

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:
12.12.2012Дата 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.)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЗГА

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии и представляет собой изолированную рабдовирусную частицу для применения в онколитической 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: 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



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:
12.12.2012Registration 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)(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 онколитического лечения. Более конкретно, настоящее изобретение касается химер рабдовируса Мараба (Maraba) и их применения в лечении первичного и вторичного

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 медианой выживаемости 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 онколитической вирусной терапии рака мозга в целом и в частности, GBM. Вирус везикулярного стоматита (VSV) является сильнодействующим онколитическим рабдовирусом, который инфицирует и убивает широкий спектр типов опухолевых

нейротропизм с последующей нейровирулентностью, а также мощный ответ в виде pAb, 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 (Cargy 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 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 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 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 лечения рака, и, более конкретно, для лечения рака головного мозга, которая бы устраняла 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 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 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, 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 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.

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, 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, 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 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 5 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 10 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 15 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 25 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 30 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 интратекального (подоболочечного) введения, внутривенного введения, внутримозговой 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. 40 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 интратекального (подоболочечного) введения, внутривенного введения, внутримозговой 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 интратекального (подоболочечного) 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
 15 барьера, внутрь гематоэнцефалического барьера, или с помощью любой комбинации этих способов введения. Инфицированная клетка может быть введена пациенту с помощью интратекального (подоболочечного) 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. Изолированная вирусная частица может быть введена прямо в центральную нервную
 25 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 интратекального (подоболочечного) 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
 35 этих способов введения. Инфицированная клетка может быть введена пациенту с помощью интратекального (подоболочечного) введения, внутривенного введения, внутричерепной инъекции или с помощью любой комбинации этих способов для последовательного или одновременного введения.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставляется набор для
 40 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.

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для прямой доставки
 45 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 интратекального (подоболочечного) 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, внутри гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения. Клетка может быть введена с помощью интратекального (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 ненеуротоксических рабдовирусов на основе выживания мышей Balb/C после однократного внутричерепного введения дозы указанного вируса (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 вируса 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 2K 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 вирусов дикого типа FMT, BG, MS, MRB и нескольких генно-инженерных штаммов рабдовирусов на основе векторов VSV и MRB. Вирусы MRBGG и Мараба EbG A51 являются вирусами согласно настоящему изобретению.

Фигура 3В суммирует данные по вирусной 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 вирусами FMT и MRBGG, неотличимы от фотографий мозга животных, которым вводили солевой раствор. Мышам Balb/C инокулировали в мозг указанные вирусы (10^7 БОЕ) и умерщвляли их через 48 часов после инокуляции.

Фигура 3D представляет собой график, иллюстрирующий моторную функцию мышей, получавших ненеуротоксичные рабдовирусы, и контрольных мышей. Двигательная функция не нарушена после внутримозгового введения ненеуротоксичных 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 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 биоллюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG 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 ксенотрансплантата U87MG человека.

Фигура 4В представляет собой график, демонстрирующий значительную регрессию 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 онколитическую активность различных вирусов на панели клеток глиобластомы человека.

Фигура 6А представляет собой график, иллюстрирующий *in vivo* нейротоксичность 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, представленных на фигуре 6А.

Фигура 7А представляет собой график, иллюстрирующий *in vivo* эффективность химер Мараба в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с контрольными 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, представленных на фигуре 7А.

Фигура 8А представляет собой изображение, полученное в аппарате IVIS [при регистрации биоллюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность контроля PBS в модели ксенотрансплантата 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 веса опухоли с течением времени у не получавших лечения контрольных животных.

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

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

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

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

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

Фигура 13В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутрочерепную 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 билюминесценции люциферазы светлячка] (IVIS image), опухолей U87MG, иллюстрирующее *in vivo* эффективность лечения VSV-LCMV(G) в модели ксенотрансплантата U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения VSV-LCMV(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: внутрочерепное введение).

Фигура 14В представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутрочерепную 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 ксенотрансплантата U87MG человека. Изображение показывает опухоли U87MG после лечения MRB-LCMV(G) (1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели) (1 доза 10^7 БОЕ: 5 внутричерепное введение).

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

Фигура 16 представляет собой график, иллюстрирующий титры нейтрализующих антител у мышей Balb/C, обработанных вирусом Мараба дикого типа, ослабленным 10 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 других условиях. Кроме того, перечисление одного или более желательных воплощений 20 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 30 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 конкретного воплощения, где указываются материалы, компоненты или этапы способа, 35 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 существенные свойства воплощения (для состоящего, в основном, из), даже если такие 40 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. 45

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 Х в приведенном здесь примере имеет значение А, а в другом приведенном здесь примере имеет значение Z, то предполагается, что параметр Х 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 Х в примерах настоящего изобретения имеет
 15 значения в диапазонах 1-10, или 2-9, или 3-8, также предполагается, что параметр Х 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
 35 проявлению у мыши меньшего числа признаков нейротоксичности (например, таких, 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 онколитического лечения, например, для лечения первичного или вторичного рака мозга.

Рассматриваемые онколитические 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: 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 30 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.

В конкретном примере изолированная вирусная частица имеет геном, включающий 45 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.

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.

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 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 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 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 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, соответствующую SEQ ID NO: 10.

В другом примере вирусных частиц в соответствии с настоящим изобретением 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 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 Ш 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 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 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.

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 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 ID NO: 14, или его консервативный вариант; обратный комплемент последовательности, определяемой положениями от 3038 до 5068 в последовательности SEQ ID 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 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 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 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 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 интратекального введения, внутривенного введения, внутримозговой 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 интратекального введения, внутривенного введения, внутримозговой 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 интратекально, внутривенно, путем внутримозговой 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 интратекально, внутривенно, путем внутримозговой 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 интратекально, внутривенно, путем внутримозговой 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 интратекально, внутривенно, путем внутримозговой инъекции или путем любой комбинации этих

способов для последовательного или одновременного введения.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляется набор для 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 гематоэнцефалического барьера, или для любой комбинации этих способов введения.

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

Изолированная вирусная частица может быть приготовлена для инфицирования клетки, предназначенной 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 интратекального введения, внутривенного введения, 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 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, 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 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

Предоставляются полинуклеотиды, включающие последовательности нуклеиновых кислот (например, ДНК и РНК), и аминокислотные (то есть белковые)

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 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 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.

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 последовательности и/или подпоследовательности, предназначенные для продукции РНК и/или трансляции, например, мРНК, антисмысловые 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 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 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, выбираемому из таковых из перечня последовательностей, или его подпоследовательности. Например, по меньшей мере, 7 из 10 нуклеотидов в пределах окна сравнения идентичны выбранной эталонной 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 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 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.

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

10 таких аминокислот, 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 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 полипептида или подпоследовательности полипептида, изменения нуклеотидов могут

30 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

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) 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 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 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, 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, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989 ("Sambrook"), и Berger and Kirmel *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 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 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 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 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 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-шаффлинг (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 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.), Clontech 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.), Lemarg 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 QuickChange™ и набор для сайт-направленного мутагенеза двуспиральной ДНК Chameleon™).

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, 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, выполняется компьютером) широко доступно, и выравнивание может быть выполнено специалистом. Эти методы 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/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 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 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 возрасть. Совокупные баллы рассчитываются с использованием для нуклеотидных последовательностей параметров М (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 и 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 90:5873-5877). Одной мерой сходства, которую дает алгоритм BLAST, является наименьшая суммарная вероятность (p(N)), которая предоставляет 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 выравнивать, 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 мембраны, шарике, чипе, фильтре и т.д. Гибридизация нуклеиновой кислоты обеспечивается рядом хорошо охарактеризованных физико-химических сил, таких как водородные связи, вытеснение растворителя, стеклинг-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 (T_m). При определенном наборе условий, например, составе растворителя, ионной силе и т.д., T_m представляет собой температуру, при которой дуплекс между цепями гибридизуемой нуклеиновой кислоты денатурирует на 50%. То есть T_m 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
10 and Higgins 2, *supra*.

Примером жестких условиях гибридизации для гибридизации на фильтре комплементарных нуклеиновых кислот, которые имеют более 100 комплементарных остатков, при Саузерн или Нозерн-блоттинге являются: $2\times SSC$, 50% формамид при $42^{\circ}C$, для гибридизации, которая проводится в течение ночи (например, в течение
15 примерно 20 часов). Примером жестких условий отмывки является промывка $0,2\times SSC$ при $65^{\circ}C$ 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. Примером отмывки низкой жесткости является использование $2\times SSC$ при комнатной
20 температуре (например, при $20^{\circ}C$ в течение 15 минут).

Обычно соотношение сигнал/шум составляет, по меньшей мере, $2,5\times -5\times$ (и, как правило, выше), чем это наблюдается для неродственного зонда в определенных условиях гибридизации и указывает на наличие специфической гибридизации. Обнаружение, по меньшей мере, жесткой гибридизации между двумя
25 последовательностями указывает на относительно большое структурное сходство с последовательностями, которые представлены в приведенном здесь списке последовательностей.

Как правило, условия гибридизации "высокой жесткости" и условия отмывки выбираются так, чтобы температура была примерно на $5^{\circ}C$ или меньше ниже точки
30 плавления (T_m) для конкретной последовательности при определенных ионной силе и рН (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.

Например, при определении условий жесткой или очень жесткой гибридизации (или даже более жесткой гибридизации) и отмывки, жесткость условий гибридизации и отмывки постепенно увеличивается (например, путем повышения температуры, снижения
40 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 отмывки 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 $2,5\times$, и, необязательно, $5\times$, или $10\times$ или $100\times$ 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 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 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 в 5-10х 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 15х, 20х, 30х, 50х или больше. Конкретный сигнал будет зависеть от зонда, используемого 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, 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 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 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 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, 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 поставляться в составе самого вектора при введении в хозяина.

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

вышеперечисленного. Для некоторых воплощений индуцибельных 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 индуцибельные векторы экспрессии для использования в прокариотических и эукариотических хозяевах, хорошо известны и обычно используются специалистами в данной области техники. Такие векторы включают, среди прочего, векторы, происходящие из хромосом, эписом и вирусов, например, векторы, полученные из бактериальных плазмид, из бактериофагов, из транспозонов, из дрожжевых эписом, из элементов вставок, из дрожжевых хромосомных элементов, из вирусов, таких как рабдовирусы, бакуловирусы, паловавирусы, таких как SV40, вирусы осповакцины, аденовирусы, 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*.

Векторы могут включать селективируемый 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 pQE-9, доступные от Qiagen; векторы pBS, векторы Phagescript, векторы Bluescript, pNH8A, pNH16a, pNH18A, pNH46A, доступные от Stratagene; и ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, 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 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 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 транскрибируемой области, сайт связывания рибосы для осуществления трансляции, когда конструкция кодирует полипептид. Кодированная 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 усилена путем встраивания в вектор последовательности энхансера. Энхансеры представляют собой cis-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 опиона, 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; 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 Рауса ("RSV"), промоторы металлотионеинов, такие как промотор металлотионеина-I 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 транскрибируемой 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 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 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 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, 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 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 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/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 до подходящей плотности клеток, где выбранный промотор является индуцибельным 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 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 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, интраназальное, подкожное, региональное, чрескожное, внутритрахеальное, внутрибрюшинное, внутриартериальное, внутрипузырное, внутриопухолевое, в виде ингаляции, орошения, перфузии, прямой инъекции, алиментарное, пероральное или внутричерепное введение.

ПРИМЕРЫ

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

Для определения *in vivo* нейротоксичности группы самок мышей BALB/c ($n = 3$ /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 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 потенциал. Было проведено сравнение графиков выживания в координатах Каплана-Мейера с использованием логарифмического рангового критерия Мантеля-Кокса (Graphpad Prism).

В дополнение к исследованию онколитического потенциала вирусов FMT, BG и MS 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 генетический материал в виде бессмысловой 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.

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

последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 3. Белок М 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 (Δ51MRB), 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, Р и L Мараба; а также белок Δ51М Мараба и белок G Эбола. Белок N Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ GO NO: 1. Белок Р Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ
- 15 ID NO: 3. Белок Δ51М 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 онколитических 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 293Т (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 2К).

- 35 Клетки были получены из National Institute of General Medical Science 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/
- 40 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 (0,0001-10⁷ БОЕ/лунку).

- После 48-часовой инкубации был добавлен Alamar Blue (натриевая соль ресазурина
- 45 (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 литическую 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 онколитическим 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 внутримозгового 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 (внутримозговое 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 телят) и на следующий день подсчитывали бляшки. Вирус не был обнаружен в мозге животных через 3 месяца после внутримозгового 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 внутримозговом 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 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 ^{Nave} (неинфицированных) мышей и у животных, которым была сделана внутричерепная инъекция PBS (фосфатного буферного раствора), и вирусов FMT, 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).

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 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 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 к вирусной инфекции была определена in vitro. FMT и Мараба дикого типа были одинаково сильнодействующими в отношении уничтожения клеток U87MG со значение 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 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 (Фигура 4А-С). 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 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 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 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.

Пример 4. Исследование других химер вируса Мараба

Вирус везикулярного стоматита (VSV) является сильнодействующим онколитическим рабдовирусом. Однако проблемами, связанными с лечением VSV, являются его нейротропизм с последующей нейровирулентностью, а также сильный ответ в виде 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: 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, 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 считывания, которые кодируют белки N, Р, и L Мараба; а также белок М Мараба; и G белок LCMV. Белок N Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 1. Белок Р Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 2. Белок L Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 3. Белок М Мараба имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 4. Белок G LCMV имеет последовательность, которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 7.

Создание и сохранение химерных вирусов Мараба осуществляли следующим образом: Плазмида, кодирующая рекомбинантный вирусный геном Мараба дикого типа (Bran 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 ГЩР 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 ГЩР и лигировали в TrMRB(-G)-KpnI/NotI. Была синтезирована последовательность предшественника гликопротеина LCMV (GenBank, EF 164923.1) с введенными сайтами 5' KpnI и 3' NotI (Integrated DNA Technologies, Coralville, LA). Этот фрагмент ДНК литировали 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 в заявке на Патент No. PCT/CA2012/050385, и аналогичным образом были созданы варианты гликопротеина Мараба, описанные выше.

Рекомбинантные вирусные частицы Мараба [MRBGG, MRB FMTG, MRB LCMVG] были получены с использованием методов, описанных ранее (Brun et al., 2010) из модифицированных геномных плазмид Мараба, описанных выше. Вкратце, клетки А549 были инфицированы при MOI 10 экспрессирующим T7 РНК-полимеразу вирусом осповакцины в течение 1,5 часов. Затем клетки трансфицировали липофектаминоом 2000 с вышеописанными модифицированными рекомбинантными геномными плазмидами Мараба вместе с конструкциями pCI-Neo, кодирующими белки N, Р и L Мараба. Через сорок восемь часов после трансфекции среду удаляли, фильтровали через фильтр с 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, Р и L Farmington.

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

Относительная цитотоксичность различных вирусов была определена на панели 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 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/c ($n =$ от 2 до 10/на группу) возрастом 6-8 недель получали однократную внутрочерепную инъекцию указанных вирусов в дозе 10^7 БОЕ. После введения общего анестетика (изофлуран), мышей готовили к операции: брили 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 внутрочерепного введения указанного вируса (10^7 БОЕ). Графики выживания сравнивали с использованием логарифмического рангового критерия Мантеля-Кокса (Graphpad Prism). Животные, получившие внутрочерепные 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 внутрочерепной 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 внутрочерепной 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 ID NO: 16. Геном вируса MRB-FMT(G) содержит открытые рамки считывания, 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 ID 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 ID 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 ID 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 внутривенные 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 Farmington, 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 (трансдуцированных 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 ксенотрансплантата 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 ксенотрансплантата 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 ксенотрансплантата 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 ксенотрансплантата 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 ксенотрансплантата человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели) лечения MRB FMT(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутрочерепное введение). Фигура 12В

5 представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутрочерепное введение MRB FMT(G) (10^7 БОЕ). Однако все животные погибли вследствие нейротоксических эффектов при лечении MRB FMT(G) до конца 4 недели после лечения.

10 Фигура 13А представляет собой изображение IVIS опухолей U87MG, иллюстрирующее in vivo эффективность лечения FMT MRB(G) в модели U87MG ксенотрансплантата человека. Изображение показывает опухоли U87MG после (1 неделя, 2 недели, 3 недели) лечения FMT MRB(G) (1 доза 10^7 БОЕ: внутрочерепное введение). Фигура 13 В

15 представляет собой график, иллюстрирующий значительную регрессию опухоли в ответ на внутрочерепное введение FMT MRB(G) (10^7 БОЕ). Однако все животные погибли вследствие нейротоксических эффектов лечения FMT MRB(G) до конца 4 недели после лечения.

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

20 в ответ на внутрочерепное введение VSV-LCMV(G) (10^7 БОЕ).

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

30 в ответ на внутрочерепное 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 Oncolytic Vesicular Stomatitis Virus Strains, J-S Diallo et al., Oncolytic Viruses: Methods and

35 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 (CPE). Самое низкое разбавление, при котором 50 процентный CPE 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 Мараба-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 рецiproчные 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-LCMVG 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 рабдовирусная частица для применения в онколитической 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: 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 рабдовирусная 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.

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.

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

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

7. Применение по п. 4, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего внутрочерепную 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.

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 интратекальную инъекцию.

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 внутрочерепную инъекцию.

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

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.

18. Набор по п. 17, где изолированная рабдовирусная частица изготовлена для введения, включающего интратекальную 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 внутрочерепную 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

Страница 2

<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
 705 710 715 720
 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 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

Страница 7

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 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

Страница 12

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 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 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 Lys Leu Ser Phe Tyr Ser Leu Ser
 325 330 335
 Phe Leu Glu Pro Lys Ser 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 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 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 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

Страница 16

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

Страница 17

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

Страница 18

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 Glu Ala Ile Val Asn Ala Gln Pro Lys Cys Asn
 500 505 510
 Pro Asn Leu His Tyr Trp Thr 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 gagagtcatt gatgattcac tcatcacccc caaattgcct      120
gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattatttca aaaagtcccg tgatattccg      180
gtgtacataa acacgaccaa aagtttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta      240
aagtcaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag      300
atcagaggaa aattggacag agattggatc accttggta tccaaatcgg aaaaacagga      360
gatagcgtgg ggatattcga tttactgacc ctaaacctc tagatggtgt tttaccagat      420
ggggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttcact gtatctattg      480
gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaatata ggaagaagct gatggatggt      540
ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga      600
gatgtctttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtagat      660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcaggtagtg cacaatagtg      720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactggt      780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatgggt      840
caaatgatgt acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaatac      900
gacttaggtc tgtcctcaaa atctccatat tcatcagtta aaaatccagc tttccatttt      960
tgggggtcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg     1020
gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctgggctgt tgtatgcata tgccgttggt     1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact     1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaagggc gagatgtggt cgagtggctt     1200
agttggtttg aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga     1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgaggagg aagacgattg gcaagtacgc caagtcagag     1320
tttgacaaat gacaactcac tcacatattg tattactacc ttgtcttcat atgaaaaaaaa     1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag     1440
ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagtctc agagagagga aaagactaat     1500

```

Страница 21

tttgatttgt ttcaggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcgggca	1560
gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata	1620
cgtacatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gaggaagtga acgtggtgtt tacatcggac tggaaacagc ctgagctgga atccgacggg	1740
gatgggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa	1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attggaacat ctcagaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggttttg attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc	1920
tacaaagtca ctctgtttt aaatgctcca cgggttcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980
tggctctca gcagactcc atttacattt ttgcccaaga aacaagggtg gactccattg	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgaggatgaat tcatactctt gggaggaaac	2100
gggaaaatga gtcaccggga ggccatcatt ctagggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa cttagcttga atatgaaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtccatt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaatttttg	2280
gtattaaagg gaaaggaag aaatctaaga aattaggtat ggctccccc ccctatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagt caccctatga taagtcattg ttggagtcg	2400
aagatatgga tttccatgat caacgtcaac tccgatatga gaaatttcac ttctcattga	2460
agatgactgt gagatcaaac aaaccatttc gaaattatga tgacgttgca gcagcgggtg	2520
ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg caggaaaaacg tcctttttat aagatattag	2580
cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagctgt cttggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcactgt gagggacgag cttacttgcc gcatcggtta gggccgaccc	2700
ctccgatgtt gaatgtccct gaacattttc gccgtccatt taacatcggga ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtacttttcg atgatgaatc tgtagattct gccccggtca	2820
tatgggatca ttttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaggct ttgttgtttg	2880
gtttgattct agaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcatttca	2940
agtaattatc acaagtgttg aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa caggggtcaa	3000
acactcttga tcgagggtacc cagttatatt tgttacaaca atgatttcga atatgttttt	3060
cttgtttcaa ctctcattat ttctacagtt tatagcagga gatgagtcac tagaaacaat	3120
aacagcccct gaaactcctg accctatact cttaaaagga gatacaaat atctgttctt	3180
agtccttctt tctgtcaaaa attggaaacc agctgacctg aatgaattaa catgcccccc	3240
cctaattctg aaaccagata cttctgaaat gacttatttt tccacagatg tgatggagtt	3300
acaaaaacat catgaattgg caccagtaga agggatttta tgttcgggtt tgcgttaca	3360
agtaatatgt tctgaaggat tttttggaca aaaaacaata gcaaaaaaga ttgagaacat	3420
tgaacctgat agtaacaat gccttgatga cttgtcaaaa tttagaatg atgattacct	3480
actcccatat ttcccttctg aagattgtaa ttggatgaaa gagactccca ccataaaga	3540

Страница 22

ttttatagtt ttccaacac attttgtaa atatgacca tacaataatg gtttttatga	3600
tcctttactt aaaaagact actgtgatac tcaagtctgt gagacagaac atgatcaaac	3660
tatttgata acagaaaaga gtattgaaa tgaatgcac ttcaattatc cgattaaaa	3720
gcataatctc catacagctg actttgggaa aatgataata gattacgaat taaatcaatg	3780
gacttcagtg gaagatgggt gtttaattaa ctattgtgga agagaggga taagggtatc	3840
taatgggatg ttctttgtag gtaagttcta taaaaatctc aataatttac agacctgtag	3900
tgctggaaca aaggtcagtt acaagccttt aacctccaag ctggaagaaa ttgaaatga	3960
aatcattcta gatcaggaac gattattatg tcttgattca attaggcaaa tgacagcaac	4020
aaaaaaatta tcattttatt ctttatcctt tctagaacca aaatcttcta gtaggcacaa	4080
ggctctttaga attcataata aaacactaga atataccgaa accgaatggc atccaatcat	4140
gtcgtttaat ttgtatgaac caaacaacaa ttggaattgac aagaatggta aatcagttta	4200
ttggaatgaa tgggttccta gtggaatatac tgggctgtta tcagggttca atggagtcta	4260
caaaaaagaa aatgaaacta agtaactat tggccgatta gaaacaataa aagaagatta	4320
tgatagggag atgatgatag atcacgagtt ggtagaggta gaacatccta aaattgtaca	4380
cttaaaaaga gagaacatca caggatctag agtcgaaatt gttaataaag aacattctga	4440
tgtgagtggg tggctgtcat cagtattgag tagtttttgg ggaaaaatca tgatgacaat	4500
aataagtata atcttaatcg taataatagg attagtttta ataaactgct gcccaattat	4560
atgcaaatca tgtattaaac gttataaac aaaggaagaa tcccgcataa gacatagatt	4620
ggatagagaa gataacggtg gattgaggag gcaacatcga gttattttta acaatcaatc	4680
caatgatgaa gaaaatgccg ttgaaatggg agaataact gacactccca ggccattgag	4740
accgattcct gatgccacaa catcagacac tgagtcaaga tccccacaa cagcccatag	4800
ttttttcaac cgtaagcgg ccgccagatg acgcatgagg gtcagatcag atttacagcg	4860
taagtgtgat atttaggatt ataaagggtc cttcatttta atttggtaca gactgtatga	4920
aaaaaactca tcaacagcca tcatggatgt taacgatttt gagttgcatg aggactttgc	4980
attgtctgaa gatgactttg tcacttcaga atttctcaat ccggaagacc aaatgacata	5040
cctgaatcat gccgattata atttgaattc tcccttaatc agcagtgata ttgatttcct	5100
gatcaagaaa tataatcatg agcaaatccg gaaaatgtgg gatgtcaaga attgggaggg	5160
agtgttagag atgttgacag cctgtcaagc cagtccaatt ttatctagca ctatgcataa	5220
gtgggtggga aagtggctca tgtctgatga tcatgacgca agccaaggct tcagttttct	5280
tcataagtg gacaagaag ctgatctgac gtttgagggtg gtggagacat tcattagagg	5340
atggggaggt cgagaattgc agtacaagag gaaagacaca tttccggact ctttagagt	5400
tgacgcctca ttgtgtcaaa aattccttga ttgcacaaa ctactctga taatgaattc	5460
agtctctgaa gtcgaactta ccaacctagc aaagaatttt aaaggaaaaa acaggaaagc	5520
aaaaagcggg aatctgataa ccagattgag ggttcccagt ttaggtcctg cttttgtgac	5580

tcagggatgg gtgtacatga agaagttgga aatgattatg gatcgggaatt ttttgttgat	5640
gttgaaagac gttatcatcg ggaggatgca gacgatcctg tccatgatct caagagatga	5700
taatctcttc tccgagtctg atatctttac tgtattaaag atataccgga taggggataa	5760
gatattagaa aggcaagggg caaaggggta cgacttgatc aaaatgattg agcctatttg	5820
taacttaaag atgatgaatc tggcacgtaa atatcgctct ctcaccccta catttcctca	5880
ttttgaaaaa catattgctg actctgttaa ggaaggatcg aaaatagaca aagggattga	5940
gtttatatat gatcacatta tgtcaatccc tgggtgtggac ttgaccttag ttatttacgg	6000
atcatttcgg cactgggggc atccttttat caactactat gagggcttag agaagctaca	6060
caagcagggtt acaatgcccc agactattga cagagaatat gcagaatgct ttgctagtga	6120
tctggcaaga atcgttcttc agcaacaatt caatgaacat aagaaatggt ttgttgatgt	6180
agataaagtc ccacaatccc atcctttcaa aagccatag aaagagaata cttggcctac	6240
tgcagcccaa gttcaggatt acggcgatcg ctggcatcag ctccactca tcaaatgctt	6300
cgaaatccca gatttgtag atccatcgat catctactca gacaaaagtc attccatgaa	6360
ccggtctgaa gtactacgac atgtaagact tacacctcat gtgcccattc caagcaggaa	6420
agtattgcag acaatgttgg agactaaggc aacagactgg aaagagtttt taaagaaaat	6480
tgacgaagag ggggttagagg atgatgatct tgtcatagga ctcaaaggga aagagagaga	6540
attaaaaatt gcgggaagat tcttttcttt gatgtcctgg aagctcagag agtattttgt	6600
catcactgag tatttgatta agacgcactt tgtcccgatg tttaaagggg tgacctggc	6660
ggatgacttg acagcgggta taaagaagat gatggacaca tcttcaggac aaggcttaga	6720
taattatgaa tccatttgta tagccaacca tattgactat gagaagtgga acaatcatca	6780
aagaaaagag tcgaacgggc ccgtgttcaa ggtgatgggt caattcttgg gatatccacg	6840
tctgattgag agaactcatg aattttttga gaagagtctg atatattaca atggacgacc	6900
agatctgatg cggttctgag gaaattctct agtcaacgcc tcatctttaa atgtctgctg	6960
ggaggggtcaa gctgggggat tagaaggact gcgacagaag ggatggagta ttctaaattt	7020
gcttgtcatt cagagagaag caaaaataag gaacaccgcc gtgaaagtgc tagctcaagg	7080
tgacaatcag gtgatatgta ctgagtataa aacgaagaaa tcccggaatg atattgagct	7140
taaggcagct ctaacacaga tggatcttaa taatgagatg attatgtctg cgattaaatc	7200
aggcaccgag aaactgggtc ttttgattaa tgatgatgag acaatgcaat ctgctgatta	7260
cctcaattac ggaaggttc ccattttcag aggagtaatc agaggccttg agacaaaaag	7320
atggctcacgc gtgacctgtg tgacaaatga tcagattcca acgtgtgcga acattatgag	7380
ctctgtgtca actaatgcat taactgtagc ccattttgcc gagaatccag tcaatgccat	7440
cattcagtat aactactttg gaacatttgc aaggctactg ctgatgatgc atgaccccg	7500
tctgaggatc tctctgtatg aagtccaatc aaaaattcca ggacttcaca gtttgacatt	7560
taaatattct atgttgtatc tggatccttc gataggagga gtctccggaa tgtcactctc	7620

gagattcctc ataagatcat ttccagatcc agtgacagaa agtttggcgt tctggaaatt	7680
tatccactct catgcaagaa gcgattcatt aaaggagata tgtgcagttt ttggaaatcc	7740
tgaaattgca agatttcggc taactcatgt cgataaattg gtggaagacc caacctcatt	7800
gaacatagct atgggaatga gtcctgctaa tctattaaag acagaggtaa aaaaatgtct	7860
actggaatca aggagagca tcaagaacca gattgtaaga gatgctacta tttacctaca	7920
ccatgaggaa gacaaacttc gtagtttctt atggtccata acaccactgt tccctcgggt	7980
cttgagtga ttcaaatctg ggacattcat cggagtagca gatggcctga tcagcttatt	8040
tcagaactct aggactattc gaaattcttt taaaaagcgt tatcacaggg aacttgatga	8100
tttaataatc aagagcgaag tttcctcact tatgcatttg ggtaagctac atttgaggcg	8160
aggctcagtt cgtatgtgga cttgctcttc tactcaggct gatcttctcc gattccggtc	8220
atggggaaga tctgttatag gaaccacagt cctcatccc ttagagatgt taggacaaca	8280
ttttaaaaag gagactcctt gcagtgcctg caacatatcc ggattagact atgtatctgt	8340
ccactgtccg aatgggattc atgacgtttt tgaatcacgt ggtccactcc ctgcatattt	8400
gggttctaaa acatccgaat caacttcgat cttgcagcgg tgggagagag agagtaaagt	8460
accgttgatt aagcgtgcc caaggcttcg tgatgcaatt tcatggtttg tgtctcccga	8520
ctctaacttg gcctcaacta tccttaagaa cataaatgca ttaacaggag aagaatggtc	8580
aaagaagcag catggattta aaaggacggg atcggcgcta cacaggttct ccacatccag	8640
gatgagtcatt ggtggttttg cttctcagag tacggctgcc ttgactagat tgatggcaac	8700
tactgacact atgagagatc tgggagaaca gaactatgat ttcctgtttc aggcgacatt	8760
attgtatgct caaataacca caactgtagt caggaatgga tcatttcata gctgcacgga	8820
ccattaccat ataacctgca aatcttgtct gagggccatt gatgagatta ccttgatttc	8880
agcgatggaa tatagccctc cagatgtatc atcagtttta caatcttgga ggaatggaga	8940
aggctcttg ggacatgaag tgaaacaaat ataccagtt gaaggtagt ggaggggact	9000
atctcctgtt gaacaatctt atcaagtcgg acgctgtatc gggtttctgt tcggtgatct	9060
ggcgtataga aaatcatccc atgcagatga tagctccatg tttccgttat ctatacaaaa	9120
caaagtcaga ggaagaggct ttttaaaagg gcttatggat gggttaatga gagccagttg	9180
ttgccagggtg atccatcgtc gaagcttagc ccactggaag agaccggcta atgcagtcta	9240
tggagggctg atttatttga tagacaaatt gagtgcattc gcccttttc tttcactgac	9300
gagacatgga ctttaaggg aagaattaga aactgttcca cataagatac cgacttctta	9360
tcctacgagc aaccgagata tgggggtgat agttcgtaat tattttaaat atcagtgcag	9420
actggtagaa aaaggtcgg acaagacaca ttatcctcaa ttgtggcttt tctcagatgt	9480
gctgtccatt gatttcttag gacccctgtc tatacttcca actctatttg gtattctgta	9540
taaacagacg ttatcttctc gagacaaaaa tgagttgaga gaactcgcta acttgtcttc	9600
attgttgaga tcaggagaag gatgggaaga tatccatgtc aaattcttct ctaaggacac	9660

```

tttactctgc cctgaagaga tccgacatgc gtgcaaattt gggattgcta aggaatccgc 9720
tgttttaagc tattatcctc cttggtctca agagtcttat ggaggcatca cctcgatccc 9780
cgtatatattt tcgaccagga agtatcccaa aatttttagat gtccctcctc gggttcaaaa 9840
cccattggtc tcgggtctac gattggggca actccctact ggagcacatt ataagattag 9900
gagcattgta aagaacaaga accttcgtta tagagatttc cttagtgtg gggatggatc 9960
tggggggatg accgcggcac tattgagaga aaacagacaa agtaggggaa tcttcaacag 10020
cctgttagag ttagccggat ctcttatgag aggagcatct ccagagcctc caagtgcact 10080
ggagacgctc gggcaagaac gatctagggtg tgtgaatgga agcacatgtt gggagtactc 10140
atctgaccta agccaaaaag agacatggga ttacttctta agattgaaga gaggcctggg 10200
tttgaccgtg gacttaataca ccatggacat ggaggtcaga gaccctaata caagtttgat 10260
gatagaaaag aacctcaaa tttatctgca tcagatatta gaaccaactg gtgtcttaat 10320
atataaaaca tacgggaccc atattgcgac acaaacagat aatatacctga cgataatcgg 10380
tcctttcttt gagacggttg acctagtcca gtccgaatac agcagctcac aaacgtccga 10440
ggtctatattt gtaggacgag gcttgcgctc tcatgttgac gaaccctggg tggactggcc 10500
atccttaatg gacaattgga gatccattta tgcttttcat gatcctacta cagaatttat 10560
cagagcaaaa aaagtctgtg aaattgacag tcttataggc attccggctc aattcattcc 10620
agaccatttt gtaaattctg agaccatgct acagatagtt ggtgttccaa caggagtttc 10680
gcatgccgca gctctattat catcacaata tccaaatcaa ttggtcaca cgtaaatatt 10740
ttatatgaca ctctgtcttt attataatgt aaaccatatt cgaagaagcc ccaagccttt 10800
ctctcctccg tctgatggag tctcacagaa cattgggtca gccatagtcg gactaagttt 10860
ttgggtgagt ttgatggaga atgatctcgg attatacaaa caggctctag gtgcaataaa 10920
gacgtcattc cctattagat ggtcctctgt ccagaccaag gatgggttta cacaagaatg 10980
gagaactaaa ggaacggaa ttcctaaaga ttgtcgtctc tcagactctt tggctcagat 11040
aggaaactgg atcagagcga tggaattggt taggaacaaa acgaggcaat caggattttc 11100
tgaaacccta tttgatcaat tctgaggact tgcagaccat cacctcaaat ggcggaagt 11160
gggaaacaga acaggaatta ttgattggct aaataataga atttcatcca ttgacaaatc 11220
catcttggtg accaaaagtg atctgcatga cgagaactca tggagggagt gaagatgtat 11280
tcttccacct ctattgggt gatacccata tatgaaaaaa actataagta ctttaaacctc 11340
tctttgtttt ttaatgtata tctggttttg 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 acaaaccuuu gauagaauua agaggcucuu gaaaaucuuu aacagcguuc	60
aaaauugucug uuacagucaa gagagucuuu gaugauucac ucaucacccc caaaaugccu	120
gcgaauaggg acccugugga guaccucguu gauuuuuua aaaagucccg ugauauuccg	180
guguacauaa acacgaccaa aaguugucu gauuugcggg gcuauguua ucaaggccua	240
aagucaggca acaucucuau aaaucauguc aacaguuauc uguaugcagc auuaaaagag	300
aucagaggaa aaauggacag agauuggauc accuuuggua uccaaucgg aaaaacagga	360
gauagcguug ggauauucga uuucugacc cuaaaaccuc uagauggugu uuuaaccagau	420
gggugucug augcuacug aacuagcua gacgaugcua ggcuuccacu guaucuuug	480
ggguuuuaca gaguuggucg aacacagaug ccagaauaca ggaagaagcu gauggauggu	540
cugauuauc aauguagau gaucaaugag caguugaac cacuguugcc agaaggaaga	600
gaugucuuug augucugggg aaauagcagc aaauacaaa agauuguggc cgcuguagau	660
auguucucc auauguucaa aaagcaugag aaggccucuu ucagguaugg cacaauagug	720
ucaagauua aggauuguc agcauuggc acauugguc aucuguguaa gaucacuggu	780
auguccacug aagaugugac aacuuggauu cuaaacaggg agguugcgua ugagaugguu	840
caauaugau acccaggaca ggagauagau aaggcugauu cuuacaugcc uuaucauuc	900
gacuuagguc uguccucaa aucuccauu ucaucaguua aaaauccagc uuuccauuu	960
uggggucaau ugaccgcauu guuacugaga ucaaccagag ccagaaugc acgucagccg	1020
gaugacaucg aguauacauc ccugaccacu gcugggcugu uguaugcaua ugccguuggu	1080
ucgucugcag accuggcua acaauucua guuggggaca acaaguauu gccagaaacu	1140
ggagauggag gauuaaccac caaugcaccg ccacaagggc gagauguggu cgaguggcuu	1200
aguugguuug aagaucaaa cagaaaaccu accccagaca ugcucaugua ugcuaagaga	1260
gcugucagug cuuuaacagg auugaggag aagacgaug gcaaguacgc caagucagag	1320
uuugacaaau gacaacucac ucaccuauug uauuacuacc uuugcuuau augaaaaaa	1380
cuaacagcga ucauggauca gcuaucuaag gucaaggau uccuuagac uuacgcgcag	1440
uuggaucaag caguacaaga gauggaugac auugagucuc agagagagga aaagacuaau	1500
uuugauuuug uucaggaaga aggauuggag auuaaggaga agccuucca uuauccggca	1560
gaugaagaag agauugauuc agaugaagac agcguggaug augcacaaga cuuagggaau	1620
cguacaucaa caaguccau cgagggguau guggaugagg agcaggaua uuauaggau	1680
gaggaaguga acgugguguu ucaucggac uggaacagc cugagcugga auccgacggg	1740
gaugggaaaa cucuccgau gacgauacca gauggauuga cuggggagca gaagucgcaa	1800
uggcuugcca cgauuaaggc aguuguucag agugcuaaa auuggaaca cuacagaugu	1860
ucauuugaga guuaugagca agggguuuug auuagagaga gacaaugac uccugauguc	1920
uacaaaguc cuccguuuu aaauccucca ccgguuuaa ugacagcuua ucaagauguu	1980
uggucucua gcagcacucc auuuaauuu uugccsaaga aacaaggugu gacuccauug	2040

Страница 27

accauguccu uagaagaacu cuucaacacc cgaggugaau ucauauucucu gggaggaaac	2100
gggaaaauga gucaccggga ggccaucauu cuagggguuga gacacaagaa gcucuauaau	2160
caagccagac uaaaguauaa cuuagcuuga auaugaaaaa aacuaacaga uaucaaaaga	2220
uauucuaac ucaguccauu guguuuaguu caaucaugag cucucucaag aaaaauuug	2280
guauuaaagg gaaagggaag aaaucaaga aauuagguau ggcuccccca cccuauaag	2340
aagagacucc aauggaauau ucuccaagug caccuuuuga uaagucuuug uuuggagucg	2400
aagauaugga uuuccaugau caacgucaac uccgauauga gaaauuucac uucucuuuga	2460
agauagacugu gagaucaaac aaaccuuuc gaaauuuga ugacguugca gcagcggugu	2520
ccaauuggga ucauauugac aucggcaugg caggaaaaag uccuuuuuu aagauuuuag	2580
cauucauggg uucuaucua uugaaggcu caccagcugu cuuggcugac caaggacagc	2640
cagaauauca ugcucacugu gaggagcag cuuacuugcc gcaucgguua gggccgaccc	2700
cuccgauguu gaauguccu gaacuuuuc gccguccau uaacauccga uuauucagag	2760
ggacaauca cauaaccug guacuucug augaugaauc uguaguuuu gccccggua	2820
uauuggauca uuuuaaagca uccagauuga gcagcuucag agaaaaggcu uuguuguuug	2880
guuugauucu agaaaagaaa gccacuggga auuggguuu ggacucuuu agucuuuua	2940
aguauuuau acaaguguug aggugauggg cagacuuga aaaaaacuaa caggguuca	3000
acacucuuga ucgagguacc caguuaauu uguuacaaca augauuucga auauuuuuu	3060
cuuguuuca cucucauuu uucuaucuu uauagcagga gaugagucuu uagaaacaau	3120
aacagcccu gaaacuccug acccuuacu cuuaaaagga gauacaaaau aucuguucuu	3180
agucccuuu ucuguaaaa auuggaaacc agcugaccug aaugaauua caugccccc	3240
ccuaauucg aaaccagau cuucugaaau gacuuuuuu uccacagau ugauaggauu	3300
acaaaaacau caugaauug caccaguaga agguuuuuu uguucggguu ugcguuaca	3360
aguauuuau ucugaaggau uuuuuggaca aaaaaaaua gcaaaaaaga uugagaacau	3420
ugaaccugau aguaaacaau gccuugauga cuuguaaaa uuuaagaug augauuaccu	3480
acucccauu uuuccuucg aagauuguaa uuggaugaaa gagacuccca cccauaaaga	3540
uuuuuauuu uuuaaaaaa auuuuguuaa auaugacca uacaauaau guuuuuuuga	3600
uccuuuacu aaaaaagacu acugugauac ucaagucugu gagacagaac augaucaac	3660
uauuuggau acagaaaaga guauugaaa ugaugcauc uucauuuuc cgauuuuuu	3720
gcuaauuuu cauacagcug acuuuggga auugaauua guuucgaau uaaaucaug	3780
gacuuacug gaagauuggu guuuuuuuu cuuuuugga agagagggaa uaaggguuac	3840
uaauuggaug uucuuuguag guuauuua uaaaaauc acuuuuuac agaccugua	3900
ugcuggaaca aaggucaguu acaagccuu aaccuccaag cuggaagaaa uugaaauga	3960
aaucuuua gaucaggaaa guuuuuuug ucuuauua auuaggcaaa ugacagcaac	4020
aaaaaaaua ucauuuuuu cuuuuuccu ucuagaacca aaauuuua guaggcaaa	4080

Страница 28

ggucuuuaga auucauaaau aaacacuaga auauaccgaa accgaauaggc auccaaucau	4140
gucguuuauu uuugaugaac caaacaaaau uggaauugac aagaauaggua aaucaguuuu	4200
uuggaaugaa ugguuuccua guggaauauc ugguuguuu ucagggguuca auggagucua	4260
caaaaaagaa aaugaaacua aaguaacuau ugcccgaaua gaaacaauaa aagaagauua	4320
ugauagggag augaugauag aucacgaguu gguagaggua gaacauccua aaauuguaca	4380
cuuaaaaaga gagaacauca caggauucag agucgaaauu guuaauaaag aacauucuga	4440
ugugaguggu ugguugucau caguauugag uaguuuuugg ggaaaaauca ugaugacaau	4500
auuaaguaua aucuuauucg uaauauuagg auuaguuuua auaaacugcu gcccauuuau	4560
augcaauuca uguauuaaac guuaaaaaac aaaggaagaa ucccgcuaa gacauagauu	4620
ggauagagaa gauaacggua gauugaggag gcaacaucga guuaauuuua acaaucauac	4680
caaugaugaa gaaaauccca uugaaauuggu agaauuauacu gacacuccca ggccauucg	4740
accgauuccu gaugccacaa caucagacac uagaucaaga uccccacaa cagcccauag	4800
uuuuuuaac cguuaagcgg ccgccagau agcgaugagg gucagauagc auuuacagcg	4860
uaagugugau auuuaggauu auaaagguuc cuucauuuuu auuuguuaca gacuguauga	4920
aaaaaacuca ucaacagcca ucauggaugu uacgaauuuu gaguugcaug aggacuugc	4980
auugucugaa gaugacuug ucacuucaga auuucucaau ccggaagacc aaugacaua	5040
ccugaaucau gccgaauua auuugaauuc ucccuuauc agcgaugaua ugaauuuccu	5100
gaucagaaua uauaaucag agcaauuucc gaaaauuggu gaugucaaga auugggagg	5160
aguguuagag auguagacag ccugucaagc cagucaauu uuaucuaagc cuaugcauaa	5220
guggguugga aaguggcuca ugucugauga ucaugacgca agccaaggcu ucaguuuucu	5280
ucaugaagug gacaaagaag cugaucugac guuugaggug guggagacau ucauuagagg	5340
auugggaggu cgagaauucg aguacaagag gaaagacaca uuuccggacu ccuuuagagu	5400
ugcagccuca uugugucaaa auuuccuuga uuugcacaaa cucacucuga uaaugaauuc	5460
agucucugaa gucgaacuua ccaaccuagc aaagaauuuu aaaggaaaaa acaggaaagc	5520
aaaaagcgga auucugauua ccagaauag gguucccagu uuagguccug cuuuugugac	5580
ucagggagug guguacauga agaaguugga aaugauuau gaucggauu uuuuguugau	5640
guugaaagac guuaucaucg ggaggauuca gacgauccug uccaugaucu caagagauga	5700
uaaucucuuc uccgagucug auaucuuuac uguauuaaag auauaccgga uaggggauaa	5760
gauauuagaa aggcagggga caaaggguua cgacuugauc aaaaugauug agccuauuug	5820
uaacuuuaag augaugaauc uggcacguua auaucguccu cucauccua cauuuccuca	5880
uuuugaaaaa cauauugcug acucuguuaa ggaaggauucg aaaaugaca aagggauga	5940
guuuauauau gaucacauua ugucaauccc ugguugaggc uugaccuag uuauuuacgg	6000
aucauuucgg cacugggguc auccuuuuau caacuacuau gagggcuuag agaagcuaca	6060
caagcagguu acaaugccca agacuauuga sagagaauu gcagaauuc uugcuaguga	6120

Страница 29

ucuggcaaga aucguucuuc agcaacaauu caaugaacau aagaaauggu uuguugaugu	6180
agauaaaguc ccacaauccc auccuuuca aagccauaug aaagagaaua cuuggccuac	6240
ugcagcccaa guucaggauu acggcgaucg cuggcaucag cucccacuca ucaaaugcuu	6300
cgaaauccca guuuuguuag auccaucgau caucuacuca gacaaaaguc auuccaugaa	6360
ccggucugaa guacuacgac auguaagacu uacaccucau gugcccauuc caagcaggaa	6420
aguauugcag acaauguugg agacuaaggc aacagacugg aaagaguuuu uaaagaaaau	6480
ugacgaagag ggguuagagg augaugacu ugucauagga cucaaagga aagagagaga	6540
auuaaaaau gcggaagau uuuuuuuu gauguccugg aagcucagag aguauuuugu	6600
caucacugag uuuuugauua agacgcacuu ugucgccaug uuuaaagguu ugaccauggc	6660
ggauagcuug acagcgguga uaaagaagau gauggacaca ucuucaggac aaggcuuga	6720
uaauuugaa uccaauugua uagccaacca uauugacuau gagaagugga acaucauca	6780
aagaaaagag ucgaaacgggc cgguguuca gguagugggu caauucuuug gauauccacg	6840
ucugauugag agaacucaug auuuuuuga gaagagucug auauuuuaca auggacgacc	6900
agaucugaug cggguucgag gaaauucucu agucaacgcc ucaucuuua augucugcug	6960
ggagggucua gcugggggau uagaaggacu ggcacagaag ggauggagua uucuaauuu	7020
gcuugucuu cagagagaag caaaaaaag gaacaccgcc gugaaagugc uagcucaagg	7080
ugacaaucag gugauugua cucaguaua aacgaagaa ucccggaaug auauugagcu	7140
uaaggcagcu cuaacacaga ugguauucua uauugagau auuugucug cgauuaaau	7200
aggcaccgag aaacuggguc uuuugauua ugaugaugag acaaugcau cugcugauua	7260
ccucaauuac gggaaagguu ccauuuucag aggaguauc agaggccuug agacaaaaag	7320
auggucacgc gugaccugug ugacaauga ucagauucca acgugugcga acauuugag	7380
cucuguguca acuaaugcau uaacugaug ccauuuugcc gagaauccag ucaaugccau	7440
cauucaguau aacuacuuug gaacauuugc aaggcuacug cugaugaugc augacccgc	7500
ucugaggau ucucugaug aaguccauu aaaaauucca ggacuucaca guuugacauu	7560
uaauuuuuu auguugauu uggauccuuc gauaggagga gucuccgga ugucacucuc	7620
gagauuccuc auuagaucau uuccagauc agugacagaa aguuugcggu ucuggaaaau	7680
uauccacucu caugcaagaa gcgauucau aaaggagaua ugugcaguuu uggaaaaucc	7740
ugaaaauugc agauuucggc uaacucaugu cgauaaaauug guggaagacc caaccucau	7800
gaacauagcu augggauga guccugcua ucuuuuaag acagaggua aaaaauugcu	7860
acuggaauc aggcagagca ucaagaacca gauuuaaga gaugcuacua uuuaccuaca	7920
ccaugaggaa gacaaacuuc guaguuuuu augguccaua acaccacugu ucccucgguu	7980
cuugagugaa uucaaaucug ggacauucau cggaguagca gauggccuga ucagcuuuu	8040
ucagaacucu aggcuaauu gaaauuuuu uaaaaagcgu uaucacaggg aacuugauga	8100
uuuaauaau aagagcgaag uuuccsacu uaugcauuug gguagcuac auuugaggcg	8160

Страница 30

aggcucaguu	cguaugugga	cuugcucuuc	uacucaggcu	gaucuuucucc	gauuccgguc	8220
auggggaaga	ucuguuauag	gaaccacagu	cccucauccc	uuagagaugu	uaggacaaca	8280
uuuuaaaaag	gagacuccuu	gcagugcuug	caacauaucc	ggauuagacu	auguauucugu	8340
ccacuguccg	aaugggauuc	augacguuuu	ugaauacgu	gguccacucc	cugcauuuu	8400
ggguucuaaa	acauccgaau	caacuucgau	cuugcagccg	ugggagagag	agaguaaagu	8460
accguugauu	aagcgugcca	caaggcuucg	ugaugcaauu	ucaugguuug	ugucucccca	8520
cucuacuug	gccucaacua	uccuuagaa	cauaaaugca	uuacaggag	aagaauagguc	8580
aaagaagcag	cauggauuuu	aaaggacggg	aucggcguaa	cacagguucu	ccacauccag	8640
gaugagucan	ggugguuuug	cuucucagag	uacggcgucc	uugacuagau	ugauggcaac	8700
uacugacacu	augagagauc	ugggagaaca	gaacuaugau	uuccguuuuc	aggcgacauu	8760
auuguaugcu	caauuaacca	caacuguaqu	caggaaugga	ucauuucaua	gcugcacgga	8820
ccauuaccan	auaaccugca	aaucuuuguc	gagggccauu	gaugagauua	ccuuggauuc	8880
agcgauugga	uauagcccuc	cagauguauc	aucaguuuua	caaucuugga	ggaauaggaga	8940
aggcucuugg	ggacaugaag	ugaaacaauu	auaccaguu	gaaggugacu	ggaggggacu	9000
aucuccuguu	gaacaaucuu	aucaagucgg	acgcuguauc	ggguuucugu	ucggugaucu	9060
ggcgauuaga	aaaucauccc	augcagauga	uagcuccaug	uuuccguuau	cuauacaaaa	9120
caaagucaga	ggaagaggcu	uuuuaaaagg	gcuuauuggau	ggguuaauga	gagccaguug	9180
uugccaggug	auccaucguc	gaagcuuagc	ccaucugaag	agaccggcua	augcagucua	9240
uggagggcug	auuuuuuuga	uagacaaauu	gagugcaucu	gccccuuuuc	uuucacugac	9300
gagacaugga	ccuuuaaggg	aagaauuaga	aacuguucca	cauaagauac	cgacuucuaa	9360
uccuacgagc	aaccgagaua	ugggggugau	aguucguauu	uauuuuaau	aucagugcag	9420
acugguagaa	aaaggucggg	acaagacaca	uuauccucaa	uuguggcuuu	ucucagaugu	9480
gcuguccauu	gauuuuuuag	gaccccguc	uauauucua	acucuaauug	guauucugua	9540
uaaacagacg	uuaucuucuc	gagacaaaaa	ugaguugaga	gaacucgcuu	acuugcuuc	9600
auuguugaga	ucaggagaag	gaugggaaga	uauccauguc	aaauucuuu	cuaaggacac	9660
uuuacucugc	ccugaagaga	uccgacaugc	gugcaauuuu	gggaauugcu	aggaauccgc	9720
uguuuuaagc	uauuauccuc	cuuggucuca	agagucuuau	ggaggcauca	ccucgauccc	9780
cguauuuuuu	ucgaccagga	aguaucccaa	auuuuuagau	gucccuuccc	ggguucaaaa	9840
cccauugguc	ucgggucua	gauuggggca	acucccuacu	ggagcacauu	auaagauuag	9900
gagcauugua	aagaacaaga	accuucguua	uagagauiuc	cuuaguugug	gggauggauc	9960
uggggggau	accgcggcac	uauugagaga	aaacagacaa	aguaggggaa	ucuucaacag	10020
ccguuagag	uuagccggau	cucuuaugag	aggagcaucu	ccagagccuc	caagugcacu	10080
ggagacgcuc	gggcaagaac	gaucuaggug	ugugaauugga	agcacauguu	gggaguacuc	10140
aucugaccua	agccaaaaag	agacauggga	uuasiuucua	agauiugaaga	gaggccuggg	10200

Страница 31

uuugaccgug gacuuauca ccauggacau ggaggucaga gaccuaaua caaguugau 10260
 gauagaaaag aaccucaaag uuuaucugca ucagauaua gaaccaacug gugucuuaau 10320
 auauaaaaca uacgggaccc auauugcgac acaaacagau aaauuccuga cgauaaucgg 10380
 uccuuuuuuu gagacgguuu accuagucca guccgaauac agcagcucac aaacguccga 10440
 ggucuauuuu guaggacgag gcuugcguc ucauguugac gaaccugggg uggacugggc 10500
 auccuuauug gacaaugga guccauuuu ugcuuuucau guccuacua cagaauuuau 10560
 cagagcaaaa aaagucugug aaauugacag ucuuauaggc auuccggcuc aaucuuucc 10620
 agaccuauu guaaaucucg agaccaugcu acagauaguu gguguuccaa caggaguuu 10680
 gcaugccgca gcucuauuau caucacaaua uccaaaucaa uggucacaa cguaauuu 10740
 uuauaugaca cucgugucuu auuauaangu aaaccauuu cgaagaagcc ccaagccuuu 10800
 cucuccuccg ucugauggag ucucacagaa cauugguua gccauagucg gacuaaguuu 10860
 uugggugagu uugauggaga augaucucg auuauacaaa caggcucuaug gugcauaaa 10920
 gacgucuuu ccuauuagau gguccucugu ccagaccaag gauggguuuu cacaagaug 10980
 gagaacuaaa ggaaacggaa uuccuaaaga uugucgucuc ucagacucuu uggcucagau 11040
 aggaaacugg aucagagcga uggauuuggu uaggaacaaa acgaggcaau caggauuuu 11100
 ugaaaccua uuugaucuu ucugcggacu ugcagaccu caccucaaau ggcggaagu 11160
 gggaaacaga acaggauua uugauugcu aaauauaga auuucacua uugacaauc 11220
 cauucuggug accaaagug aucugcauga cgagaacua uggagggagu gaagauguau 11280
 ucuuccaccu cucauuggu gauaccua uagaaaaa acuaaagua cuuuaaacuc 11340
 ucuuuguuuu uuaauguau ucugguuuu uuguuuccgu 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 gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcggtc 60
 aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtcatt gatgattcac tcatcacccc caaattgcct 120
 gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattatttca aaaagtcccg tgatattccg 180
 gtgtacataa acacgaccaa aagtttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta 240
 aagtcaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag 300
 atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttggtg tccaaatcgg aaaaacagga 360
 gatagcgtgg ggatattcga ttactgacc ctaaacctc tagatggtgt ttaccagat 420
 ggggtgtctg atgctactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg 480

gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatggt	540
ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga	600
gatgtctttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtagat	660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcaggtagtg cacaatagtg	720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactggt	780
atgtccactg aagatgtgac aacttgatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatggtt	840
caaatgatgt acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaadc	900
gacttaggtc tgtctcaaa atctccatat tcatacgtta aaaatccagc tttccatttt	960
tggggtcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg	1020
gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctgggctgt tgtatgcata tgccgttggt	1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact	1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaagggc gagatgtggt cgagtggctt	1200
agttggtttg aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga	1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgagggag aagacgattg gcaagtacgc caagtcagag	1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaa	1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag	1440
ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagctc agagagagga aaagactaat	1500
tttgatttgt ttcaggaaga aggattggag attagggaga agccttccta ttatcgggca	1560
gatgaagaag agattgatc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata	1620
cgatcatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat	1680
gaggaagtga acgtggtgtt tacatcggac tggaaacagc ctgagctgga atccgacggg	1740
gatgggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa	1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attggaacat ctcagaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggtttt attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc	1920
tacaaagtca ctctgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980
tggtctctca gcagcactcc atttacattt ttgccaaga aacaagggtg gactccattg	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgagggtgaat tcatatctct gggaggaac	2100
gggaaatga gtcaccggga ggccatcatt ctagggttga gacacaaga gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa cttagcttga atatgaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtccatt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaattttg	2280
gtattaaagg gaaagggag aaatctaaga aattaggtat ggctcccca ccctatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagt cacttatga taagtcattg tttggagtcg	2400
aagatatgga ttccatgat caacgtcaac tccgatatga gaaatttcac ttctcattga	2460
agatgactgt gagatcaaac aaaccatttc gaaattatga tgacgttgca gcagcgggtg	2520

ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg caggaaaacg tcctttttat aagatattag	2580
cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagctgt cttggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcactgt gagggacgag cttacttgcc gcatcgggta gggccgaccc	2700
ctccgatgtt gaatgtccct gaacattttc gccgtccatt taacatcgga ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtacttttcg atgatgaatc tgtagattct gccccggtca	2820
tatgggatca ttttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaggct ttgttgtttg	2880
gtttgattct agaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcatttca	2940
agtaattatc acaagtgttg aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa cagggttcaa	3000
acactcttga tcgaggtacc cagtatatatt tgttacaaca atgggccaga tcgttactat	3060
gtttgaagcc cttccacaca tcattgatga ggaatcaat atagtgatca ttgtgcttat	3120
tatcattaca tctattaagg ctgtctacaa tttcgcaacc tgcggcatcc tcgccctggt	3180
tagattcttg ttcctggctg gccggcatg cggatgtac ggactgaacg gtcccacat	3240
atacaagggt gtataccaat ttaagagcgt agaatttgat atgtctcacc tgaacctgac	3300
aatgcctaac gcttcgagcg ccaacaatag tcaccattat attagtatgg gttcatcagg	3360
actggagctc actttcacia acgactccat tcttaaccac aacttctgca acctgacaag	3420
cgcttttaac aagaagacct tcgatcacac gctgatgtca atcgttagtt cctccacct	3480
gagtatcaga gggaattcta accataaagc cgtaagctgc gactttaaca acggcatcac	3540
gatccagtac aacttgtctt tctccgaccc ccaatctgcc atctcccagt gccgcacctt	3600
ccgagggcga gtgctcgata tgtttcgcac cgcttttggg ggcaagtata tgcgctctgg	3660
atgggggttg gcaggttcag atgggaaaac tacatggtgc agccagacca gttaccagta	3720
tcttatcatt caaaatcgca cttgggaaaa ccattgtagg tatgccgggc ctttcggtat	3780
gtcaagaata ctgtttgctc aggaaaagac taaattcctg accagaagac tcgccggcac	3840
atttacatgg acactcagtg attcttcttg agtcgagaat ccaggaggtt attgtctgac	3900
taagtggatg attctggctg ccgagctgaa gtgctttggc aacacagcgg ttgccaagtg	3960
caatgtcaac cacgatgaag agttttgtga catgctgaga ctcatcgatt acaataaggc	4020
tgcgctgtca aaatttaaac aggacgtcga aagcgcactc catgttttca aaactacagt	4080
gaattcactg atatcagatc agcttctcat gcgaaccac ctgagagatc tcatgggtgt	4140
tccatactgc aattacagta aattctggta tctggaacat gccaagacgg gagagacgag	4200
cgtgcctaag tgctggctgg tgactaacgg gtcatacctc aacgagacac atttttccga	4260
ccagatagag caggaggcgg ataacatgat aacggagatg ctgcgcaagg attacattaa	4320
aaggcagggc tctaccccc ttgactgat ggatttgctc atgttttcca cctcagcgta	4380
cctgatctct atcttcttc atctcgtgaa aataccgacc cacaggcaca tcaaaggggg	4440
ttcatgccct aaaccacacc gccttaccaa taaggggatt tgtagttgtg gggcatttaa	4500
ggtgcctgga gtcaaaaacta tttggaagcg gagataagcg gccgcagat gacgcgatg	4560

ggtcagatca gatttacagc gtaagtgtga tatttaggat tataaagggt ccttcatttt	4620
aatttgttac agactgtatg aaaaaaactc atcaacagcc atcatggatg ttaacgattt	4680
tgagttgcat gaggactttg cattgtctga agatgacttt gtcacttcag aatttctcaa	4740
tccggaagac caaatgacat acctgaatca tgccgattat aatttgaatt ctcccttaat	4800
cagcgatgat attgatttcc tgatcaagaa atataatcat gagcaaattc cgaaaatgtg	4860
ggatgtcaag aattgggagg gagtggtaga gatgttgaca gcctgtcaag ccagtccaat	4920
tttatctagc actatgcata agtgggtggg aaagtggctc atgtctgatg atcatgacgc	4980
aagccaaggc ttcagttttc ttcatgaagt ggacaaagaa gctgatctga cgtttgaggt	5040
ggtggagaca ttcattagag gatggggagg tcgagaattg cagtacaaga ggaaagacac	5100
atttccggac tcctttagag ttgcagcctc attgtgtcaa aaattccttg atttgcacaa	5160
actcactctg ataatgaatt cagtctctga agtcgaactt accaacctag caaagaattt	5220
taaaggaaaa aacaggaaaag caaaaagcgg aaatctgata accagattga gggttcccag	5280
tttaggtcct gcttttgtga ctcagggatg ggtgtacatg aagaagttgg aaatgattat	5340
ggatcggaat tttttgttga tgttgaaaga cgttatcatc gggaggatgc agacgatcct	5400
gtccatgatc tcaagagatg ataattcttt ctccgagtct gatattctta ctgtattaaa	5460
gatataccgg ataggggata agatattaga aaggcaaggg acaaagggtt acgacttgat	5520
caaatgatt gagcctattt gtaacttaaa gatgatgaat ctggcacgta aatatcgctc	5580
tctcatccct acatttcctc attttgaaaa acatattgct gactctgtta aggaaggatc	5640
gaaaatagac aaagggattg agtttatata tgatcacatt atgtcaatcc ctggtgtgga	5700
cttgacctta gttatttacg gatcatttcg gcaactgggt catcctttta tcaactacta	5760
tgagggttta gagaagctac acaagcagg tacaatgccc aagactattg acagagaata	5820
tgagaatgt cttgctagtg atctggcaag aatcgttctt cagcaacaat tcaatgaaca	5880
taagaaatgg tttgttgatg tagataaagt ccacaaatcc catcctttca aaagccatat	5940
gaaagagaat acttggccta ctgcagccca agttcaggat tacggcgatc gctggcatca	6000
gctccctc atcaaatgct tcgaaatccc agatttgta gatccatcga tcatctactc	6060
agacaaaagt cattccatga accggtctga agtactacga catgtaagac ttacacctca	6120
tgtgcccatt ccaagcagga aagtattgca gacaatgttg gagactaagg caacagactg	6180
gaaagagttt ttaaagaaaa ttgacgaaga ggggttagag gatgatgatc ttgtcatagg	6240
actcaaaggg aaagagagag aattaaaaat tgcgggaaga ttcttttctt tgatgtcctg	6300
gaagctcaga gagtattttg tcatcactga gtatttgatt aagacgcact ttgtcccgat	6360
gtttaaaggg ttgacctagg cggatgactt gacagcgggt ataaagaaga tgatggacac	6420
atcttcagga caaggcttag ataattatga atccatttgt atagccaacc atattgacta	6480
tgagaagtgg aacaatcatc aaagaaaaga gtcgaacggg cccgtgttca aggtgatggg	6540
tcaattcttg ggatatccac gtctgattga gagaactcat gaattttttg agaagagtct	6600

gatataattac aatggacgac cagatctgat gcgggttcga ggaaattctc tagtcaacgc	6660
ctcatcttta aatgtctgct gggaggggtca agctggggga ttagaaggac tgcgacagaa	6720
gggatggagt attctaaatt tgcttgatcat tcagagagaa gcaaaaataa ggaacaccgc	6780
cgtgaaagtg ctagctcaag gtgacaatca ggtgatatgt actcagtata aaacgaagaa	6840
atcccggaat gatattgagc ttaaggcagc tctaacacag atggtatcta ataatgagat	6900
gattatgtct gcgattaaat caggcaccga gaaactgggt cttttgatta atgatgatga	6960
gacaatgcaa tctgctgatt acctcaatta cggaagggtt cccattttca gaggagtaat	7020
cagaggcctt gagacaaaaa gatgggtcacg cgtgacctgt gtgacaaatg atcagattcc	7080
aacgtgtgcg aacattatga gctctgtgtc aactaatgca ttaactgtag cccattttgc	7140
cgagaatcca gtcaatgcca tcattcagta taactacttt ggaacatttg caaggctact	7200
gctgatgatg catgaccccg ctctgaggat ctctctgtat gaagtccaat caaaaattcc	7260
aggacttcac agtttgacat ttaaatattc tatgttgat ctggatcctt cgataggagg	7320
agtctccgga atgtcactct cgagattcct cataagatca ttccagatc cagtgcagaa	7380
aagtttgcg ttctggaaat ttatccactc tcattgcaaga agcgattcat taaaggagat	7440
atgtgcagtt ttggaaatc ctgaaattgc aagatttcgg ctaactcatg tcgataaatt	7500
ggtggaagac ccaacctcat tgaacatagc tatgggaatg agtcctgcta atctattaaa	7560
gacagaggta aaaaaatgtc tactggaatc aaggcagagc atcaagaacc agattgtaag	7620
agatgctact atttacctac acctagagga agacaaactt cgtagtttct tatggtccat	7680
aacaccactg ttccctcggg tcttgagtga attcaaatct gggacattca tcggagtagc	7740
agatggcctg atcagcttat ttcagaactc taggactatt cgaaattctt ttaaaaagcg	7800
ttatcacagg gaacttgatg atttaataat caagagcgaa gtttcctcac ttatgcattt	7860
gggtaagcta catcttgaggc gaggctcagt tcgtatgtgg acttgctctt ctactcaggc	7920
tgatcttctc cgattccggg catggggaag atctgttata ggaaccacag tcctcatcc	7980
cttagagatg ttaggacaac attttaaaaa ggagactcct tgcatgtctt gcaacatata	8040
cggattagac tatgtatctg tccactgtcc gaatgggatt catgacgttt ttgaatcacg	8100
tggtccactc cctgcatatt tgggttctaa aacatccgaa tcaacttcga tcttgagcc	8160
gtgggagaga gagagtaaa taccgttgat taagcgtgcc acaaggcttc gtgatgcaat	8220
ttcatgggtt gtgtctcccg actctaactt ggcctcaact atccttaaga acataaatgc	8280
attaacagga gaagaatggt caaagaagca gcatggattt aaaaggacgg gatcggcggt	8340
acacagggtc tccacatcca ggatgagtca tgggtgtttt gcttctcaga gtacggctgc	8400
cttgactaga ttgatggcaa ctactgacac tatgagagat ctggggagaac agaactatga	8460
tttctgttt caggcgacat tattgtatgc tcaaataacc acaactgtag tcagggaatgg	8520
atcatttcat agctgcacgg accattacca tataacctgc aaatcttgtc tgagggccat	8580
tgatgagatt accttgatt cagcgatgga atatagccct ccagatgtat catcagtttt	8640

acaatcttgg aggaatggag aaggctcttg gggacatgaa gtgaaacaaa tatacccagt	8700
tgaaggtgac tggaggggac tatctcctgt tgaacaatct tatcaagtcg gacgctgtat	8760
cgggtttctg ttcggtgac tggcgtatag aaaatcatcc catgcagatg atagctccat	8820
gtttccgtta tctatacaaa acaaagtcag aggaagaggc tttttaaaag ggcttatgga	8880
tgggttaatg agagccagtt gttgccaggt gatccatcgt cgaagcttag cccatctgaa	8940
gagaccggct aatgcagtct atggagggct gatttatttg atagacaaat tgagtgcac	9000
tgcccccttt ctttactga cgagacatgg acctttaagg gaagaattag aaactgttcc	9060
acataagata ccgacttctt atctacgag caaccgagat atgggggtga tagttcgtaa	9120
ttattttaaa tatcagtgca gactggtaga aaaagggtcgg tacaagacac attatcctca	9180
attgtggctt ttctcagatg tgctgtccat tgatttctta ggaccctgt ctatatcttc	9240
aactctattg ggtattctgt ataacagac gttatcttct cgagacaaaa atgagttgag	9300
agaactcgct aacttgtctt cattgttgag atcaggagaa ggatgggaag atatccatgt	9360
caaattcttc tctaaggaca ctttactctg ccctgaagag atccgacatg cgtgcaaatt	9420
tgggattgct aaggaatccg ctgttttaag ctattatcct ccttgggtctc aagagtctta	9480
tggaggcatc acctcgatcc ccgtatattt ttcgaccagg aagtatccca aaattttaga	9540
tgccctctct cgggttcaaa acccattggc ctcgggtcta cgattggggc aactccctac	9600
tggagcatat tataagatta ggagcattgt aaagaacaag aaccttcgtt atagagattt	9660
ccttagttgt ggggatggat ctggggggat gaccgcgga ctattgagag aaaacagaca	9720
aagtagggga atcttcaaca gcctgttaga gttagccgga tctcttatga gaggagcatc	9780
tccagagcct ccaagtgcac tggagacgct cgggcaagaa cgatctaggt gtgtgaatgg	9840
aagcacatgt tgggagtact catctgacct aagcaaaaa gagacatggg attacttctt	9900
aagattgaag agaggcctgg gtttgaccgt ggacttaatc accatggaca tggaggtcag	9960
agaccctaata acaagtttga tgatagaaaa gaacctcaaa gtttatctgc atcagatatt	10020
agaaccaact ggtgtcttaa tatataaaac atacgggacc catattgcga cacaaacaga	10080
taatatcctg acgataatcg gtcctttctt tgagacgggt gacctagtcc agtccgaata	10140
cagcagctca caaacgtccg aggtctattt tgtaggacga ggcttgcgct ctcatgttga	10200
cgaaccctgg gtggactggc catccttaat ggacaattgg agatccattt atgcttttca	10260
tgatcctact acagaattta tcagagcaaa aaaagtctgt gaaattgaca gtcttatagg	10320
cattccggct caattcattc cagaccatt tgtaaatctc gagaccatgc tacagatagt	10380
tgggtttcca acaggagttt cgcagccgc agctctatta tcatcacaat atccaaatca	10440
attggtcaca acgtcaatat tttatatgac actcgtgtct tattataatg taaaccatat	10500
tcgaagaagc cccaagcctt tctctctcc gtctgatgga gtctcacaga acattggttc	10560
agccatagtc ggactaagtt tttgggtgag tttgatggag aatgatctcg gattatacaa	10620
acaggctcta ggtgcaataa agacgtcatt ccctattaga tggctctctg tccagacca	10680

ggatgggttt acacaagaat ggagaactaa aggaaacgga attcctaaag attgtcgtct	10740
ctcagactct ttggtcaga taggaaactg gatcagagcg atggaattgg ttaggaacaa	10800
aacgaggcaa tcaggatttt ctgaaaccct atttgatcaa ttctgcggac ttgcagacca	10860
tcacctcaaa tggcgggaagt tgggaaacag aacaggaatt attgattggc taaataatag	10920
aatttcattcc attgacaaat ccatcttggt gaccaaagt gatctgcatg acgagaactc	10980
atggagggag tgaagatgta ttcttcacc tctcattggg tgatacccat atatgaaaaa	11040
aactataagt actttaact ctctttgttt tttaatgtat atctggtttt 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 acaaaccuau gauagaauua agaggcucau gaaaauccuu aacagcguuc	60
aaaauugucug uuacagucaa gagagucuuu gaugauucac ucaucacccc caaaauugccu	120
gcgaauaggg acccugugga guaccugcu gauuuuuca aaaagucccg ugauauuccg	180
guguacauaa acacgaccaa aaguugucu gauuugcggg gcuauguuuu ucaaggccua	240
aagucaggca acaucucuau aaaucauguc aacaguuauc uguaugcagc auuaaaagag	300
aucagaggaa aauggagag agauuggauc accuuuggua uccaaaucgg aaaaacagga	360
gauagcugug ggauauucga uuucugacc cuaaaaccuc ugaugggugu uuuaaccagau	420
ggggugucug augcuacucg aacuaucua gacgaugcau ggcuuccacu guaucuauug	480
ggguuauaca gaguuggucg aacacagaug ccagaauaca ggaagaagcu gauggauggu	540
cugauuaaauc aauguaagau gaucaaugag caguuuagaac cacuguugcc agaaggaaga	600
gaugucuuug augucugggg aaauagacgc aaauacaca agauuguggc cgcuguagau	660
auguucuucc auauugucaa aaagcaugag aaggccucuu ucagguaugg cacaauaug	720
ucaagauuuu aggaauuguc agcauuggcu acauuugguc aucuguguaa gaucacuggu	780
auguccacug aagaugugac aacuuggauu cuaaaacagg agguugcuga ugagaugguu	840
caaaugaugu acccaggaca ggagauagau aaggcugauu cuuacaugcc uuaucauau	900
gacuuagguc uguccucaa aucuccauau ucaucaguua aaaauccagc uuuccauuuu	960
uggggucaau ugaccgcauu guuacugaga ucaaccagag ccagaaaugc acgucagccg	1020
gaugacaucg aguauacauc ccugaccacu gcugggcugu uguaugcaua ugccguuggu	1080
ucgucugcag accuggcua acaauucua guuggggaca acaaguaugu gccagaaacu	1140
ggagauggag gauuaaccac caaugcaccg ccacaagggc gagauguggu cgaguggcuu	1200
aguugguuug aagaucaaaa cagaaaaccu accccagaca ugcucaugua ugcuaagaga	1260

Страница 38

gcugucagug cuuacaagg auugagggag aagacgauug gcaaguacgc caagucagag	1320
uuugacaaau gacaacucac ucaccauaug uauuacuacc uuugcuuau augaaaaaa	1380
cuaacagcga ucauggauca gcuaucaaag gucaaggaa uccuuaagac uuacgcgcag	1440
uuggaucaag caguacaaga gauggaugac auugagucuc agagagagga aaagacuaau	1500
uuugauuugu uucaggaaga aggauuggag auuaaggaga agccuuccua uuaucgggca	1560
gaugaagaag agauugauuc agaugaagac agcguggaug augcacaaga cuuagggaau	1620
cguacauca caagucccau cgagggguau guggaugagg agcaggaua uuauaggau	1680
gaggaaguga acgugguguu uacaucggac uggaaacagc cugagcugga auccgacggg	1740
gaugggaaaa cucuccgaau gacgauacca gauggauuga cuggggagca gaagucgca	1800
uggcuugcca cgauuaaggc aguuguucag agugcuauau auuggaaca cuacagaugu	1860
ucauuugaga guuauagca agggguuuug auuagagaga gacaaugac uccuugaugc	1920
uacaaugua cuccuguuuu aaaugcucca ccgguucaa ugacagcuau ucaagauguu	1980
uggucucuca gcagcacucc auuuacauuu uugcccaaga aacaaggugu gacuccauug	2040
accauguccu uagaagaacu cuucaacacc cgaggugaau ucauauucuc gggaggaaac	2100
gggaaauga gucaccggga ggccaucauu cuaggguuga gacacaaga gcucuauau	2160
caagccagac uaaaguauaa cuuagcuuga auuagaaaa aacuaacaga uaucaaaaga	2220
uauucuaac ucaguccauu gugucaguau caauaugag cucucucaag aaaaauuugg	2280
guauuaaagg gaaagggag aaaucaaga auuagguau ggcuccccca ccuauagaag	2340
aagagacucc auuggauau ucuccaagug caccuuauga uaagucuuug uuuggagucg	2400
aagauaugga uuuccaugau caacgucaac uccgauauga gaaauuucac uucucauuga	2460
agaugacugu gagaucaaac aaaccauuuc gaaauuuga ugacguugca gcagcgguu	2520
ccaauugga ucauauugac aucggcaugg caggaaaacg uccuuuuuau aagauuuag	2580
cauucauggg uucuaucua uugaaggcu caccagcugu cuuggcugac caaggacagc	2640
cagaauauca ugcucacugu gagggacgag cuuacuugcc gcaucgguaa gggccgaccc	2700
cuccgauguu gaaugucccu gaacauuuuc gccguccau uacauucgga uuauucagag	2760
ggacaauca cauaaccucg guacuuuucg augaugaauu uguagaauu gccccgguca	2820
uauuggauca uuuuaaugca uccagauuga gcagcuucag agaaaaggcu uuguuguuug	2880
guuugauucu agaaaagaaa gccacuggga auuggguuu ggacucuauu agucauuuca	2940
aguaauuau acaaguguug agguaguggg cagacuuga aaaaaacua caggguuca	3000
acacucua ucgagguacc caguuaauu uguuacaaca auuggccaga ucuuacuau	3060
guuugaagcc cuuccacaca ucauugauga gguauucaau auagugauca uuugcuuau	3120
uaucauuaca ucuauuaagg cugucuaca uucgcaacc ugcggcaucc ugcgccguu	3180
uagaauucug uuccuggcug gccggucaug cgguauugac ggacugaacg gucccgacu	3240
auacaagggu guauaccaau uuaagagcgu agaauiugau augucucacc ugaaccugac	3300

Страница 39

aaugccuaac gcuugcagcg ccaacaauag ucaccauuau auuaguaugg guucaucagg	3360
acuggagcuc acuuucacaa acgacuccau ucuaaaccac aacuucugca accugacaag	3420
cgccuuuaac aagaagaccu ucgaucacac gcugauguca aucguuaguu cccuccaccu	3480
gaguaucaga gggaaauua accauaaagc cguuagcugc gacuuuaaca acggcaucac	3540
gauccaguac aacuugucuu ucuccgaccc ccaaucugcc aucucccagu gccgcaccuu	3600
ccgagggcga gugcucgaua uguuucgcac cgcuuuuggg ggcaaguaua ugcgcucugg	3660
augggggugg gcagguucag augggaaaac uacauggugc agccagacca guuaccagua	3720
ucuuaucauu caaaaucgca cuugggaaaa ccauuguaag uaugccgggc ccuucggau	3780
gucaagaaua cuguuugcuc aggaaaagac uaaaauccug accagaagac ucgccggcac	3840
auuuacaugg acacucagug auucucugc agucgagaau ccaggagguu auugucugac	3900
uaaguggaug auucuggcug ccgagcugaa gugcuuuggc aacacagcgg uugccaagug	3960
caaugucaac cacgaugaag aguuuuguga caugcugaga cucaucgauu acaauaaggc	4020
ugcgcuguca aaauuuuaac aggacgucga aagcgcacuc cauguuuuca aaacuacagu	4080
gaauucacug auaucagauc agcuucucau gcgaaaccac cucagagauc ucaugggugu	4140
uccauacugc aaauacagua aaucucgua ucuggaacau gccaaagcgg gagagacgag	4200
cgugccuaag ugcuggcugg ugacuaacgg gucauaccuc aacgagacac auuuuuccga	4260
ccagauagag caggaggcgg auaacaugau aacggagaug cugcgcaagg auuacauuaa	4320
aaggcagggc ucuaaccccc uugcacugau ggauuugcuc auguuuucca ccucagcgua	4380
ccugaucucu aucuuccuuc aucucgugaa aaauaccgacc cacaggcaca ucaaaggggg	4440
uucaugcccu aaaccacacc gccuuaccaa uaaggggauu uguaguugug gggcauuuaa	4500
ggugccugga gucaaaacua uuuggaagcg gagauaagcg gccgccagau gacgcaugag	4560
ggucagauca gauuuacagc gaaaguguga uauuuaggau uauaaagguu ccuucuuuuu	4620
aaauuguuac agacuguaug aaaaaaacuc aucaacagcc aucauggaug uuaacgauuu	4680
ugaguugcau gaggacuuug cauugucuga agaugacuuu gucacuucag aaauucuaa	4740
uccggaagac caaauagcau accugaauca ugccgauuau aaauugaauu cucccuuaau	4800
cagcgaugau auugauuucc ugaucaagaa auauaaucau gagcaauuc cgaaaauug	4860
ggauucaag aaauuggagg gaguguuaga gauguugaca gccugucaag ccaguccaau	4920
uuuaucuagc acuaugcaua aguggguggg aaaguggcuc augucugaug aucaugacgc	4980
aagccaaggc uucaguuuuc uucaugaagu ggacaagaa gcugaucuga cguuugaggu	5040
gguggagaca uucauuagag gauggggagg ucgagaauug caguacaaga ggaaagacac	5100
auuuccggac uccuuuagag uugcagccuc auugugucua aaauuccuug auuugcaca	5160
acucacucug auaaugaaau cagucucuga agucgaacuu accaaccuag caaagaauuu	5220
uaaaggaaaa aacaggaaag caaaaagcgg aaauucigaua accagauuga ggguuuccag	5280
uuuaggucsu gcuuuguga cucagggagug gguguuacug aagaaguug aaauuauuu	5340

Страница 40

ggaucggaau uuuuuuguuga uguugaaaga cguuaucauc gggagggaugc agacgaucuu	5400
guccaugauc ucaagagaug auaaucucuu cuccgagucu gauaucuuua cuguauuaaa	5460
gauauaccgg auaggggaua agauauuaga aaggcaaggg acaaaggguu acgacuugau	5520
caaaaugauu gagccuauuu guaacuuaaa gaugaugaau cuggcacgua aaauucgucc	5580
ucucauuccu acauuuccuc auuuugaaaa acauauugcu gacucuguua aggaaggau	5640
gaaaauagac aaagggauug aguuuauua ugaucacauu augucaaucc cuggugugga	5700
cuugaccuua guuuuuuacg gaucauuucg gcacuggggu cauccuuua ucaacuacua	5760
ugagggcuua gagaagcuac acaagcaggu uacaauagccc aagacuauug acagagaaua	5820
ugcagaauu cuugcuagug aucuggcaag aaucguucuu cagcaacaau ucaaugaaca	5880
uaagaaaugg uuuguugaug uagauaaagu cccacaaucc cauccuuua aaagccauu	5940
gaaagagaau acuuaggcuu cugcagccca aguucaggau uacggcgau	6000
gcucccacuc aucaaugcu ucgaaauccc agauuuuguu gauccaucga ucaucucuc	6060
agacaaaagu cauuccauga accggucuga aguacuacga cauguaagac uuacaccua	6120
ugugcccau ccaagcagga aaguauugca gacaauugug gagacuagg caacagacug	6180
gaaagaguu uuaaagaaaa uugacgaaga gggguuagag gaugaugauc uugucauagg	6240
acucaaaggg aaagagagag auuuaaaau ugcgggaaga uucuuuucuu ugauguccug	6300
gaagcucaga gagauuuug ucaucacuga guuuuugauu aagacgcacu uuguccggu	6360
guuuuaaggg uugaccaug cggaugacu gacagcggug auaaagaaga ugauggacac	6420
aucuucagga caaggcuuag auauuuuuga auccauuuugu auagccaacc auauugacua	6480
ugagaagugg aacaaucauc aaagaaaaga gucgaacggg cccguguuca agguuaggg	6540
ucaauucuu ggauauccac gucugauuga gagaacucau gaauuuuuug agaagagucu	6600
gauauuuuac aauggacgac cagaucugau gcgguuucga ggaaauuc uagucaacgc	6660
cucaucuuua aaugucugcu gggaggguca agcuggggga uuagaaggac ugcgacagaa	6720
gggauggagu auucuaauu ugcuuugau uacagagagaa gcaaaaauaa ggaacaccgc	6780
cgugaaagug cuagcucaag gugacaauca ggugauaugu acucaguua aaacgaagaa	6840
aucccggauu gauauugagc uuaaggcagc ucuuacacag augguauua auauugagau	6900
gauuauugcu gcgauuaauu caggcaccga gaaacuggu cuuuugauua augaugaua	6960
gacaauugca ucugcugauu accucauuu cggaagguu cccauuuua gaggaguuu	7020
cagaggccuu gagacaaaa gauggucacg cgugaccugu gugacaaug aucagauucc	7080
aacgugugcg acauuuuga gcucuguguc aacuaugca uuaacugua cccauuuugc	7140
cgagaaucca gucaauugca ucauucagua uacuacuuu ggaacauuug caaggcuacu	7200
gcugaugaug caugaccccg cucugaggau cuscucugau gaaguccau caaaaauucc	7260
aggacuucac aguuugacu uuaauuuu uauuuugau cuggauccuu cgauaggagg	7320
agucuccgga augucacuc cgaauuuccu auuaagaua uuuccagau cagugacaga	7380

Страница 41

aaguuugcg	uucuggaaau	uuauccacuc	ucaugcaaga	agcgauucau	uaaaggagau	7440
augugcaguu	uuuggaauc	cugaaauugc	aagauuucgg	cuaacucaug	ucgauaaaau	7500
gguggaagac	ccaaccucau	ugaacauagc	uaugggaaug	aguuccugua	aucuauuaaa	7560
gacagaggua	aaaaaauugc	uacuggaau	aaggcagagc	aucaagaacc	agauuguaag	7620
agaugcuacu	auuuaccuac	accaugagga	agacaaacuu	cguaguuuu	uaugguccau	7680
aacaccacug	uucccucggg	ucuugaguga	auucaaauuc	gggacauuca	ucggaguagc	7740
agauggccug	aucagcuuau	uucagaacuc	uaggacuauu	cgaaauucuu	uuaaaaagcg	7800
uuauccacag	gaacuugaug	auuuauuaau	caagagcgaa	guuuccucac	uuauugcauu	7860
ggguaagcua	cauuugaggc	gaggcucagu	ucguaugugg	acuugcucuu	cuacucaggc	7920
ugauucuucuc	cgaauccggg	cauggggaag	aucuguuuaa	ggaaccacag	ucccucaucc	7980
cuuagagaug	uuaggacaac	auuuuaaaaa	ggagacuccu	ugcagugcuu	gcaacauauc	8040
cggauuagac	uauguauucg	uccacugucc	gaauugggaa	caugacguuu	uugaaucacg	8100
ugguccacuc	ccugcauauu	uggguucuaa	aacauccgaa	ucaacuucga	ucuugcagcc	8160
gugggagaga	gagaguaaag	uaccguugau	uaagcgugcc	acaaggcuuc	gugaugcaau	8220
uucaugguuu	gugucucccg	acucuaacuu	ggccucaacu	auccuuaga	acauaaaugc	8280
auuaacagga	gaagaauugg	caaagaagca	gcauggauuu	aaaaggacgg	gaucggcggu	8340
acacagguuc	uccacaucca	ggauagauca	uggugguuuu	gcuucucaga	guacggcugc	8400
cuugacuaga	uugauggcaa	cuacugacac	uaugagagau	cugggagaac	agaacuauga	8460
uuuccuguuu	caggcgacau	uaauugauc	ucaauaacc	acaacugua	ucaggaaugg	8520
aucauuucau	agcugcacgg	accuuacca	uaauaccugc	aaaucuuguc	ugagggccau	8580
ugaugagauu	accuuggauu	cagcgaugga	auauagcccu	ccagauguau	caucaguuuu	8640
acaaucuugg	aggauuggag	aaggcucuu	gggacaugaa	gugaaacaaa	uaauaccagu	8700
ugaaggugac	uggaggggac	uauccucugu	ugaacaauuc	uaucagucg	gacgcuguau	8760
cggguuucug	uucggugauc	uggcguaug	aaaaucaucc	caugcagaug	auagcuccau	8820
guuuccguua	ucuauacaaa	acaaagucag	aggaaagggc	uuuuuaaa	ggcuuaugga	8880
uggguuaaug	agagccaguu	guugccaggu	gauccaucgu	cgaagcuuag	cccaucugaa	8940
gagaccggcu	aaugcagucu	auaggaggcu	gauuuuuuug	auagacaaau	ugagugcauc	9000
ugccccuuuu	cuuucacuga	cagagacaug	accuuuaagg	gaagaauuag	aaacuguucc	9060
acauaagaua	ccgacuucuu	auccuacgag	caaccgagau	auggggguga	uaguucguaa	9120
uuuuuuuaaa	uaucagugca	gacugguaga	aaaaggucgg	uacaagacac	auuauccuca	9180
auuguggcuu	uucucagaug	ugcuguccau	ugauuuuua	ggaccccgug	cuauaucuuc	9240
aacucuauug	ggauuucugu	auaaacagac	guuauucuu	cagagacaaa	augaguugag	9300
agaacucgcu	aacuugucuu	cauuguugag	aucaggagaa	ggaugggaag	auauccaugu	9360
caauuucuu	ucuaaggaca	cuuucacug	cccuagaag	auccgacau	cguuacaaau	9420

Страница 42

ugggauugcu aaggaauccg cuguuuuaag cuauuaucuu ccuuggucuc aagagucuaa 9480
 uggaggcauc accucgauc ccguauuuu uucgaccagg aaguauccea aaauuuuaga 9540
 ugucccuuccu cggguucaaa acccauuggu cucgggucua cgaauggggc aacucccuac 9600
 uggagcacau uauaagauua ggagcauugu aaagaacaag aaccuucguu auagagauuu 9660
 ccuaguugu ggggauggau cuggggggau gaccgcggca cuauugagag aaaacagaca 9720
 aaguagggga aucuuaaca gccuguuaga guuagccgga ucucuuauga gaggagcauc 9780
 uccagagccu ccaagugcac uggagacgcu cgggcaagaa cgaucuaugu gugugaauug 9840
 aagcacaugu ugggaguacu caucugaccu aagccaaaaa gagacauggg auuacuucuu 9900
 aagauugaag agaggccugg guuugaccgu ggacuuauc accauggaca uggaggucag 9960
 agaccuuaa acaaguuga ugauagaaa gaaccucaa guuuauucg aucagauuu 10020
 agaaccaacu ggugucuaa uauauaaaac auacgggacc cauauugcg cacaaacaga 10080
 uauauuccug acgauaaucg guccuuucuu ugagacgggu gaccuagucc aguccgaaua 10140
 cagcagcuca caaacguccg aggucauuu uguaggacga ggcuugcgcu cucauguuga 10200
 cgaaccugg guggacuggc cauccuaau ggacaauug agauccauu augcuuuca 10260
 ugauccuacu acagaauuu ucagagcaa aaaagucugu gaaaauagaca gucuuaauag 10320
 cauuccggcu caauucauuc cagaccuau uguaaaucuc gagaccaugc uacagauagu 10380
 ugguguucca acaggaguuu cgcaugccgc agcucuauua ucaucacaau auccaaauca 10440
 auuggucaca acgucaauu uuuauaugac acucgugucu uauuauaau uaaaccuau 10500
 ucgaagaagc cccaagccu ucucuccucc gucugaugga gucucacaga acauugguuc 10560
 agccauaguc ggacuaagu uuugggugag uuugauggag aaugaucucg gauuauacaa 10620
 acaggcucua ggugcaaua agacgucau ccuauuaga ugguccucug uccagacca 10680
 ggauugguuu acacaagaau ggagaacuaa aggaacgga auuccuaag auugucguc 10740
 cucagacucu ugggcucaga uaggaaacug gaucagagcg auggaauug uuaggaacaa 10800
 aacgaggcaa ucaggauuuu cugaaaccu auuugaucua uucugcgac uugcagacca 10860
 ucaccucaa uggcggaagu ugggaaacag aacaggaau auugauggc uaaauauag 10920
 aauuucucc auugacaa ccaucuuugu gaccaaaagu gaucugaug acgagaacuc 10980
 auggagggag ugaagauga uucuccacc ucuaauugg ugauaccuau auauaaaaa 11040
 aacuaaagu acuuuaacu cucuuuguu uuuauugau 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 acaaaaccatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc 60
 aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtcatt gatgattcac tcatcacccc caaattgcct 120
 gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattatttca aaaagtcccc tgatattccg 180
 gtgtacataa acacgaccaa aagtttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta 240
 aagtcaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag 300
 atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttggta tccaaatcgg aaaaacagga 360
 gatagcgtgg ggatattcga tttactgacc ctaaaacctc tagatgggtgt tttaccagat 420
 ggggtgtctg atgtactctg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg 480
 gggttataca gagttggtcg aacacagatg ccagaatata ggaagaagct gatggatggt 540
 ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga 600
 gatgtctttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtagat 660
 atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcagggtatgg cacaatagtg 720
 tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactggg 780
 atgtccactg aagatgtgac aacttgatt cttaaaggagg aggtggctga tgagatgggt 840
 caaatgatgt acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaatac 900
 gacttaggtc tgtctcaaaa atctccatat tcatcagtta aaaatccagc tttccatttt 960
 tggggtaaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg 1020
 gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctgggctgt tgtatgcata tgccgttggt 1080
 tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact 1140
 ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaagggc gagatgtggt cgagtggctt 1200
 agttggtttg aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga 1260
 gctgtcagtg ctttacaagg attgaggag aagacgattg gcaagtacgc caagtacagag 1320
 tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaa 1380
 ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaaat tccttaagac ttacgcgcag 1440
 ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagtctc agagagagga aaagactaat 1500
 tttgatttgt ttcagggaaga aggattggag attaaggaga agccttccta ttatcgggca 1560
 gatgaagaag agattgattc agatgaagac agcgtggatg atgcacaaga cttagggata 1620
 cgtacatcaa caagtcccat cgaggggtat gtggatgagg agcaggatga ttatgaggat 1680
 gaggaagtga acgtggtgtt tacatcggac tggaacacgc ctgagctgga atccgacggg 1740
 gatgggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa 1800
 tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attggaacat ctcagaatgt 1860
 tcatttgaga gttatgagca aggggttttg attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc 1920
 taaaaagtca ctctgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatggt 1980

tggtctctca gcagcactcc atttacattt ttgcccaaga aacaagggtgt gactccattg	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgagggtgaat tcatatctctt gggaggaaac	2100
gggaaaatga gtcaccggga ggccatcatt ctagggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa cttagcttga atatgaaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtcattt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaatttttg	2280
gtattaaagg gaaagggaag aaatctaaga aattaggtat ggctcccca ccctatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagtg caccttatga taagtcatg tttggagtcg	2400
aagatgattt ccacgatcaa cgtcaactcc gatatgagaa atttcacttc tcattgaaga	2460
tgactgtgag atcaaacaaa ccatttcgaa attatgatga cgttgcagca gcggtgtcca	2520
attgggatca tatgtacatc ggcatggcag gaaaacgtcc tttttataag atattagcat	2580
tcatgggttc tactctattg aaggctacac cagctgtctt ggctgacca ggacagccag	2640
aatatcatgc tcatgtgag ggacgagctt acttgccgca tcggttaggg ccgacccctc	2700
cgatgttgaa tgtccctgaa cattttcgcc gtccatttaa catcggatta ttcagaggga	2760
caatcgacat aaccttggtt cttttcgatg atgaatctgt agattctgcc ccggtcatat	2820
gggatcattt taatgcattc agattgagca gcttcagaga aaaggctttg ttgtttggtt	2880
tgattctaga aaagaaagcc actgggaatt gggatttga ctctattagt catttcaagt	2940
aattatcaca agtggtgagg tgatgggcag actatgaaaa aaactaacag ggttcaaca	3000
ctcttgatcg aggtaccag ttatatattgt tacaacaatg ggcgttacag gaatattgca	3060
gttacctcgt gatcgattca agaggacatc attctttctt tgggtaatta tccttttcca	3120
aagaacattt tccatcccac ttggagtcac ccacaatagc acattacagg ttagtgatgt	3180
cgacaaacta gtttgcctg acaaaactgtc atccacaaat caattgagat cagttggact	3240
gaatctcgaa gggaatggag tggcaactga cgtgccatct gcaactaaaa gatggggctt	3300
cagggtccgt gtcccaccaa aggtgggtcaa ttatgaagct ggtgaatggg ctgaaaactg	3360
ctacaatctt gaaatcaaaa aacctgacgg gagtgagtg ctaccagcag cgccagacgg	3420
gattcggggc tcccccggt gccggtatgt gcacaaagta tcaggaacgg gaccgtgtgc	3480
cggagacttt gccttcata aagagggtgc tttcttctg tatgatcgac ttgcttccac	3540
agttatctac cgaggaacga ctttcgctga aggtgtcgtt gcatttctga tactgcccc	3600
agctaagaag gacttcttca gctcacaccc cttgagagag ccggtcaatg caacggagga	3660
cccgtctagt ggctactatt ctaccacaat tagatatcag gctaccggtt ttggaaccaa	3720
tgagacagag tacttggtcg aggttgacaa tttgacctac gtccaacttg aatcaagatt	3780
cacaccacag tttctgctcc agctgaatga gacaatatat acaagtggga aaaggagcaa	3840
taccacggga aaactaattht ggaagggtcaa ccccgaaatt gatacaaca tcggggagtg	3900
ggccttctg gaaactaaaa aaaacctcac tagaaaaatt cgcagtgaag agttgtcttt	3960
cacagttgta tcaaacggag ccaaaaacat cagtgggtcag agtccggcgc gaacttcttc	4020

cgaccagg	accaa	cacaa	caactgaaga	ccacaaaatc	atggcttcag	aaaattcctc	4080
tgcaatgg	tt caagtgcaca	gtcaaggaag	ggaagctgca	gtgtcgcatc	taacaaccct		4140
tgccacaatc	tccacgagtc	ccaatccct	cacaaccaa	ccaggtccg	acaacagcac		4200
ccataatata	cccgtgtata	aacttgacat	ctctgaggca	actcaagttg	aacaacatca		4260
ccgcagaaca	gacaacgaca	gcacagcctc	cgacactccc	tctgccacga	ccgcagccg		4320
acccccaaaa	gcagagaaca	ccaacacgag	caagagcact	gacttcctg	accccgccac		4380
cacaacaagt	ccccaaaacc	acagcgagac	cgctggcaac	aacaacactc	atcaccaaga		4440
taccggagaa	gagagtgcc	gcagcgggaa	gctaggctta	attaccaata	ctattgctg		4500
agtcgcagga	ctgatcacag	gcgggagaag	aactcgaaga	gaagcaattg	tcaatgctca		4560
acccaaatgc	aaccctaatt	tacattactg	gactactcag	gatgaagg	ctgcaatcgg		4620
actggcctg	ataccatatt	tcgggccagc	agccgaggga	attacatag	aggggcta		4680
gcacaatcaa	gatggtttaa	tctgtgggtt	gagacagctg	gccaacgaga	cgactcaagc		4740
tcttcaactg	ttcctgagag	ccacaactga	gctacgcacc	ttttcaatcc	tcaaccgtaa		4800
ggcaattgat	ttcttctg	agcgatggg	cgccacatgc	cacattctg	gaccggactg		4860
ctgtatcgaa	ccacatgatt	ggaccaagaa	cataacgac	aaaattgatc	agattattca		4920
tgattttgtt	gataaaacc	ttccggacca	gggggacaat	gacaattggt	ggacaggatg		4980
gagacaatgg	ataccggcag	gtattggagt	tacaggcgtt	ataattgcag	ttatcgcttt		5040
attctgtata	tgcaaatgtt	tcttttaggc	ggccgccaga	tgacgcatga	gggtcagatc		5100
agattttacag	cgtaagtgtg	atatttagga	ttataaagg	tccttcattt	taatttgtaa		5160
cagactgtat	gaaaaaaact	catcaacagc	catcatggat	gttaacgatt	ttgagttgca		5220
tgaggacttt	gcattgtctg	aagatgactt	tgtcacttca	gaatttctca	atccggaaga		5280
ccaaatgaca	tacctgaatc	atgccgatta	taatttgaat	tctcccttaa	tcagcgatga		5340
tattgatttc	ctgatcaaga	aatataatca	tgagcaaatt	ccgaaaatgt	gggatgtcaa		5400
gaattgggag	ggagtgttag	agatgttgac	agcctgtcaa	gccagtccaa	ttttatctag		5460
cactatgcat	aagtgggtg	gaaagtggct	catgtctgat	gatcatgacg	caagccaagg		5520
cttcagtttt	cttcatgaag	tggacaaaga	agctgatctg	acgtttgagg	tggaggagac		5580
attcattaga	ggatggggat	gtcgagaatt	gcagtacaag	aggaaagaca	catttccgga		5640
ctcctttaga	gttgagcct	cattgtgtca	aaaattcctt	gatttgaca	aactcactct		5700
gataatgaat	tcagtctctg	aagtcgaact	taccaaccta	gcaaagaatt	ttaaaggaaa		5760
aaacaggaaa	gcaaaaagcg	gaaatctgat	aaccagattg	agggttccca	gtttagggtcc		5820
tgcttttgtg	actcagggat	gggtgtacat	gaagaagttg	gaaatgatta	tggatcggaa		5880
ttttttgttg	atgttgaaag	acgttatcat	cgggaggatg	cagacgatcc	tgtccatgat		5940
ctcaagagat	gataatctct	tctccgagtc	tgatatcttt	actgtattaa	agatataccg		6000
gataggggat	aagatattag	aaaggcaagg	gacaaaggg	tacgacttga	tcaaatgat		6060

tgagcctatt tgtaacttaa agatgatgaa tctggcacgt aaatatcgtc ctctcatccc	6120
tacatttcct ctttttgaag aacatattgc tgactctgtt aaggaaggat cgaaaataga	6180
caaagggatt gagtttatat atgatcacat tatgtcaatc cctggtgtgg acttgacctt	6240
agttattttac ggatcatttc ggcactgggg tcatcctttt atcaactact atgagggcct	6300
agagaagcta cacaagcagg ttacaatgcc caagactatt gacagagaat atgcagaatg	6360
tcttgctagt gatctggcaa gaatcgttct tcagcaacaa ttcaatgaac ataagaaatg	6420
gtttgtgat gtagataaag tcccacaatc ccatcctttc aaaagccata tgaaagagaa	6480
tacttggcct actgcagccc aagttcagga ttacggcgat cgctggcatc agctcccact	6540
catcaaatgc ttcgaaatcc cagatttgtt agatccatcg atcatctact cagacaaaag	6600
tcattccatg aaccgggtctg aagtactacg acatgtaaga cttacacctc atgtgcccac	6660
tccaagcagg aaagtattgc agacaatgtt ggagactaag gcaacagact ggaagagtt	6720
tttaaagaaa attgacgaag aggggttaga ggatgatgat cttgtcatag gactcaaagg	6780
gaaagagaga gaattaaaaa ttgcgggaag attcttttct ttgatgtcct ggaagctcag	6840
agagtatttt gtcactactg agtatttgat taagacgcac tttgtcccga tgtttaaagg	6900
gttgaccatg gcggtgact tgacagcggg gataaagaag atgatggaca catcttcagg	6960
acaaggctta gataattatg aatccatttg tatagccaac catattgact atgagaagtg	7020
gaacaatcat caaagaaaag agtcgaacgg gcccggtgtc aagggtgatg gtcaattctt	7080
gggatatcca cgtctgattg agagaactca tgaatttttt gagaagagtc tgatatatta	7140
caatggacga ccagatctga tgcgggttcg aggaatttct ctagtcaacg cctcatcttt	7200
aaatgtctgc tgggaggggc aagctggggg attagaagga ctgacgacaga agggatggag	7260
tattctaaat ttgcttgta ttcagagaga agcaaaaata aggaacaccg ccgtgaaagt	7320
gctagctcaa ggtgacaatc aggtgatatg tactcagtat aaaacgaaga aatcccgga	7380
tgatattgag cttaaggcag ctctaacaca gatggtatct aataatgaga tgattatgtc	7440
tgcgattaaa tcaggcaccg agaaactggg tcttttgatt aatgatgatg agacaatgca	7500
atctgctgat tacctcaatt acgggaaggt tcccattttc agaggagtaa tcagaggcct	7560
tgagacaaaa agatggtcac gcgtgacctg tgtgacaaat gatcagattc caacgtgtgc	7620
gaacattatg agctctgtgt caactaatgc attaactgta gcccatcttg ccgagaatcc	7680
agtcaatgcc atcattcagt ataactactt tggaacattt gcaaggctac tgctgatgat	7740
gcatgacccc gctctgagga tctctctgta tgaagtccaa tcaaaaattc caggacttca	7800
cagtttgaca tttaaatatt ctatgttgta tctggatcct tcgataggag gagtctccgg	7860
aatgtcactc tcgagattcc tcataagatc atttcagat ccagtgcag aaagtttggc	7920
gttctggaag tttatccact ctcatgcaag aagcgattca ttaaaggaga tatgtgcagt	7980
ttttggaaat cctgaaattg caagatttcg gctaactcat gtcgataaat tgggtggaag	8040
cccaacctca ttgaacatag ctatgggaat gagtctgtct aatctattaa agacagaggt	8100

aaaaaatgt ctactggaat caaggcagag catcaagaac cagattgtaa gagatgctac	8160
tatttaccta caccatgagg aagacaaact tcgtagtttc ttatgggtcca taacaccact	8220
gttccctcgg ttcttgagtg aattcaaact tgggacattc atcggagtag cagatggcct	8280
gatcagctta ttccagaact ctaggactat tcgaaattct tttaaaaagc gttatcacag	8340
ggaacttgat gatttaataa tcaagagcga agtttcctca cttatgcatt tgggtaagct	8400
acatttgagg cgaggctcag ttcgtatgtg gacttgctct tctactcagg ctgatcttct	8460
ccgattccgg tcatggggaa gatctgttat aggaaccaca gtccctcatc ccttagagat	8520
gttaggacaa cattttaaaa aggagactcc ttgcagtgtc tgcaacatat ccggattaga	8580
ctatgtatct gtccactgtc cgaatgggat tcatgacgtt ttggaatcac gtggtccact	8640
ccctgcatat ttgggttcta aaacatccga atcaacttcg atcttgacgc cgtgggagag	8700
agagagtaaa gtaccgttga ttaagcgtgc cacaaggctt cgtgatgcaa tttcatgggt	8760
tgtgtctccc gactctaact tggcctcaac tacccttaag aacataaatg cattaacagg	8820
agaagaatgg tcaaagaagc agcatggatt taaaaggacg ggatcggcgt tacacagggt	8880
ctccacatcc aggatgagtc atgggtggtt tgcttctcag agtacggctg ccttgactag	8940
attgatggca actactgaca ctatgagaga tctgggagaa cagaactatg atttctgtt	9000
tcaggcgaca ttattgtatg ctcaaataac cacaactgta gtcaggaatg gatcatttca	9060
tagctgcacg gaccattacc atataacctg caaatcttgt ctgagggcca ttgatgagat	9120
taccttggat tcagcgatgg aatatagccc tccagatgta tcatcagttt tacaatcttg	9180
gaggaatgga gaaggctctt ggggacatga agtgaaacaa atatacccag ttgaagggtga	9240
ctggagggga ctatctcctg ttgaacaatc ttatcaagtc ggacgctgta tcgggtttct	9300
gttcggtgat ctggcgata gaaaatcatc ccatgcagat gatagctcca tgtttccgtt	9360
atctatacaa aacaaagtc gaggaagagg ctttttaaaa gggcttatgg atgggttaat	9420
gagagccagt tgttgccagg tgatccatcg tcgaagctta gccatctga agagaccggc	9480
taatgcagtc tatggagggc tgatttattt gatagacaaa ttgagtgcac ctgccccttt	9540
tctttcactg acgagacatg gacctttaag ggaagaatta gaaactgttc cacataagat	9600
accgacttct taccctacga gcaaccgaga tatgggggtg atagtctgta attattttaa	9660
atatcagtc agactggtag aaaaaggctg gtacaagaca cattatctc aattgtggct	9720
tttctcagat gtgctgtcca ttgatttctt aggaccctg tctatatctt caactctatt	9780
gggtattctg tataaacaga cgttatcttc tcgagacaaa aatgagttga gagaactcgc	9840
taacttgtct tcattgttga gatcaggaga aggatgggaa gatatccatg tcaaattctt	9900
ctctaaggac actttactct gccctgaaga gatccgacat gcgtgcaa at tgggattgc	9960
taaggaatcc gctgttttaa gctattatcc tccttggtct caagagtctt atggaggcat	10020
cacctgatc cccgtatatt ttctgaccag gaagtatccc aaaattttag atgtccctcc	10080
tcgggttcaa aaccattgg tctcgggtct acgattgggg caactcccta ctggagcaca	10140

```

ttataagatt aggagcattg taaagaacaa gaaccttcgt tatagagatt tccttagttg 10200
tggggatgga tctgggggga tgaccgcggc actattgaga gaaaacagac aaagtagggg 10260
aatcttcaac agcctgttag agttagccgg atctcttatg agaggagcat ctccagagcc 10320
tccaagtgca ctggagacgc tcgggcaaga acgatctagg tgtgtgaatg gaagcacatg 10380
ttgggagtac tcattctgacc taagccaaaa agagacatgg gattacttct taagattgaa 10440
gagaggcctg ggtttgaccg tggacttaat caccatggac atggaggcca gagaccctaa 10500
tacaagtttg atgatagaaa agaacctcaa agtttatctg catcagatat tagaaccaac 10560
tggtgtctta atatataaaa catacgggac ccatattgcg acacaaacag ataatatcct 10620
gacgataatc ggtcctttct ttgagacggg tgacctagtc cagtccgaat acagcagctc 10680
acaaacgtcc gaggtctatt ttgtaggacg aggcttgcg tctcatgttg acgaaccctg 10740
ggtggactgg ccattcctaa tggacaattg gagatccatt tatgcttttc atgacacctc 10800
tacagaatct atcagagcaa aaaaagtctg tgaattgac agtcttatag gcattccggc 10860
tcaattcatt ccagacccat ttgtaaactc cgagaccatg ctacagatag ttggtgttcc 10920
aacaggagtt tcgcatgccc cagctctatt atcatcaca tatccaaatc aattggtcac 10980
aacgtcaata ttttatatga cactcgtgtc ttattataat gtaaaccata ttcgaagaag 11040
ccccaagcct ttctctctc cgtctgatgg agtctcacag aacattgggt cagccatagt 11100
cggactaagt ttttggtgga gtttgatgga gaattgatct ggattatata aacaggctct 11160
agggtgcaata aagacgtcat tccctattag atggtctctc gtccagacca aggatgggtt 11220
tacacaagaa tggagaacta aaggaaacgg aattcctaaa gattgtcgtc tctcagactc 11280
tttggtcag ataggaaact ggatcagagc gatggaattg gttaggaaca aaacgaggca 11340
atcaggatct tctgaaaccc tatttgatca attctgcgga cttgcagacc atcacctcaa 11400
atggcggaag ttgggaaaca gaacaggaat tattgattgg ctaaataata gaatttcac 11460
cattgacaaa tccatcttgg tgacaaaag tgatctgcat gacgagaact catggaggga 11520
gtgaagatgt attcttccac ctctcattgg gtgataacca tatatgaaa aaactataag 11580
tactttaaac tctctttggt ttttaatgta tatctggttt tgttgtttcc gt 11632

```

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

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

```

<400> 14
acgaagacaa acaaaccuu gauagaaaua agaggcucuu gaaaauccuu aacagcguuc 60
aaaauugucg uuacagucua gagagucuu gaugauucac ucaucacccc caaaugccu 120
gcgaugagg acccugugga guaccugcu gauuuuuca aaaaguccg ugauauuccg 180
guguacauaa acacgaccaa aaguugucu gauuugcggg gcuauguuuu ucaaggccua 240

```

aagucaggca	acaucucuau	aaaucauguc	aacaguuauc	uguaugcagc	auuaaaagag	300
aucagaggaa	aaugggacag	agauuggauc	accuuuggua	uccaaaucgg	aaaaacagga	360
gauagcgugg	ggauauucga	uuuacugacc	cuaaaaccuc	uagauggugu	uuuaccagau	420
ggggugucug	augcuacucg	aacuagcuca	gacgaugcau	ggcuuccacu	guaucuauug	480
ggguuauaca	gaguuggucg	aacacagaug	ccagaauaca	ggaagaagcu	gauggauggu	540
cugauuaauc	aauguagau	gaucraagag	caguugaac	cacuguugcc	agaaggaaga	600
gaugucuuug	augucugggg	aaaugacagc	aauuacacaa	agauuugggc	cgcuguagau	660
auguucucc	auauguucac	aaagcaugag	aaggccucuu	ucagguaugg	cacaauagug	720
ucaagauua	aggauuguc	agcauuggcu	acauuugguc	aucuguguaa	gaucacuggu	780
auguccacug	aagaugugac	aacuuggauu	cuaaacaggg	agguggcuga	ugagaugguu	840
caaauaugu	acccaggaca	ggagauagau	aaggcugauu	cuaucaugcc	uuaucauuc	900
gacuuagguc	uguccucaa	aucuccauau	ucaucaguua	aaaauccagc	uuuccauuuu	960
uggggucaau	ugaccgcauu	guuacugaga	ucaaccagag	ccagaaugc	acgucagccg	1020
gaugacaucg	aguauacauc	ccugaccacu	gcuugggcugu	uguaugcava	ugccguuggu	1080
ucgucugcag	accuggcuca	acaauucua	guuggggaca	acaaguaugu	gccagaaacu	1140
ggagauggag	gauuaaccac	caaugcaccg	ccacaagggc	gagauguggu	cgaguggcuu	1200
aguugguuug	aagaucaaaa	cagaaaaccu	accccagaca	ugcucaugua	ugcuagagaga	1260
gcugucagug	cuuuaacagg	auugagggag	aagacgaauu	gcaaguacgc	caagucagag	1320
uuugacaaau	gacaacucac	ucaccuauug	uauuacuacc	uuugcuuau	augaaaaaa	1380
cuaacagcga	ucauggauca	gcuaucaaa	gucaaggaa	uccuuagac	uuacgcgcag	1440
uuggaucaag	caguacaaga	gauggaugac	auugagucuc	agagagagga	aaagacuauu	1500
uuugauuuu	uucaggaaga	aggauuggag	auuaaggaga	agccuuccua	uuauccggga	1560
gaugaagaag	agauugauuc	agaugaagac	agcguuggau	augcacaaga	cuuagggaua	1620
cguacaucaa	caagucccau	cgagggguau	guggaugagg	agcaggauga	uuauagggau	1680
gaggaaguga	acgugguguu	uacaucggac	uggaaacagc	cugagcugga	auccgacggg	1740
gaugggaaaa	cucuccgauu	gacgauacca	gauggauuga	cuggggagca	gaagucgcaa	1800
uggcuugcca	cgaauaaggc	aguuguucag	agugcuaaa	auuggaaca	cucagaauug	1860
ucauuugaga	guuauagga	agggguuuug	auuagagaga	gacaaugac	uccugauguc	1920
uacaaaguca	cuccuguuuu	aaaugcucca	ccgguucaaa	ugacagcuua	ucaagauguu	1980
uggucucuca	gcagcacucc	auuuacauuu	uugccsaaga	aacaaggugu	gacuccauug	2040
accauguccu	uagaagaacu	cuucaacacc	cgaggugaau	ucauauucuu	gggaggaaac	2100
gggaaaauga	gucaccggga	ggccaucauu	cuaggguuga	gacacaagaa	gcucuauaa	2160
caagccagac	uaaaguauaa	cuuagcuuga	auuagaaaa	aacuaacaga	uaucaaaaga	2220
uauucuaac	ucaguccauu	guguucaguu	cauauaugag	cucucisaag	aaaauuuug	2280

guauuaaagg gaaaggggaag aaaucaaga aauuagguau ggcucuccca cccuauagaag	2340
aagagacucc aauggaauau ucuccaagug caccuuaua uaagucuuug uuuggagucg	2400
aagaugauuu ccacgaucaa cgucaacucc gauaugagaa auuucacuuu ucauugaaga	2460
ugacugugag aucaacaaaa ccuuuucgaa auuauauga cguugcagca gcggugucca	2520
auugggauca uauguacau cggauaggcag gaaaacgucc uuuuuauaag auauuagcau	2580
ucauggguuc uacucuuuug aaggcuacac cagcugucuu ggcugacca ggacagccag	2640
aaaucaugc ucacugugag ggacgagcuu acugccgca ucgguuaggg ccgacccuc	2700
cgauguugaa ugucccgaa cauuuucgcc guccauuuua caucggauua uucagaggga	2760
caaucgacau aaccucgua cuuuucgag augaauucgu agauucugcc ccggucuuu	2820
gggaucuuu uauugcaucc agauugagca gcuucagaga aaaggcuuug uuuguuguu	2880
ugauucuaa aaagaaagcc acugggauu ggguaauuga cucuuuagu cauuucaagu	2940
aaauaucaca aguguugagg ugaugggcag acuaugaaaa aaacuaacag gguucaaaaa	3000
cucuuugagc agguaccag uuauuuugu uacaacaau ggcguuacag gaauuuugca	3060
guuaccucgu gaucgauuca agaggacau auucuuuuu uggguuuuu uccuuuucca	3120
aaagaacuuu uccauccac uggagucuu ccacaauagc acuuuacag uuagugaugu	3180
cgacaaacua guuugucgug acaaacuguc auccacaaau caauugagau caguuggacu	3240
gaauucgaa gggauuggag uggcaacuga cgugccauu gcaacuaaaa gauggggcuu	3300
caggucggu guccaccaaa agguugucua uuauaagcu ggugaauugg cugaaaacug	3360
cuacaauuu gaaauaaaa aaccugacgg gagugagugu cuaccagcag cgcagacgg	3420
gauucggggc uuccccggu gccgguuugu gcacaagua ucaggaacgg gaccguguc	3480
cggagacuuu gccuuccaua aagagggugc uuucuuuccg uaugaucgac uugcuuccac	3540
aguuaucua cgaaggaacga cuuucgcuga agguugcuu gcauuucuga uacugccca	3600
agcuagaag gacuuuua gcucacacc cuugagagag ccgucuuu caacggagga	3660
cccgucuuu ggcuaauuu cuaccacaa uagauuacag gcuaccggu uuugaacca	3720
ugagacagag ucuuugucg agguugacaa uuugaccuac guccaacuug aaucagauu	3780
cacaccag uuucugucc agcugaaua gacaauuuu acaagugga aaaggagca	3840
uaccagggg aaacuaauu ggaaggucua ccccgaaauu gauacaaca ucggggagug	3900
ggcuucugg gaaacuaaaa aaaaccucac uagaaaaau cgagugaag aguugcuuu	3960
cacaguuga ucaaacggag ccaaaaacau cagugucag aguccggcg gaacuuuuu	4020
cgaccaggg accaacaca caacugaaga ccacaaauc augguucag aaaaauccuc	4080
ugcauuguu caaugcaca gucaaggag ggaagcugc gugucgac uacaacccu	4140
ugccacauu uccacgaguc ccaauccu cacaacaaa ccaggucgg acaacagc	4200
ccauuuuaca cccguuaua aacuugacu cugagaggc acucaaguug aacaacua	4260
ccgcagaaca gacaacgac gcacagccuc cgacacucc ucugccacga ccgcagccg	4320

acccccaaaa	gcagagaaca	ccaacacgag	caagagcacu	gacuuccugg	acccccccac	4380
cacaacaagu	ccccaaaacc	acagcgagac	cgugggcaac	aacaacacuc	aucaccaaga	4440
uaccggagaa	gagagugcca	gcagcgggaa	gcuaggcuua	auuaccaaua	cuauugcugg	4500
agucgcagga	cugaucacag	gcgggagaag	aacucgaaga	gaagcaauug	ucaaugcuca	4560
acccaaaugc	aaccuauuu	uacauuacug	gacuacucag	gaugaaggug	cugcaaucgg	4620
acugggccugg	auaccauuuu	ucggggccagc	agccgaggga	auuuacauag	aggggcuaau	4680
gcacaaucaa	gaugguuuua	ucuguggguu	gagacagcug	gccaacgaga	cgacucaagc	4740
ucuucaacug	uuccugagag	ccacaacuga	gcuacgcacc	uuuucaaucc	ucaaccguua	4800
ggcaauugau	uucuugcugc	agcgaugggg	cggcacaugc	cacauucugg	gaccggacug	4860
cuguaucgaa	ccacauugau	ggaccaagaa	cauaacagac	aaaauugauc	agauuauuca	4920
ugauuuuguu	gauaaaaacc	uuccggacca	gggggacaau	gacaauuggu	ggacaggau	4980
gagacaauug	auaccggcag	guauuggagu	uacaggcggu	auauuugcag	uuauugcuuu	5040
auucuguaua	ugcaauuuug	ucuuuuaggc	ggccgccaga	ugacgcauga	gggucagauc	5100
agauuuacag	cguuagugug	auauuuagga	uuauaaaggu	uccuucuuuu	uaauuuuguua	5160
cagacuguaa	gaaaaaaacu	caucaacagc	caucauggau	guuaacgauu	uugaguugca	5220
ugaggacuuu	gcauugucug	aagaugacuu	ugucacuuca	gaauuucuca	auccggaaga	5280
ccaaugaca	uaccugaau	augccgauua	uaauuugaau	ucuccuuuaa	ucagcgaua	5340
uauugauuuc	cugaucaaga	aaauuaauca	ugagcaauuu	ccgaaaauug	gggaugucua	5400
gaauugggag	ggaguguuag	agauguugac	agccugucua	gccaguccaa	uuuuaucuag	5460
cacuaugcau	aagugggug	gaaaguggcu	caugucugau	gaucaugacg	caagccaagg	5520
cuucaguuuu	cuucaugaag	uggacaaaga	agcugaucug	acguuugagg	ugguggagac	5580
auucauuaga	ggauugggag	gucgagaauu	gcaguacaag	aggaaagaca	cauuuccgga	5640
cuccuuuaga	guugcagccu	cauuguguca	aaaauuuccu	gaauugcaca	aacucacucu	5700
gauaaugaa	ucagucucug	aagucgaacu	uaccaaccua	gcaaagaauu	uuaaaggaaa	5760
aaacaggaaa	gcaaaaagcg	gaaauugau	aaccagauug	aggguuccca	guuuaggucc	5820
ugcuuuugug	acucagggau	ggguguacau	gaagaaguug	gaaaugauua	uggaucggaa	5880
uuuuuuguu	auguugaaa	acguuaucau	cgggaggau	cagacgaucc	uguccaugau	5940
cucaagagau	gauaaucucu	ucuccgaguc	ugauauuuu	acugauuuua	agauauaccg	6000
gauaggggag	aagauuuag	aaaggcaagg	gacaaagggu	uacgacuuga	ucaaaaugau	6060
ugagccuauu	uguaacuuua	agaugaugaa	ucuggcacgu	aaauaucguc	cucucauucc	6120
uacauuuucc	cauuuugaaa	aacauauugc	ugacucuguu	aagggaaggau	cgaauuaga	6180
caaagggaau	gaguuuauau	augaucacau	uaugucauuc	ccuggugugg	acuugaccuu	6240
aguuuuuuac	ggaucauuuc	ggcacugggg	ucauuccuuu	aucaacuacu	augagggcuu	6300
agagaagcua	cacaagcagg	uuacaugcc	caagacuauu	gacagagaau	augcagaau	6360

ucuugcuagu gaucuggcaa gaucguucu ucagcaacaa uucaaugaac auaagaaaug	6420
guuuguugau guagauaaaag ucccacaau ccauccuuuc aaaagccaua ugaaagagaa	6480
uacuuggccu acugcagccc aaguucagga uuacggcgau cgcuggcauc agcucccacu	6540
caucaaauugc uucgaaauc cagauuuguu agauccaucg aucaucuacu cagacaaaag	6600
ucauuccaug aaccggucug aguacuacg acauguaaga cuuacaccuc augugcccau	6660
uccaagcagg aaaguauugc agacaauuu ggagacuaag gcaacagacu ggaaagaguu	6720
uuuaaagaaa auugacgaag agggguuaga ggaugaugau cuugucauag gacucaaagg	6780
gaaagagaga gaauuaaaaa uugcgggaag auucuuuuu uugauguccu ggaagcucag	6840
agaguauuuu gucaucacug aguauuugau uaaagcgac uuuguccga uguuuuaagg	6900
guugaccaug gcggaugacu ugacagcggg gaaaaagaag augauggaca caucuuacag	6960
acaaggcuua gaaauuuug aaucuuuug uauagccaac cauauugacu augagaagug	7020
gaacaaucau caaagaaaag agucgaacgg gcccguguuc aaggugaugg gucaauucuu	7080
gggauaucca cgcugauug agagaacuca ugaauuuuuu gagaagaguc uguauauua	7140
caauggacga ccagaucuga ugcggguucg aggaaauucu cuagucaacg ccucaucuuu	7200
aaaugucugc ugggaggguu aagcuggggg auuagaagga cugcgacaga agggauaggag	7260
uauucuaauu uugcuugua uucagagaga agcaaaaaua aggaacaccg ccgugaaagu	7320
gcuagcucaa ggugacaauc agguuauug uacucaguau aaaacgaaga aaucgggaa	7380
ugauauugag cuuaaggcag cucuaacaca gaugguauuc aauaauagaga uguuuauugc	7440
ugcgauuaaa ucaggcaccc agaaacuggg ucuuuugauu aaugaugaug agacaauuca	7500
aucugcugau uaccucauu acgggaaggu ucccuuuuu agaggaguaa ucagaggccu	7560
ugagacaaaa agauggucac gcgugaccug ugugacaaau gaucagauuc caacgugugc	7620
gaacauuauug agcucugugu caacuauugc auuaacugua gcccauuuug ccgagaaucc	7680
agucaaugcc aucuuucagu auuacuacuu uggaacuuu gcaaggcuac ugcugaugau	7740
gcaugacccc gcucugagga ucucucugua ugaaguccaa ucaaaaauuc caggacuua	7800
caguugaca uuuuuuuuu cuauguugua ucuggauccu ucgauaggag gagucuccgg	7860
aaugucacuc ucgagauucc ucauaagauc auuuccagau ccagugacag aaaguuuugc	7920
guucuggaaa uuuauccacu cucaugcaag aagcgauuca uuaaaggaga uaugugcagu	7980
uuuuggaaau ccugaaaauug caagauuucg gcuuacuuu gucgauuaau ugguggaaga	8040
cccaaccuca uugaacauag cuaugggaau gaguccugcu aaucuuuuu agacagaggu	8100
aaaaaaugu cuacuggaau caaggcagag caucaagaac cagauuguaa gagaugcuac	8160
uuuuuaccua caccuagagg aagacaaacu ucguuuguu uuauugucca uaacaccacu	8220
guucccucgg uucuuagug aaaucaauuc ugggacuuuc aucggaguag cagauggccu	8280
gaucagcuua uuucagaacu cuaggacuau ucgaaauucu uuuaaaaagc guuaucacag	8340
ggaacuugau guuuuaauaa ucaagagcga aguuuucca cuuauugauu uggguuagcu	8400

acauuugagg	cgaggcucag	uucguaugug	gacuugcucu	ucuacucagg	cugaucuucu	8460
ccgauuccgg	ucauggggaa	gaucuguuau	aggaaccaca	gucccucauc	ccuuagagau	8520
guuaggacaa	cauuuuuaaa	aggagacucc	uugcagugcu	ugcaacauau	ccggauuaga	8580
cuauguaucu	guccacuguc	cgaaugggau	ucaugacguu	uuugaaucac	gugguccacu	8640
cccugcauau	uuggguucua	aaacauccga	aucaacuucg	aucuugcagc	cgugggagag	8700
agagaguaaa	guaccguuga	uuagcgugc	cacaaggcuu	cgugaugcaa	uuucaugguu	8760
ugugucucucc	gacucuaacu	uggccucaac	uauccuuaag	aacauaaaug	cauuuacagg	8820
agaagaauug	ucaaagaagc	agcauggauu	uaaaaggacg	ggaucggcgu	uacacagguu	8880
cuccacaucc	aggauaguc	augguuguuu	ugcuucucag	aguacggcug	ccuugacuag	8940
auugauggca	acuacugaca	cuauagagaga	ucugggagaa	cagaacuaug	auuuccguu	9000
ucagggcaga	uuauuguau	cucaauaac	cacaacugua	gucaggaaug	gaucuuuua	9060
uagcugcacg	gaccuuuacc	auauaaccug	caaaucuugu	cugagggcca	uugaugagau	9120
uaccuuggau	ucagcgauug	aaauuagccc	uccagaugua	ucaucaguuu	uacaaucuug	9180
gaggaauuga	gaaggcucu	ggggacauga	agugaaacaa	auauaccag	uugaagguga	9240
cuggagggga	cuauucuccg	uugaacaauc	uuaucaaguc	ggacgcugua	ucggguuuu	9300
guucggugau	cuggcguaa	gaaaaucauc	ccaugcagau	gauagcucca	uguuuccguu	9360
aucuauacaa	aacaaaguca	gaggaagagg	cuuuuuuaaa	gggcuuauug	auggguuauu	9420
gagagccagu	uguugccagg	ugauccaucg	ucgaagcuua	gcccacucga	agagaccggc	9480
uaaugcaguc	uauaggaggc	ugauuuuuu	gauagacaaa	uugagugcau	cugcccccuu	9540
ucuuuacug	acgagacau	gaccuuuaag	ggaagaauua	gaaacuguu	cacauaagau	9600
accgacuucu	uauccuacga	gcaaccgaga	uauggggug	auaguucgua	auuuuuuaa	9660
auaucaguc	agacugguag	aaaaaggucg	guacaagaca	cauuauccuc	aaauugggcu	9720
uuucucagau	gugcugucca	uugauuuuu	aggaccccug	ucuauaucuu	caacucuaui	9780
ggguauucug	uaauaacaga	cguuauucuc	ucgagacaaa	aaugaguuga	gagaacucgc	9840
uaacuugucu	ucauuguuga	gaucaggaga	aggaugggaa	gauauccaug	ucaauuucuu	9900
cucuaaggac	acuuuacucu	gcccugaaga	gauccgacau	gcuggcaaa	uugggauugc	9960
uaaggauucc	gcuguuuuaa	gcuauuaucc	uccuugguu	caagagucuu	auggaggcau	10020
caccucgauc	cccguauuuu	uuucgaccag	gaaguauccc	aaaauuuua	augucccucc	10080
ucggguuca	aaccuauug	ucucgggucu	acgauugggg	caacucccu	cuggagcaca	10140
uuauaagauu	aggagcauug	uaaagaacaa	gaaccuucgu	uaugagauu	uccuuaguug	10200
uggggauuga	ucugggggga	ugaccgcggc	acuuuugaga	gaaaacagac	aaaguagggg	10260
aaucuucaac	agccuguuag	aguuaagccg	aucucuuaug	agaggagcau	cuccagagcc	10320
uccaagugca	cuggagacgc	ucgggcaaga	acgaucuaag	ugugugaau	gaagcacau	10380
uugggaguac	ucaucugacc	uaagccaaaa	agagacauug	gauuacuuu	uaagauugaa	10440

gagaggccug gguuugaccg uggacuuaau caccauggac auggagguca gagaccuaa 10500
 uacaaguuug augauagaaa agaaccucua aguuuauucug caucagauau uagaaccaac 10560
 uggugucuaa auauauaaaa cauacgggac ccuauuugcg acacaaacag auauauuccu 10620
 gacgauaauc gguccuuuc uugagacggg uagcuuaguc caguccgaau acagcagcuc 10680
 acaaacgucc gaggucuaau uuguaggacg aggcuuugcg ucuauguug acgaaccucg 10740
 gguggacugg ccauccuuua uggacaaug gagauccau uaugcuuuuc augauccuac 10800
 uacagaauuu aucagagcaa aaaaagucug ugaauuugac agucuuuag gcauuccggc 10860
 ucauuuauu ccagaccuau uuguaaauc cagagaccaug cuacagauag uugguguucc 10920
 aacaggaguu ucgcaugccg cagcucuauu aucaucaca uauccaaauc aaauugucac 10980
 aacgucaaua uuuuauauga cacucguguc uuauuauau guaaaccaua uucgaagaag 11040
 cccaagccu uucucuccuc cgucugaugg agucucacag aacauugguu cagccauagu 11100
 cggacuagu uuuggguga guuugaugga gaaugaucuc ggauuuuaca aacaggcucu 11160
 agguucaua aagacgucau ucccuauuag augguccuc guccagacca aggauggguu 11220
 uacacaagaa uggagaacua aaggaaacgg aaauuccuaa gauugucguc ucucagacuc 11280
 uuuggcucag auaggaaacu ggaucagagc gauggaauug guuaggaaca aaacgaggca 11340
 aucaggauuu ucugaaaccc uauuugauca auucugcgga cuugcagacc aucaccuaa 11400
 auggcggaag uugggaaaca gaacaggaau uauugauugg cuauuuaua gaaauuauc 11460
 cauugacaaa uccaucuuug ugacaaaag ugaucugcau gacgagaacu cauggaggga 11520
 gugaagauu auucuuucc cucucauug gugauacca uauaugaaaa aaacuauaag 11580
 uacuuuaaac ucucuuuguu uuuuaugua uaucugguuu uguuguuucc 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 acaaacatt gatagaatta agaggctcat gaaaatcctt aacagcgttc 60
 aaaatgtctg ttacagtcaa gagagtcatt gatgattcac tcacacccc caaattgcct 120
 gcgaatgagg accctgtgga gtaccctgct gattatttca aaaagtccc tgatattccg 180
 gtgtacataa acacgaccaa aagtttgtct gatttgcggg gctatgttta tcaaggccta 240
 aagtcaggca acatctctat aattcatgtc aacagttatc tgtatgcagc attaaaagag 300
 atcagaggaa aattggacag agattggatc acctttgta tccaaatcgg aaaaacagga 360
 gatagcgtgg ggatattcga ttactgacc ctaaaacctc tagatggtgt ttaccagat 420
 ggggtgtctg atgtactcg aactagctca gacgatgcat ggcttccact gtatctattg 480
 gggttatata gagttggtcg aacacagatg ccagaataca ggaagaagct gatggatggt 540

Страница 55

ctgattaatc aatgtaagat gatcaatgag cagtttgaac cactgttgcc agaaggaaga	600
gatgtctttg atgtctgggg aaatgacagc aattacacaa agattgtggc cgctgtagat	660
atgttcttcc atatgttcaa aaagcatgag aaggcctctt tcaggtagtg cacaatagtg	720
tcaagattta aggattgtgc agcattggct acatttggtc atctgtgtaa gatcactggt	780
atgtccactg aagatgtgac aacttggatt ctaaacaggg aggtggctga tgagatgggt	840
caaatgatgt acccaggaca ggagatagat aaggctgatt cttacatgcc ttatctaadc	900
gacttaggtc tgtcctcaaa atctccatat tcatacagta aaaatccagc tttccatttt	960
tggggtcaat tgaccgcatt gttactgaga tcaaccagag ccagaaatgc acgtcagccg	1020
gatgacatcg agtatacatc cctgaccact gctgggctgt tgtatgcata tgccgttggt	1080
tcgtctgcag acctggctca acaattctac gttggggaca acaagtatgt gccagaaact	1140
ggagatggag gattaaccac caatgcaccg ccacaagggc gagatgtggt cgagtggctt	1200
agttggtttg aagatcaaaa cagaaaacct accccagaca tgctcatgta tgctaagaga	1260
gctgtcagtg ctttacaagg attgaggag aagacgattg gcaagtacgc caagtacagag	1320
tttgacaaat gacaactcac tcaccatatg tattactacc tttgcttcat atgaaaaaaa	1380
ctaacagcga tcatggatca gctatcaaag gtcaaggaat tccttaagac ttacgcgcag	1440
ttggatcaag cagtacaaga gatggatgac attgagtctc 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 acgtgggtgt tacatcggac tggaacacgc ctgagctgga atccgacggg	1740
gatgggaaaa ctctccgatt gacgatacca gatggattga ctggggagca gaagtcgcaa	1800
tggcttgcca cgattaaggc agttgttcag agtgctaaat attggaacat ctcagaatgt	1860
tcatttgaga gttatgagca aggggttttg attagagaga gacaaatgac tcctgatgtc	1920
tacaaagtca ctctgtttt aaatgctcca ccggttcaaa tgacagctaa tcaagatgtt	1980
tggtctctca gcagcactcc atttacattt ttgcccaaga aacaagggtg gactccattg	2040
accatgtcct tagaagaact cttcaacacc cgagggtgaat tcatatctct gggaggaaac	2100
gggaaaatga gtcaccggga ggccatcatt ctagggttga gacacaagaa gctctataat	2160
caagccagac taaagtataa cttagcttga atatgaaaa aactaacaga tatcaaaaga	2220
tatctctaac tcagtccatt gtgttcagtt caatcatgag ctctctcaag aaaattttgg	2280
gtattaaagg gaaagggaag aaatctaaga aattagggtat ggctcccca ccctatgaag	2340
aagagactcc aatggaatat tctccaagtg caccttatga taagtcattg tttggagtcg	2400
aagatatgga tttccatgat caacgtcaac tccgatatga gaaatttcac ttctcattga	2460
agatgactgt gagatcaaac aaaccatttc gaaattatga tgacgttgca gcagcgggtg	2520
ccaattggga tcatatgtac atcggcatgg caggaaaacg tcctttttat aagatattag	2580

Страница 56

cattcatggg ttctactcta ttgaaggcta caccagctgt cttggctgac caaggacagc	2640
cagaatatca tgctcactgt gagggacgag cttacttgcc gcatcgggta gggccgaccc	2700
ctccgatgtt gaatgtccct gaacattttc gccgtccatt taacatcgga ttattcagag	2760
ggacaatcga cataaccctg gtacttttcg atgatgaatc tgtagattct gccccgggta	2820
tatgggatca ttttaatgca tccagattga gcagcttcag agaaaaggct ttgttgtttg	2880
gtttgattct agaaaagaaa gccactggga attgggtatt ggactctatt agtcatttca	2940
agtaattatc acaagtgttg aggtgatggg cagactatga aaaaaactaa cagggttcaa	3000
acactcttga tcgaggatcc cagtatatatt tgttacaaca atgctcagga tccagatccc	3060
tccgattgct atcattcttg taagtctcct cacactcgac ctgtccgggtg caaggaggac	3120
aaccacacaa agaatccctc tccttaatga ttcgtgggat ttgttctcga gctatggcga	3180
cattcccga gaacttgctg tataccagaa ctacagccac aattcctccg agttaccccc	3240
tcctggcttc gagagatggt acataaaccg aagagtggca gacacttcca taccgtgcag	3300
gggcccctgt ctagtgccct acatccttca tggcctcaat gacacaactg tctctcgacg	3360
gggaggagga tggcgaaggt ccggaatgaa gtacccaacc cacgctgtca ggctaggccc	3420
ttcaacagac gacgagagag ttgaggaaga catcggtac gtcaatgtct ccgactatc	3480
ctgcacaggg tcgcccgttg agatggcgat accaacaatc cccgactgca ccagtgtat	3540
ccatccacga tccgagggtta ctgtgcccgt caagctcgat gtcatgagac gaaatccaa	3600
ctaccctccc attagagcgt ggtcgtgcat cggacagaaa atcaccaacc gatgtgattg	3660
ggcactcttc ggcgagaacc tcatatatac tcaagttaa gctagctctc tagcattcaa	3720
gcacacaaga gcctctcttt tgaacgaatc caacgggata gacgctgaag gacgtgcagt	3780
tccttatatc ctcggggata tcgaaccggt gtactgccga accctattca acacatgggt	3840
ctctagttag atcgtgtcat gcacgcccgt cgaacttgct ctagttgacc tgaacccttt	3900
gtccccggga catggcggat atgctgtatt gctgccaaac ggagacaaag tggatgtaca	3960
cgacaagcat gcatgggatg gggacaacaa aatgtggaga tgggtgtacg agaagaaaga	4020
tcctgtgctg ttcgagctgg tatccaggga agtgtgtctt ttctcactga gtaggggtag	4080
tagactgaga ggagcaacc ctccccagg agagctctc acctgcccgc attcgggaaa	4140
ggcatttgac ctgaaggggg cccgaaggat tacaccatt tcatgcaaaa tcgacatgga	4200
atatgacttg ctgtcactac caaccggagt catcctaggc ctccacctat cagaactcgg	4260
gacctctttt ggcaacctct caatgagtct tgaatgtat gaacctgcca caactctgac	4320
ccctgagcaa atcaacttct cgcttaaaga gctgggaagc tggaccgagg ctcaactgaa	4380
gagcctgtct cactcaatct gcctctccac attctccata tgggaactat cggttgggat	4440
gatcgatcta aaccctacca gggcagcaag ggccttgctc catgatgata acatactggc	4500
aacattcgag aacgggtcact ttccatcgt cagatgtcgt ccggaatag ttcaagtccc	4560
ttcgcatcct cgagcatgtc acatggatct ccgcccttat gacaagcaat cacgggcatc	4620

Страница 57

aaccctggtg gttccccctg acaacagcac tgccctcctg gtccccgaca acatcgtggt	4680
tgaaggagta gaggccagtc tatgcaacca ctccgttgcc atcacgctgt cgaagaacag	4740
aactcactca tacagcctct atccccaggg tcgtcctgtg cttcgacaga aagggtgccgt	4800
ggagctcccg acgatagggc ccctccagtt acatcctgcc actcgagtgg acctttatac	4860
actgaaagag ttccaggagg accgaatagc gcgcagtcga gtcacagaca tcaaggctgc	4920
cgttgacgat ctgcgtgcga agtggcgtaa aggc aaatgtt gaggcggaca ccacgggagg	4980
gggacttttg tcggcgattg tgggagtcct cagttctctc ggggggttct tcatgaggcc	5040
cttgattgct ctgcgcggca tagtgacctc aatcatcatc ctgtatatcc ttctgcgtgt	5100
actgtgtgct gcctcatggt cgacacaccg aagagtaagg caggactctt ggtaagcggc	5160
cgccagatga cgcgatgagg tcagatcaga ttacagcgt aagtgtgata tttaggatta	5220
taaaggttcc ttcattttaa tttgttacag actgtatgaa aaaaactcat caacagccat	5280
catggatggt aacgattttg agttgcatga ggactttgca ttgtctgaag atgactttgt	5340
cacttcagaa tttctcaatc cggaagacca aatgacatac ctgaatcatg ccgattataa	5400
tttgaattct cccttaatca gcgatgatat tgatttcctg atcaagaaat ataatcatga	5460
gcaaatccg aaaatgtggg atgtcaagaa ttgggaggga gtgtagaga tgttgacagc	5520
ctgtcaagcc agtccaatgt tatctagcac tatgcataag tgggtgggaa agtggctcat	5580
gtctgatgat catgacgcaa gccaaaggctt cagttttctt catgaagtgg acaagaagc	5640
tgatctgacg tttaggtggt tggagacatt cattagagga tggggagggtc gagaattgca	5700
gtacaagagg aaagacacat ttccggactc ctttagagtt gcagcctcat tgtgtcaaaa	5760
attccttgat ttgcacaaac tcaactctgat aatgaattca gtctctgaag tcgaacttac	5820
caacctagca aagaatttta aaggaaaaaa caggaaagca aaaagcggaa atctgataac	5880
cagattgagg gttcccagtt taggtcctgc tttgtgact cagggatggg tgtacatgaa	5940
gaagttggaa atgattatgg atcggaaatgt tttgttgatg ttgaaagacg ttatcatcgg	6000
gaggatgcag acgatcctgt ccatgatctc aagagatgat aatctcttct ccgagtctga	6060
tatctttact gtattaaaga tataaccggat aggggataag atattagaaa ggcaagggac	6120
aaagggttac gacttgatca aaatgattga gcctatttgt aacttaaaga tgatgaatct	6180
ggcacgtaaa tatcgtctc tcacccctac atttcctcat ttgaaaaac atattgctga	6240
ctctgttaag gaaggatcga aaatagacaa agggattgag tttatatatg atcacattat	6300
gtcaatccct ggtgtggact tgaccttagt tatttacgga tcatttcggc actggggtca	6360
tccttttata aactactatg agggcttaga gaagctacac aagcagggtta caatgcccaa	6420
gactattgac agagaatatg cagaatgtct tgctagtgat ctggcaagaa tcgttcttca	6480
gcaacaattc aatgaacata agaaatggtt tgttgatgta gataaagtcc cacaatccca	6540
tcctttcaaa agccatatga aagagaatac ttggcctact gcagcccaag ttcaggatta	6600
cggcgatcgc tggcatcagc tcccactcat caaatgcttc gaaatcccag atttgtaga	6660

Страница 58

tccatcgatc atctactcag acaaaagtca ttccatgaac cggctctgaag tactacgaca	6720
tgtaagactt acacctcatg tgcccattcc aagcaggaaa gtattgcaga caatgttgga	6780
gactaaggca acagactgga aagagttttt aaagaaaatt gacgaagagg ggtagagga	6840
tgatgatctt gtcataggac tcaaagggaa agagagagaa ttaaaaattg cgggaagatt	6900
cttttctttg atgtcctgga agctcagaga gtattttgtc atcactgagt atttgattaa	6960
gacgcacttt gtcccgatgt ttaaagggtt gaccatggcg gatgacttga cagcgggtgat	7020
aaagaagatg atggacacat cttcaggaca aggccttagat aattatgaat ccatttgat	7080
agccaaccat attgactatg agaagtggaa caatcatcaa agaaaagagt cgaacgggcc	7140
cgtgttcaag gtgatgggtc aattcttggg atatccacgt ctgattgaga gaactcatga	7200
attttttgag aagagtctga tatattacaa tggacgacca gatctgatgc gggttcgagg	7260
aaattctcta gtcaacgcct catctttaa tgtctgctgg gagggccaag ctgggggatt	7320
agaaggactg cgacagaagg gatggagtat tctaaatttg cttgtcattc agagagaagc	7380
aaaaataagg aacaccgccg tgaaagtgtc agctcaaggt gacaatcagg tgatatgtac	7440
tcagtataaa acgaagaaat cccggaatga tattgagctt aaggcagctc taacacagat	7500
ggtatcta atgagatga ttatgtctgc gattaaatca ggcaccgaga aactgggtct	7560
tttgattaat gatgatgaga caatgcaatc tgctgattac ctcaattacg ggaagggtcc	7620
cattttcaga ggagtaatca gaggccttga gacaaaaaga tggtcacgcg tgacctgtgt	7680
gacaaatgat cagattccaa cgtgtgcaa cattatgagc tctgtgtcaa ctaatgcatt	7740
aactgtagcc ctttttgccg agaatccagt caatgccatc attcagtata actactttgg	7800
aacatttgca aggcactgct tgatgatgca tgaccccgct ctgaggatct ctctgtatga	7860
agtccaatca aaaattccag gacttcacag tttgacattt aaatattcta tgttgatct	7920
ggatccttcg ataggaggag tctccggaat gtcactctcg agattcctca taagatcatt	7980
tccagatcca gtgacagaaa gtttggcgtt ctggaaaatt atccactctc atgcaagaag	8040
cgattcatta aaggagatat gtgcagtttt tggaaatcct gaaattgcaa gatttcggct	8100
aactcatgtc gataaattgg tggagacccc aacctcattg aacatagcta tgggaatgag	8160
tcctgcta at ctattaaaga cagaggtaaa aaaatgtcta ctggaatcaa ggcagagcat	8220
caagaaccag attgtaagag atgctactat ttacctacac catgaggaag acaaacttcg	8280
tagtttctta tgggccataa caccactgtt ccctcggttc ttgagtgaat tcaaatctgg	8340
gacattcatc ggagtagcag atggcctgat cagcttattt cagaactcta ggactattcg	8400
aaattctttt aaaaagcgtt atcacagga acttgatgat ttaataatca agagcgaagt	8460
ttcctcactt atgcatttgg gtaagctaca tttgaggcga ggctcagttc gtatgtggac	8520
ttgtcttct actcaggctg atcttctccg attccggctc tggggaagat ctgttatagg	8580
aaccacagtc cctcatccct tagagatgtt aggacaacat tttaaaaagg agactccttg	8640
cagtgccttc aacatatccg gattagacta tgtatctgtc cactgtccga atgggattca	8700

Страница 59

tgacgttttt gaatcacgtg gtccactccc tgcataatttg ggttctaaaa catccgaatc	8760
aacttcgatac ttgcagccgt gggagagaga gaggtaaagta ccgttgatta agcgtgccac	8820
aaggcttcgt gatgcaattt catggtttgt gtctcccgac tctaacttgg cctcaactat	8880
ccttaagaac ataaatgcat taacaggaga agaattgtca aagaagcagc atggatttaa	8940
aaggacggga tcggcgttac acaggttctc cacatccagg atgagtcagtg gtggttttgc	9000
ttctcagagt acggctgcct tgactagatt gatggcaact actgacacta tgagagatct	9060
gggagaacag aactatgatt tcctgtttca ggcgacatta ttgtatgctc aaataaccac	9120
aactgtagtc aggaatggat catttcatag ctgcacggac cattaccata taacctgcaa	9180
atcttgtctg agggccattg atgagattac cttggattca gcgatggaat atagccctcc	9240
agatgtatca tcagttttac aatcttgag gaattggaga ggctcttggg gacatgaagt	9300
gaaacaaata taccagttg aagtgactg gaggggacta tctcctgttg aacaatctta	9360
tcaagtcgga cgctgtatcg ggtttctgtt cgggtatctg gcgtatagaa aatcatccca	9420
tgcagatgat agctccatgt ttccgttatc tatacaaaac aaagtcagag gaagaggctt	9480
tttaaaaggg cttatggatg ggttaatgag agccagttgt tgccaggatga tccatcgctg	9540
aagcttagcc catctgaaga gaccggctaa tgcagtctat ggagggtga tttatttgat	9600
agacaaattg agtgcactg ccccttttct ttactgacg agacatggac ctttaaggga	9660
agaattagaa actgttccac ataagatacc gacttcttat cctacgagca accgagatat	9720
gggggtgata gttcgttaatt attttaata tcagtgcaga ctggtagaaa aaggctcgga	9780
caagacacat tatcctcaat tgtggctttt ctcatagtg ctgtccattg atttcttagg	9840
accctgtct atattctcaa ctctattggg tattctgtat aaacagacgt tatcttctcg	9900
agacaaaaat gaggtagag aactcgctaa cttgtcttca ttgttgagat caggagaagg	9960
atgggaagat atccatgtca aattcttctc taaggacact ttactctgcc ctgaagagat	10020
ccgacatgcg tgcaaatttg ggattgctaa ggaatccgct gttttaagct attatcctcc	10080
ttggtctcaa gagtcttatg gaggcacac ctgcagcccc gtatattttt cgaccaggaa	10140
gtatcccaaa attttagatg tccctcctcg ggttcaaaac ccattgggtct cgggtctacg	10200
attggggcaa ctccctactg gagcacatta taagattagg agcattgtaa agaacaagaa	10260
ccttcgttat agagatttcc ttagttgtgg ggatggatct ggggggatga ccgcggcact	10320
attgagagaa aacagacaaa gtaggggaat cttcaacagc ctgttagagt tagccggatc	10380
tcctatgaga ggagcatctc cagagcctcc aagtgcactg gagacgctcg ggcaagaacg	10440
atctaggtgt gtgaatggaa gcacatgttg ggagtactca tctgacctaa gccaaaaaga	10500
gacatgggat tacttcttaa gattgaagag aggcctgggt ttgaccgtgg acttaatcac	10560
catggacatg gaggtcagag accctaatac aagtttgatg atagaaaaga acctcaaagt	10620
ttatctgcat cagatattag aaccaactgg tgtcttaata tataaaacat acgggaccca	10680
tattgcgaca caaacagata atatcctgac gataatcggt cctttctttg agacggtga	10740

Страница 60

cctagtccag tccgaataca gcagctcaca aacgtccgag gtctattttg taggacgagg 10800
 cttgcgctct catgttgacg aaccttgggt ggactggcca tccttaatgg acaattggag 10860
 atccatttat gcttttcatg atcctactac agaatttatc agagcaaaaa aagtctgtga 10920
 aattgacagt cttataggca ttccggctca attcattcca gaccttttg taaatctcga 10980
 gaccatgcta cagatagttg gtgttccaac aggagtttcg catgccgcag ctctattatc 11040
 atcacaatat ccaaatacat tggtcacaac gtcaatattt tatatgacac tcgtgtctta 11100
 ttataatgta aaccatattc gaagaagccc caagcctttc tctcctccgt ctgatggagt 11160
 ctcacagaac attggttcag ccatagtcgg actaagtttt tgggtgagtt tgatggagaa 11220
 tgatctcggg ttatacaaac aggctctagg tgcaataaag acgtcattcc ctattagatg 11280
 gtctctgtgc cagaccaagg atgggtttac acaagaatgg agaactaaag gaaacggaat 11340
 tcctaaagat tgtcgtctct cagactcttt ggctcagata ggaactgga tcagagcgat 11400
 ggaattggtt aggaacaaaa cgaggcaatc aggattttct gaaaccctat ttgatcaatt 11460
 ctgcggactt gcagaccatc acctcaaatg gcggaagtgt ggaacagaa caggaattat 11520
 tgattggcta aataatagaa tttcatccat tgacaaatcc atcttggtga caaaagtga 11580
 tctgcatgac gagaactcat ggaggagtg aagatgtatt cttccacctc tcattgggtg 11640
 ataccatat atgaaaaaaaa ctataagtac tttaaactct ctttgttttt taatgtatat 11700
 ctggttttgt tgtttccgt 11719

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

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

<400> 16
 acgaagacaa acaaaccauu gauagaauua agaggcucau gaaaauccuu aacagcguuc 60
 aaaaugucug uuacagucua gagagucuu gaugauucac ucaucacccc caaaugccu 120
 gcgaugagg acccugugga guaccugcu gauuuuuua aaaagucccg ugauuuuccg 180
 guguacauaa acacgaccaa aaguugucu gauuugcggg gcuauguuuu ucaaggccua 240
 aagucaggca acaucucuau aaaucauguc aacaguuauc uguaugcagc auuaaaagag 300
 aucagaggaa aaauaggacag agauuggauc accuuuggua uccaaaucgg aaaaacagga 360
 gauagcgugg ggauauucga uuucugacc cuaaaaccuc uagauggugu uuaccagau 420
 ggggugucug augcuacug aacuagcuca gacgaugcau ggcuuccacu guaucuauug 480
 ggguuuuaa gaguuggucg aacacagaug ccagaauaca ggaagaagcu gauggauggu 540
 cugauuaaau aauguaagau gaucaaugag caguuuugaac cacugugucc agaaggaaga 600
 gaugucuauu augucugggg aaauagacagc aauiacasa agauuguggc cgcuguagau 660
 auguucuuuc auauugucaa aaagcaugag aaggccuuii ucagguaugg cacaauagug 720

Страница 61

ucaagauuaa aggauugugc agcauuggcu acauuugguc aucuguguaa gaucacuggu	780
auguccacug aagaugugac aacuuggauu cuaaacaggg agguuggcuga ugagaugguu	840
caaaugaugu acccaggaca ggagauagau aaggcugauu cuuacaugcc uuaucuauuc	900
gacuuagguc uguccucaa aucuccauu ucaucaguua aaaauccagc uuuccauuuu	960
uggggucaau ugaccgcauu guuacugaga ucaaccagag ccagaaugc acgucagccg	1020
gaugacaucg aguauacauc ccugaccacu gcugggcugu uguaugcaua ugccguuggu	1080
ucgucugcag accuggcuca acaauucua 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
uuugacaaau gacaacucac ucaccauug uauuacuacc uuugcuuau augaaaaaa	1380
cuaacagcga ucauggauca gcuaucaaag gucaaggaa uccuuagac uuacgcgcag	1440
uuggaucaag caguacaaga gauggaugac auugagucuc agagagagga aaagacuauu	1500
uuugauuuu uucaggaaga aggauuggag auuaaggaga agccuuccu uuaucgggca	1560
gaugaagaag agauugauuc agaugaagac agcguuggaug augcacaaga cuuagggaau	1620
cguacaucac caaguccau cgagggguau guuggaugagg agcaggaua uuauaggau	1680
gaggaaguga acguggguu uacaucggac uggaaacagc cugagcugga auccgacggg	1740
gaugggaaa cucuccgau gacgauacca gauggauuga cuggggagca gaagucgcaa	1800
uggcuugcca cgauuaaggc aguuguucag agugcuauu auuggaacu cucagaugu	1860
ucauuugaga guuauagca agggguuuug auuagagaga gacaaugac uccugauguc	1920
uacaaaguca cuccuguuu aaugcucca ccgguucaaa ugacagcuu ucaagauguu	1980
uggucucuca gcagcacucc auuuacauu uugcccaaga aacaaggugu gacuccauug	2040
accauguccu uagaagaacu cuucaacacc cgaggugaau ucauauucuu gggaggaaac	2100
gggaaauga gucaccggga ggccaucau cuaggguuga gacacaagaa gcucuauau	2160
caagccagac uaaaguauaa cuuagcuuga auuagaaaa aacuaacaga uaucaaaaaga	2220
uauucuaac ucaguccauu guguucagu caaucaugag cucucucaag aaaaauuug	2280
guauuaaagg gaaaggaag aaaucaaga auuagguau ggcuccccca cccuauaag	2340
aagagacucc aauggaauu ucuccaagug caccuuaua uaagucuuug uuuggagucg	2400
aagauugga uuuccaugau caacgucaac uccgauga gaaauuucac uucucauuga	2460
agaugacugu gagaucaaac aaaccauuu gaaauuuga ugacguugca gcagcggugu	2520
ccaauuggga ucauauuac aucggcagg caggaaaacg uccuuuuuau aagauuuuag	2580
cauucauggg uucuaucua uugaaggcu caccagcugu cuuggcugac caaggacagc	2640
cagaauuca ugcucacugu gagggacgag cuuacuugcc gcaucggua gggccgaccc	2700
cuccgauguu gaauguccu gaacuuuuc gccguccuu uaacaucgga uuauucagag	2760

Страница 62

ggacaauca cavaacccug guacuuuucg augaugaauuc uguagaauuc gccccgguca 2820
 uauugggauc uuuuaaugca uccagaauca gcagcuucag agaaaaggcu uuguuguuug 2880
 guuugaauuc agaaaagaaa gccacuggga auuggguauu ggacucuauc agucauuuca 2940
 aquaauuauc acaaguguug aggugauggg cagacuauca aaaaaacuaa caggguucaa 3000
 acacucuuga ucgagguacc caguuaauu uguuacaaca augcucagga uccagauc 3060
 uccgaauuc aucauucug uaagucuccu cacacucgac cuguccggug caaggaggac 3120
 aaccacacaa agaauccuc uccuaaaga uucgugggau uuguucugca gcuauggcga 3180
 cauuccgaa gaacuugucg uauaccagaa cuacagccac aaauccucg aguuaccccc 3240
 uccuggcuuc gagagauggu acauaaaccg aagaguggca gacacuucca uaccgugcag 3300
 gggcccuug cuagugcccu acauccuua uggccucaa gacacaacug ucucucgacg 3360
 gggaggagga uggcgaaggu ccggaugaa guaccaacc cagcuguca ggcuaagccc 3420
 uucaacagac gacgagagag uugaggaaga caucggcuac gucaaugucu ccgcacuauc 3480
 cugcacaggg ucgcccguug agauggcgau accaacaau cccgacugca ccagugcuau 3540
 ccauccacga uccgagguua cugugcccu caagcugau gucaugagac gaaauccaa 3600
 cuaccucucc auuagagcgu ggucgugcau cggacagaaa aucaccaacc gaugugauug 3660
 ggcacucuc ggcgagaacc ucauauauac ucaaguuga gcuagcucuc uagcauuaa 3720
 gcacacaaga gccucucuuu ugaacgauc caacgggaa gacgcugaag gacgugcagu 3780
 ucccuauauc cucggggaua ugaaccccg guacugccga acccuauua acacauggu 3840
 cucuagugag aucgugcau gcacgccau cgaacuugc cuaguugacc ugaacccuu 3900
 guccccggga cauggcggau augcuguauu gcugccaaac ggagacaaag uggauguaca 3960
 cgacaagcau gcaugggag gggacaacaa aauguggaga uggguguacg agaagaaaga 4020
 ucccugugc uucgagcug uauccaggga agugugucu uucucacuga guagggguag 4080
 uagacugaga ggagcaacc cucccaagg agagcuccuc accugcccgc auucgggaaa 4140
 ggcauuugac cugaagggg cccgaaggau uacaccuau ucaugcaaaa ucgacaugga 4200
 auaugacuug cugucacuac caaccggau cauccuaggc succaccuau cagaacucg 4260
 gaccucuuu ggcaaccuc caaugaguc ugaauugau gaaccugcca caacucugac 4320
 cccugagca aucaacuuc cgcuaaaga gcugggaagc uggaccgagg cucaacugaa 4380
 gagccuguc cacucaauu gccucuccac auucuccau uggaacuau cggugggau 4440
 gaucgaucua aaccuacca gggcagcaag ggccuugcuc caugaugau acauacugc 4500
 aacauucgag aacggucacu uuuccaucu cagaugcgu ccggaauag uucaagucc 4560
 uucgcauccu cgagcaugc acauggauc ccgcccuaa gacaagcau caggggauc 4620
 aaccugug guuuccuug acaacagc ucgccucug gucccgaca acaucgug 4680
 ugaaggagua gaggccagc uaugcaacca cuccguugc aucacgcugu cgaagaacag 4740
 aacucacua uacagccuc aucccgagg ucgucugug cuucgacaga aaggugccgu 4800

Страница 63

ggagcucccg acgauagggc cccuccaguu acauccugcc acucgagugg accuuuauac 4860
 acugaaagag uuccaggagg accgaauagc gcgcagucga gucacagaca ucaaggcugc 4920
 cguugacgau cugcgugcga aguggcguaa aggcaauuu gaggcggaca ccacgggagg 4980
 gggacuuugg ucggcgauug ugaggagucuu caguucucuc gggggguucu ucaugaggcc 5040
 cuugauugcu cucgcggcga uagugaccuc aaucaucauc cuguauaucc uucugcgugu 5100
 acugugugcu gccucauguu cgacacaccg aagaguaagg caggacucuu gguaagcggc 5160
 cgccagauga cgcaugaggg ucagaucaga uuucacagcu aagugugaua uuuaaggaua 5220
 uaaagguucc uucauuuuaa uuuguuacag acuguaugaa aaaaacucau caacagccau 5280
 cauggauguu aacgaauuug aguugcauga ggacuugca uugucugaag augacuugu 5340
 cacuucagaa uuucucauac cggaagacca aaugacauac cugaaucaug ccgaauuaa 5400
 uuugaauucu cccuuauca gcgaugauau ugaauuccug auaagaaau auaaucauga 5460
 gcaauuuccg aaaauguggg augucaagaa uggggaggga guguuagaga uguugacagc 5520
 cugucaagcc aguccaauuu uaucuagcac uaugcauag ugggugggaa aguggcucau 5580
 gucugaugau caugacgcaa gccaggcuu caguuuucuu caugaagugg acaaagaagc 5640
 ugaucugacg uuugaggugg ugagacauu cauuagagga uggggagguc gagaauugca 5700
 guacaagagg aaagacacau uuccggacuc cuuuagaguu gcagccucau ugugcaaaa 5760
 auuccuugau uugcacaac ucacucugau aaugaauca gucucugaag ucgaacuuac 5820
 caaccuagca aagaauuuua agggaaaaa caggaaagca aaaagcggaa aucugauaac 5880
 cagauugagg guucccaguu uagguccugc uuuuugacu cagggauggg uguacaugaa 5940
 gaaguuggaa augauuauug aucggaauuu uuuguugaug uugaaagacg uuaucacgg 6000
 gaggaugcag acgauccugu ccaugaucuc aagagaugau aaucucucuu ccgagucuga 6060
 uaucuuuacu guauuaaga uauaccggau agggauuag auauuagaaa ggcaaggac 6120
 aaaggguuac gacuugauca aaauugaua gccuauuugu aacuuuaaga ugaugaaucu 6180
 ggcacguaaa uaucguccuc uaucccuac auuuccucau uuugaaaaac auauugcuga 6240
 cucuguuaag gaaggauca aaauagacaa agggauuag uuauauauug aucacauuu 6300
 gucaaucccu gguguggacu ugaccuuagu uauuuacgga ucauuucggc acugggguca 6360
 uccuuuuuac aacuacuau agggcuuaga gaagcuacac aagcagguua caaugccaa 6420
 gacuauugac agagaauaug cagaauugcu ugcuagugau cuggcaagaa ucguucuuca 6480
 gcaacaauuc aaugaacaua agaaauuguu uguugaugua gaaauagucc cacaauccca 6540
 uccuuucaa agccauauga aagagaauac uggccuacu gcagcccaag uucaggauua 6600
 cggcgauccg uggaucagc ucccacucau caaauugcu gaaauccag auuuguuaga 6660
 uccaucgauc aucuacucag acaaaugca uuccaugaac cggucugaag uacuacgaca 6720
 uguaagacuu acaccucaug ugcccauucc aagcaggaau guuuugcaga caauguugga 6780
 gacuaggga acagacugga aagaguuuuu aaagaauuu gacgaagagg gguuagagga 6840

Страница 64

ugaugaucuu gucauaggac ucaaagggaa agagagagaa uuaaaaaauug cgggaagauu	6900
cuuuucuuug auguccugga agcucagaga guuuuuuguc aucacugagu auuugauuaa	6960
gacgcacuuu gucccgaugu uuaaaggguu gaccauggcg gaugacuuga cagcggugau	7020
aaagaagaug auggacacau cuucaggaca aggcuuagau aaauaugaau ccuuuuguau	7080
agccaaccau auugacuau agaguggaa caaucauca agaaaagagu cgaacgggcc	7140
cguguucaag gugauggguc aaucuuggg auauccacgu cugauugaga gaacucauga	7200
auuuuuugag aagagucuga uauuuuacaa uggacgacca gaucugaugc ggguuvcgag	7260
aaaauucua gucaacgccu caucuuaaa ugucugcugg gagggucaa cugggggguu	7320
agaaggacug cgacagaagg gauggaguau ucuuuuuug cuugucauuc agagagaagc	7380
aaaauaagg aacaccgccg ugaaagugcu agcucaaggu gacaaucagg ugauauguac	7440
ucaguauaaa acgaagaaau cccggauga uauugagcuu aaggcagcuc uaacacagau	7500
gguaucuaau auugagauga uauugucugc gauuaaauca ggcaccgaga aacugggucu	7560
uuugauuaau gaugaugaga caaugcauuc ugcugauuac cucauuuacg ggaagguucc	7620
cauuuucaga ggaguaauca gaggccuuga gacaaaaaga uggucacgcg ugaccugugu	7680
gacaaugau cagauuccaa cgugugcgaa cauuuugagc ucugugucua cuuauugauu	7740
aacugugacc cauuuugccg agaauccagu caaugccauc auucaguaua acuacuuug	7800
aacauuugca aggcuaucg ugaugaugca ugaccccgcu cugaggauuc cucuguauga	7860
aguccaauca aaaauuccag gacuucacag uuugacauuu aaauuuuua uguugauuc	7920
ggauccuucg auaggaggag ucuccggaau gucacucugc agauuccuca uaagaucuu	7980
uccagaucca gugacagaaa guuuggcguu cuggaaaau auccacucuc augcaagaag	8040
cgauucauu aaggagauau gugcaguuuu uggaaaucuu gaaauugcau gauuucggcu	8100
aacucauguc gaaauuuug uggagagccc aaccucauug aacauagcua ugggaugag	8160
uccugcuau cuuuuaaga cagagguaaa aaaaugucua cuggaaucua ggcagagcau	8220
caagaaccag auuguaagag augcuacuau uuaccuacac caugaggaag acaaacuucg	8280
uaguuuuua ugguccauaa caccacuguu ccucggguuc uugagugaau ucaauucug	8340
gacauuauc ggaguagcag auggccugau cagcuuuuuu cagaacucua ggacuauucg	8400
aaauucuuuu aaaaagcguu aucacagggg acuuugaugau uuaauaauca agagcgaagu	8460
uuccucacuu augcauuug guaaagcuaca uuugaggcga ggcucaguuc guaugggac	8520
uugcucuuu acucaggcug auuucuccg auuccgguca uggggaagau cuguuauagg	8580
aaccacaguc ccucauuccu uagagauguu aggacaacu uuuuuuagg agacuccuug	8640
cagugcuugc aacauauccg gauuagacua ugaucuguc cacuguccga augggauuca	8700
ugacguuuuu gaauacgug guccacuccc ugcauuuuu gguucuaaaa cauccgauc	8760
aacuucguc uugcagccgu gggagagaga gaguaaagua ccguugauua agcguccac	8820
aaggcuucgu gaugcauuu caugguuuu gucucccgac ucuuauuug ccuacauu	8880

Страница 65

ccuaaagaac auaaaugcau uaacaggaga agaauugguca aagaagcagc auggauuuua	8940
aaggacggga ucggcguuac acagguucuc cacauccagg augagucaug gugguuuugc	9000
uucucagagu acggcugccu ugacuagauu gauggcaacu acugacacua ugagagaucu	9060
gggagaacag aacuaugauu uccuguuuca ggcgacauua uuguauugcuc aaauaaccac	9120
aacuguaugc aggaauuggau cauuucauag cugcacggac cauuaccuaa uaaccugcaa	9180
aucuugucug agggccauug augagauuac cuuggauuca gcgauggaau auagccucc	9240
agauguauc ucaguuuuac aaucuggag gaauggagaa ggcucuuggg gacaugaagu	9300
gaaacaaaua uaccaguug aaggugacug gaggggacua ucuccuguug aacaaucuua	9360
ucaagucgga cgcuguaucg gguuucuguu cggugaucug gcguauagaa aaucaccca	9420
ugcagaugau agcuccaugu uuccguuac uauacaaaac aaagucagag gaagaggcuu	9480
uuuaaaagg cuuauggaug gguuaaugag agccaguugu ugccagguga uccaucgucg	9540
aagcuuagcc caucugaaga gaccggcuua ugcaugcuau ggagggcuga uuuaauugau	9600
agacaaauug agugcaucug ccccuuuuc uucacugacg agacauggac cuuaaggga	9660
agaauuagaa acuguuccac auagauuacc gacuucuuu ccuacgagca accgagauu	9720
gggggugaua guucguauu auuuuaaua ucagugcaga cugguagaaa aaggucggu	9780
caagacacau uauccuauu uguggcuuuu cucagaugug cuguccauug auuucuuagg	9840
acccucuguc auaucuucaa cucuauuggg uauucuguau aaacagacgu uaucuucug	9900
agacaaaaa gaguugagag aacucgcuaa cuugcuuca uuguugagau caggagaagg	9960
augggaagau auccaugua aaucuuucuc uaaggacacu uuacucugcc cugaagagau	10020
ccgacaugcg ugcaauuug ggaauucuaa ggaauccgcu guuuuaagcu auuaucucc	10080
uuggucuaa gagucuauug gaggaucac cucgaucucc guauuuuuu cgaccaggaa	10140
guauccaaa auuuuagaug uccuccucg gguucaaac ccuuggucu cgggucucg	10200
auuggggcaa cuccuacug gagcacaua uaagauuagg agcauuguaa agaacaagaa	10260
ccuucguuau agagauuucc uuaguugug ggauggaucu ggggggauga ccgcggcacu	10320
auugagagaa aacagacaaa guaggggaau cuucaacagc cuguuagagu uagccggauc	10380
ucuuaugaga ggagcaucuc cagagccucc aagugcacug gagacgcucg ggcaagaacg	10440
aucuaggugu gugaauugga gcacauguug ggaguacua ucugaccuaa gccaaaaaga	10500
gacaugggau uacuucuaa gauugaagag aggcugggg uugaccgug acuuauac	10560
cauggacau gaggucagag acccuauac aaguugaug auagaaaaga accucaaagu	10620
uuauucgcau cagauuuag aaccaacug ugucuuaa uauaaaacau acgggaccca	10680
uauugcgaca caaacagaua auauccugac gaaauccgu ccuucuuug agacgguga	10740
ccuaguccag uccgaauaca gcagcucaca aacguccgag gucuauuuug uaggacgagg	10800
cuugcgucu cauguugacg aaccugggg ggacuggcca uccuuauug acaauuggag	10860
auccauuuau gcuuuucaug auccuacuac agaauiuauc agagcaaaaa aagucuguga	10920

Страница 66

aaauagacagu cuuauaggca uuccggcuca auucauucca gacccauuug uaaauucuga 10980
 gaccaugcua cagauaguug guguucaac aggaguuuug caugccgcag cucuauuauc 11040
 aucacaauau ccaauucaau uggucacaac gucaauuuu uauaugacac ucgugucuaa 11100
 uuauaaugua aaccauauuc gaagaagccc caagccuuuc ucuccuccgu cugauggagu 11160
 cucacagaac auugguucag ccuagucgg acuaaguuuu ugggugaguu ugauggagaa 11220
 ugaucucgga uuauacaaac aggcucuagg ugcaauaaag acgucauucc cuauuagau 11280
 guccucuguc cagaccaagg auggguuuac acaagaagg agaacuaaag gaaacggaau 11340
 uccuaaagau ugucgucucu cagacucuuu ggcucagaua ggaaacugga ucagagcgau 11400
 ggauuuguu aggaacaaaa cgaggcauac aggaauuuuc gaaaccuau ugaucuuuu 11460
 cucgggacuu gcagaccauc accucaaag gcggaaguug ggaaacagaa caggaauuu 11520
 ugauggcua aauauagaa uucauccau ugacaaaucc aucuugguga ccaaaguga 11580
 ucugcaugac gagaacucau ggaggagug aagauguuu cuuccaccuc ucauuggug 11640
 auaccuauu augaaaaaa cuauaaguac uuuaaacucu cuuuguuuuu uauugauuu 11700
 cugguuuuu uguuuccgu 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 5 10 15

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

Pro Leu Leu Asn Asp Ser Trp Asp Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Asp Ile
35 40 45

Pro Glu Glu Leu Val Val Tyr Gln Asn Tyr Ser His Asn Ser Ser Glu
50 55 60

Leu Pro Pro Pro Gly Phe Glu Arg Trp Tyr Ile Asn Arg Arg Val Ala
65 70 75 80

Asp Thr Ser Ile Pro Cys Arg Gly Pro Cys Leu Val Pro Tyr Ile Leu
85 90 95

His Gly Leu Asn Asp Thr Thr Val Ser Arg Arg Gly Gly Gly Trp Arg
100 105 110

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

Страница 67

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

```

<400> 18
ttacgacgca taagctgaga aacataagag actatgttca tagtcaccct gtattcatta 60
ttgactttta tgacctatta ttcgtgaggt catatgtgag gtaatgtcat ctgcttatgc 120
gtttgcttat aagataaaac gatagaccct tcacgggtaa atccttctcc ttgcagttct 180
cgccaagtac ctcaaagtc agaacgatgg ctctgccgct agctgctgcg caacatctca 240
taaccgagcg tcattccctt caggcgactc tgtcgcgggc gtccaagacc agagccgagg 300
aattcgtcaa agatttctac cttcaagagc agtattctgt cccgaccatc cgcacggacg 360
acattgcccc gtctgggccc atgctgcttc aggccatcct gagcgaggaa tacacaaagg 420
ccactgacat agcccaatcc atcctctgga aactctccac acccaacggg ctctcagag 480
agcatctaga tgccgatggg ggagggtcat tcacagcgct gcccgctct gcaatcagac 540
ccagcgacga ggcgaaatgca tgggcccgtc gcatctccga ctacagggtg gggcctgtct 600
tctatgcagc cctcgtgct tacatcatcg gctggtcagg aagaggagag actagccgcg 660
tgcagcagaa cataggtcag aaatgggtga tgaacctgaa cgcaatcttc ggcaccacga 720
tcacccatcc aacaaccgtg cgtctgccaa tcaacgtcgt caacaacagc ctgcagtgga 780
ggaacggact tgctgccaca ctctggctat actaccgttc atcacctcag agtcaggacg 840
cgttcttcta tgggctcatc cgtccctgtt gcagtggata tctcggcctg ctacatcggg 900
tgcaggagat tgatgagatg gagccggact tcctcagtga ccccggatc atccagggtga 960
atgagggtcta cagtgcactc agagccctgg ttcaactggg aaacgacttc aagaccgccc 1020
atgatgagcc catgcaggtc tgggcgtgca ggggaatcaa caacggatat ctgacatatc 1080
tctcagaaac tcctgcgaag aaaggagctg ttgtgcttat gtttgcccaa tgcattgctga 1140
aggggcactc tgaggcctgg aacagctacc gcaactgcaac ctgggtgatg ccctattgcg 1200
acaatgtggc cctaggagcg atggcaggct acatccaagc ccgccagaac accagggcat 1260
atgagggtctc agcccagaca ggtctcgacg tcaacatggc gcggtgcaag gactttgagg 1320
ccagttcaaa acccaaggct gtcctaatct cgtgatccc acgccccgct gatgtcgcat 1380
cccgacctc tgagcgccca tctattctg aggttgacag cgacgaagag ctgcgaggaa 1440
tgtaaaccaa taagcttcac tgccggtagt ttaggcatac acacgcagtt ccgttatcca 1500

```

Страница 70

tcacaccggt cccctctttt atgctgctat tatttcagtt gctaagcttc ctgatttgat	1560
taacaaaaaa ccgtagacct cctacgtgag gtatagctag aaattgggtc tatcggttga	1620
gagtctttgt actattagcc atggaggact atttgtctag cttagaggcc gcgagagagc	1680
tcgtccggac ggagctggag cccaagcgta acctcatagc cagcttagag tccgacgatc	1740
ccgatccggt aatagcgcca gcggtaaaac caaacatcc caagccatgc ctgagcacta	1800
aagaagagga tcattctccc tctcttcgcc tactattcgg cgcaaacga gacacctcgg	1860
tgggcgtaga gcagactctc cacaagcgtc tctgcgcttg tctcgacggt tacctgacca	1920
tgacgaagaa agaggccaat gcctttaagg ccgcggctga agcagcagca ttagcagtca	1980
tggacattaa gatggagcat cagcgccagg atctagagga tctgaccgct gctatcccta	2040
ggatagaatt caaactcaat gccatcctgg aaaacaaca ggagatagcc aaggctgtaa	2100
ctgctgctaa ggagatggag cgggagatgt cgtgggggga aagcgccgcc agctcgctca	2160
agtctgtcac cctagatgag tcgtttaggg gccctgaaga gctttcagag tcatttgcca	2220
tccgatataa ggtcagaacc tggaatgagt tcaagaaggc gctggaaacc agcattgtgg	2280
acctgaggcc tagccctggt tcatttaggg aattacggac tatgtggctg tctcttgaca	2340
cctcctttag gctcattggg ttgctctca tccccacatg cgagcgctg gagaccaag	2400
ccaaatgcaa ggagacaagg actctactcc cccttgca gtcgatcatg cgaagatggg	2460
acctgcggga tccaaccatc ttggagaaag cctgcgtagt aatgatgatc cgtgggaatg	2520
agattgcatc gctgaatcag gtaaaagatg ttctcccgac cacaattcgt gggtggaaga	2580
tcgcttatta gtcactgctc ccattagtcc cactagacgg catacttcca ttccgccctt	2640
taattccctt gtcagacact catgctccga aatcactaac catccttgct caccaagcaa	2700
tacgcatatt cagtagcact gcatctcgcc ctccccctat caagccccag cgctgcagat	2760
cttcaccaca tatatacatg catcaactac atgtgattta gaaaaacca gacccttcac	2820
gggtaatagc ctaactcacg aacgttcctc tcgtttcgta tgataaggcc ttaagcattg	2880
tcgatacggg cgttatgctg cggttctttt taggagagag cagtgcctc gcgagggact	2940
gggagtcgga gcgacctccc ccctatgctg ttgaggtccc tcaaagtcac gggataagag	3000
tcaccgggta ctccagtg c aacgagcgtc cgaaatccaa gaagaccctc cacagcttcg	3060
ccgtaaaact ctgcgacgca attagccgg ttgcagcgga tgctcccagc ttgaagatag	3120
caatatggac ggctctagat ctggccttcg tgaaacctcc caatggaact gtaacaatag	3180
atgcggcggt gaaagctaca ccgctaactg ggaacaccca gtacaccgta ggcgatgaaa	3240
tcttccagat gctagggaga aggggtggcc tgatcgtcat caggaaacta ccccatgatt	3300
atcctcgaac gttgattgag ttgcctctc ccgagccttg agcaccaggg catcggtccg	3360
cccgccctgt gatctcccgt agccgggctc agcgatcaag ccggcccggg tcggggggga	3420
ctggtgcaac acaaggggcg gcagtggacg ctgattaaca aaaaaccacc tatatagacc	3480
cctcacggtc ttagactctg ttgccagctg acaaccaaca cacaagacat ctctctgatt	3540

Страница 71

cagccgaccc gatcgattcc tccccaccca attcctacca acgcactcct cacaagctcc	3600
accggcgcgcatgttgagac ctttttctct tttgtttctt ggccttagga gcccactcca	3660
aattttactat agtattccct catcatcaaa aagggaattg gaagaatgtg ctttccacat	3720
atcattattg cccttctagt tctgaccaga attggcataa tgatttgact ggagttagtc	3780
ttcatgtgaa aattcccaaa agtcacaaaag ctatacaagc agatggctgg atgtgccacg	3840
ctgctaaaatg ggtgactact tgtgacttca gatgggtacgg acccaaatac atcacgcatt	3900
ccatacactc tatgtcacc accctagaac agtgcaagac cagtattgag cagacaaagc	3960
aaggagtttg gattaatcca ggctttcccc ctcaaagctg cggatatgct acagtgcacg	4020
atgcagaggt ggttggtgta caagcaacac ctcacatcatgt gttggttgat gagtacacag	4080
gagaatggat tgactcacia ttggtggggg gcaaatgttc caaggaggtt tgtcaaacgg	4140
ttcacaaactc gaccgtgtgg catgctgatt acaagattac agggctgtgc gagtcaaatc	4200
tggcatcagt ggatattcacc ttcttctctg aggatgggtca aaagacgtct ttgggaaaac	4260
cgaacactgg attcaggagt aatcactttg cttacgaaag tggagagaag gcatgccgta	4320
tgacgtactg cacacaatgg gggatccgac taccttctgg agtatggtt gaattagtgg	4380
acaaagatct cttccaggcg gcaaaattgc ctgaatgtcc tagaggatcc agtatctcag	4440
ctccttctca gacttctgtg gatgttagtt tgatacaaga cgtagagagg atcttagatt	4500
actctctatg ccaggagacg tggagtaaga tacgagccaa gcttctgtg tctccagtag	4560
atctgagtta tctcgcccc aaaaatccag ggagcgacc ggccttctact atcattaatg	4620
gcactttgaa atatttcgaa acaagataca tcagagttga cataagtaac cccatcatcc	4680
ctcacatggt gggaacaatg agtggaacca cgactgagcg tgaattgtgg aatgattggt	4740
atccatatga agacgtagag attggtccaa atgggggtgtt gaaaactccc actggtttca	4800
agtttccgct gtacatgatt gggcacggaa tgttggttc cgatctccac aaatcctccc	4860
aggctcaagt cttcgaacat ccacacgcaa aggacgctgc atcacagctt cctgatgatg	4920
agactttatt ttttggtgac acaggactat caaaaaaccc agtagagtta gtagaaggct	4980
ggttcagtag ctggaagagc acattggcat cgttctttct gattataggc ttgggggttg	5040
cattaatctt catcattcga attattgttg cgattcgcta taaatacaag gggaggaaga	5100
ccccaaaaat ttacaatgat gtcgagatga gtcgattggg aaataaataa ggcgcgccag	5160
aggactgcga ttgttgagtg gagccggcaa accctaggcc tattccgatt tagaaaaaac	5220
cagacctctc acgaggctct ttctactagc tgggttttcc tcattctatc cagagcccg	5280
gccgcatggt gagcaagggc gaggagctgt tcaccgggtt ggtgcccac cttggtcgagc	5340
tggacggcga cgtaaacggc cacaagttca gcgtgtccgg cgagggcgag ggcgatgcc	5400
cctacggcaa gctgaccctg aagttcatct gcaccaccgg caagctgccc gtgccctggc	5460
ccaccctcgt gaccaccctg acctacggcg tgcagtgtt cagccgctac cccgaccaca	5520
tgaagcagca cgacttcttc aagtccgcca tgccscaagg ctacgtccag gagcgacca	5580

Страница 72

tcttcttcaa ggacgacggc aactacaaga cccgcgccga ggtgaagttc gagggcgaca	5640
ccctggtgaa ccgcatcgag ctgaaggga tcgacttcaa ggaggacggc aacatcctgg	5700
ggcacaagct ggagtacaac tacaacagcc acaacgtcta tatcatggcc gacaagcaga	5760
agaacggcat caaggtgaac ttcaagatcc gccacaacat cgaggacggc agcgtgcagc	5820
tcgccgacca ctaccagcag aacaccccca tcggcgacgg ccccgtgctg ctgcccgaca	5880
accactacct gagcacccag tccgccctga gcaaagaccc caacgagaag cgcgatcaca	5940
tggtcctgct ggagtctgtg accgccgccg ggatcactct cggcatggac gagctgtaca	6000
agtaagcggc cgccaaaccc taggcctatt ccgatttaga aaaaaccaga cctctcacga	6060
ggtcttttct actagctggg ttttcctcat tctatccaga gccatggcct tcgaccgaa	6120
ctggcagaga gaaggttatg aatgggatcc gtcaagttag ggacagccga ccgatgagaa	6180
cgaagacgac agaggtcacg ggccaaaaac gagacttcgt acattccttg cccgcacgtt	6240
aaatagccct atccgagccc tattctacac aatattccta ggaattcgag cggtttgga	6300
cgggttcaaa agactcctac ctgtgaggac cgaagagggt tatgagaggt tttctgagtg	6360
cgtcacatat ggaatgatcg gatgtgatga gtgtgtaata gaccgggtga gggttgtcat	6420
tgagctgacc gagatgcagt taccgattaa aggcgaaggc tctacgaggt tgagagcaat	6480
gataactgaa gaccttctca cggggatgag cacagccgtg cctcagatca gagtgagatc	6540
gaagatccta gcagagcggg tagggagagc aatcgccga gagaccttgc cggcaatgat	6600
ccatcatgag tgggcatttg tgatggggaa gattctcact ttcattgagc acaatgtggg	6660
tatgaacgct gacacggctg agggcgttct atcactatca gaggtcacac ggcgatggga	6720
tatcggcaac tctgtgtccg cagtgttcaa tctgatggc cttactatca gagtagaaaa	6780
cacgggttac atcatgacca gagagactgc ctgcatgac ggagacattc atgctcaatt	6840
tgcaatccaa tacctagctg catacctaga cgaggatgac ggcacaagga cgtctctctc	6900
acccgccgaa ctgacctctc tcaaaactatg gggacttaac gtcctgaaac tcctaggacg	6960
gaacgggttat gaggtgatcg cctgcatgga gcccataggg tacgctgtcc tgatgatggg	7020
aagagacagg agtcctgac cctatgtcaa tgacacctat ttaaagcaga tcctctcaga	7080
attccctgtc gactctgacg ctgagcctg cgttgaagcc ctcttaacta tctatatgag	7140
cttcggcaca ccccataaag tctcggacgc attcggcctc ttcagaatgt tgggacatcc	7200
gatggttgat ggagctgacg ggattgaaaa gatgcgaagg ttaagcaaga aggtcaagat	7260
cccagaccag tctacagcga tcgacctcgg ggctatcatg gccgaactgt ttgtgcggag	7320
tttcgtaaag aagcacaaaa ggtggcccaa ctgctccatc aatctcccgc cagcaccccc	7380
cttccaccac gcccgcctat gtgggtatgt cccggctgaa acccatcccc taaacaacac	7440
tgcatcctgg gcggctgtgg agttcaacca ggaattcgag ccgccgagac agtacaacct	7500
tgacagacatc attgatgaca agtcgtgctc tcccaacaag catgagctat atggtgcttg	7560
gatgaagtca aaaacagctg ggtggcagga aaaaaagaag ctcatactcc gatgggtcac	7620

Страница 73

tgagaccatg gttaaaccctt cggagctcct ggaagagatt gatgcacacg gcttccgaga	7680
agaggataag ttgattggat taacaccaa ggaagagagag ctgaaattaa caccaagaat	7740
gttctccttg atgacattca agttcagaac ctaccaagtc ctactgaga gtatggtcgc	7800
cgatgagatc ctcccgcact tccccagat caccatgacc atgtccaacc acgaactcac	7860
aaagaggttg attagcagaa cgagacctca atctggagga gggcgtgatg ttcacatcac	7920
cgtgaacata gatttccaga aatggaacac aaacatgaga cacggactgg tcaaactgt	7980
cttcgagcga ctggacaacc tctttggctt caccaactta atcagacgaa ctcatgaata	8040
cttccaggag gcgaaatact atctggctga agatggaact aatctgtcgt tcgacaggaa	8100
cggggagtta atagatggcc catacgttta caccggatca tacgggggga acgaggggtt	8160
acgacagaag ccctggacaa tagttaccgt gtgtggaata tacaaggtag ctagagacct	8220
gaaatcaaa catcagatca ccggtcagg agataatcag gtggtcacc taatatttcc	8280
ggatcgagag ttgccttcag atccggtgga gaggagcaag tactgtagag acaagagcag	8340
tcagttcttg acacgtctca gtcaatattt cgctgaggtt ggtttgcccg tcaagactga	8400
agagacatgg atgtcatcac gtctctatgc ttacggtaag cgcattgtct tagagggagt	8460
tccacttaag atgtttctca agaagatagg cagagctttc gccctctcga atgagtttgt	8520
cccgtccctc gaggaagatc tggccagagt ctggagtgcc accagcgag cggtagagct	8580
tgaccttaact ccctacgtag gatatgtcct cgggtgctgc ttgtctgcgc aggcgatcag	8640
aaatcacctc atctactccc ctgttctgga gggccctctg ctggttaagg cctacgagcg	8700
taagttcatt aactacgacg gaggaacaaa gcggggggcg atgcccgcc tacgtccaac	8760
ctttgagagc ctagtcaaaa gtatctgctg gaagccaaag gccatcgag ggtggccggt	8820
attgatgtta gaagatctca tcatcaaagg gttccctgat ccggcgacta gcgccctggc	8880
tcaattgaag tcaatggtgc catatactc tggatcgac cgggagatca tactttcttg	8940
tctcaacctt cccttatcgt cgggtgtatc tccgtcaatg ttgttaaagg acccggcggc	9000
catcaacacc atcacaaccc cgtccgcggg cgacatcctg caagaggtcg ccagagacta	9060
tgttaccgat taccactcc aaaacccgca gctcagagca gtggtcaaga acgtgaagac	9120
cgagctagac acattggcca gtgacttatt caaatgtgaa cttttctttc ctctttaat	9180
gagcgatatc ttctcggcat ctctccggc atatcaagac aggattgttc gcaagtgtc	9240
cacgacttct acaatcagga gaaaagctgc cgagaggggc tccgactctc tcctcaaccg	9300
gatgaaaagg aatgagatca ataagatgat gttacatctt tgggctacct ggggaaggag	9360
ccctctggcc agattagaca ccagatgtct cacaacctgc accaagcaat tagcccaaca	9420
gtatcggaac cagtcttggg gaaagcagat ccatggagtc tcagtcggcc accccttaga	9480
actgttcggt cgaataacac ccagccatag atgcctacat gaggaggacc acggagattt	9540
cctgcaaacc ttcgccagcg agcatgtgaa ccaagtggac accgacatca ccacaactct	9600
ggggccgttc tacccttaca taggctcgga gacgcagaa cgggcagtca aggttcgaaa	9660

Страница 74

aggagtgaat tacgtagttg agccgcttct gaaacccgca gttcgactac taagagccat	9720
taattgggttc attcccagg agtcagatgc gtcccatttg ctgagcaatc tattagcgtc	9780
tgttaccgac atcaatcctc aagaccacta ctcactacc gaagtagggg ggggcaacgc	9840
cgtccatcgc tacagctgcc gactatccga caaattgagc agagtcaaca acttatatca	9900
gttgcatact ttttatctg tcacaacaga gcggttgacc aagtacagtc gaggatcaaa	9960
aaacactgac gcacacttcc agagcatgat gatttatgca caaagccgtc atatagacct	10020
catcttgagg tctctgcaca ccggagagat ggtaccgttg gagtgtcatc atcacattga	10080
gtgcaatcac tgtatagagg atatacccga cgagccaatc acgggggacc cggcttgacc	10140
tgaagtcaag tttccttcaa gtcctcagga gccctttctt tacatcaggc aacaagatct	10200
gccggtcaaa gacaaactcg agcctgtgcc tcgcatgaac atcgtccgtc ttgccggatt	10260
gggtccggag gcgattagt agctagcgca ctactttgtt gcattccgag ttatccgggc	10320
gtcagagacg gatgtcgacc ctaacgatgt tctctcgtg acctggctga gccgaattga	10380
tcctgacaaa ttggttgagt atatcgtgca tgtgttcgct tcttggaat ggcacatgt	10440
attaatgtca ggcgtgagt tgagcgtcag agatgcattc ttttaagatgc tagtgtctaa	10500
aagaatctca gagactccgc taagttcatt ctattatctg gccaacctgt tcgttgacct	10560
tcagactcgc gaagcactaa tgagctctaa atacgggttc agccccccg ccgagacagt	10620
ccccaacgca aatgccgccg cagccgaaat aagaagatgc tgtgcgaaca gtgcgccgtc	10680
gatcttagaa tcagcccttc acagccgtga ggttggttg atgccaggaa cgaacaatta	10740
tggagacgtt gtcactcgtt ctactacat tagattacgg ttcagcgaag ttaaactagt	10800
tgacattaca cgatatcagc agtggtggag acagtctgag cgagaccct acgatttggt	10860
cccggacatg caggttcttg agagcgacct agatacgtg atgaaacgga taccgaggct	10920
catgcgcaag gcgagacgtc cccctcttca ggtaattcga gaggacctg atgtcgcagt	10980
catcaatgct gatcatccc ctcactctgt gcttcagaac aaatacagga aattgatttt	11040
cagagagccg aagattatca cgggagctgt gtacaagtac ctctccctaa aatcagagtt	11100
gacagagttc acctcagcaa tggatgatcg agacggaact ggaggtatca ccgccgccat	11160
gatggccgat gggatagatg tgtggtatca gacgctcgtc aactatgacc acgtgacaca	11220
acagggatta tccgtacaag ccccggcagc attggatctt ctgcgcggg caccctctgg	11280
taggctcttg aatccgggaa gattcgcac atttgggtct gacctactg accctcgatt	11340
tacagcctac tttgatcaat atccccgtt caaggtggac actctatggt ctgacgcaga	11400
ggcgacttt tgggacaagc cttccaagtt gaataatac tttgagaaca tcattgcttt	11460
gagacatcgg ttcgtgaaga caaatggaca gcttgcgtg aaggtgtatc tgactcaaga	11520
cactgctacc acaattgaag cattcagaaa gaagctgtcc ccatgcgcca tcatcgtgtc	11580
tctcttctcg acggaaggct ccacagaatg cttcgtccta agcaatctca tcgcaccaga	11640
caccctgtc gaccttgaga tggtgagaa tatccctaaa ctaacatccc ttgttcccca	11700

Страница 75

gaggacgaca gtgaaatgct attccccgacg agtagcgtgc atcagtaaaa ggtggggact 11760
 tttcagatct ccgagcatag cccttgaagt ccaaccgttc cttactaca tcacaaaggt 11820
 catctcagac aaaggaacac aactgagtct catggcggtg gctgacacaa tgatcaacag 11880
 ttacaagaag gctatctcac cccgagtggt cgatctacac cggcataggg ccgcactggg 11940
 tttcgggagg agatccttgc atctcatctg ggggatgatc atctcacaa tcgcttacca 12000
 gcattttgag aatccggcca agttgatgga tgccttgac atgttgacca ataacatctc 12060
 agctttctta tcgatatcgt cgtcaggatt tgacctgtca tttagtgtca gtgcagaccg 12120
 agatgtccgg attgacagca aactgtcag actcccgcta ttcgaaggat cagacctaaa 12180
 attcatgaaa accatcatgt ctaccctcgg atctgtgttc aaccaggtcg agccttttaa 12240
 ggggatcgcc ataaaccctt ctaactaat gactgtcaag aggacacagg agttacgtta 12300
 caacaaccta atttacta aggatgccat cctattcccc aatgaagcgg caaaaaacac 12360
 tgccccgctt cgagccaaca tgggtataccc cgtccgggga gatctattcg cccctaccga 12420
 tcgcatacca atcatgactc tagtcagcga tgagacaaca cctcagcact ctctccaga 12480
 ggatgaggca taactgaatc ctccctgaag gctcacatgt cccacgcgac gcaagatata 12540
 acgacaagca actcgcccta ttaactgtga ttaataaaaa accgattatt cagttgcttg 12600
 agggagtttc aatccgttca gtgtatgata ggaagtttct gagatggtgg ggattagggg 12660
 gcacctagag tatgtttggt 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 guauucauuu 60
 uugacuuuuu ugaccuauuu uucgugaggu cauauugugag guaaugucau cugcuuaugc 120
 guuugcuuau aagauaaaaac gauagacccu ucacggguua auccuucucc uugcaguucu 180
 cgccaaguac cuccaaaguc agaacgaugg cucguccgcu agcugcugcg caacaucuca 240
 uaaccgagcg ucauucccuu caggcgacuc ugucgcgggc guccaagacc agagccgagg 300
 aauucgucaa agauuuuac cuucaagagc aguauucugu cccgaccauc ccgacggacg 360
 acauugccca gucugggccc augcugcuuc aggccaucuu gagcgaggaa uacacaaagg 420
 ccacugacau agcccaaucc auccucugga acacuccac acccaacggg cuccucagag 480
 agcaucuaga ugccgauggg ggaggcucau ucacagcgcu gcccgcgucu gcaaucagac 540
 ccagcgacga ggcgaauuca ugggccgcuc gcaucuccga cucagggguug gggccugucu 600
 ucuaugcagc ccucgcugcu uacaucaucg gcugucagag aagaggagag acuagccgcg 660
 ugacgacaga cauaggucag aaauggcuga ugaassuga cgsaauuciu ggcaaccaga 720

Страница 76

ucacccaucc	aacaaccgug	cgucugccaa	ucaacgucgu	caacaacagc	cucgcaguga	780
ggaacggacu	ugcugccaca	cucuggccau	acuaccguuc	aucaccucag	agucaggacg	840
cgucucuua	ugggcucauc	cgucccuguu	gcaguggaua	ucucggccug	cuacaucggg	900
ugcaggagau	ugaugagaug	gagccggacu	uccucaguga	cccccggauc	auccagguga	960
augaggucua	cagugcacuc	agagcccugg	uucaacuggg	aaacgacuuc	aagaccgccg	1020
augaugagcc	caugcagguc	ugggcgugca	ggggaaucaa	caacggauau	cugacauauc	1080
ucucagaaac	uccugcgaag	aaaggagcug	uugugcuuau	guuugcccaa	ugcaugcuga	1140
agggcgacuc	ugaggccugg	aacagcuacc	gcacugcaac	cugggugaug	cccuauugcg	1200
acaauugggc	ccuaggagcg	auggcaggcu	acauccaagc	cgccagaac	accagggcgau	1260
augaggucuc	agcccagaca	ggucucgacg	ucaacauggc	cgcggucaag	gacuuugagg	1320
ccaguuaaaa	acccaaggcu	gcuccaauuc	cgcuauccc	acgccccgcu	gaugucgcgau	1380
cccgcaccuc	ugagcgccca	ucuauuccug	agguugacag	cgacgaagag	cucggaggaa	1440
uguuaaacc	uaagcuuac	ugccgguagu	uuaggcauac	acacgcaguu	ccguuaacca	1500
ucacacccgu	cccuucuuuu	augcugcuau	uauuucaguu	gcuaagcuuc	cugauuugau	1560
uaacaaaaaa	ccguagaccu	ccuacgugag	guauagcuag	aaaauugguuc	uaucgguuga	1620
gagucuuugu	acuauuagcc	auggaggacu	auuugucuag	cuuagaggcc	gagagagagc	1680
ucguccggac	ggagcuggag	cccaagcgua	accucauagc	cagcuuagag	uccgacgauc	1740
ccgauccggu	aaugcgcca	gcgguaaaac	caaaacauc	caagccaugc	cugagcacua	1800
aagaagagga	ucaucucccc	ucucuucgcc	uacuauucgg	cgcaaaacga	gacaccucgg	1860
ugggcguaa	gcagacucuc	cacaagcguc	ucugcgcuug	ucucgacggu	uaccugacca	1920
ugacgaagaa	agaggccaau	gccuuuaagg	ccgcggcuga	agcagcagca	uuagcaguca	1980
uggacauuaa	gauggagcau	cagcgccagg	aucuagagga	ucugaccgcu	gcuauccua	2040
ggauagaauu	caaacucaa	gccauccugg	aaaacaaca	ggagauagcc	aaggcuuaa	2100
cugcugcuua	ggagauggag	cgggagauu	cgugggggga	aagcgccgcc	agcucgcuca	2160
agucugucac	ccuagauag	ucguuuaggg	gcccuagaaga	gcuuucagag	ucauuuggca	2220
uccgauuaaa	ggucagaacc	uggaauagau	ucaagaaggc	gcuggaaacc	agcauugugg	2280
accugaggcc	uagcccuguu	ucauuuaggg	aauiacggac	uauguggcug	ucucuugaca	2340
ccuccuuuag	gcucauuggg	uuugccuua	uuccsacaug	cgagcgccug	gagaccaaag	2400
ccaaauagca	ggagacaagg	acucuacucc	cccuugcaga	gucgaucaug	cgaagauggg	2460
accugcggga	uccaaccauc	uuggagaaag	csugcguaui	aaugaugauc	cgugggaug	2520
agauugcauc	gcugaauacg	guaaaagau	uucucccgac	cacaauucgu	ggguggaaga	2580
ucgcuuaaua	gucacugcuc	ccauuagucc	cacuagacgg	cuaacuucca	uuccgcccui	2640
uaauuccccu	gucagacacu	caugcuccga	aaucacuaac	cauccuuguc	caccaagcaa	2700
uacgcauaui	caguagcaci	gcaucucgcc	cuccccsuai	saagccccag	cgucgagau	2760

Страница 77

cuucaccaca uauauacaug caucaacuac augugauuuu gaaaaaacca gaccuuuac	2820
ggguaaauagc cuaacucacg aacguuccuc ucguuucgua ugauaaggcc uuaagcauug	2880
ucgauacggg cguuauugcg cgguucuuuu uaggagagag cagugcccu gcgagggacu	2940
gggaguccga gcgaccuccc ccuauugcug uugagguccc ucaaagucac gggauaagag	3000
ucaccgggua cuuccagugc aacgagcguc cgaaauccaa gaagaccuc cacagcuucg	3060
ccguaaaacu cugcgacgca auuaagccgg uucgagcggg ugcucccagc uugaagauag	3120
caauauggac ggcucuagau cuggccuucg ugaaccucc caauggaacu guaacaauag	3180
augcggcggu gaaagcuaca ccgcuauucg ggaacacca guacaccgua ggcgaugaa	3240
ucuuccagau gcuagggaga agggguggcc ugaucgucau cagggaacuua ccccaugauu	3300
auccucgaac guugauugag uucgccucuc ccgagccuug agcaccaggg caucgguccg	3360
cccgcccuug gaucucccgu agccgggcuc agcgaucaag ccggcccggg ucggggggga	3420
cuggugcaac acaaggggcg gcaguggacg cugauuaaca aaaaaccacc uauauagacc	3480
ccucacgguc uuagacucug uugccagcug acaaccaaca cacaagacu cucucugauu	3540
cagccgaccc gaucgauucc uccccacca auuccuacca acgcacuccu cacaagcucc	3600
accggcgcg cauguugaga cuuuuucucu uuuguuucuu ggccuuagga gcccacucca	3660
aauuuacuau aguauucccu caucaucaa aagggaauug gaagaauug ccuuccacu	3720
aucauuauug cccuucuaug ucugaccaga auuggcauaa ugauuugacu ggaguuaguc	3780
uucaugugaa aauuccaaa agucacaaag cuauacaagc agauggcugg augugccacg	3840
cugcuaaaug ggugacuacu ugugacuua gaugguacgg acccaauac aucacgcau	3900
ccauacacuc uauguacccc acccuagaac agugcaagac caguauugag cagacaaagc	3960
aaggaguuuu gauuaaucca ggcuuuccc cucaaagcug cggaauugcu acagugacgg	4020
augcagaggu gguuguugua caagcaacac cucaucaugu guugguugau gaguacacag	4080
gagaauugau ugacucacaa uugguggggg gcaaauguuc caaggagguu ugucaaacgg	4140
uucacaacuc gaccgugugg caugcugauu acaagauuac agggcugugc gagucaauc	4200
uggcaucagu ggauaucacc uucuuucuc aggaugguca aaagacgucu uugggaaaac	4260
cgaacacugg auucaggagu aaucacuug cuuacgaaag uggagagaag gcaugccgua	4320
ugcaguacug cacacaauug gggauccgac uaccuucugg aguauuguuu gaauuagugg	4380
acaagauucu cuuccaggcg gcaaaauugc cugaauugc uagaggaucc aguauucag	4440
cuccuucuca gacuucugug gauguuaguu ugauacaaga cguagagagg aucuuagauu	4500
acucucuaug ccaggagacg uggaguaga uacgagcga gcuuccguu ucuccaguag	4560
aucugaguua ucucgcccc aaaaauccag ggagcggacc ggccuucacu aucauuauug	4620
gcacuuugaa auuuuugaa acaagauaca ucaagauuga cauaaguuu cccaucacuc	4680
cucacauggu gggaaacaug aguggaacca cgaugagcug ugaauugugg aaugauuggu	4740
auccaauaga agacguagag auugguucca augggguuuu gaaaacucc acugguuica	4800

Страница 78

aguuuccgcu	guacaugauu	gggcacggaa	uguuggauuc	cgaucuccac	aaauccuccc	4860
aggcucaagu	cuucgaacau	ccacacgcaa	aggacgcugc	aucacagcuu	ccugaugaug	4920
agacuuuuuu	uuuuggugac	acaggacuau	caaaaaaccc	aguagaguua	guagaaggcu	4980
gguucaugu	cuggaagagc	acauuggcau	cguucuuucu	gauuauaggc	uuggggguug	5040
cauuauucuu	caucauucga	auuauuguug	cgaucgcua	uaauuacaag	gggaggaaga	5100
ccccaaaaau	uuacaugau	gucgagauga	gucgauuggg	aaauaaaaa	ggcgcgccag	5160
aggacugcga	uuguugagug	gagccggcaa	accuaggcc	uaauccgaau	uagaaaaaac	5220
cagaccucuc	acgaggucuu	uucuaucagc	uugguuuuuc	ucauucuauc	cagagccgcg	5280
gccgcauggu	gagcaagggc	gaggagcugu	ucaccggggg	ggugcccauc	cuggucgagc	5340
uggacggcga	cguaaacggc	cacaaguuca	gcguguccgg	caggggagag	ggcgaugcca	5400
ccuacggcaa	gcugacccug	aaguucaucu	gcaccaccgg	caagcugccc	gugcccuggc	5460
ccaccucgu	gaccaccug	accuacggcg	ugcagugcuu	cagccgcuac	cccgaccaca	5520
ugaagcagca	cgaucuuuc	aaguccgcca	ugcccgaagg	cuacguccag	gagcgacca	5580
ucuucuucaa	ggacgacggc	aacuacaaga	cccgcgccga	ggugaaguuc	gagggcgaca	5640
cccuggugaa	ccgcaucgag	cugaagggca	ucgacuucua	ggaggacggc	aacaucugg	5700
ggcacaagcu	ggaguacaac	uacaacagcc	acaacgucua	uaucauggcc	gacaagcaga	5760
agaacggcau	caaggugaac	uucaagaucc	gccacaacau	cagggacggc	agcgugcagc	5820
ucgccgacca	cuaccagcag	aacaccccca	ucggcgacgg	ccccgugcug	cugcccgaca	5880
accacuaccu	gagcaccag	uccgcccuga	gcaaaagacc	caacgagaag	cgcgauacac	5940
ugguuccugcu	ggaguucgug	accgccgccc	ggaucaucuc	cggcauggac	gagcuguaca	6000
aguaagcggc	cgccaaaccc	uaggccuauu	ccgauuuaga	aaaaaccaga	ccucucacga	6060
ggucuuuuuc	acuagcuggg	uuuuccucau	ucuauccaga	gccauggccu	ucgacccgaa	6120
cuggcagaga	gaagguuau	aaugggauc	gucaagugag	ggcagaccga	ccgaugagaa	6180
cgaagacgac	agaggucauc	ggccaaaaac	gagacuucgu	acauuccuug	cccgcacguu	6240
aaauagcccu	auccgagccc	uaucuaacac	aaauuuccua	ggaauucgag	cgguuuggga	6300
cggguuacaa	agacuccuac	cugugaggac	cgaaaagggu	uauccgaggu	uuucugagug	6360
cgucacauau	ggauaugauc	gaugugauga	guguguaaua	gaccggguga	ggguugucuu	6420
ugagcugacc	gagaugcagu	uaccgauiua	aggcaaggc	ucuacgaggu	ugagagcaau	6480
gauaacugaa	gaccuucua	cggggauugc	cacagccgug	ccucagauc	gagugagauc	6540
gaagauccua	gcagagcggg	uagggagagc	aaucggccga	gagaccuugc	cggcaaugau	6600
ccaucaugag	uuggcauuug	ugauggggaa	gauucucacu	uucauggcag	acaauugggg	6660
uaugaacgcu	gacacggugc	agggcgucuu	aucacuauca	gaggucacac	ggcgauggga	6720
uaucggcaac	ucuguguccg	caguguiuaa	uucgauggc	cuuacuauca	gagugaaaaa	6780
cacggguuac	aucaugacca	gagagacugc	cugcaugauc	ggagacauuc	augcucauuu	6840

Страница 79

ugcaauccaa uaccuagcug cauaccuaga cgaggugauc ggcacaagga cgucucucuc	6900
acccgccgaa cugaccucuc ucaaacuau gggacuuaac guccugaaac uccuaggacg	6960
gaacgguuau gagguagucg ccugcaugga gcccauaggg uacgcugucc ugaugauggg	7020
aagagacagg aguccugauc ccuauugcaa ugacaccuau uuaaacagca uccucucaga	7080
auucccuguc gacucugacg cucgagccug cguugaagcc cucuuaacua ucuauaugag	7140
cuucggcaca ccccauaaag ucucggacgc auucggccuc uucagaaugu ugggacaucc	7200
gaugguugau ggagcugacg ggauugaaaa gaugcgaagg uuaagcaaga aggucaagau	7260
cccagaccag ucuacagcga ucgaccucgg ggcuaucaug gccgaacugu uugugcggag	7320
uuucguaaag aagcacaana gguggcccaa cugcuccauc aaucucccg cagcacacc	7380
cuuccaccac gcccgccuau guggguuugu cccggcugaa acccauccc uaaacaacac	7440
ugcauccugg gcggcugugg aguuaacca ggaauucgag ccgcccagac aguacaaccu	7500
ugcagacauc auugaugaca agucgugcuc ucccaacaag caugagcuau auggugcuug	7560
gaugaaguca aaaacagcug gguggcagga acaaaagaag cucauacucc gaugguucac	7620
ugagaccaug guuaaaccuu cggagcuccu ggaagagauu gaugcacacg gcuuccgaga	7680
agaggauaag uugauuggau uaacaccaa ggagagagag cugaaauuaa caccaagaau	7740
guucuccuug augacauuca aguucagaac cuaccaaguc cucacugaga guauggucgc	7800
cgaugagauc cucccgacuc uccccagau caccaugacc auguccaacc acgaacucac	7860
aaagagguug auuagcagaa cgagaccuca aucuggagga gggcgugaug uucacaucac	7920
cgugaacaua gauuuccaga aauggaacac aaacaugaga cacggacugg ucaaacaugu	7980
cuucgagcga cuggacaacc ucuuuggcuu caccaacuua aucagacgaa cucaugaaua	8040
cuuccaggag gcgaaauacu aucuggcuga agauggaacu aaucugucgu ucgacaggaa	8100
cggggaguua auagauaggc cauacguua caccggauca uacgggggga acgagggguu	8160
acgacagaag ccugggacaa uaguuaaccgu guguggaaua uacaagguag cuagagaccu	8220
gaaaaucaaa caucagauca ccggucaggg agauaaucag guggucaccc uauauuuucc	8280
ggaucgagag uugccuucag auccggugga gagggacaag uacuguaag acaagagcag	8340
ucaguuccug acacgucuca gucaauuuu cgucagguu ggauugccc ucaagacuga	8400
agagacaugg augucaucac gucucuaugc uuacgguaag cgcauguucu uagagggagu	8460
uccacuuaag auguuucua agaagauagg cagagcuuc gccucucga augaguuguu	8520
cccguccuc gaggaagauc uggccagagu cuggagugcc accagcgag cgguagagcu	8580
ugaccuaacu cccuacguag gauauguccu cgggugcugc uugucugcgc aggcgaucag	8640
aaucaccuc aucuacucc cuguucugga gggccucug cugguuaagg ccuacgagcg	8700
uaaguucauu aacuacgacg gaggaacaaa gcggggggcg augcccggc uacguccaac	8760
cuuugagagc cuagucaaaa guaucugcug gaagccaaag gccaucggag gguggccggu	8820
auugauguua gaagaucuca ucaucaaagg guuuccugau ccggcgacua gcgccuggc	8880

Страница 80

ucaauugaag ucaauuggugc cauauaccuc ugguaucgac cgggagauca uacuuuccug	8940
ucucaaccuu cccuuauugu cggugguauc uccgucaaug uuguuaaagg acccggcggc	9000
caucaacacc aucacaaccc cguccgcggg cgacauccug caagaggugc ccagagacua	9060
uguuaccgau uaccacucc aaaacccgca gcucagagca guggucaaga acgugaagac	9120
cgagcuagac acauuggcca gugacuauu caaauugaa ccuuucuuu succuuuuau	9180
gagcgauauc uucucggcau cucucccggc auaucaagac aggauuguuc gcaagugcuc	9240
cacgacuuc acauacagga gaaaagcugc cgagaggggc uccgacucuc uccucaaccg	9300
gaugaaaagg aaugagauca auagaugau guuacauuu ugggcuaccu ggggaaggag	9360
cccucuggcc agauuagaca ccagauugu cacaaccugc accaagcau uagcccaaca	9420
guaucggaac cagucuuggg gaaagcagau ccauggaguc ucagucggcc accccuuaga	9480
acugnuccgu cgaauaacac ccagccauag augccuacau gaggaggacc acggagauuu	9540
ccugcaaac uucgccagcg agcaugugaa ccaugggac accgacauca ccacaacucu	9600
ggggccguuc uaccuuaca uaggcucgga gacgcgagaa cgggcaguca agguucgaaa	9660
aggagugaau uacguaguug agccgcucu gaaacccgca guucgacuac uaagagccau	9720
uaauugguuc auucccgagg agucagauuc gucccauuug cugagcaauc uauuagcugc	9780
uguuaccgac aucauuccuc aagaccacua cucauauacc gaaguagggg ggggcaacgc	9840
cguccaucgc uacagcugcc gacuauccga caaauugagc agagucaaca acuuauauca	9900
guugcauacu uauuuauucg ucacaacaga gcggguugacc aaguacaguc gaggaucaaa	9960
aaacacugac gcacacuucc agagcaugau gauuuuugca caaagccguc auauagaccu	10020
caucuuggag ucucugcaca ccggagagau gguaccguug gagugucauc aucacauuga	10080
gugcauacac uguauagagg auauacccga cgagccauac acgggggacc cggcuuggac	10140
ugaagucaag uuuccuuaa guccucagga gccuuuuuu uacaucaggc aacaagauuc	10200
gccggucaaa gacaaacucg agccugugcc ucgcaugaac aucguccguc uugccggauu	10260
ggguccggag gcgauuagug agcuagcgca cuacuuguu gcauuccgag uuauccgggc	10320
gucagagacg gaugucgacc cuaacgaugu ucucucgugg accuggcuga gccgaauuga	10380
uccugacaaa uugguugagu auaucgugca uguguucgcu ucacuggaau ggcaucaugu	10440
auuaauguca ggcgugagug ugagcgucag agaugcauuc uuuaagaugc uagugucuaa	10500
aagaauuca gagacuccgc uaaguucauu cuuuuauucg gccaacuugu ucguugaccc	10560
ucagacucgc gaagcacuaa ugagucuaa auacggguuc agccccccg ccgagacagu	10620
ccccaacgca aaugccgccg cagccgaaau aagaagaugc ugugcgaaac gugcgccguc	10680
gaucuuagaa ucagcccuuc acagccguga gguuguuug augccaggaa cgaacaauua	10740
uggagacguu gucaucuggu cucauuacau uagauuacgg uucagcgaag uuaaacuagu	10800
ugacauuaca cgauaucagc agugguggag acagucugag cgagaccccu acgauuuggu	10860
cccgagacug cagguucuu agagcgaccu auaucgcu augaaacgga uaccgaggcu	10920

Страница 81

caugcgcaag gcgagacguc cccucuuca gguaauucga gaggaccugg augucgcagu 10980
 caucaaugcu gaucaucccg cucacucugu gcuucagaac aaauacagga aaugauuuu 11040
 cagagagccg aagauuuauca cgggagcugu guacaaguac cucuccuaa aaucagaguu 11100
 gacagaguuc accucagcaa uggugaucgg agacggaacu ggagguauc cgcgcgcca 11160
 gauggccgau gggauagauug ugugguauca gacgucguc aacuaugacc acgugacaca 11220
 acagggauua uccguacaag ccccgagc aguggaucuu cugcgcgagg caccucugg 11280
 uaggcucuuu aaucgggaa gauucgcau auuugggucu gaccuaacug acccucgauu 11340
 uacagccuac uuugaucau aucccccguu caagguggac acucuauggu cugacgcaga 11400
 gggcgacuuu ugggacaagc cuucaaguu gaaucaauac uuugagaaca ucauugcuu 11460
 gagacaucgg uucgugaaga caaaggaca gcuugcugug aagguguauc ugacucaaga 11520
 cacugcuacc acaauugaag cauucagaaa gaagcugucc ccaugcgcca ucaucguguc 11580
 ucucuucug acggaaggcu ccacagaauu cuucguccua agcauucua ugcaccaga 11640
 caccucuguc gaccuugaga ugguggagaa uauccuaaa cuaacaucc uuuguuccca 11700
 gaggacgaca gugaaugcu auucccgacg aguagcuguc aucagaaaa gguggggacu 11760
 uuucagauu cggagcauag cccuugaagu ccaaccguu cuucacuua ucacaaaggu 11820
 caucucagac aaaggaaac aacugagucu cauggcgua gcugacacaa ugaucaacag 11880
 uuacaagaag gcuaucucac cccgaguguu cgaucuaac cggcauaggg ccgcacuggg 11940
 uuucgggagg agauccuugc aucucaucug ggggaugauc aucucacca ugcuuacca 12000
 gcauuuugag aaucggcca aguugaugga uguccuggac auguugacca auaacauuc 12060
 agcuuuuua ucgaauucgu cgcaggaau ugaccugua uuuauguga gugcagaccg 12120
 agauggccg auugacagca aacuugucag acucccgua uucgaaggau cagaccuaaa 12180
 auucaugaaa accaucaugu cuaccucgg aucuguguc aaccagguc agccuuuuu 12240
 ggggaucgccc auaaacccuu cuaaacuaa gacuguaag aggacacagg aguuaucuu 12300
 caacaaccua auuuacuaa aggaugccau ccuaaucccc aaugaagcgg caaaaaacac 12360
 ugccccguu cgagccaaca ugguauacc cguccgggga gausuauuc ccccuaccga 12420
 ucgcuaacca aucaugacuc uagucagcga ugagacaaca ccucagacu cuccuccaga 12480
 ggauaggca uaacugaau cuccugaag gcucacauu cccacgcgac gcaagauua 12540
 acgacaagca acucgcccua uuaacuguga uuaauaaaa accgaauuu caguugcuug 12600
 agggaguuu aaucguuca guguaugua ggaaguuuu gagauuggg ggauuagggg 12660
 gcaccuagag uauuuuuu cguuuuauuc 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 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

Страница 83

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

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 Val Ile Glu Leu Thr Glu Met Gln
 100 105 110
 Leu Pro Ile Lys Gly Lys Gly 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 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 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 850	Leu Glu Gly Pro Leu 855	Leu Val Lys Ala Tyr 860
Glu Arg Lys Phe Ile Asn Tyr Asp Gly Gly Thr 865	870	Lys Arg Gly Ala Met 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
Ser Cys Leu Asn Leu Pro Leu Ser Ser Val Val Ser Pro Ser Met Leu 945	950	955
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
Gln Asn Pro Gln Leu Arg Ala Val Val Lys Asn Val Lys Thr Glu Leu 995	1000	1005
Asp Thr Leu Ala Ser Asp Leu Phe Lys Cys Glu Pro Phe Phe Pro 1010	1015	1020
Pro Leu Met Ser Asp Ile Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Tyr Gln 1025	1030	1035
Asp Arg Ile Val Arg Lys Cys Ser Thr Thr Ser Thr Ile Arg Arg 1040	1045	1050
Lys Ala Ala Glu Arg Gly Ser Asp Ser Leu Leu Asn Arg Met Lys 1055	1060	1065
Arg Asn Glu Ile Asn Lys Met Met Leu His Leu Trp Ala Thr Trp 1070	1075	1080
Gly Arg Ser Pro Leu Ala Arg Leu Asp Thr Arg Cys Leu Thr Thr 1085	1090	1095
Cys Thr Lys Gln Leu Ala Gln Gln Tyr Arg Asn Gln Ser Trp Gly		

Страница 89

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

Страница 90

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

Страница 91

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

Страница 92

1865	1870	1875
Cys Ile 1880 Ser Lys Arg Trp	Gly 1885 Leu Phe Arg Ser	Pro 1890 Ser Ile Ala
Leu Glu 1895 Val Gln Pro Phe	Leu 1900 His Tyr Ile Thr	Lys 1905 Val Ile Ser
Asp Lys 1910 Gly Thr Gln Leu	Ser 1915 Leu Met Ala Val	Ala 1920 Asp Thr Met
Ile Asn 1925 Ser Tyr Lys Lys	Ala 1930 Ile Ser Pro Arg	Val 1935 Phe Asp Leu
His Arg 1940 His Arg Ala Ala	Leu 1945 Gly Phe Gly Arg	Arg 1950 Ser Leu His
Leu Ile 1955 Trp Gly Met Ile	Ile 1960 Ser Pro Ile Ala	Tyr 1965 Gln His Phe
Glu Asn 1970 Pro Ala Lys Leu	Met 1975 Asp Val Leu Asp	Met 1980 Leu Thr Asn
Asn Ile 1985 Ser Ala Phe Leu	Ser 1990 Ile Ser Ser Ser	Gly 1995 Phe Asp Leu
Ser Phe 2000 Ser Val Ser Ala	Asp 2005 Arg Asp Val Arg	Ile 2010 Asp Ser Lys
Leu Val 2015 Arg Leu Pro Leu	Phe 2020 Glu Gly Ser Asp	Leu 2025 Lys Phe Met
Lys Thr 2030 Ile Met Ser Thr	Leu 2035 Gly Ser Val Phe	Asn 2040 Gln Val Glu
Pro Phe 2045 Lys Gly Ile Ala	Ile 2050 Asn Pro Ser Lys	Leu 2055 Met Thr Val
Lys Arg 2060 Thr Gln Glu Leu	Arg 2065 Tyr Asn Asn Leu	Ile 2070 Tyr Thr Lys
Asp Ala 2075 Ile Leu Phe Pro	Asn 2080 Glu Ala Ala Lys	Asn 2085 Thr Ala Pro
Leu Arg 2090 Ala Asn Met Val	Tyr 2095 Pro Val Arg Gly	Asp 2100 Leu Phe Ala
Pro Thr 2105 Asp Arg Ile Pro	Ile 2110 Met Thr Leu Val	Ser 2115 Asp Glu Thr
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

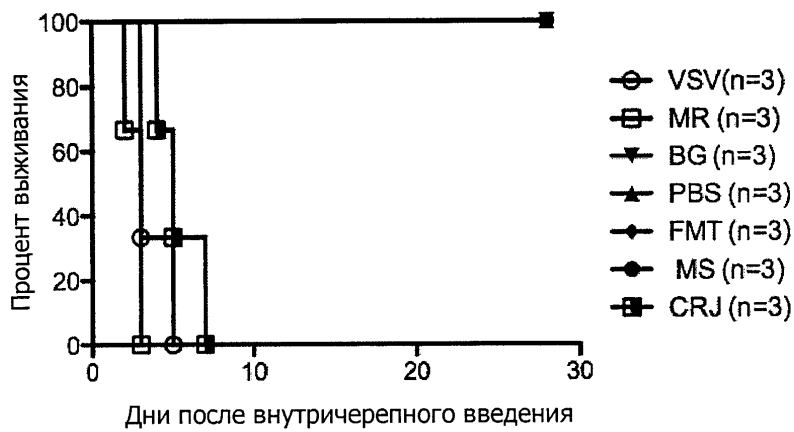
Val Pro Ser Thr Tyr His Tyr Cys Pro Ser Ser Ser Asp Gln Asn Trp
 35 40 45

Страница 94

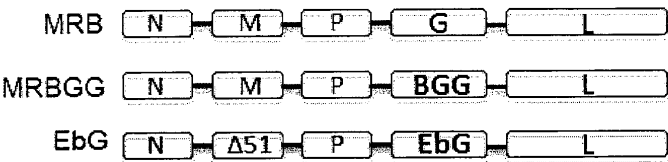
His Asn Asp Leu Thr Gly Val Ser Leu His Val Lys Ile Pro Lys Ser
 50 55 60
 His Lys Ala Ile Gln Ala Asp Gly Trp Met Cys His Ala Ala Lys Trp
 65 70 75 80
 Val Thr Thr Cys Asp Phe Arg Trp Tyr Gly Pro Lys Tyr Ile Thr His
 85 90 95
 Ser Ile His Ser Met Ser Pro Thr Leu Glu Gln Cys Lys Thr Ser Ile
 100 105 110
 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

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

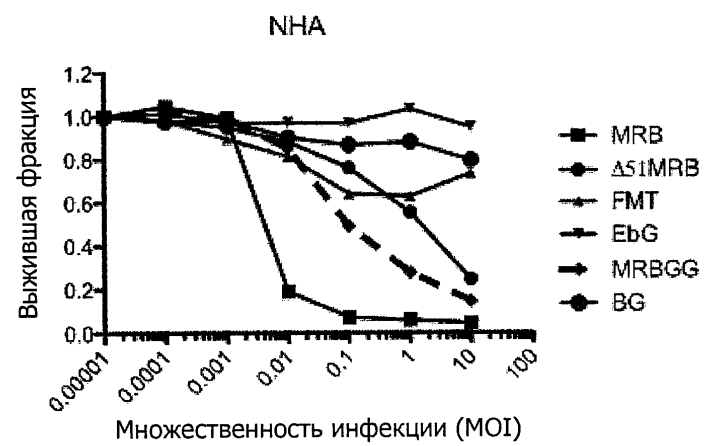


Фиг. 1

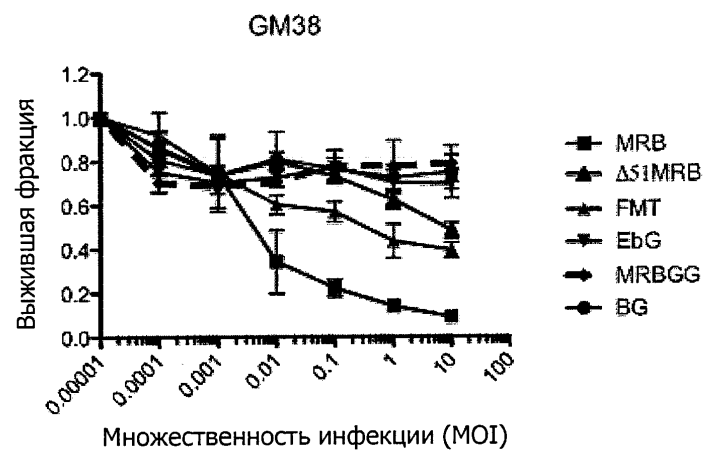


Фиг. 2А

2/34

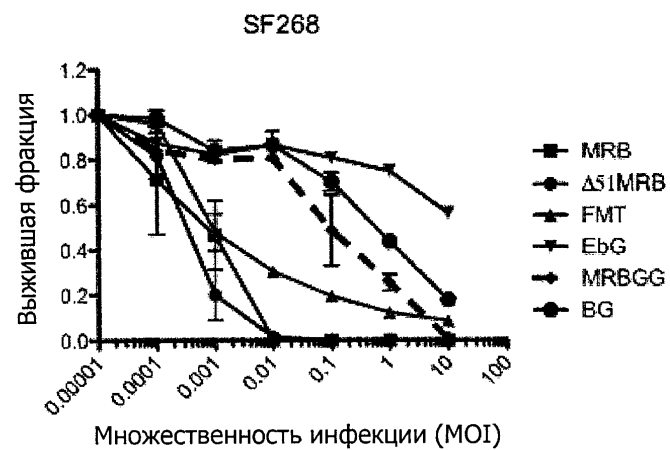


Фиг. 2В

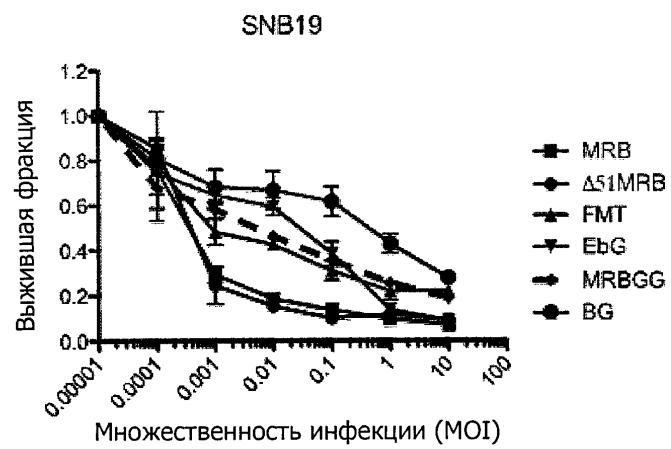


Фиг. 2С

3/34



Фиг. 2D



Фиг. 2E

4/34

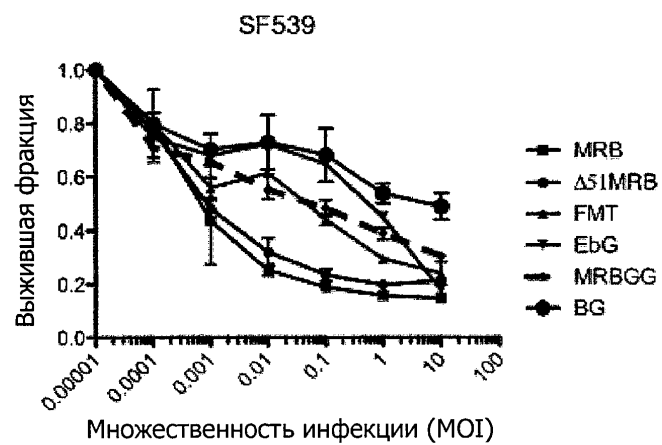


Фиг. 2F



Фиг. 2G

5/34

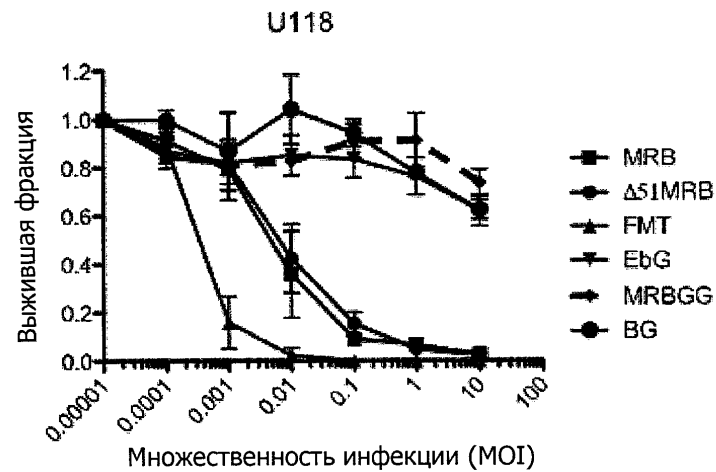


Фиг. 2H



Фиг. 2I

6/34



Фиг. 2J



Фиг. 2K

7/34

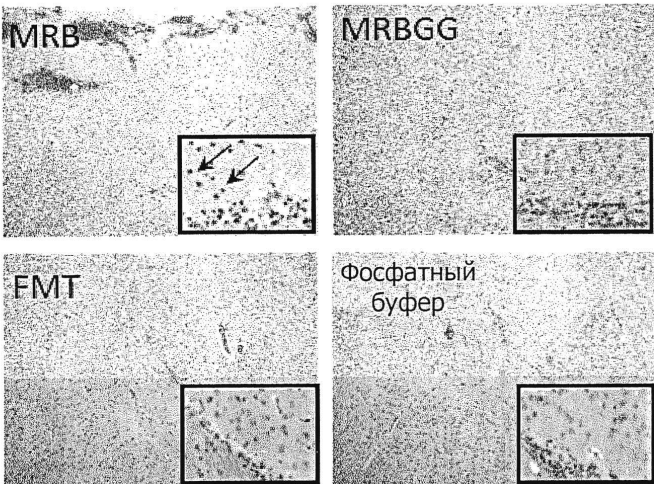
Вирус	10 ³ БОЕ	10 ⁷ БОЕ
VSV HR	0 (8/8)	0 (8/8)
VSV Δ51	0 (8/8)	0 (8/8)
VSV DM	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB DM	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB Δ51	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB L123W	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB Q242R	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB V221Y	0 (2/2)	0 (3/3)
MRB V221W	0 (2/2)	0 (3/3)
CRJ	0 (2/2)	0 (3/3)
FMT	100 (4/4)	100 (10/10)
BG	100 (2/2)	100 (3/3)
MRBGG	100 (2/2)	100 (5/5)
EBG Δ51	100 (2/2)	100 (5/5)
MS	100 (2/2)	100 (5/5)

Фиг. 3А

8/34

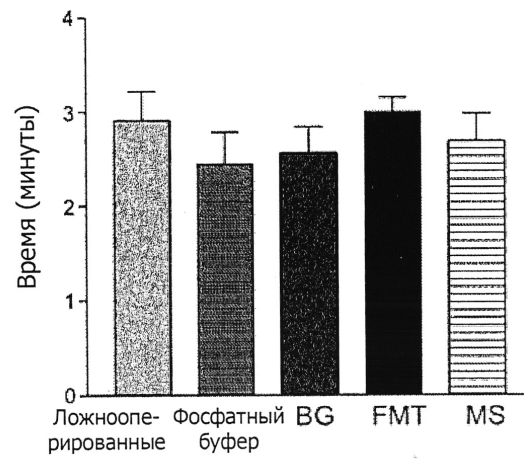
Вирус	3 М
FMT (IC)	0 (10/10)
FMT (IV)	0(10/10)
MRBGG	0 (3/3)
EBG Δ51	0 (3/3)

Фиг. 3В



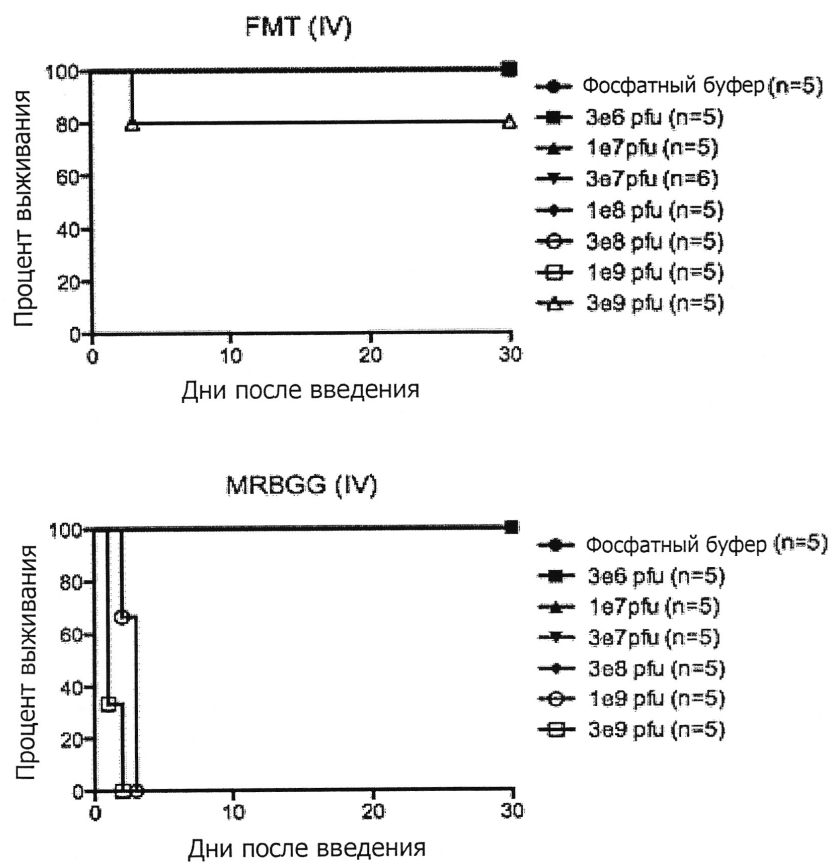
Фиг. 3С

9/34



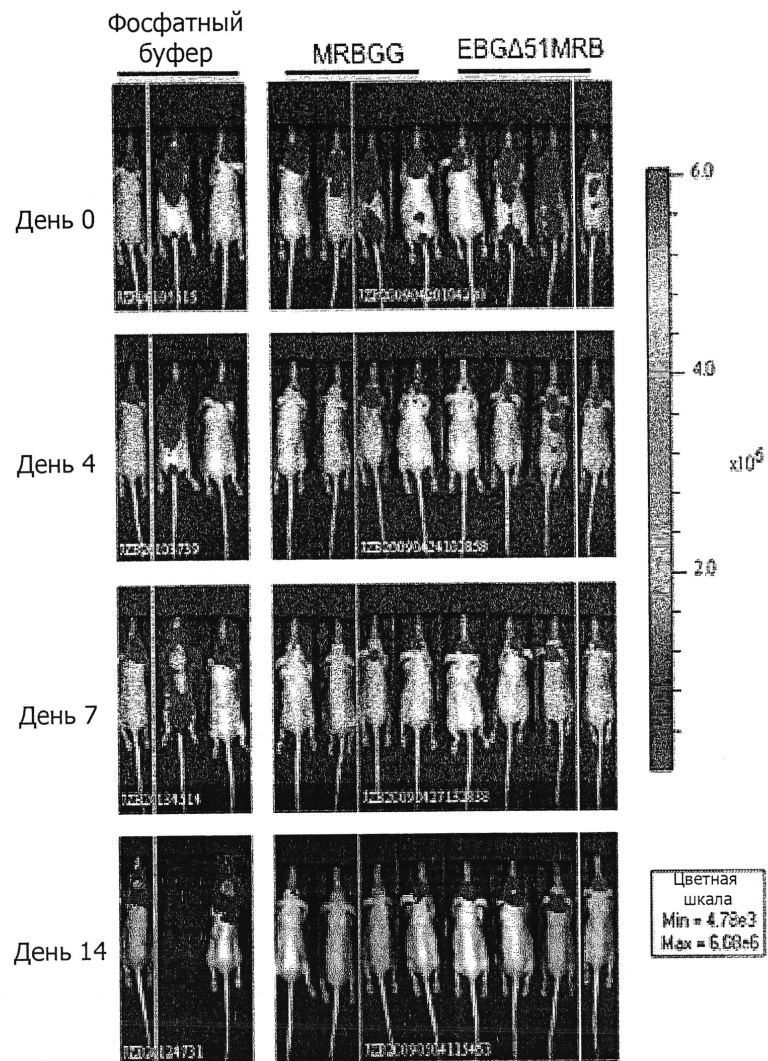
Фиг. 3D

10/34



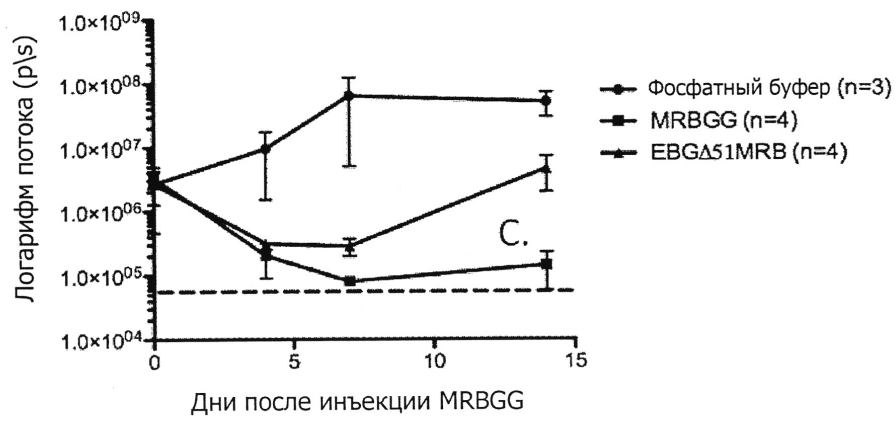
Фиг. 3Е

11/34

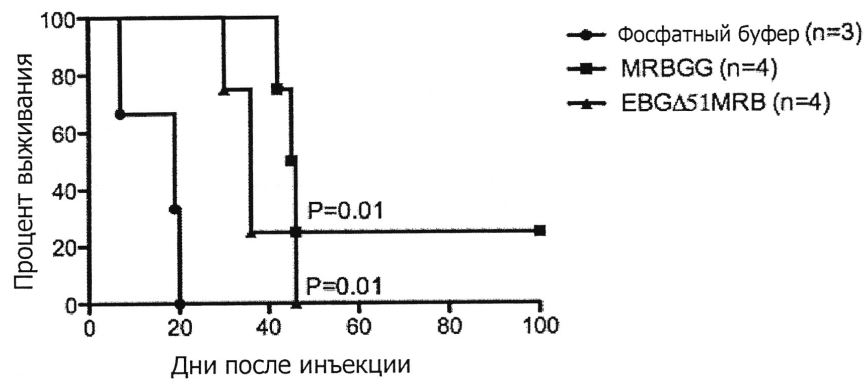


Фиг. 4А

12/34

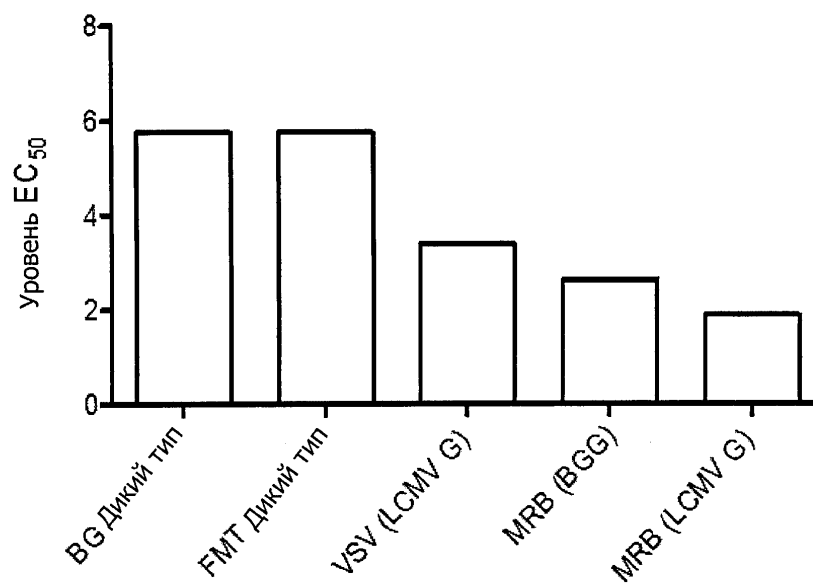


Фиг. 4В



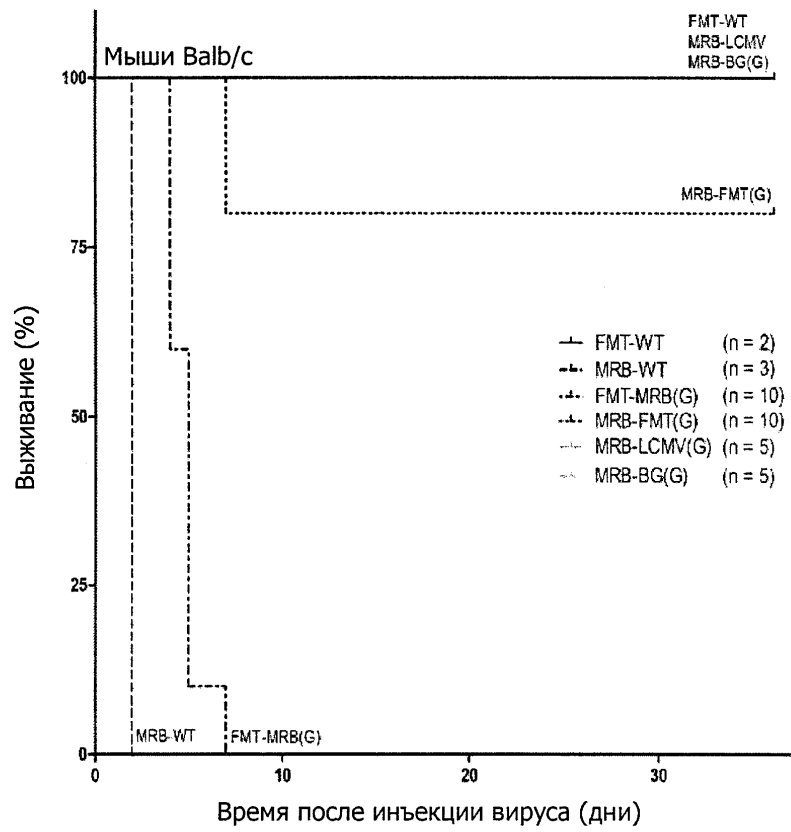
Фиг. 4С

13/34



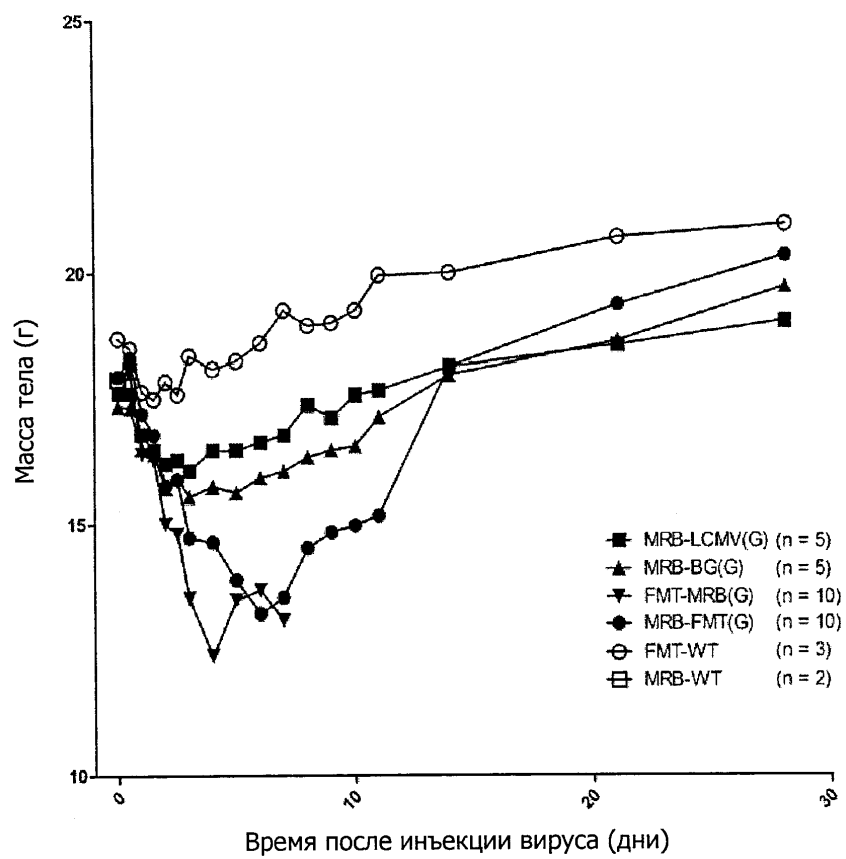
Фиг. 5

14/34



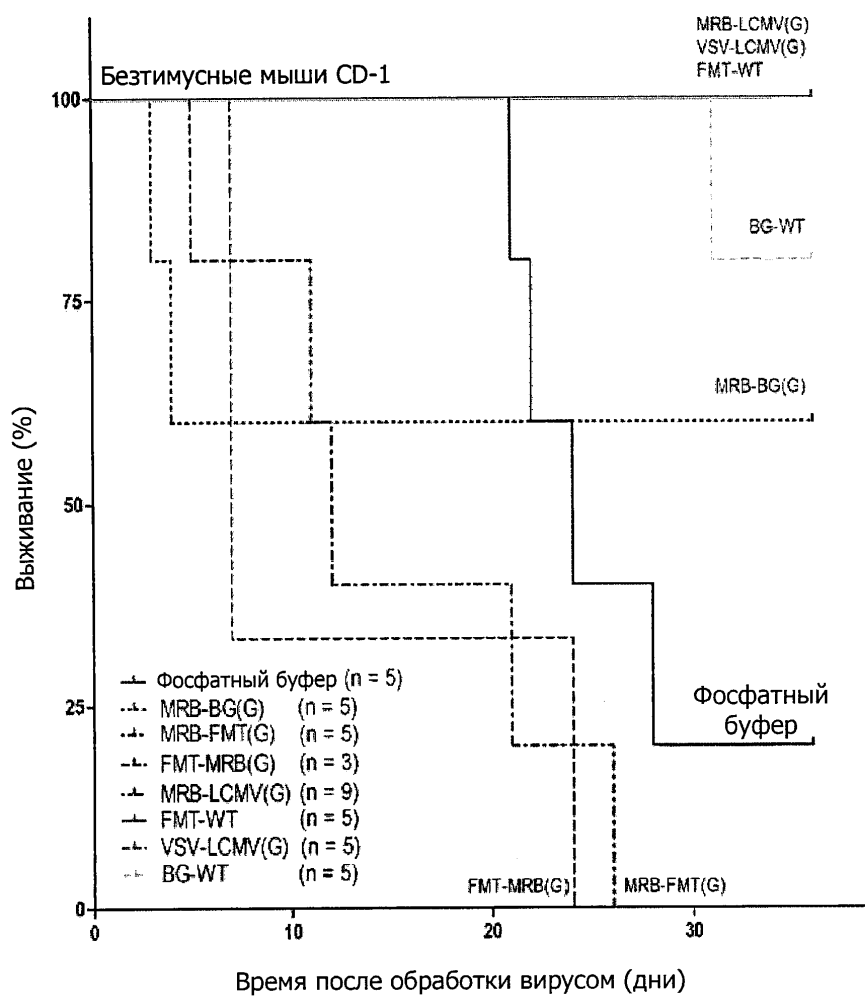
Фиг. 6А

15/34



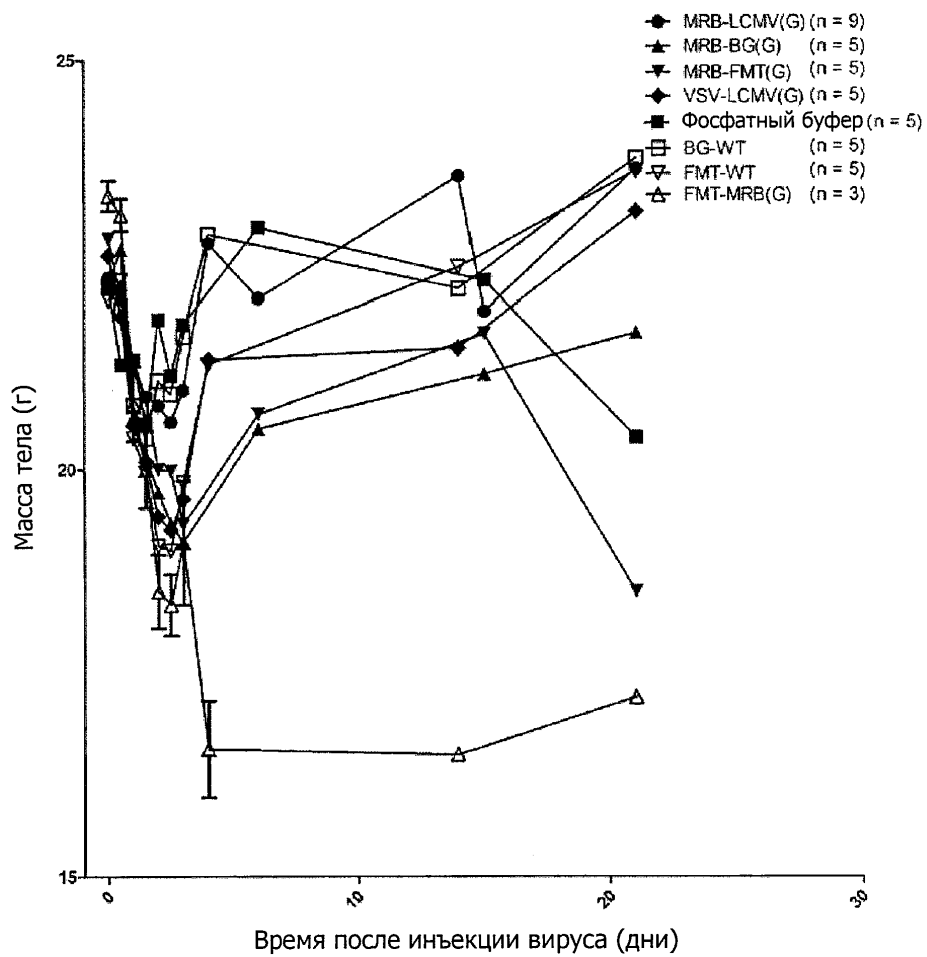
Фиг. 6В

16/34



Фиг. 7А

17/34



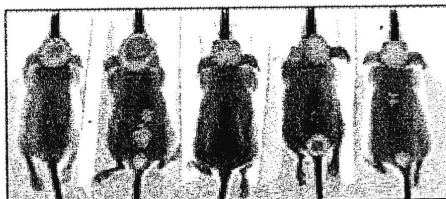
Фиг. 7В

18/34

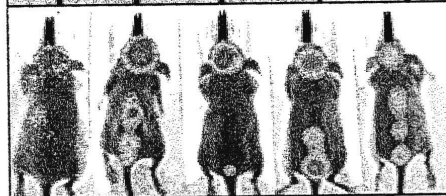
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы
светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного
введения фосфатного буфера

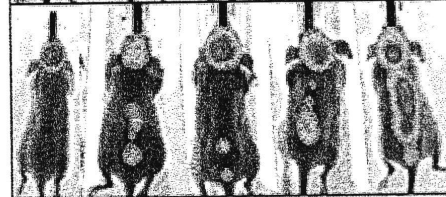
До введения



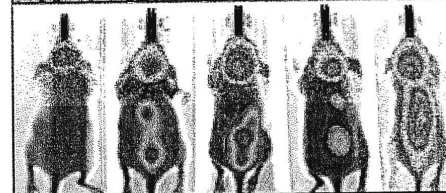
Неделя 1 после введения



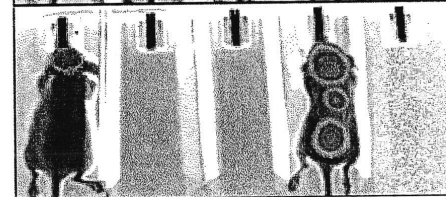
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

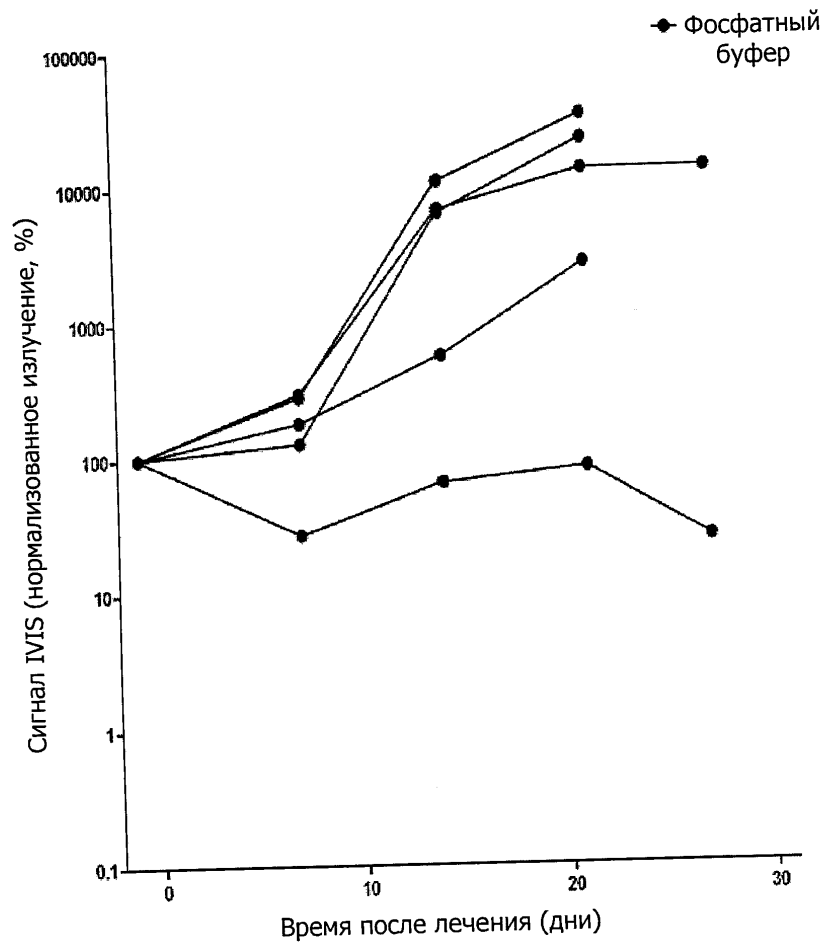


Неделя 4 после введения



Фиг. 8А

19/34



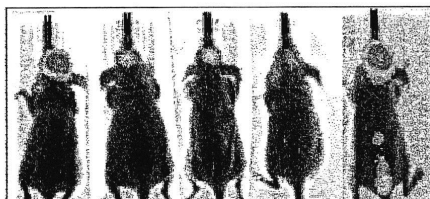
Фиг. 8В

20/34

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

Лечение путем внутричерепного введения BG дикого типа

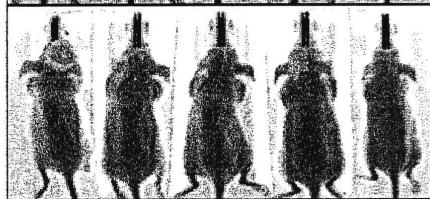
До введения



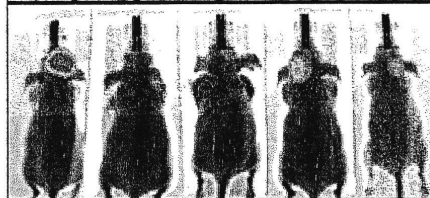
Неделя 1 после введения



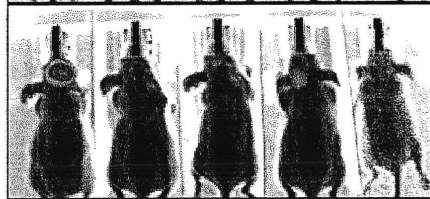
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

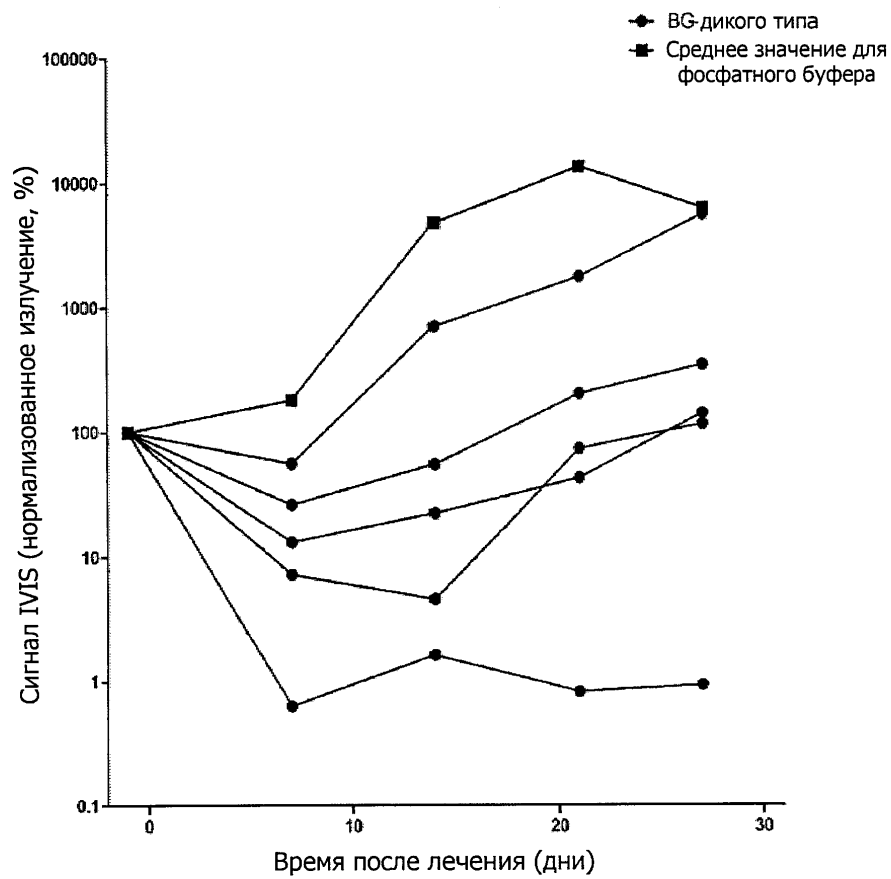


Неделя 4 после введения



Фиг. 9А

21/34



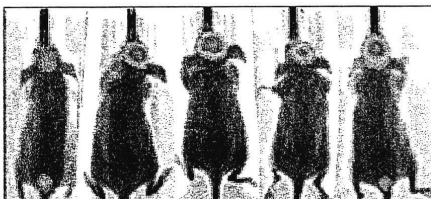
Фиг. 9В

22/34

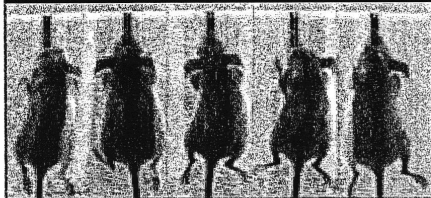
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы
светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного
введения FMT дикого типа

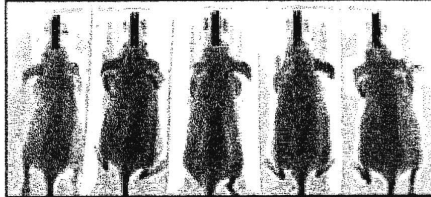
До введения



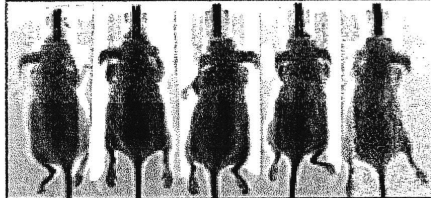
Неделя 1 после введения



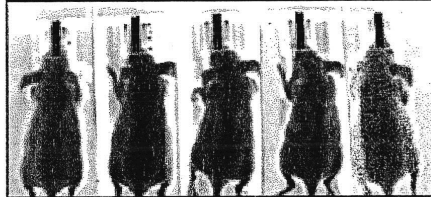
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

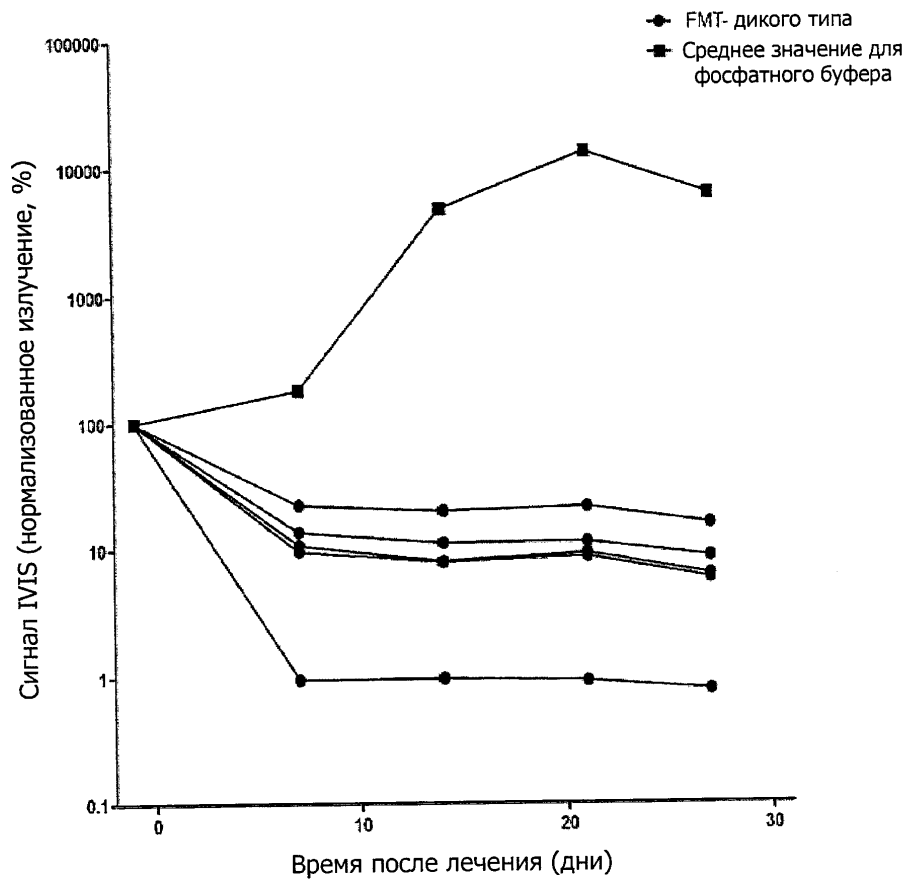


Неделя 4 после введения



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)

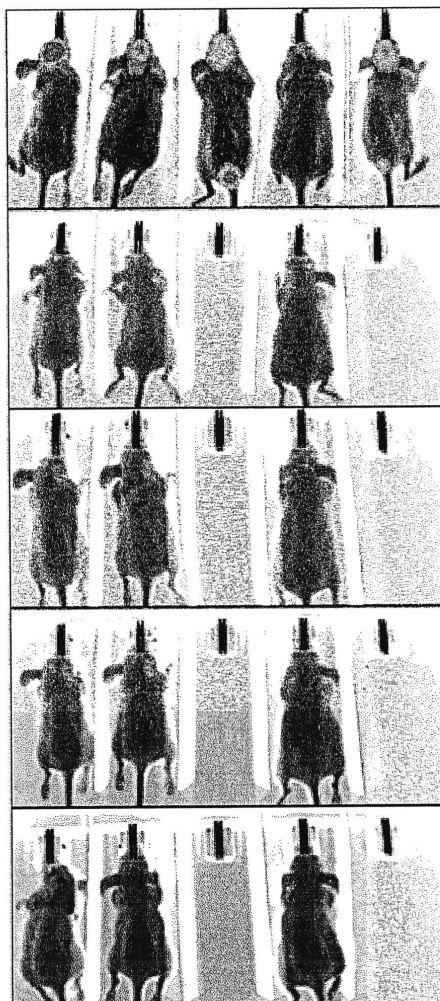
До введения

Неделя 1 после введения

Неделя 2 после введения

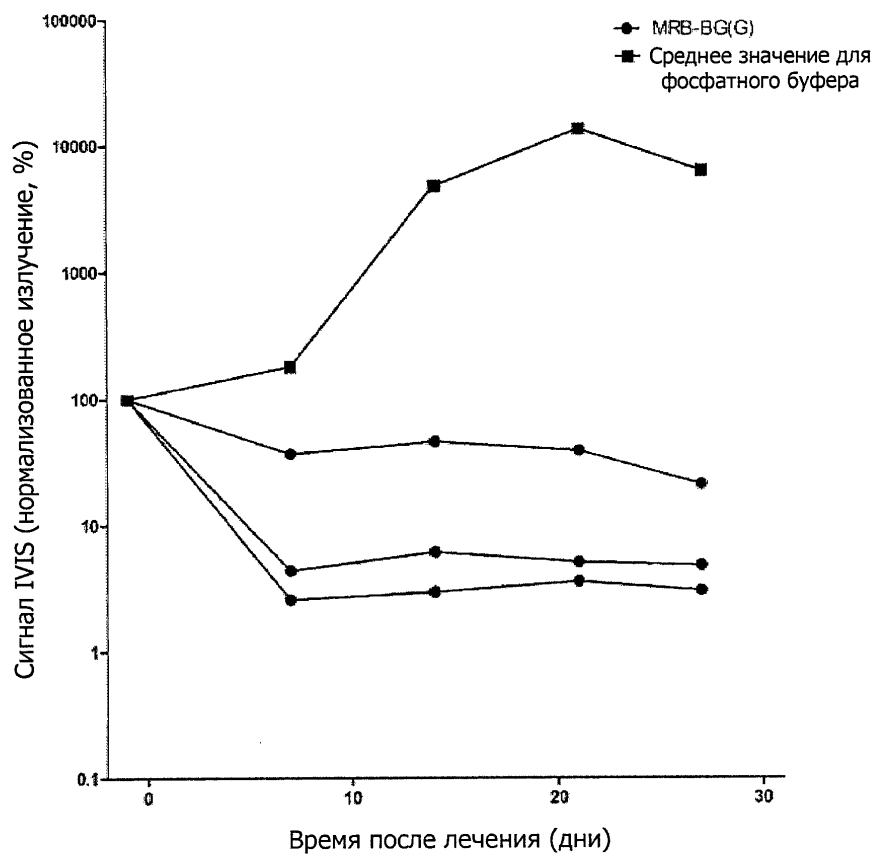
Неделя 3 после введения

Неделя 4 после введения



Фиг. 11А

25/34



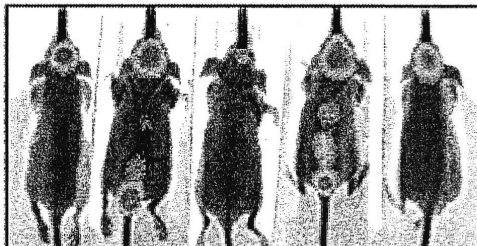
Фиг. 11В

26/34

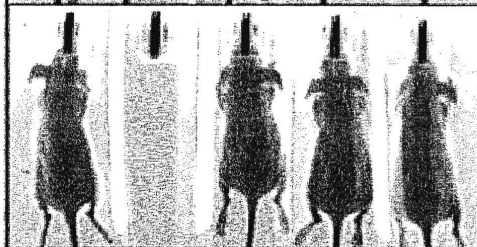
Изображение внутричерепной [люминисценции] люциферазы светлячка (U87MG-Fluc) у безтимусных мышей CD-1

Лечение путем внутричерепного введения MRB-FMT(G)

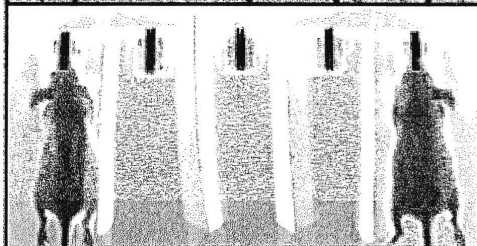
До введения



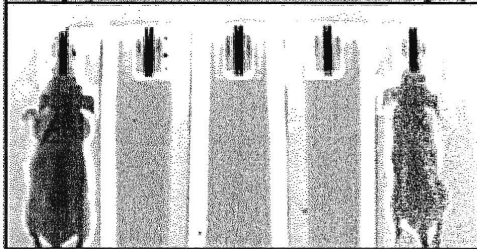
Неделя 1 после введения



Неделя 2 после введения

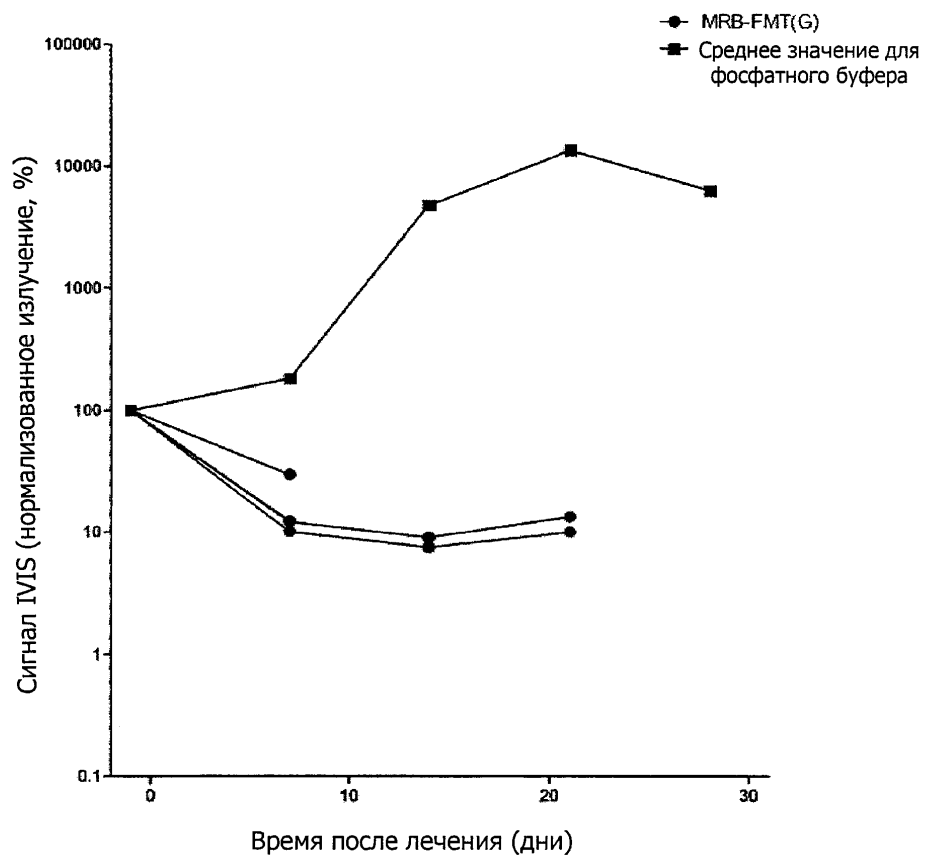


Неделя 3 после введения



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)

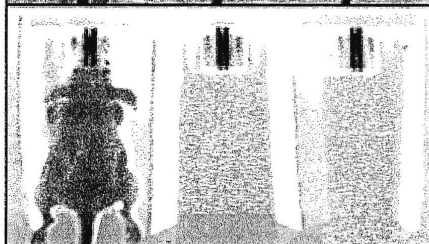
До введения



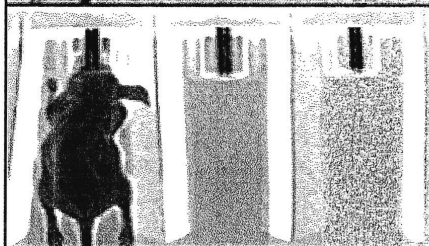
Неделя 1 после введения



Неделя 2 после введения

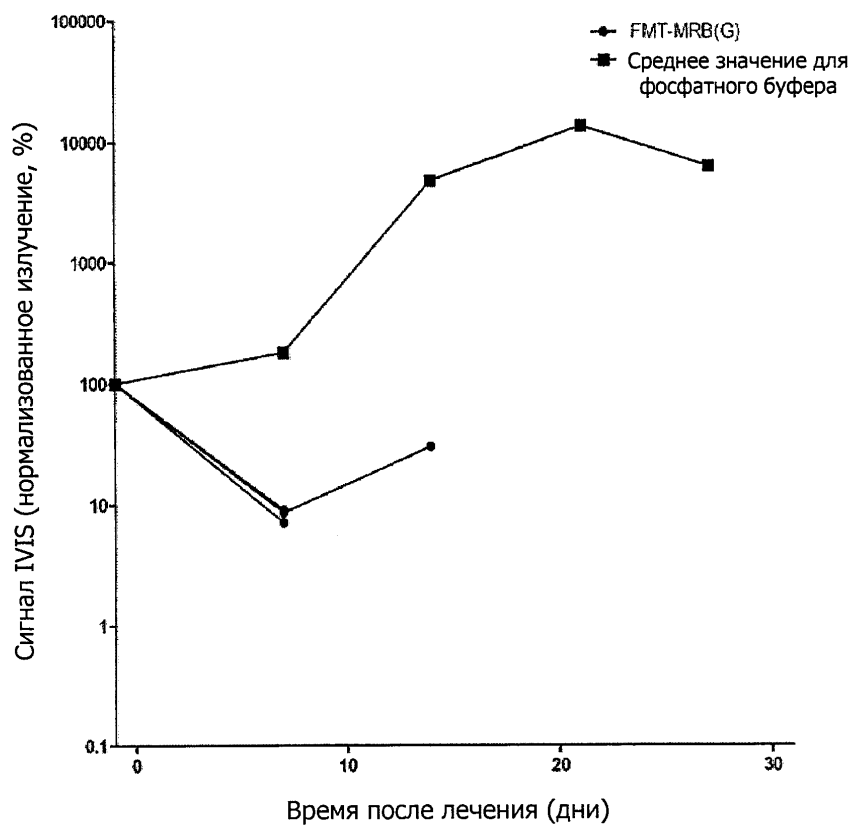


Неделя 3 после введения



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)

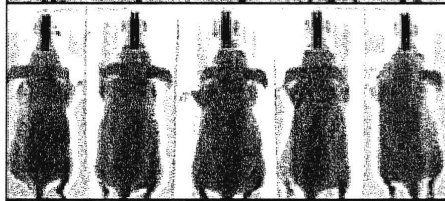
До введения



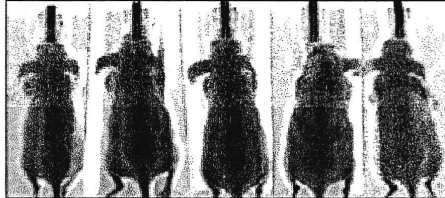
Неделя 1 после введения



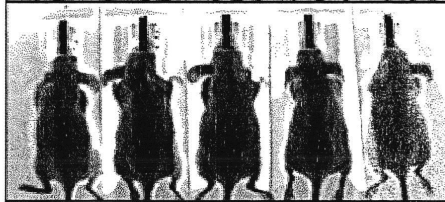
Неделя 2 после введения



Неделя 3 после введения

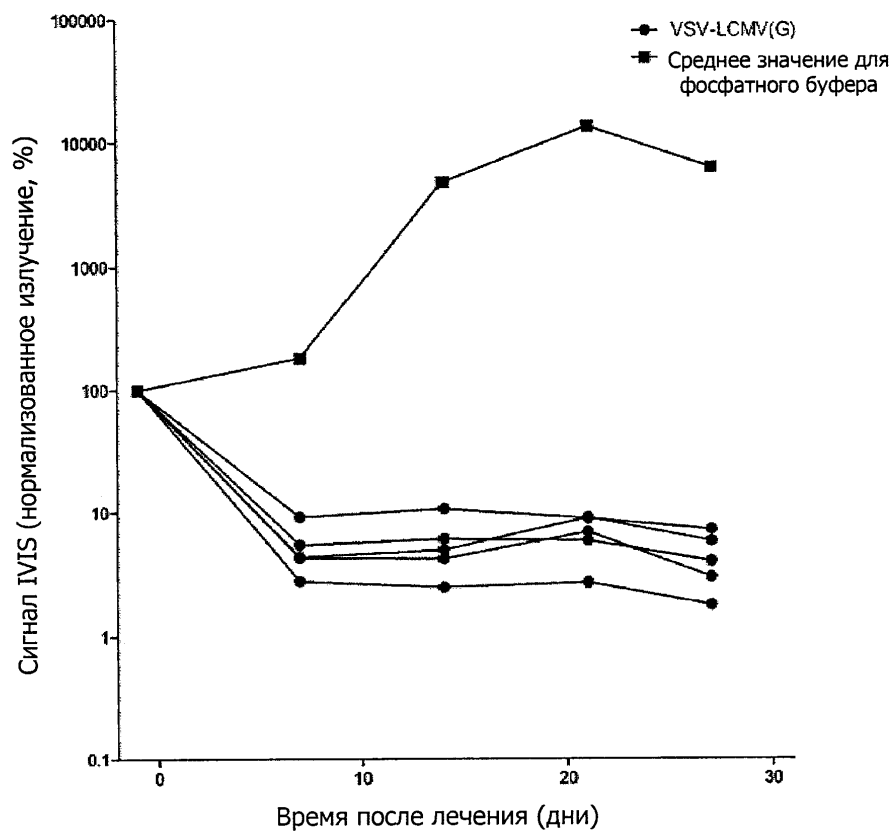


Неделя 4 после введения



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)

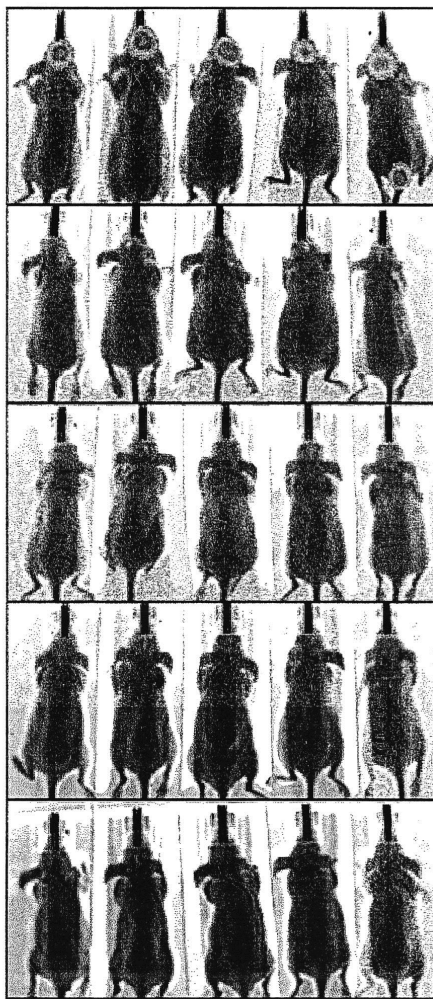
До введения

Неделя 1 после введения

Неделя 2 после введения

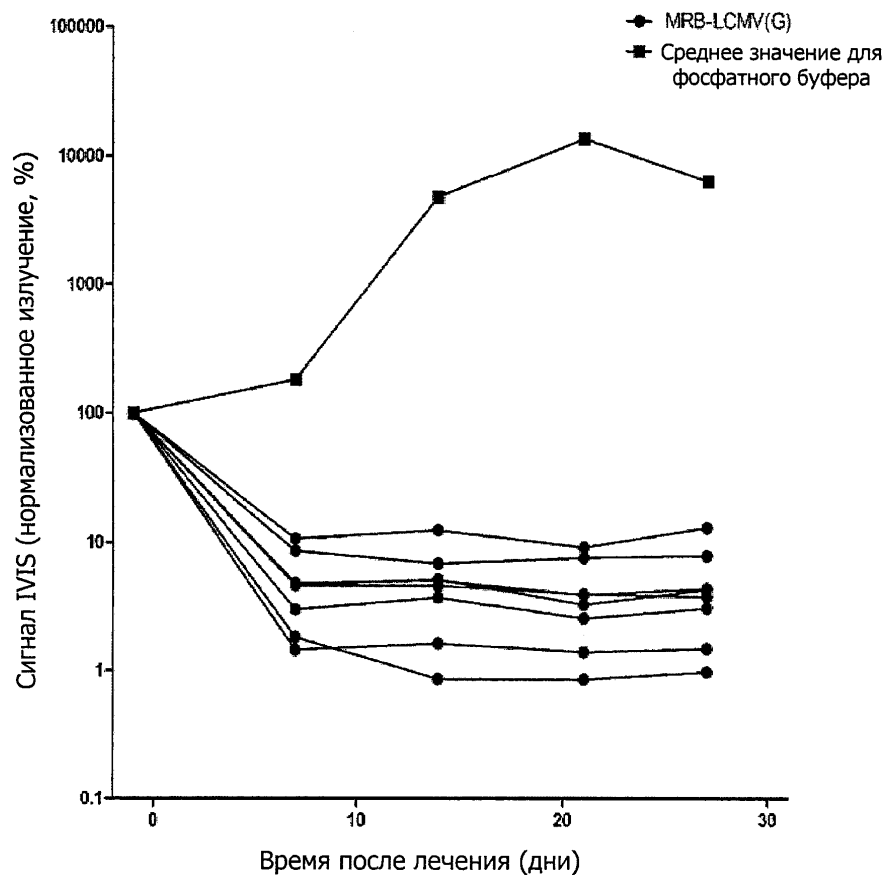
Неделя 3 после введения

Неделя 4 после введения



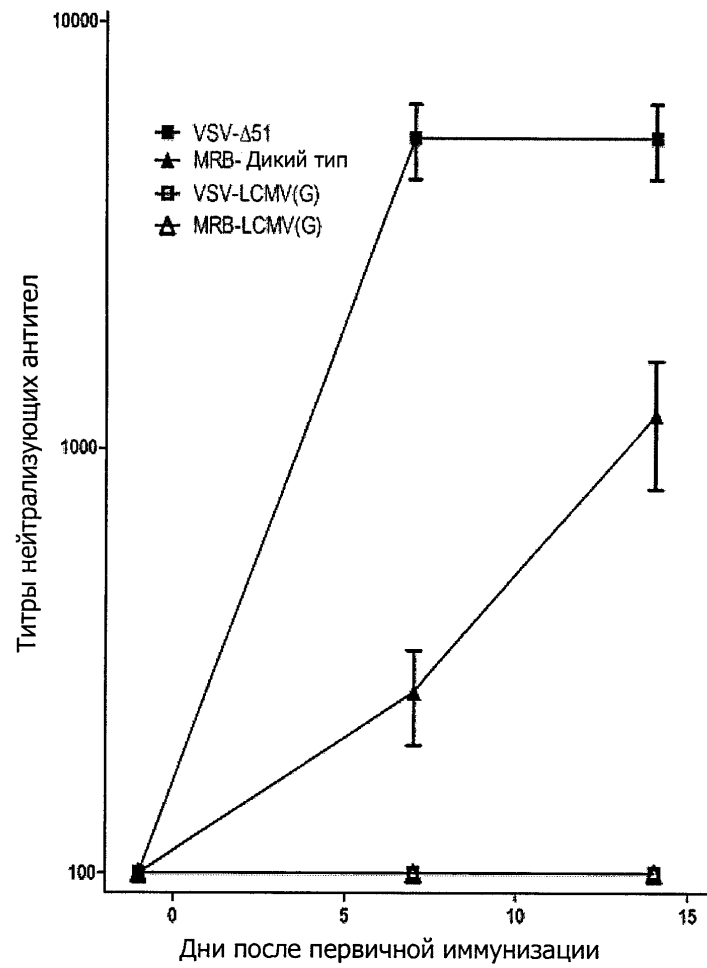
Фиг. 15А

33/34



Фиг. 15В

34/34



Фиг. 16