Gly Arg Ala Ile Gly Arg Glu
 145 150 155 160

Thr Leu Pro Ala Met Ile His His Glu Trp Ala Phe Val Met Gly Lys
 165 170 175

Ile Leu Thr Phe Met Ala Asp Asn Val Gly Met Asn Ala Asp Thr Val
 180 185 190

Glu Gly Val Leu Ser Leu Ser Glu Val Thr Arg Arg Trp Asp Ile Gly
 195 200 205

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

Glu Asn Thr Gly Tyr Ile Met Thr Arg Glu Thr Ala Cys Met Ile Gly
 225 230 235 240

Asp Ile His Ala Gln Phe Ala Ile Gln Tyr Leu Ala Ala Tyr Leu Asp
 245 250 255

Glu Val Ile Gly Thr Arg Thr Ser Leu Ser Pro Ala Glu Leu Thr Ser
 260 265 270

Leu Lys Leu Trp Gly Leu Asn Val Leu Lys Leu Leu Gly Arg Asn Gly
 275 280 285

Tyr Glu Val Ile Ala Cys Met Glu Pro Ile Gly Tyr Ala Val Leu Met
 Страница 86

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

Страница 87

565	570	575
Thr Met Thr Met Ser Asn His Glu Leu Thr Lys Arg Leu Ile Ser Arg		
580 585 590		
Thr Arg Pro Gln Ser Gly Gly Arg Asp Val His Ile Thr Val Asn		
595 600 605		
Ile Asp Phe Gln Lys Trp Asn Thr Asn Met Arg His Gly Leu Val Lys		
610 615 620		
His Val Phe Glu Arg Leu Asp Asn Leu Phe Gly Phe Thr Asn Leu Ile		
625 630 635 640		
Arg Arg Thr His Glu Tyr Phe Gln Glu Ala Lys Tyr Tyr Leu Ala Glu		
645 650 655		
Asp Gly Thr Asn Leu Ser Phe Asp Arg Asn Gly Glu Leu Ile Asp Gly		
660 665 670		
Pro Tyr Val Tyr Thr Gly Ser Tyr Gly Gly Asn Glu Gly Leu Arg Gln		
675 680 685		
Lys Pro Trp Thr Ile Val Thr Val Cys Gly Ile Tyr Lys Val Ala Arg		
690 695 700		
Asp Leu Lys Ile Lys His Gln Ile Thr Gly Gln Gly Asp Asn Gln Val		
705 710 715 720		
Val Thr Leu Ile Phe Pro Asp Arg Glu Leu Pro Ser Asp Pro Val Glu		
725 730 735		
Arg Ser Lys Tyr Cys Arg Asp Lys Ser Ser Gln Phe Leu Thr Arg Leu		
740 745 750		
Ser Gln Tyr Phe Ala Glu Val Gly Leu Pro Val Lys Thr Glu Glu Thr		
755 760 765		
Trp Met Ser Ser Arg Leu Tyr Ala Tyr Gly Lys Arg Met Phe Leu Glu		
770 775 780		
Gly Val Pro Leu Lys Met Phe Leu Lys Ile Gly Arg Ala Phe Ala		
785 790 795 800		
Leu Ser Asn Glu Phe Val Pro Ser Leu Glu Glu Asp Leu Ala Arg Val		
805 810 815		
Trp Ser Ala Thr Ser Ala Ala Val Glu Leu Asp Leu Thr Pro Tyr Val		
820 825 830		
Gly Tyr Val Leu Gly Cys Cys Leu Ser Ala Gln Ala Ile Arg Asn His		

Страница 88

835	840	845
Leu Ile Tyr Ser Pro Val Leu Glu Gly Pro Leu Leu Val Lys Ala Tyr		
850	855	860
Glu Arg Lys Phe Ile Asn Tyr Asp Gly Gly Thr Lys Arg Gly Ala Met		
865	870	875
880		
Pro Gly Leu Arg Pro Thr Phe Glu Ser Leu Val Lys Ser Ile Cys Trp		
885	890	895
Lys Pro Lys Ala Ile Gly Gly Trp Pro Val Leu Met Leu Glu Asp Leu		
900	905	910
Ile Ile Lys Gly Phe Pro Asp Pro Ala Thr Ser Ala Leu Ala Gln Leu		
915	920	925
Lys Ser Met Val Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Asp Arg Glu Ile Ile Leu		
930	935	940
945		
Ser Cys Leu Asn Leu Pro Leu Ser Ser Val Val Ser Pro Ser Met Leu		
950	955	960
Leu Lys Asp Pro Ala Ala Ile Asn Thr Ile Thr Thr Pro Ser Ala Gly		
965	970	975
Asp Ile Leu Gln Glu Val Ala Arg Asp Tyr Val Thr Asp Tyr Pro Leu		
980	985	990
995		
Gln Asn Pro Gln Leu Arg Ala Val Val Lys Asn Val Lys Thr Glu Leu		
1000	1005	
Asp Thr Leu Ala Ser Asp Leu Phe Lys Cys Glu Pro Phe Phe Pro		
1010	1015	1020
1025		
Pro Leu Met Ser Asp Ile Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Tyr Gln		
1030	1035	
Asp Arg Ile Val Arg Lys Cys Ser Thr Thr Ser Thr Ile Arg Arg		
1040	1045	1050
1055		
Lys Ala Ala Glu Arg Gly Ser Asp Ser Leu Leu Asn Arg Met Lys		
1060	1065	
1070		
Arg Asn Glu Ile Asn Lys Met Met Leu His Leu Trp Ala Thr Trp		
1075	1080	
1085		
Gly Arg Ser Pro Leu Ala Arg Leu Asp Thr Arg Cys Leu Thr Thr		
1090	1095	
Cys Thr Lys Gln Leu Ala Gln Gln Tyr Arg Asn Gln Ser Trp Gly		

Страница 89

1100	1105	1110
Lys Gln Ile His Gly Val Ser Val Gly His Pro Leu Glu Leu Phe		
1115	1120	1125
Gly Arg Ile Thr Pro Ser His Arg Cys Leu His Glu Glu Asp His		
1130	1135	1140
Gly Asp Phe Leu Gln Thr Phe Ala Ser Glu His Val Asn Gln Val		
1145	1150	1155
Asp Thr Asp Ile Thr Thr Thr Leu Gly Pro Phe Tyr Pro Tyr Ile		
1160	1165	1170
Gly Ser Glu Thr Arg Glu Arg Ala Val Lys Val Arg Lys Gly Val		
1175	1180	1185
Asn Tyr Val Val Glu Pro Leu Leu Lys Pro Ala Val Arg Leu Leu		
1190	1195	1200
Arg Ala Ile Asn Trp Phe Ile Pro Glu Glu Ser Asp Ala Ser His		
1205	1210	1215
Leu Leu Ser Asn Leu Leu Ala Ser Val Thr Asp Ile Asn Pro Gln		
1220	1225	1230
Asp His Tyr Ser Ser Thr Glu Val Gly Gly Asn Ala Val His		
1235	1240	1245
Arg Tyr Ser Cys Arg Leu Ser Asp Lys Leu Ser Arg Val Asn Asn		
1250	1255	1260
Leu Tyr Gln Leu His Thr Tyr Leu Ser Val Thr Thr Glu Arg Leu		
1265	1270	1275
Thr Lys Tyr Ser Arg Gly Ser Lys Asn Thr Asp Ala His Phe Gln		
1280	1285	1290
Ser Met Met Ile Tyr Ala Gln Ser Arg His Ile Asp Leu Ile Leu		
1295	1300	1305
Glu Ser Leu His Thr Gly Glu Met Val Pro Leu Glu Cys His His		
1310	1315	1320
His Ile Glu Cys Asn His Cys Ile Glu Asp Ile Pro Asp Glu Pro		
1325	1330	1335
Ile Thr Gly Asp Pro Ala Trp Thr Glu Val Lys Phe Pro Ser Ser		
1340	1345	1350
Pro Gln Glu Pro Phe Leu Tyr Ile Arg Gln Gln Asp Leu Pro Val		

Страница 90

1355	1360	1365
Lys Asp Lys Leu Glu Pro Val Pro Arg Met Asn Ile Val Arg Leu		
1370 1375 1380		
Ala Gly Leu Gly Pro Glu Ala Ile Ser Glu Leu Ala His Tyr Phe		
1385 1390 1395		
Val Ala Phe Arg Val Ile Arg Ala Ser Glu Thr Asp Val Asp Pro		
1400 1405 1410		
Asn Asp Val Leu Ser Trp Thr Trp Leu Ser Arg Ile Asp Pro Asp		
1415 1420 1425		
Lys Leu Val Glu Tyr Ile Val His Val Phe Ala Ser Leu Glu Trp		
1430 1435 1440		
His His Val Leu Met Ser Gly Val Ser Val Ser Val Arg Asp Ala		
1445 1450 1455		
Phe Phe Lys Met Leu Val Ser Lys Arg Ile Ser Glu Thr Pro Leu		
1460 1465 1470		
Ser Ser Phe Tyr Tyr Leu Ala Asn Leu Phe Val Asp Pro Gln Thr		
1475 1480 1485		
Arg Glu Ala Leu Met Ser Ser Lys Tyr Gly Phe Ser Pro Pro Ala		
1490 1495 1500		
Glu Thr Val Pro Asn Ala Asn Ala Ala Ala Ala Glu Ile Arg Arg		
1505 1510 1515		
Cys Cys Ala Asn Ser Ala Pro Ser Ile Leu Glu Ser Ala Leu His		
1520 1525 1530		
Ser Arg Glu Val Val Trp Met Pro Gly Thr Asn Asn Tyr Gly Asp		
1535 1540 1545		
Val Val Ile Trp Ser His Tyr Ile Arg Leu Arg Phe Ser Glu Val		
1550 1555 1560		
Lys Leu Val Asp Ile Thr Arg Tyr Gln Gln Trp Trp Arg Gln Ser		
1565 1570 1575		
Glu Arg Asp Pro Tyr Asp Leu Val Pro Asp Met Gln Val Leu Glu		
1580 1585 1590		
Ser Asp Leu Asp Thr Leu Met Lys Arg Ile Pro Arg Leu Met Arg		
1595 1600 1605		
Lys Ala Arg Arg Pro Pro Leu Gln Val Ile Arg Glu Asp Leu Asp		

1610	1615	1620
Val Ala Val Ile Asn Ala Asp His Pro Ala His Ser Val Leu Gln		
1625	1630	1635
Asn Lys Tyr Arg Lys Leu Ile Phe Arg Glu Pro Lys Ile Ile Thr		
1640	1645	1650
Gly Ala Val Tyr Lys Tyr Leu Ser Leu Lys Ser Glu Leu Thr Glu		
1655	1660	1665
Phe Thr Ser Ala Met Val Ile Gly Asp Gly Thr Gly Gly Ile Thr		
1670	1675	1680
Ala Ala Met Met Ala Asp Gly Ile Asp Val Trp Tyr Gln Thr Leu		
1685	1690	1695
Val Asn Tyr Asp His Val Thr Gln Gln Gly Leu Ser Val Gln Ala		
1700	1705	1710
Pro Ala Ala Leu Asp Leu Leu Arg Gly Ala Pro Ser Gly Arg Leu		
1715	1720	1725
Leu Asn Pro Gly Arg Phe Ala Ser Phe Gly Ser Asp Leu Thr Asp		
1730	1735	1740
Pro Arg Phe Thr Ala Tyr Phe Asp Gln Tyr Pro Pro Phe Lys Val		
1745	1750	1755
Asp Thr Leu Trp Ser Asp Ala Glu Gly Asp Phe Trp Asp Lys Pro		
1760	1765	1770
Ser Lys Leu Asn Gln Tyr Phe Glu Asn Ile Ile Ala Leu Arg His		
1775	1780	1785
Arg Phe Val Lys Thr Asn Gly Gln Leu Val Val Lys Val Tyr Leu		
1790	1795	1800
Thr Gln Asp Thr Ala Thr Thr Ile Glu Ala Phe Arg Lys Lys Leu		
1805	1810	1815
Ser Pro Cys Ala Ile Ile Val Ser Leu Phe Ser Thr Glu Gly Ser		
1820	1825	1830
Thr Glu Cys Phe Val Leu Ser Asn Leu Ile Ala Pro Asp Thr Pro		
1835	1840	1845
Val Asp Leu Glu Met Val Glu Asn Ile Pro Lys Leu Thr Ser Leu		
1850	1855	1860
Val Pro Gln Arg Thr Thr Val Lys Cys Tyr Ser Arg Arg Val Ala		

Страница 92

1865	1870	1875
Cys Ile Ser Lys Arg Trp Gly	Leu Phe Arg Ser Pro	Ser Ile Ala
1880	1885	1890
Leu Glu Val Gln Pro Phe Leu His Tyr Ile Thr Lys	1900	1905 Val Ile Ser
Asp Lys Gly Thr Gln Leu Ser	Leu Met Ala Val Ala	Asp Thr Met
1910	1915	1920
Ile Asn Ser Tyr Lys Lys Ala	Ile Ser Pro Arg Val	Phe Asp Leu
1925	1930	1935
His Arg His Arg Ala Ala Leu	Gly Phe Gly Arg Arg	Ser Leu His
1940	1945	1950
Leu Ile Trp Gly Met Ile Ile Ser Pro Ile Ala Tyr	Gln His Phe	
1955	1960	1965
Glu Asn Pro Ala Lys Leu Met	Asp Val Leu Asp Met	Leu Thr Asn
1970	1975	1980
Asn Ile Ser Ala Phe Leu Ser	Ile Ser Ser Ser Gly	Phe Asp Leu
1985	1990	1995
Ser Phe Ser Val Ser Ala Asp	Arg Asp Val Arg Ile	Asp Ser Lys
2000	2005	2010
Leu Val Arg Leu Pro Leu Phe	Glu Gly Ser Asp Leu	Lys Phe Met
2015	2020	2025
Lys Thr Ile Met Ser Thr Leu	Gly Ser Val Phe Asn	Gln Val Glu
2030	2035	2040
Pro Phe Lys Gly Ile Ala Ile	Asn Pro Ser Lys Leu	Met Thr Val
2045	2050	2055
Lys Arg Thr Gln Glu Leu Arg	Tyr Asn Asn Leu Ile	Tyr Thr Lys
2060	2065	2070
Asp Ala Ile Leu Phe Pro Asn	Glu Ala Ala Lys Asn	Thr Ala Pro
2075	2080	2085
Leu Arg Ala Asn Met Val Tyr	Pro Val Arg Gly Asp	Leu Phe Ala
2090	2095	2100
Pro Thr Asp Arg Ile Pro Ile	Met Thr Leu Val Ser	Asp Glu Thr
2105	2110	2115
Thr Pro Gln His Ser Pro Pro	Glu Asp Glu Ala	

Страница 93

2120

2125

<210> 23
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> Farmington virus
 <400> 23
 Met Arg Arg Phe Phe Leu Gly Glu Ser Ser Ala Pro Ala Arg Asp Trp
 1 5 10 15
 Glu Ser Glu Arg Pro Pro Pro Tyr Ala Val Glu Val Pro Gln Ser His
 20 25 30
 Gly Ile Arg Val Thr Gly Tyr Phe Gln Cys Asn Glu Arg Pro Lys Ser
 35 40 45
 Lys Lys Thr Leu His Ser Phe Ala Val Lys Leu Cys Asp Ala Ile Lys
 50 55 60
 Pro Val Arg Ala Asp Ala Pro Ser Leu Lys Ile Ala Ile Trp Thr Ala
 65 70 75 80
 Leu Asp Leu Ala Phe Val Lys Pro Pro Asn Gly Thr Val Thr Ile Asp
 85 90 95
 Ala Ala Val Lys Ala Thr Pro Leu Ile Gly Asn Thr Gln Tyr Thr Val
 100 105 110
 Gly Asp Glu Ile Phe Gln Met Leu Gly Arg Arg Gly Gly Leu Ile Val
 115 120 125
 Ile Arg Asn Leu Pro His Asp Tyr Pro Arg Thr Leu Ile Glu Phe Ala
 130 135 140
 Ser Pro Glu Pro
 145
 <210> 24
 <211> 512
 <212> PRT
 <213> Maraba virus
 <400> 24
 Met Leu Arg Leu Phe Leu Phe Cys Phe Leu Ala Leu Gly Ala His Ser
 1 5 10 15
 Lys Phe Thr Ile Val Phe Pro His His Gln Lys Gly Asn Trp Lys Asn
 20 25 30
 Val Pro Ser Thr Tyr His Tyr Cys Pro Ser Ser Ser Asp Gln Asn Trp
 35 40 45

Страница 94

His Asn Asp Leu Thr Gly Val Ser Leu His Val Lys Ile Pro Lys Ser
 50 55 60

His Lys Ala Ile Gln Ala Asp Gly Trp Met Cys His Ala Ala Lys Trp
 65 70 75 80

Val Thr Thr Cys Asp Phe Arg Trp Tyr Gly Pro Lys Tyr Ile Thr His
 85 90 95

Ser Ile His Ser Met Ser Pro Thr Leu Glu Gln Cys Lys Thr Ser Ile
 100 105 110

Glu Gln Thr Lys Gln Gly Val Trp Ile Asn Pro Gly Phe Pro Pro Gln
 115 120 125

Ser Cys Gly Tyr Ala Thr Val Thr Asp Ala Glu Val Val Val Val Gln
 130 135 140

Ala Thr Pro His His Val Leu Val Asp Glu Tyr Thr Gly Glu Trp Ile
 145 150 155 160

Asp Ser Gln Leu Val Gly Gly Lys Cys Ser Lys Glu Val Cys Gln Thr
 165 170 175

Val His Asn Ser Thr Val Trp His Ala Asp Tyr Lys Ile Thr Gly Leu
 180 185 190

Cys Glu Ser Asn Leu Ala Ser Val Asp Ile Thr Phe Phe Ser Glu Asp
 195 200 205

Gly Gln Lys Thr Ser Leu Gly Lys Pro Asn Thr Gly Phe Arg Ser Asn
 210 215 220

His Phe Ala Tyr Glu Ser Gly Glu Lys Ala Cys Arg Met Gln Tyr Cys
 225 230 235 240

Thr Gln Trp Gly Ile Arg Leu Pro Ser Gly Val Trp Phe Glu Leu Val
 245 250 255

Asp Lys Asp Leu Phe Gln Ala Ala Lys Leu Pro Glu Cys Pro Arg Gly
 260 265 270

Ser Ser Ile Ser Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Asp Val Ser Leu Ile
 275 280 285

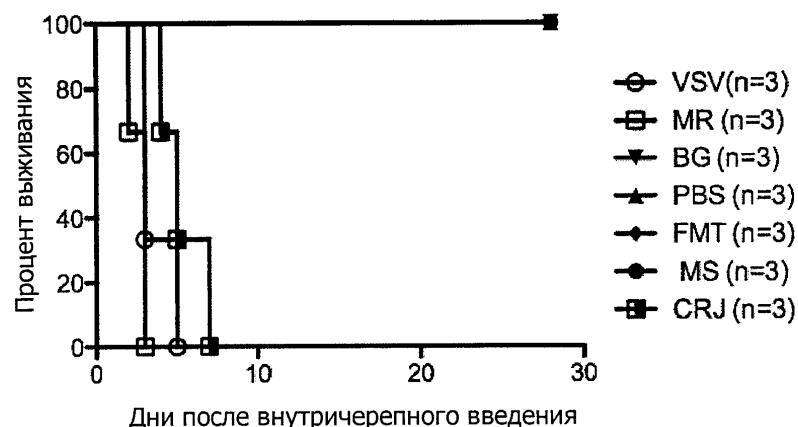
Gln Asp Val Glu Arg Ile Leu Asp Tyr Ser Leu Cys Gln Glu Thr Trp
 290 295 300

Ser Lys Ile Arg Ala Lys Leu Pro Val Ser Pro Val Asp Leu Ser Tyr
 305 310 315 320

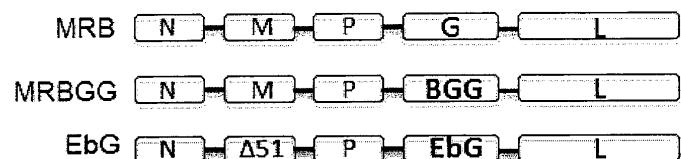
Страница 95

Leu Ala Pro Lys Asn Pro Gly Ser Gly Pro Ala Phe Thr Ile Ile Asn
 325 330 335
 Gly Thr Leu Lys Tyr Phe Glu Thr Arg Tyr Ile Arg Val Asp Ile Ser
 340 345 350
 Asn Pro Ile Ile Pro His Met Val Gly Thr Met Ser Gly Thr Thr Thr
 355 360 365
 Glu Arg Glu Leu Trp Asn Asp Trp Tyr Pro Tyr Glu Asp Val Glu Ile
 370 375 380
 Gly Pro Asn Gly Val Leu Lys Thr Pro Thr Gly Phe Lys Phe Pro Leu
 385 390 395 400
 Tyr Met Ile Gly His Gly Met Leu Asp Ser Asp Leu His Lys Ser Ser
 405 410 415
 Gln Ala Gln Val Phe Glu His Pro His Ala Lys Asp Ala Ala Ser Gln
 420 425 430
 Leu Pro Asp Asp Glu Thr Leu Phe Phe Gly Asp Thr Gly Leu Ser Lys
 435 440 445
 Asn Pro Val Glu Leu Val Glu Gly Trp Phe Ser Ser Trp Lys Ser Thr
 450 455 460
 Leu Ala Ser Phe Phe Leu Ile Ile Gly Leu Gly Val Ala Leu Ile Phe
 465 470 475 480
 Ile Ile Arg Ile Ile Val Ala Ile Arg Tyr Lys Tyr Lys Gly Arg Lys
 485 490 495
 Thr Gln Lys Ile Tyr Asn Asp Val Glu Met Ser Arg Leu Gly Asn Lys
 500 505 510

1/34

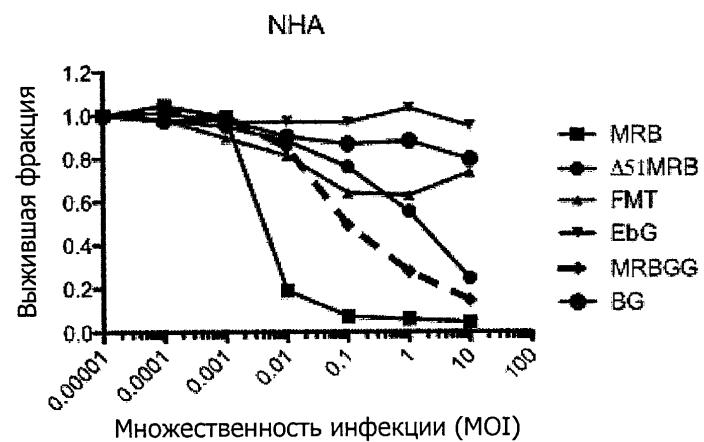


Фиг. 1

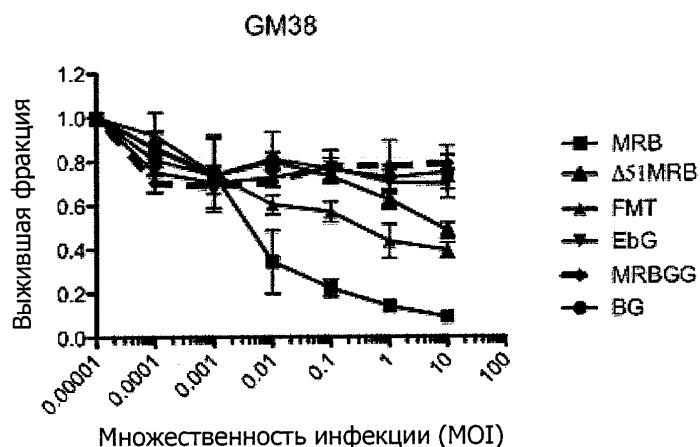


Фиг. 2А

2/34

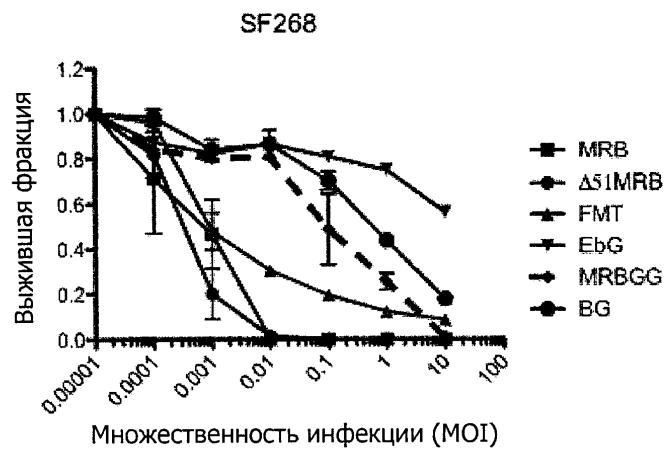


Фиг. 2В

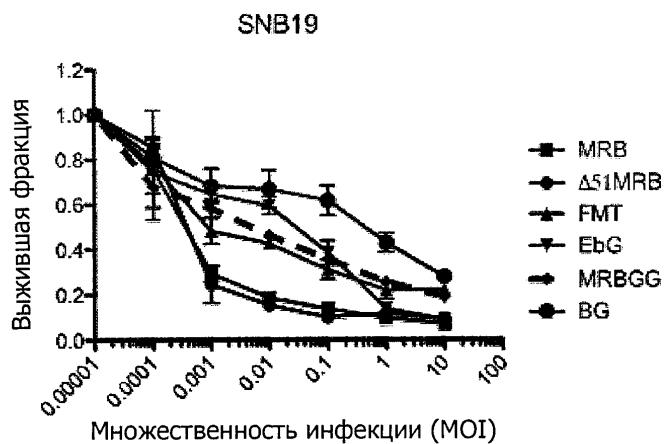


Фиг. 2С

3/34

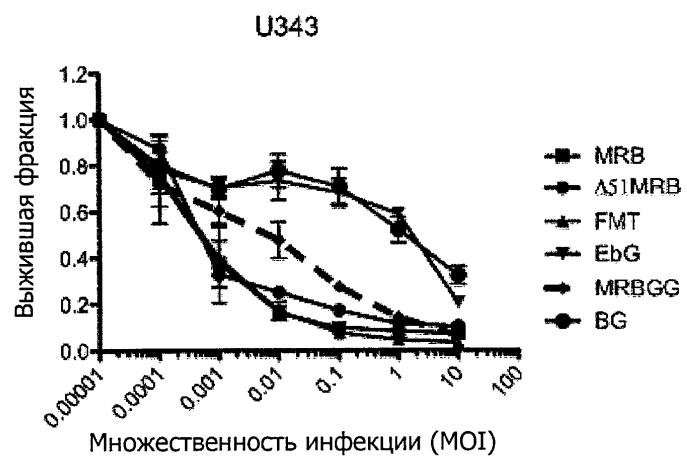


ФИГ. 2Д



ФИГ. 2Е

4/34



Фиг. 2F



Фиг. 2G

5/34



ФИГ. 2Н

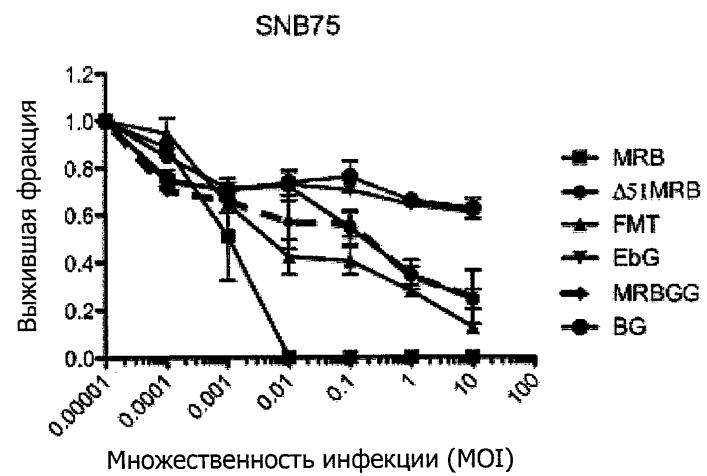


ФИГ. 2I

6/34



Фиг. 2J



Фиг. 2K

7/34

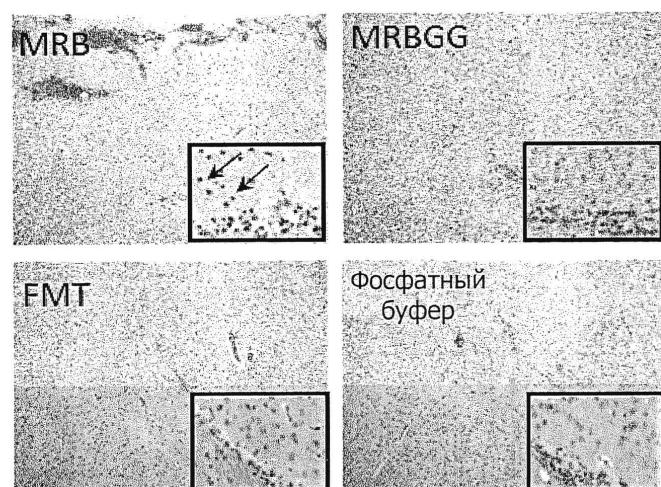
Вирус	10^3 БОЕ	10^7 БОЕ
VSV HR	0 (8/8)	0 (8/8)
VSV Δ 51	0 (8/8)	0 (8/8)
VSV DM	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB DM	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB Δ 51	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB L123W	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB Q242R	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB V221Y	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB V221W	0 (2/2)	0 (3/3)
CRJ	0 (2/2)	0 (3/3)
FMT	100 (4/4)	100 (10/10)
BG	100 (2/2)	100 (3/3)
MRBGG	100 (2/2)	100 (5/5)
EBG Δ 51	100 (2/2)	100 (5/5)
MS	100 (2/2)	100 (5/5)

Фиг. 3А

8/34

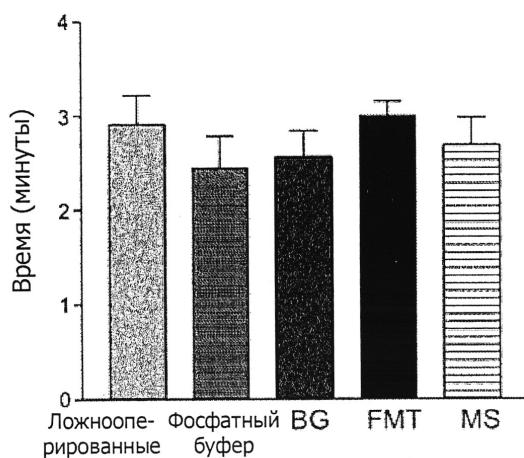
Вирус	3 M
FMT (IC)	0 (10/10)
FMT (IV)	0 (10/10)
MRBGG	0 (3/3)
EBG Δ51	0 (3/3)

Фиг. 3В



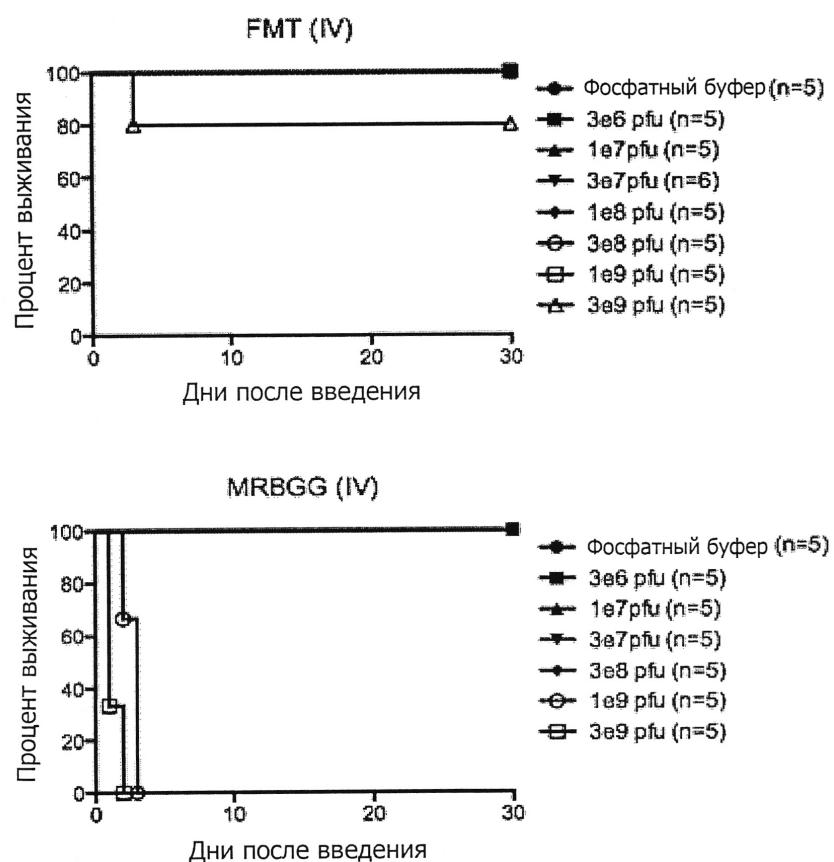
Фиг. 3С

9/34



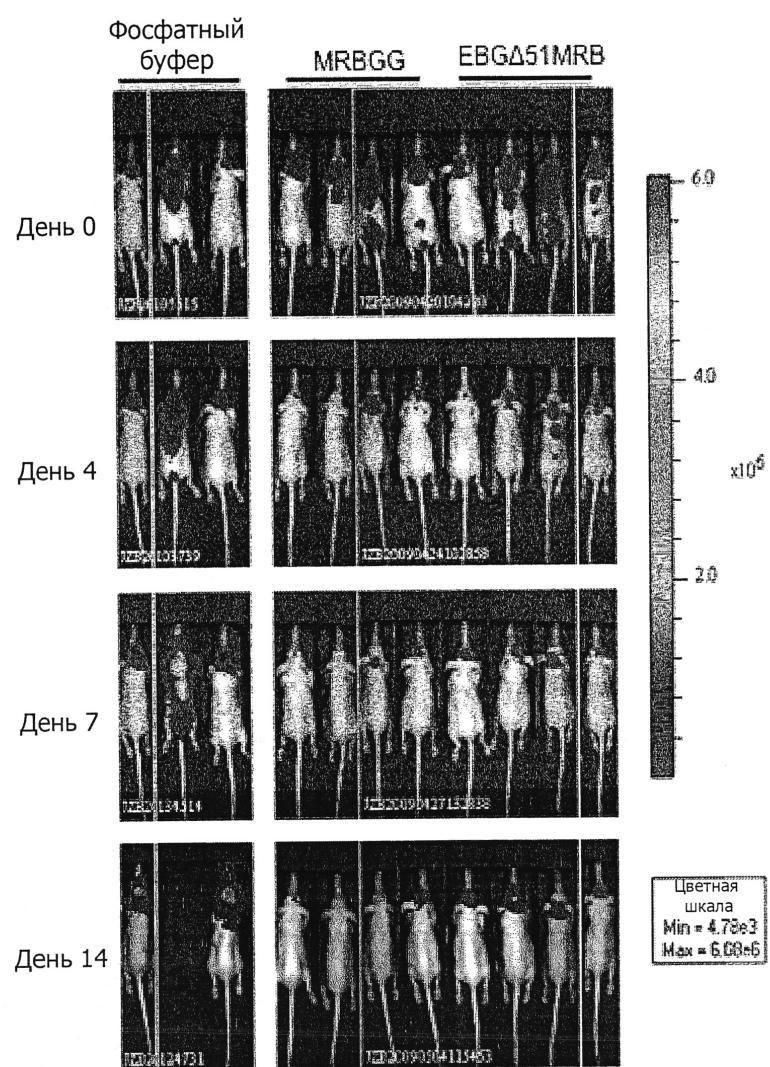
Фиг. 3D

10/34



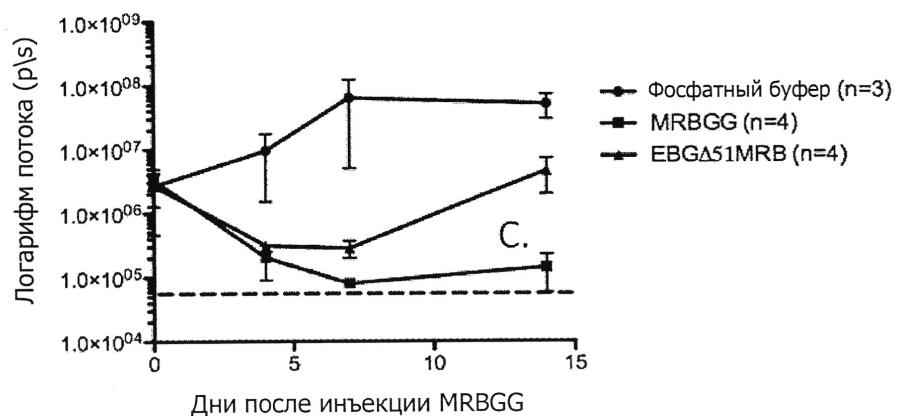
Фиг. ЗЕ

11/34

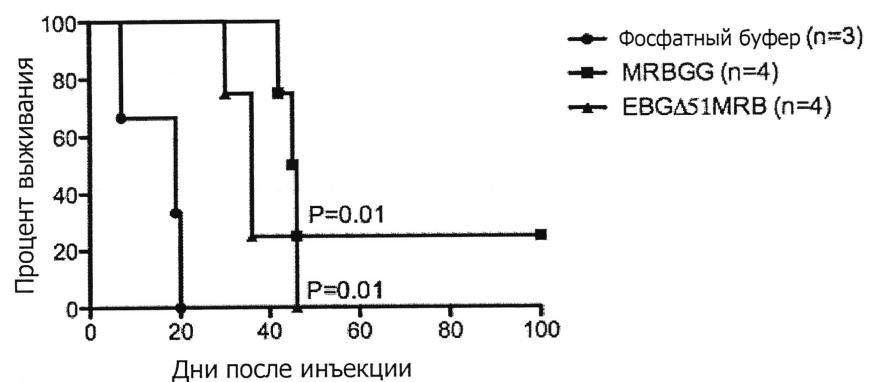


ФИГ. 4А

12/34

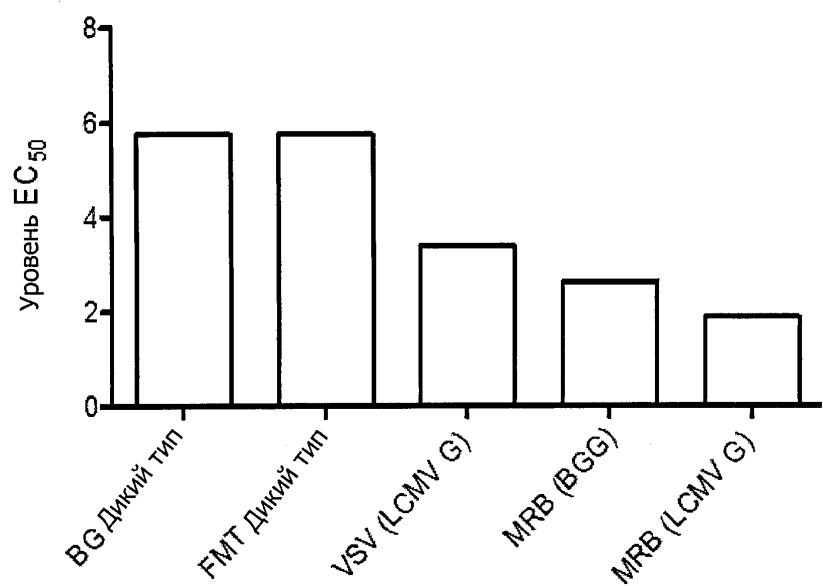


Фиг. 4В



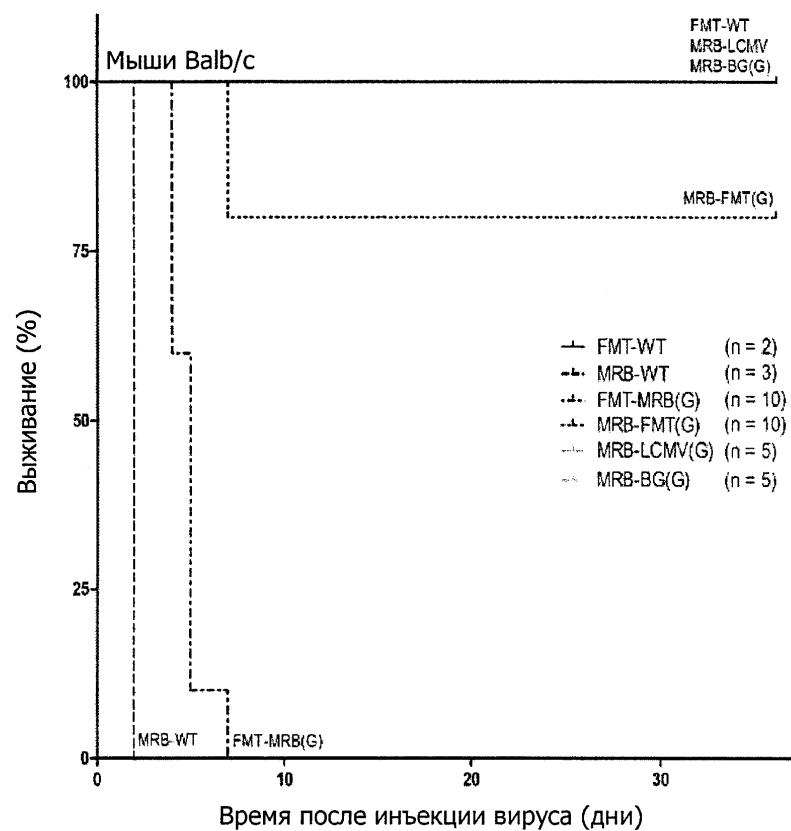
Фиг. 4С

13/34



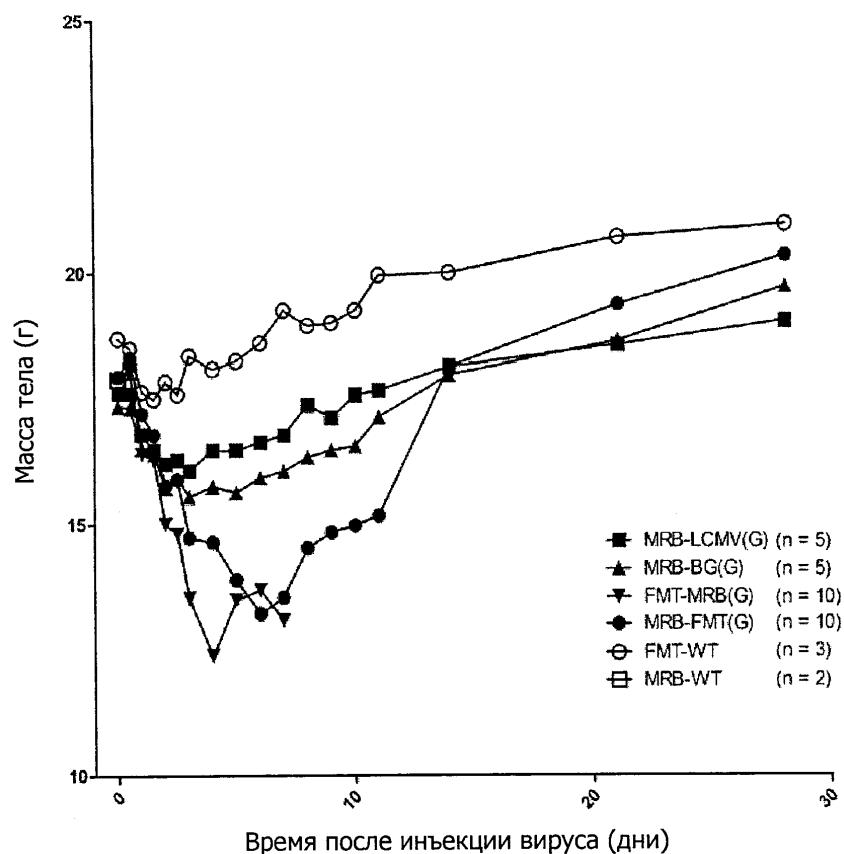
Фиг. 5

14/34



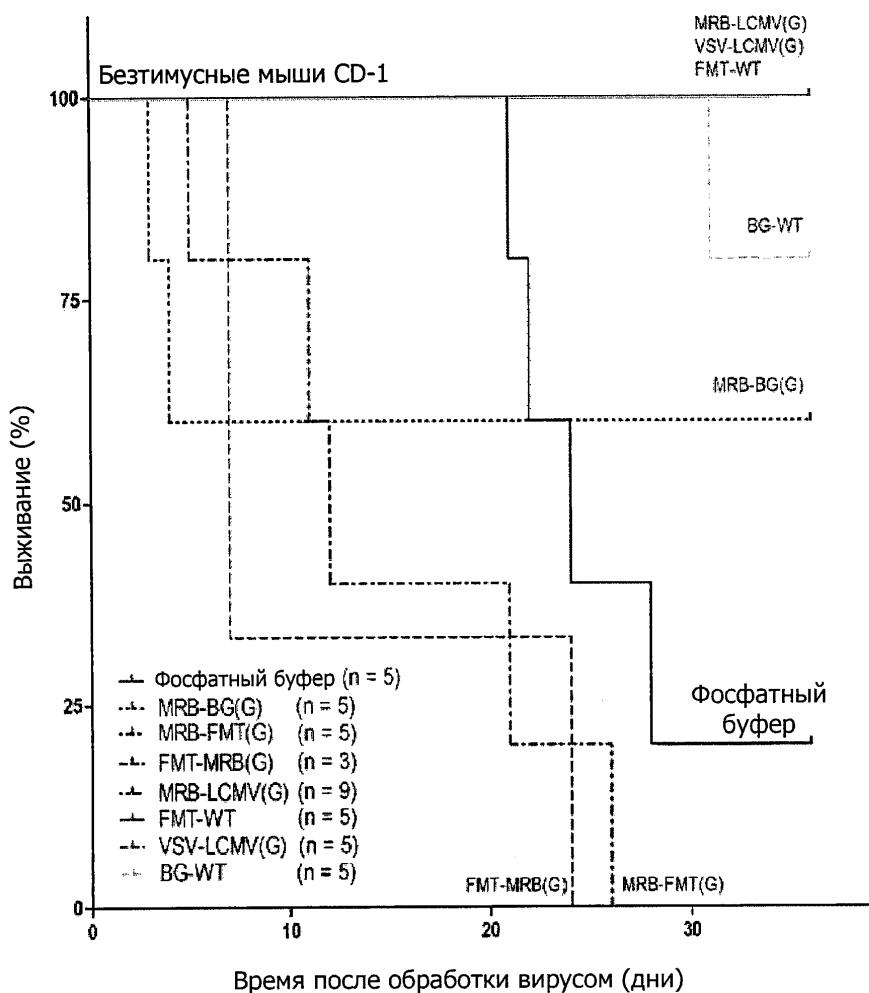
Фиг. 6А

15/34



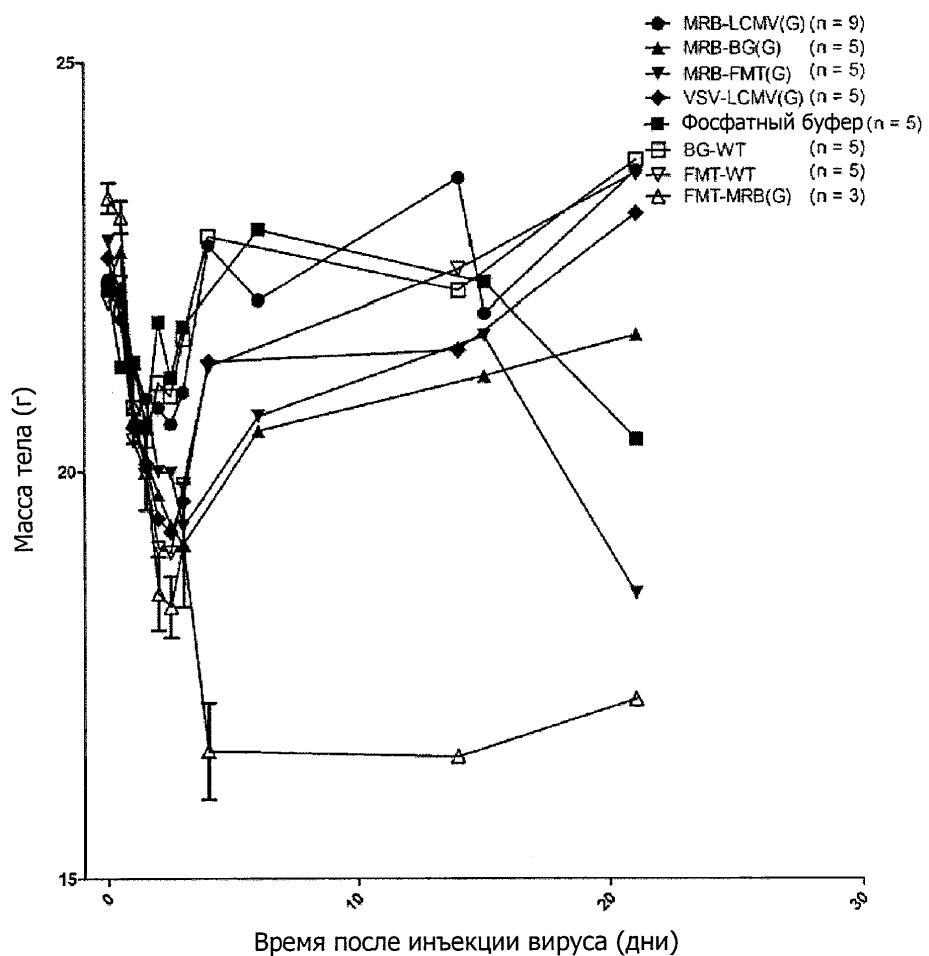
Фиг. 6В

16/34



ФИГ. 7А

17/34



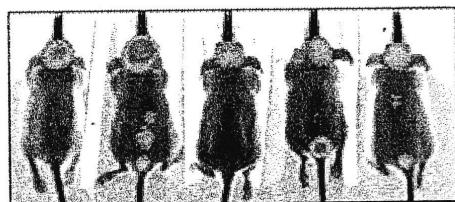
Фиг. 7В

18/34

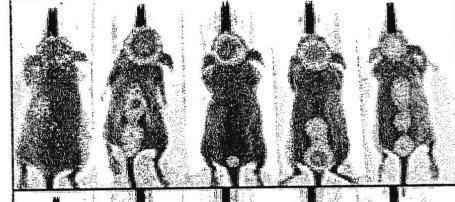
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы
светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного
введения фосфатного буфера

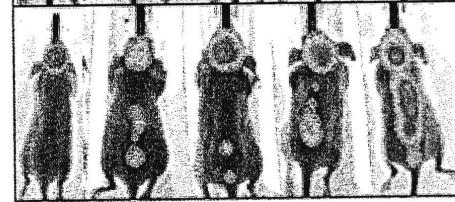
До введения



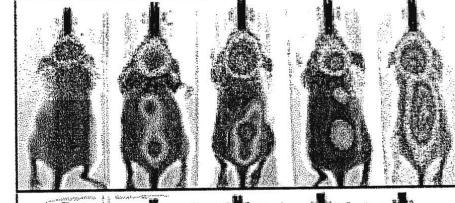
Неделя 1 после введения



Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

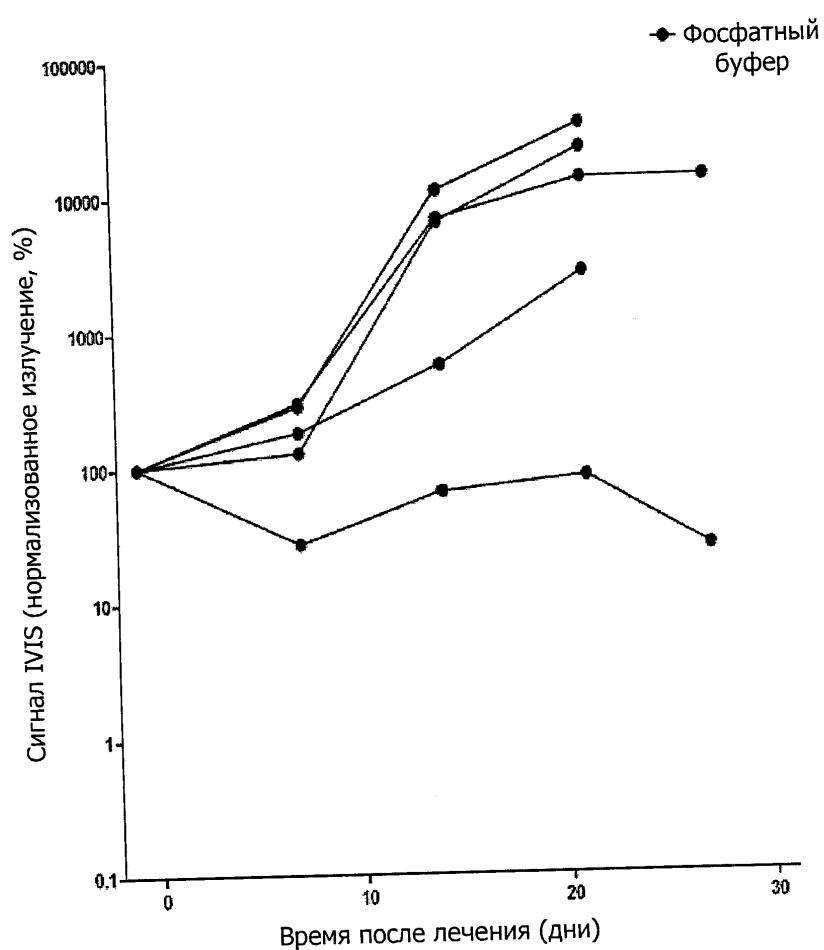


Неделя 4 после введения



Фиг. 8А

19/34



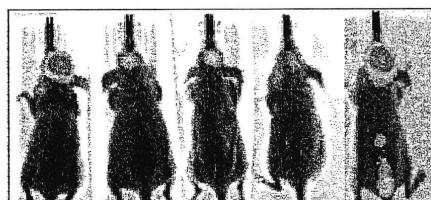
Фиг. 8В

20/34

Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного введения BG дикого типа

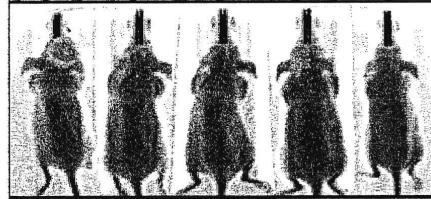
До введения



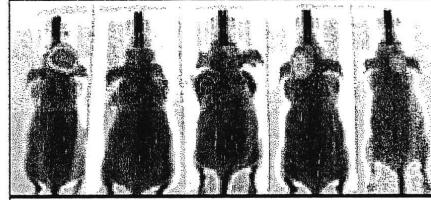
Неделя 1 после введения



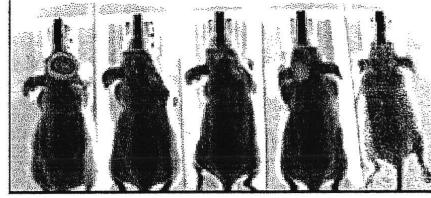
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

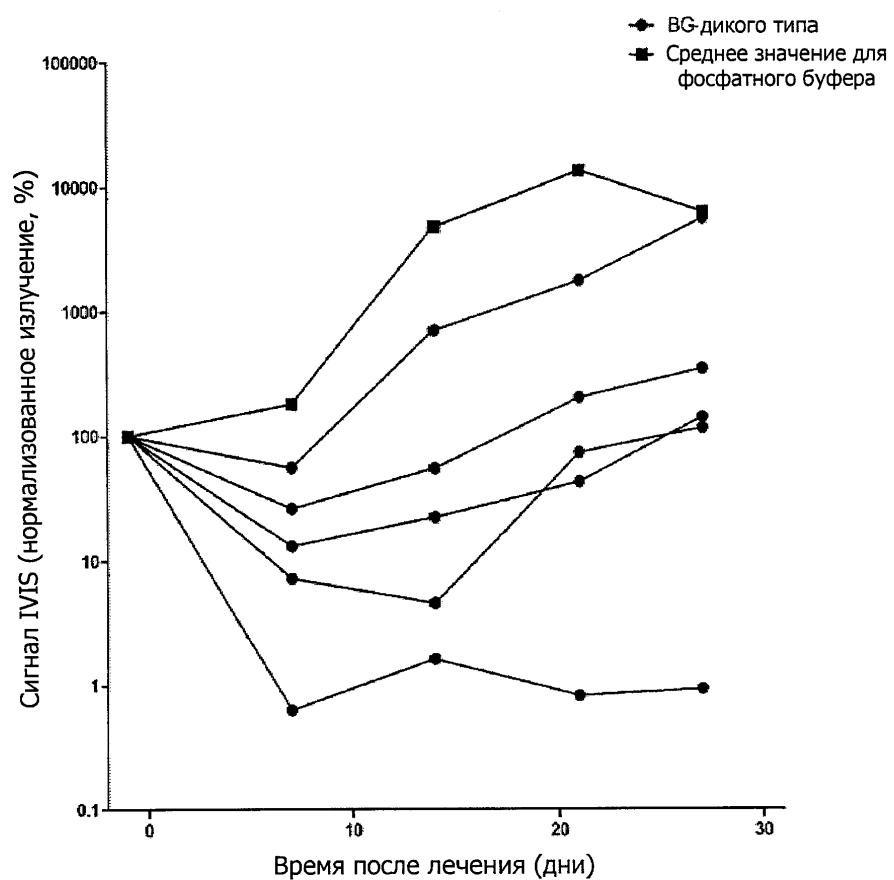


Неделя 4 после введения



Фиг. 9А

21/34



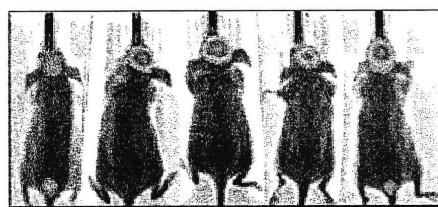
Фиг. 9В

22/34

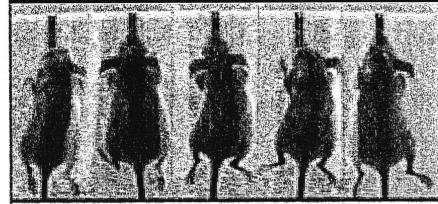
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы
светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного
введения FMT дикого типа

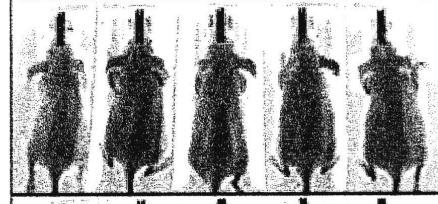
До введения



Неделя 1 после введения



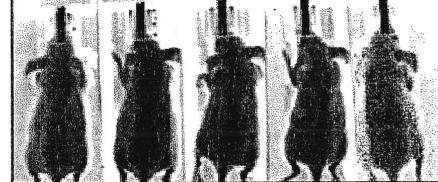
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

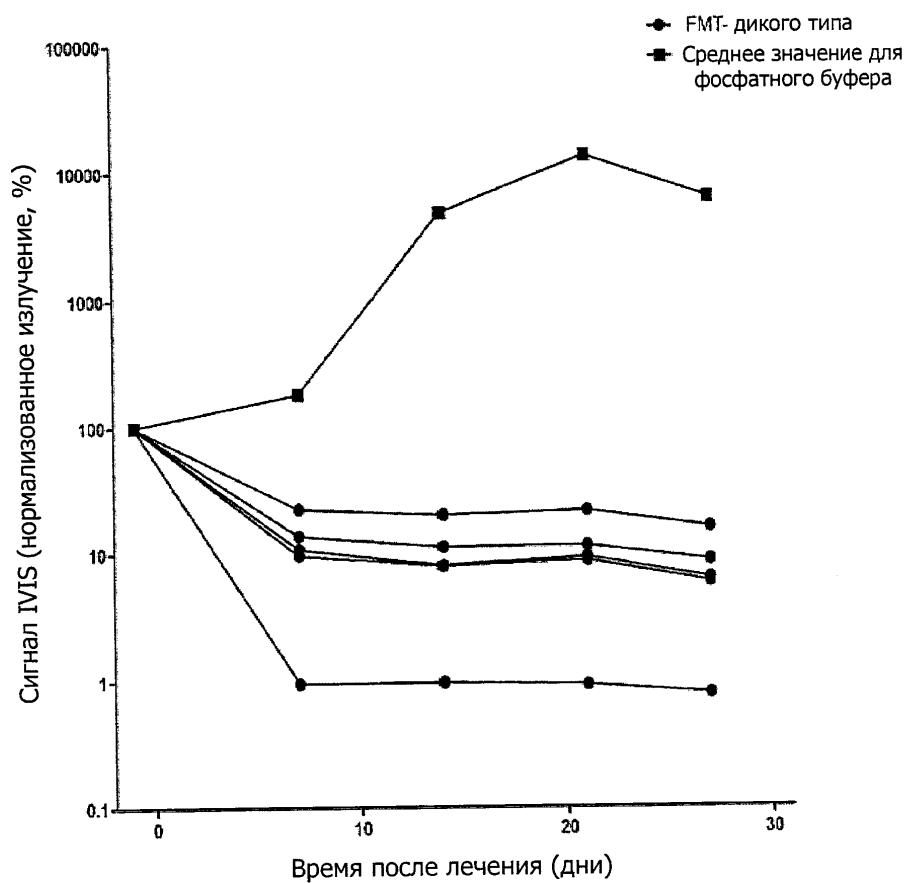


Неделя 4 после введения



Фиг. 10А

23/34



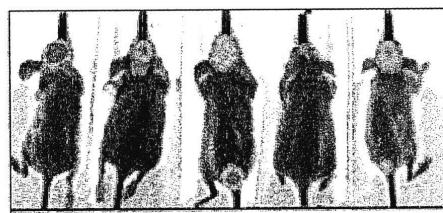
Фиг. 9В

24/34

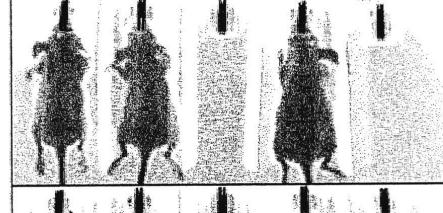
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного введения MRT-BG(G)

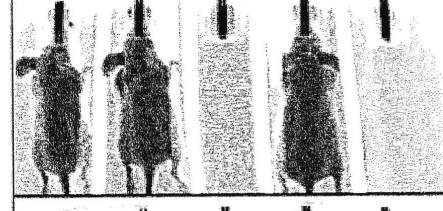
До введения



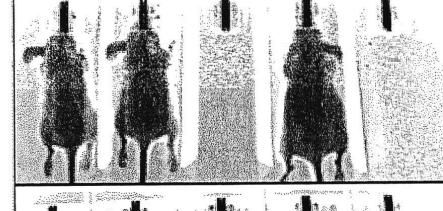
Неделя 1 после введения



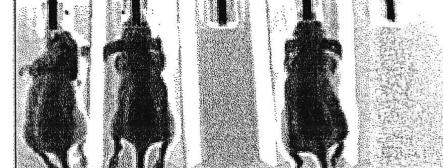
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

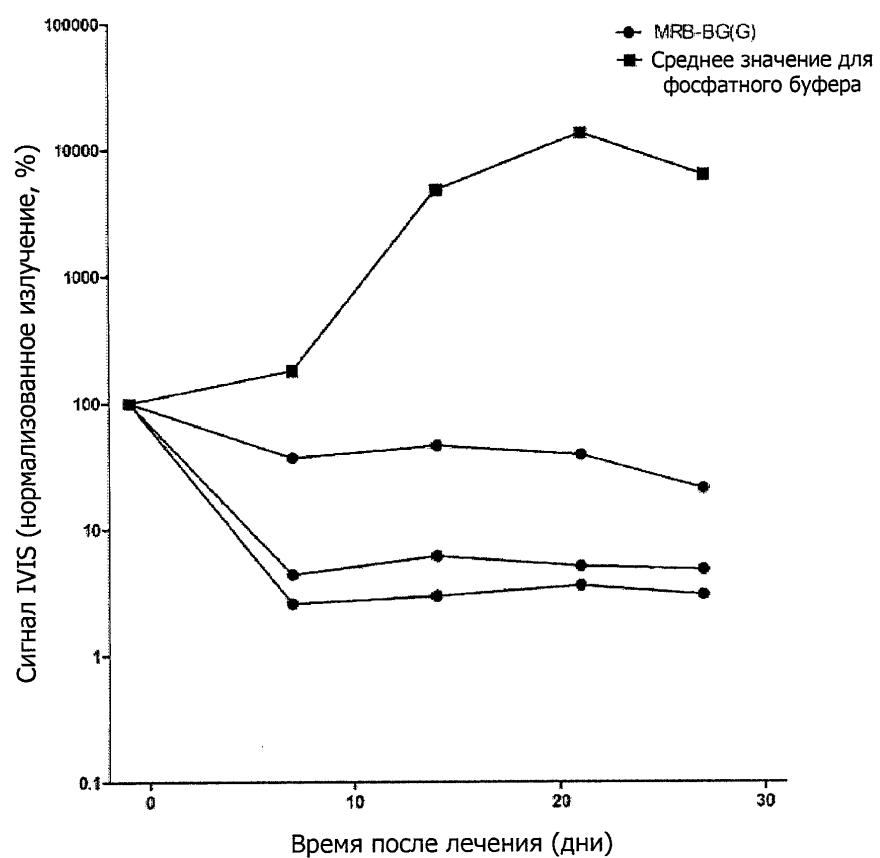


Неделя 4 после введения



Фиг. 11А

25/34



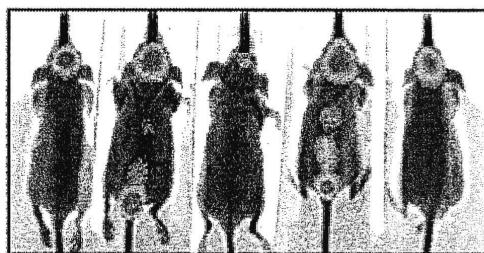
Фиг. 11В

26/34

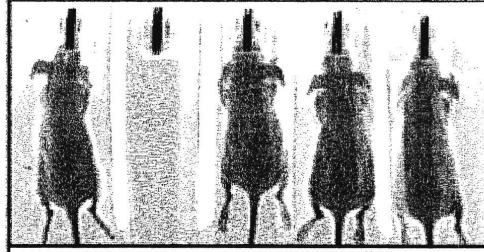
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного введения MRB-FMT(G)

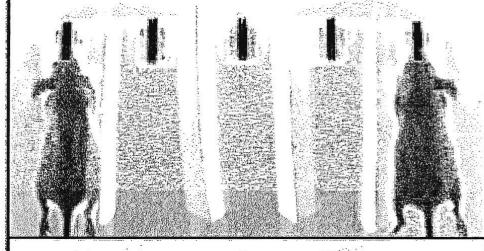
До введения



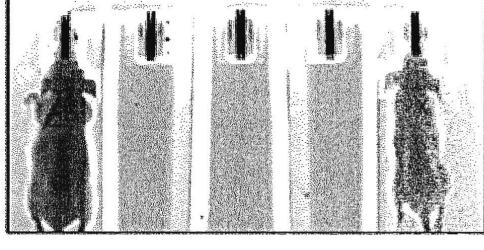
Неделя 1 после введения



Неделя 2 после введения

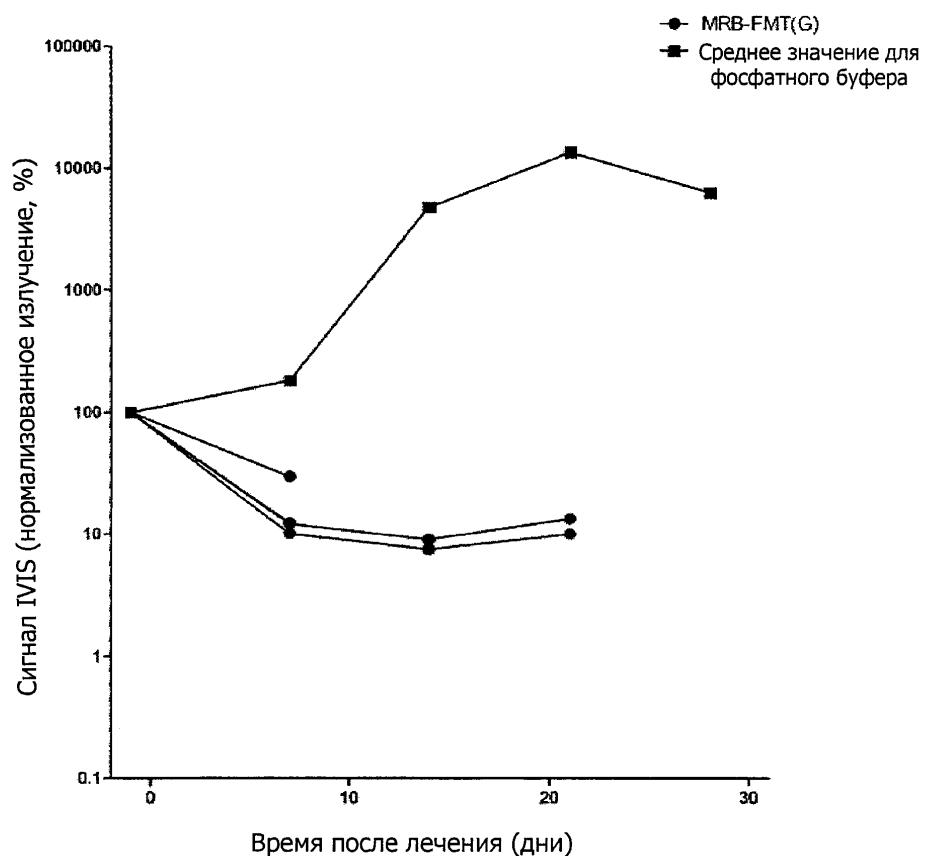


Неделя 3 после введения



Фиг. 12А

27/34

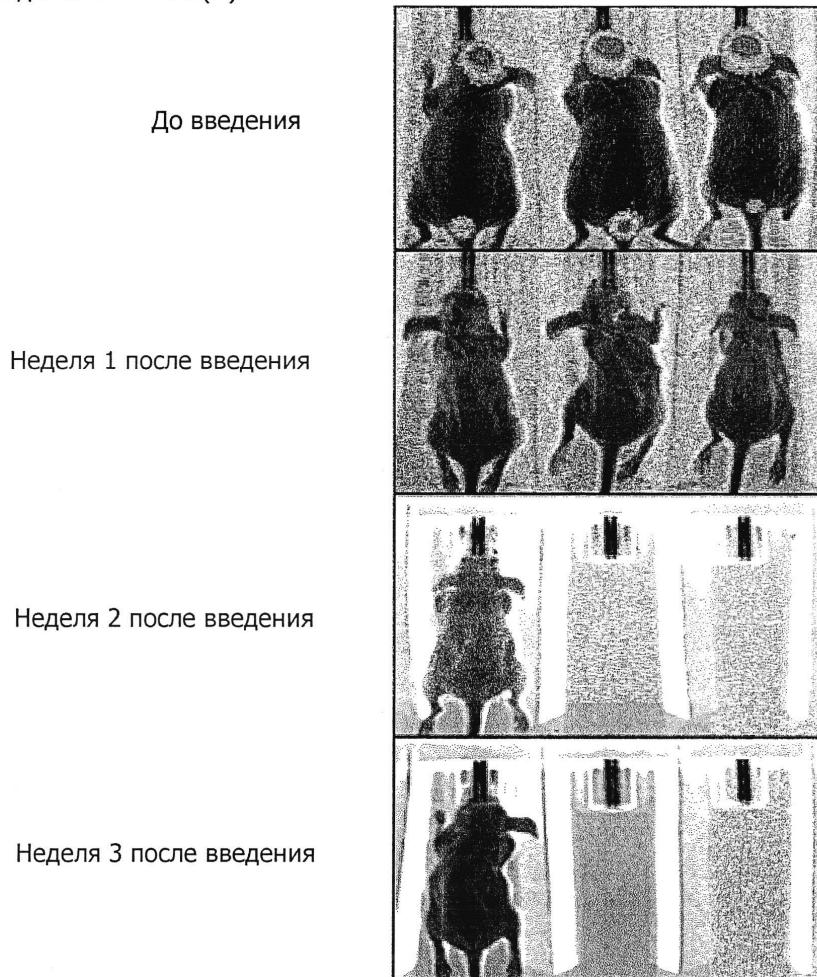


Фиг. 12В

28/34

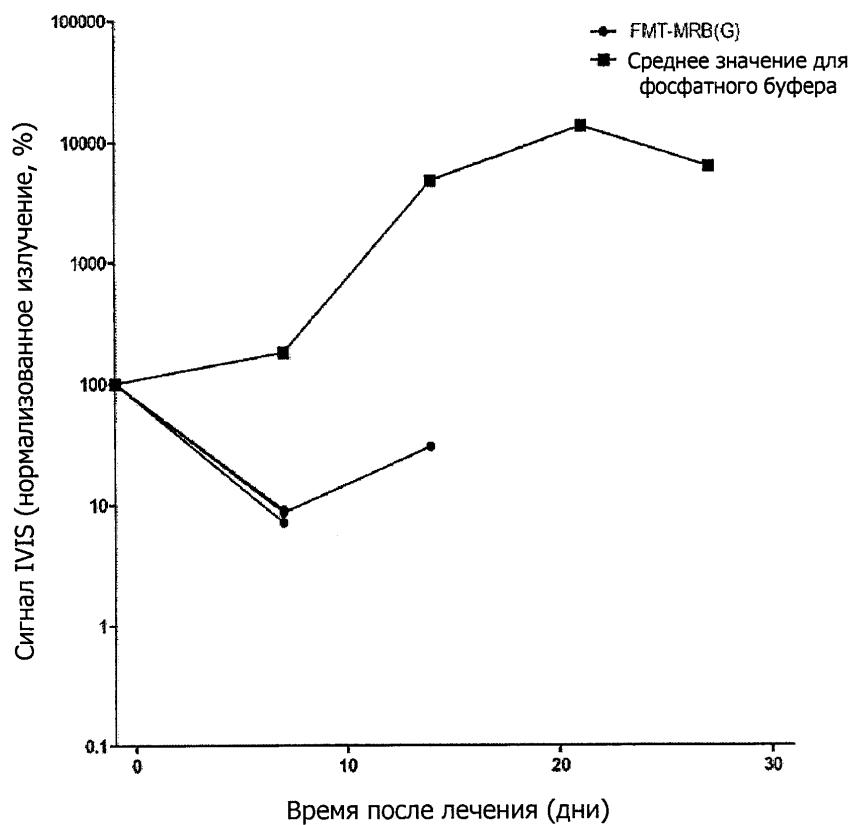
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного введения FMT-MRB(G)



Фиг. 13А

29/34



Фиг. 13В

30/34

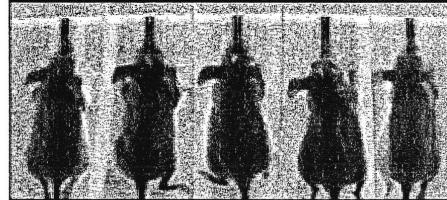
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы
светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного
введения VSV-LCMV(G)

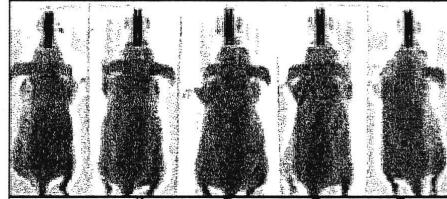
До введения



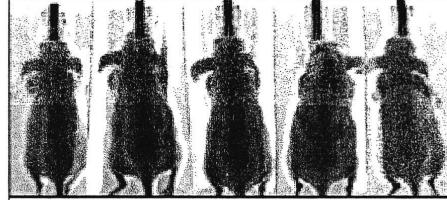
Неделя 1 после введения



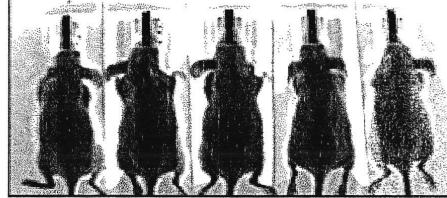
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

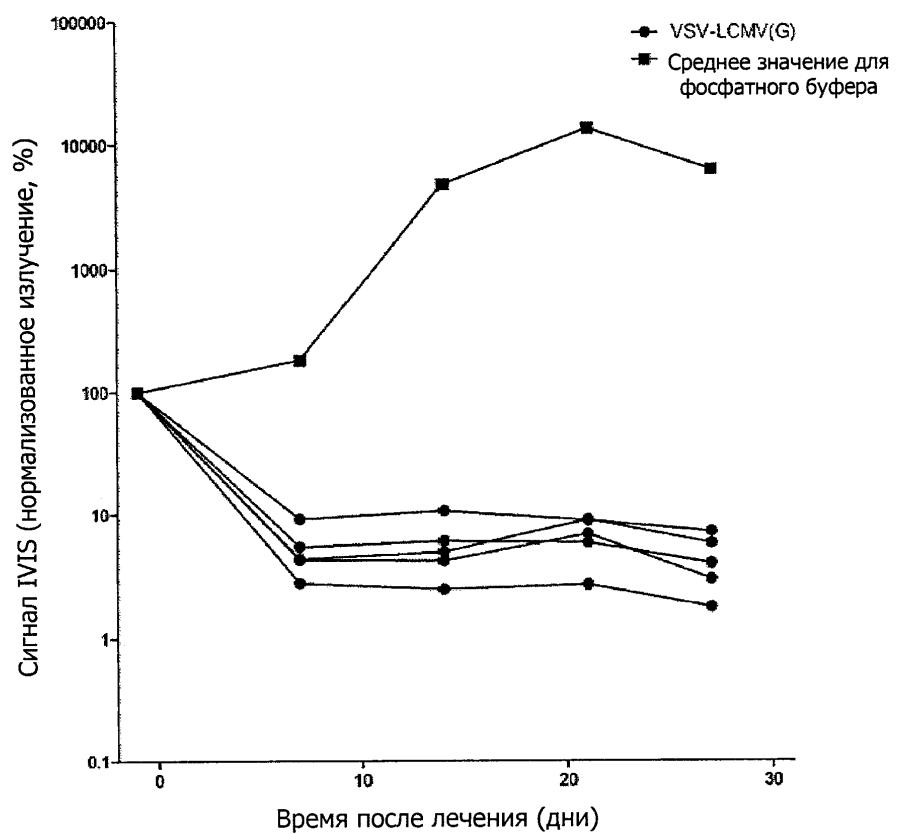


Неделя 4 после введения



Фиг. 14А

31/34



Фиг. 14В

32/34

Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного введения MRB-LCMV(G)

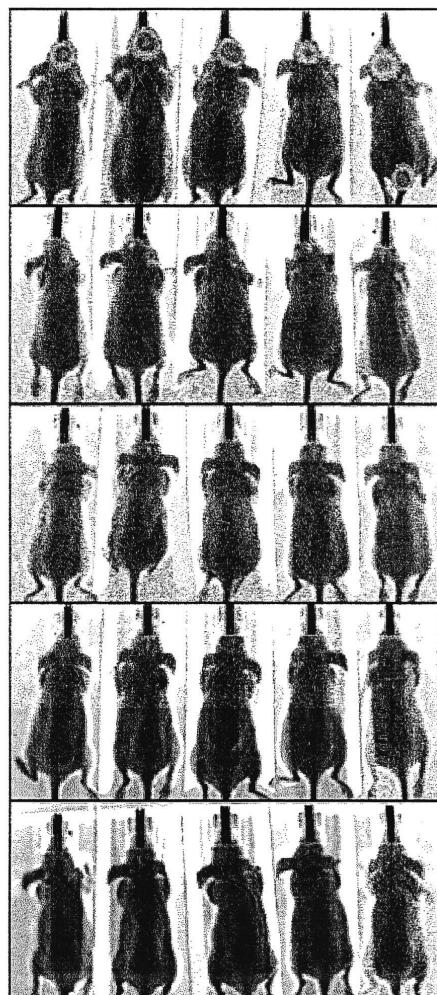
До введения

Неделя 1 после введения

Неделя 2 после введения

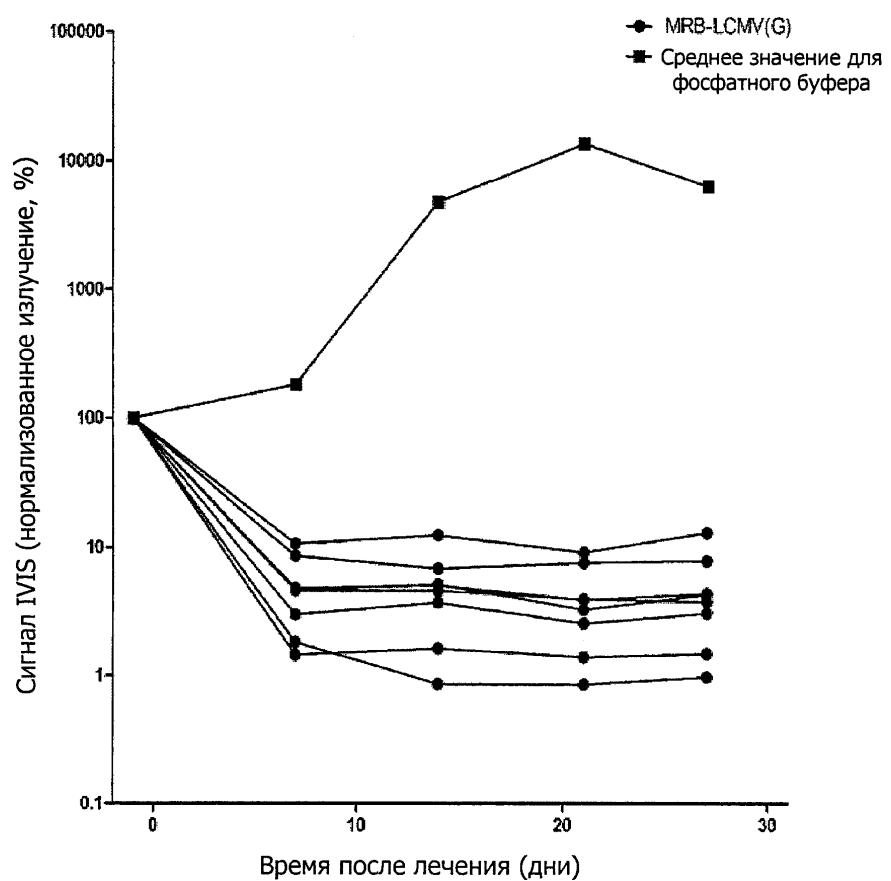
Неделя 3 после введения

Неделя 4 после введения



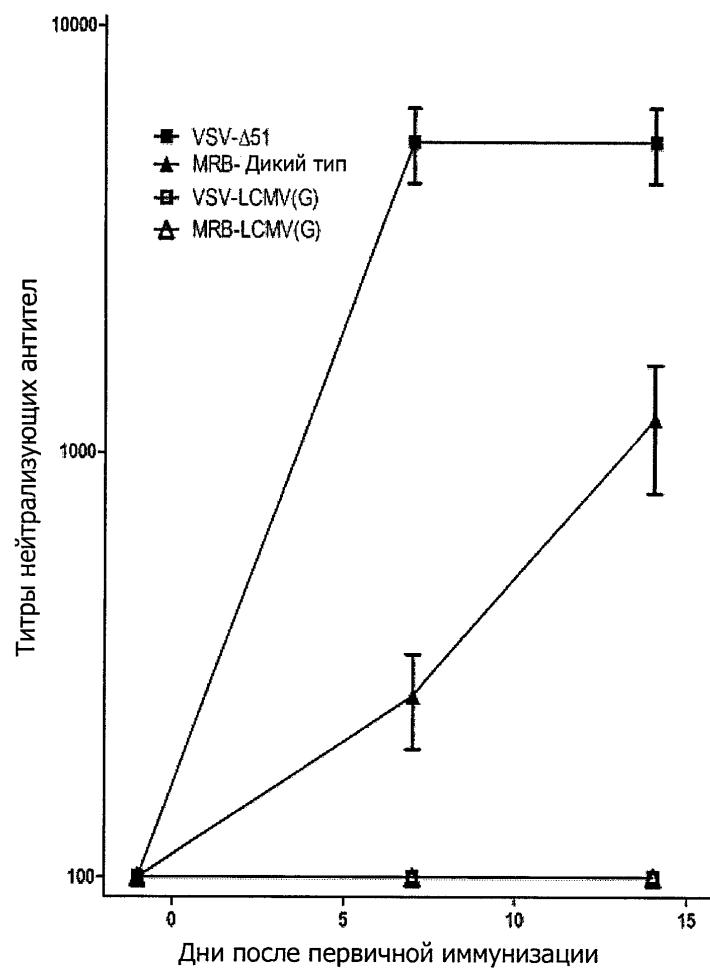
Фиг. 15А

33/34



Фиг. 15В

34/34



Фиг. 16