



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.13

(21) Номер заявки
201001198

(22) Дата подачи заявки
2009.01.12

(51) Int. Cl. **C12N 15/82** (2006.01)
A01H 5/00 (2006.01)
A61K 35/76 (2006.01)
A61K 39/145 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 14/11 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 15/44 (2006.01)
C12N 7/01 (2006.01)

**(54) НУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ УВЕЛИЧЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ
ГЕМАГГЛЮТИНИНА ВИРУСА ГРИППА В РАСТЕНИИ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 2,615,372; 61/022,775;
PCT/CA2008/001281

(32) 2008.01.21; 2008.01.22; 2008.07.11

(33) CA; US; CA

(43) 2011.06.30

(86) PCT/CA2009/000032

(87) WO 2009/076778 2009.06.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДИКАГО ИНК. (CA)

(72) Изобретатель:
**Д'Ау Марк-Андре, Кутюр Манон,
Орс Фредерик, Трепанье Сонья,
Лавуа Пьер-Оливье, Даргис Мишель,
Везина Луи-Филипп, Ландри Натали
(CA)**

(74) Представитель:
**Христофоров А.А., Костюшенкова
М.Ю., Угрюмов В.М. (RU)**

(56) MUSIYCHUK K. et al. A launch vector for the production of vaccine antigens in plants, INFLUENZA, January 2007, 1:19-25 (see whole document)

CHANDLER G.L. Influenza hemagglutinin expression in *Nicotiana tabacum* and *Nicotiana*

benthamiana, M. Sc. THESIS, BAYLOR UNIVERSITY, WACO, TEXAS, August 2007 [retrieved on 22 September 2008 (22-09-2008)]. Retrieved from the Internet: [https://beardocs.baylor.edu/bitstream/2104/5049/1/Lee Chandler Masters.pdf](https://beardocs.baylor.edu/bitstream/2104/5049/1/Lee%20Chandler%20Masters.pdf) (see abstract)

SHOJI Y. et al. Plant-expressed HA as a seasonal influenza vaccine candidate, VACCINE, June 2008, 26:2930-2934 (see whole document)

CHARLAND N. et. al. An innovative VLP-based technology to respond to global influenza vaccine needs, POSTER ABSTRACT, IDSA SEASONAL AND PANDEMIC INFLUENZA MEETING, ARLINGTON, VIRGINIA, USA, 18 May 2008 (18-05-2008) [retrieved on 22 September 2008 (22-09-2008)]. Retrieved from the Internet: www.idsociety.org/WorkArea/downloadasset.aspx?id=11384 (see abstract)

WO-A1-2009008573

MASON H.S. et al. Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice. PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, May 1996, 93:5335-5340 (see whole document)

QUAN F.-S. et al. Virus-like particle vaccine induces protective immunity against homologous and heterologous strains of influenza virus, JOURNAL OF VIROLOGY, April 2007, 81:3514-3524 (see whole document)

(57) Изобретение относится к нуклеиновой кислоте для увеличенной экспрессии в растении гемагглютини́на (НА) вируса гриппа типа А или В, которая включает полинуклеотид, кодирующий НА, регуляторный элемент, активный в растении и содержащий соответствующий промотор и энхансер СРМV. Изобретение также относится к растению, содержащему заявленную нуклеиновую кислоту, которое может быть использовано в способе получения вирусоподобных частиц. Также изобретение относится к полученным вирусоподобным частицам и содержащим их иммуногенным композициям, которые могут быть использованы в способах индуцирования иммунитета против вируса гриппа. Изобретение также относится к растению, растительному экстракту и пищевой добавке, содержащим вирусоподобные частицы, и их применениям.

Область техники

Настоящее изобретение относится к производству вирусоподобных частиц. Более конкретно, настоящее изобретение относится к производству вирусоподобных частиц, содержащих антигены вируса гриппа.

Предпосылки создания изобретения

Грипп является главной причиной смерти людей из-за воздействия респираторного вируса. Типичными симптомами заболевания являются лихорадка, боль в горле, одышка и, наряду с прочим, боль в мышцах. Во время вспышки заболевания вирусами гриппа инфицируются 10-20% населения всего мира, что обуславливает ежегодно смерть 250-500 тыс. человек.

Вирусы гриппа относятся к оболочечным вирусам, которые отпочковываются от плазматической мембраны инфицированных клеток млекопитающих и птиц. Их классифицируют на типы А, В или С по присутствующим на них нуклеопротеидам и антигенам белков матрикса. Вирусы гриппа типа А можно дополнительно подразделить на подтипы по комбинации представленных поверхностных гликопротеинов, т.е. гемагглютинина (НА) нейраминидазы (НА). НА управляет способностью вируса связываться с клеткой хозяина и проникать в нее. НА отщепляет концевые остатки сиаловых кислот от полисахаридных цепочек на клетке хозяина и поверхностных вирусных белках, которые предотвращают агрегацию вирусов и обеспечивают подвижность вируса. В настоящее время известны 16 подтипов НА (Н1-Н16) и 9 подтипов NA (N1-N9). Каждый вирус гриппа типа А представляет один тип НА и один тип NA-гликопротеида. Как правило, каждый подтип проявляет видоспецифичность; например, известно, что все подтипы НА и NA заражают птиц, а человека инфицируют только подтипы Н1, Н2, Н3, Н5, Н7, Н9, Н10, N1, N2, N3 и N7 (Horimoto, 2006; Suzuki 2005). Вирусы гриппа, содержащие Н5, Н7 и Н9, считаются самыми патогенными формами вирусов гриппа типа А и с большой вероятностью будут причиной будущих пандемий.

Пандемии гриппа обычно вызывают высокозаразные и вирулентные вирусы гриппа; пандемии могут приводить к росту заболеваемости и смертности по всему миру. Появление новых подтипов вируса гриппа типа А привело в XX веке к 4 большим пандемиям. Грипп "испанка", вызванный вирусом H1N1 в 1918-1919 гг., вызвал смерть более 50 млн человек по всему миру в период между 1917 и 1920 гг. В настоящее время постоянно существует риск появления нового подтипа или заражения человека подтипами, эндемичными для животных. Особую тревогу вызывает высоковирулентная форма вируса птичьего гриппа, вспышки которого отмечены в нескольких странах. Во многих случаях птичий грипп ведет к смертности, приближающейся к 100%, в течение 48 ч. Распространение вируса птичьего гриппа (H5N1), впервые обнаруженного в Гонконге в 1997 г., на другие страны Азии и Европы связали с путями миграции диких птиц.

Современный метод борьбы с гриппом у человека заключается в ежегодной вакцинации. Вакцина, как правило, представляет собой комбинацию нескольких штаммов, которые по прогнозам должны доминировать в будущей сезонной вспышке гриппа. Прогноз координируется Всемирной организацией здравоохранения. Как правило, количество доз вакцины, изготавливаемых каждый год, недостаточно для вакцинирования населения во всем мире. Например, Канада и США получают количество доз вакцины, достаточное для иммунизации примерно одной трети своего населения, в то время когда может быть вакцинировано только 17% населения Евросоюза. Очевидно, что текущее производство противогриппозной вакцины окажется недостаточным в преддверии будущей пандемии гриппа. Даже если каким-то образом в определенном году удастся произвести нужное количество вакцины, доминирующие штаммы год от года меняются, что делает нецелесообразным запас, создаваемый в периоды низкой потребности. С экономической точки зрения крупномасштабное производство эффективной противогриппозной вакцины вызывает большую заинтересованность у правительства и у частного бизнеса.

Вирусы для вакцин производят в оплодотворенных куриных яйцах. Вирусные частицы извлекают и для производства инактивированной вакцины разрушают с помощью детергентов, тем самым инактивируя вирус. Живые аттенуированные вакцины производят из вирусов гриппа, приспособленных для роста при низких температурах - это означает, что при нормальной температуре тела вакцина будет аттенуированной. Такая вакцина лицензирована в США для лиц в возрасте от 5 до 49 лет. Вакцины из инактивированного целого вируса становятся безвредными при инактивации химическими реагентами, и их получают в куриных эмбрионах или культурах клеток млекопитающих. Все эти типы вакцины имеют определенные преимущества и недостатки. Одно преимущество вакцин из целых вирусов - это тип иммунного ответа, вызываемого такими вакцинами. Как правило, сплит-вакцины стимулируют выраженную выработку антител, а вакцины из целого вируса вызывают и выработку антител (гуморальный ответ), и клеточный ответ. Даже если ответ в виде выработки функциональных антител является критерием для лицензирования, коррелирующим с защитой, которую обеспечивает вакцина, появляется все больше данных о том, что в иммунитете против гриппа также важен Т-клеточный ответ - это может обеспечивать лучшую защиту у пожилых людей.

Для индукции клеточного иммунного ответа разработаны вакцины из целого вируса. Из-за высокой патогенности штаммов вируса гриппа (например, H5N1) такие вакцины производят на заводах с уровнем биологической безопасности 3+. В случаях высокопатогенных штаммов вируса гриппа, таких как H5N1,

некоторые производители изменили последовательность в гене гемагглютинина, чтобы снизить патогенность штамма вируса гриппа и сделать его менее вирулентным и легче воспроизводимым в куриных яйцах или культуре клеток млекопитающих. Другие также используют химерные вирусы гриппа, в которых последовательность гемагглютинина и белков нейраминидазы клонируют в низкопатогенном донорском штамме вируса гриппа, дающего высокий выход (A/PR/8/34; Quan F-S et al., 2007). Если таким методами можно получать полезные вакцины, то они не являются оптимальным решением при потребности в широкомасштабном, малозатратном и быстром производстве вакцины в количествах, необходимых для удовлетворения глобальных потребностей в обычном году и практически наверняка будет недостаточными в преддверии пандемии.

При использовании генетической технологии с обратной транскрипцией может возникнуть необходимость изменения генетической последовательности белка НА, чтобы сделать его авирулентным. В случаях высокопатогенных штаммов вируса гриппа производство вакцин из целого вируса требует либо процедур, выполняющихся в изолированных помещениях, либо получающаяся вакцина не будет точно совпадать с генетической последовательностью циркулирующего вируса. В случае живых аттенуированных вакцин сохраняется риск того, что введенная вакцина будет рекомбинироваться с вирусом гриппа у хозяина, что приведет к появлению нового вируса гриппа.

В то время как этот метод позволяет сохранить эпитоп антигена и посттрансляционные модификации, ему присущ ряд недостатков, включая риск загрязнения из-за использования целого вируса и различного выхода в зависимости от штамма вируса. Генетическая гетерогенность вируса может приводить к субоптимальному уровню защиты, что происходит при заражении яиц. Другие недостатки включают долгосрочное планирование в отношении получения яиц, риск загрязнения, поскольку в процессе очистки используются химические вещества, и длительное время производства.

Также лица с повышенной чувствительностью к яичному белку могут быть не пригодны в качестве кандидатов для применения этой вакцины.

В случае пандемии производство сплит-вакцины ограничено необходимостью приспособить определенный штамм к росту в куриных яйцах, и выход продукта различен. Хотя такая технология применялась в течение многих лет для производства сезонных вакцин, она вряд ли окажется применимой в приемлемых временных рамках во время пандемии, и мировые производственные мощности не беспредельны.

Чтобы уйти от необходимости использовать куриные яйца, вирусы гриппа также культивировали в культурах клеток млекопитающих, например в клетках MDCK или PERC.6 или им подобных. Другой подход - "обратная генетика", когда вирусы выращивают путем трансформации клетки с использованием вирусных генов. Однако для этих методов тоже требуется целый вирус, а также трудоемкие процедуры и определенные условия культивирования.

В качестве кандидатов на рекомбинантную противогриппозную вакцину разработано несколько рекомбинантных продуктов. Такие подходы сфокусированы на выработке, получении и очистке белков НА и NA вируса гриппа типа А, включая выработку этих белков с помощью клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом (Crawford et al., 1999; Johansson, 1999), вирусных векторов и вакцинных ДНК-конструкций (Olsen et al., 1997).

Специфика вируса гриппа хорошо известна. Вкратце, инфекционный цикл запускается прикреплением белка НА на поверхности вириона к клеточному рецептору, содержащему сиаловую кислоту (гликопротеины и гликолипиды). Белок НА способствует обработке рецептора, содержащего сиаловую кислоту, и проникновению вируса в клетку зависит от НА-зависимого эндоцитоза, опосредованного рецептором. В отделах, интернализированных эндосом с кислой средой, содержащих вирион гриппа, белок НА подвергается конформационным изменениям, которые ведут к слиянию мембран вируса и клетки и раскрытию оболочки вируса и высвобождению М1-белков, опосредованному М2, из рибонуклеопротеидов, связанных с нуклеокапсидом (РСН), которые мигрируют в клеточное ядро для синтеза вирусной РНК. Антитела к белкам НА противодействуют инфекции, нейтрализуя инфицирующую способность вируса, а антитела к белкам NA опосредуют этот эффект на ранних стадиях репликации вируса.

Crawford et al. (1999) описали выработку НА вируса гриппа в клетках насекомых, инфицированных бакуловирусом. Согласно описанию вырабатываемые белки способны предупреждать смертельное заболевание, вызванное подтипами вируса птичьего гриппа H5 и H7. Johansson et al. (1999) считают, что белки НА и NA вируса гриппа, вырабатываемые в клетках, инфицированных бакуловирусом, вызывают у животных иммунный ответ, превосходящий таковой на традиционную вакцину. Иммуногенность и эффективность гемагглютинина вируса лошадиного гриппа, вырабатываемого в клетках, инфицированных бакуловирусом, сравнили с кандидатом для использования в вакцине - гомологичной ДНК (Olsen et al., 1997). В совокупности эти данные демонстрируют, что высокая степень защиты против вируса гриппа может быть достигнута с помощью рекомбинантных белков НА или NA с использованием различных экспериментальных методик и на разных моделях у животных.

Поскольку в предыдущих исследованиях показано, что поверхностные гликопротеины вируса гриппа, НА и NA, являются главными мишенями при создании защитного иммунитета против вируса гриппа и что М1 представляет собой консервативную мишень для клеточного иммунитета к гриппу, по-

тенциальная новая вакцина может включать эти вирусные антигены как макромолекулярные белковые частицы, такие как вирусоподобные частицы (ВЧ). В качестве продуктов для создания вакцин ВЧ имеют преимущество, являясь более иммуногенными, чем субъединичные или рекомбинантные антигены, и могут стимулировать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ (Grgacic, Anderson, 2006). Кроме того, частица с такими антигенами гриппа может иметь конформационные эпитопы, которые стимулируют выработку нейтрализующих антител к множеству штаммов вируса гриппа.

Производство неинфекционного штамма вируса гриппа для использования в вакцине - один из путей предупреждения нежелательной инфекции. Также вирусоподобные частицы исследованы как заместители культивируемого вируса. ВЧ имитируют структуру вирусного капсида, но не содержат геном и поэтому не могут реплицироваться или быть источником вторичной инфекции.

В нескольких исследованиях установлено, что рекомбинантные белки вируса гриппа самопроизвольно образуют ВЧ в клеточной культуре при использовании плазмид экспрессии млекопитающих или бакуловирусных векторов (Gomez-Puertas et al., 1999; Neumann et al., 2000; Latham, Galarza, 2001). Gomez-Puertas et al. (1999) указывают, что эффективное образование ВЧ гриппа зависит от уровня экспрессии нескольких вирусных белков. Neumann et al. (2000) создали систему, основанную на плазмиде экспрессии млекопитающих, для производства инфекционных вирусоподобных частиц гриппа полностью из клонированных к ДНК. Latham и Galarza (2001 г.) описали образование ВЧ гриппа в клетках насекомых, инфицированных рекомбинантным бакуловирусом, одновременно экспрессирующим гены HA, NA, M1 и M2. Эти исследования продемонстрировали, что белки вириона вируса гриппа могут самопроизвольно собираться при коэкспрессии в клетках эукариотов.

Gomez-Puertas et al. (2000) излагают идею, что, помимо гемагглютинина (HA), для отпочковывания ВЧ от клеток насекомых требуется матриксный белок (M1) вируса гриппа. Однако Chen et al. (2007) указывают, что M1, возможно, для образования ВЧ не требуется, и считают, что для эффективного высвобождения M1 и ВЧ необходимо присутствие HA и сиалидазная активность, обеспечиваемая NA. NA расщепляет сиаловые кислоты гликопротеинов на поверхности клеток, образующих ВЧ и высвобождающих ВЧ в питательную среду.

Quan et al. (2007) указывают, что ВЧ-вакцина, получающаяся в бакуловирусной системе экспрессии (клетки насекомых), вызывает защитный иммунитет против некоторых штаммов вируса гриппа (A/PR8/34 (H1N1)). ВЧ, исследованные Quan, отпочковывались от плазматической мембраны и считались имеющими соответствующий размер и морфологию, схожие с теми, которые наблюдали в системе клеток млекопитающих (клетки MDCK).

В описании публикаций PCT WO 2004/098530 и WO 2004/098533 приведена экспрессия вируса HN, вызывающего ньюкаслскую болезнь, или птичьего гриппа А/индейка/Висконсин/68 (H5N9) в трансформированных клетках NT-1 (табак) в культуре. Композиции, включающие культуры клеток растений, экспрессирующие полипептиды, вызывают различные иммунные ответы у кроликов и кур.

Вирусы, покрытые оболочкой, могут получать свою липидную оболочку при "отпочковывании" от инфицированной клетки и получать мембрану из плазматической мембраны или внутриклеточных оргanelл. Частицы вируса гриппа и ВЧ отпочковываются от плазматической мембраны клетки хозяина. В системах клеток млекопитающих или инфицированных бакуловирусом, например, вирус гриппа отпочковывается от плазматической мембраны (Quan et al., 2007). Известно лишь несколько вирусов, способных инфицировать растения (например, члены семейства топовирусов и рабдовирусов). В отношении известных вирусов растений, покрытых оболочкой, считается, что они отпочковываются от внутренних мембран клетки хозяина, но не от плазматической мембраны. Хотя в растениях-хозяевах получено небольшое число рекомбинантных ВЧ, ни одна из них не являлась производным плазматической мембраны, что заставляет задать вопрос о том, можно ли получать в растениях ВЧ, использующие плазматическую мембрану, включая ВЧ вируса гриппа.

В текущих технологиях производства ВЧ вируса гриппа используется коэкспрессия множества вирусных белков, и такая зависимость является недостатком таких технологий, поскольку в случае пандемии и ежегодных эпидемий ключевым фактором является время реакции на эпидемию. Для ускорения разработки вакцин желательна более простая система производства ВЧ, например, та, в которой используется экспрессия только одного или нескольких вирусных белков без необходимости в экспрессии вирусных белков, не несущих структурную функцию.

Чтобы защитить население от гриппа и предотвратить будущие эпидемии, производители вакцин должны будут разработать эффективные быстрые методики производства фармацевтических форм вакцин. Текущее применение оплодотворенных яиц для производства вакцин недостаточно и включает слишком длительный процесс.

Краткое описание изобретения

Целью настоящего изобретения является усовершенствование производства вирусоподобных частиц (ВЧ) вируса гриппа.

Согласно настоящему изобретению предлагается нуклеиновая кислота для экспрессии гемагглютинина (НА) вируса гриппа типа А в растении, включающая последовательность нуклеотидов, кодирующую НА вируса гриппа типа А, оперативно связанную с регуляторным элементом, который активен в растении, причем указанный регуляторный элемент содержит промотор, который активен в растении, и энхансер вируса мозаики коровьего гороха (СРМV), при этом экспрессия нуклеиновой кислоты приводит к увеличению образования НА вируса гриппа типа А по сравнению с образованием НА вируса гриппа типа А, кодируемым контрольной нуклеиновой кислотой, не содержащей энхансер СРМV.

В настоящем изобретении также предлагается нуклеиновая кислота для экспрессии гемагглютинина (НА) вируса гриппа типа В в растении, включающая последовательность нуклеотидов, кодирующую НА вируса гриппа типа В, оперативно связанную с регуляторным элементом, который активен в растении, причем указанный регуляторный элемент содержит промотор, который активен в растении, и энхансер вируса мозаики коровьего гороха (СРМV), при этом экспрессия нуклеиновой кислоты приводит к увеличению образования НА вируса гриппа типа В по сравнению с образованием НА вируса гриппа типа В, кодируемым контрольной нуклеиновой кислотой, не содержащей энхансер СРМV.

НА может включать нативный или отличный от нативного сигнальный пептид; отличный от нативного сигнальный пептид может быть сигнальным пептидом протеиндисульфидизомераз.

НА, кодируемый этой нуклеиновой кислотой, может относиться к вирусу гриппа типа А, вирусу гриппа типа В или подтипу вируса типа А, выбранному из группы, состоящей из Н1, Н2, Н3, Н4, Н5, Н6, Н7, Н8, Н9, Н10, Н11, Н12, Н13, Н14, Н15 и Н16. В некоторых аспектах настоящего изобретения НА, кодируемый этой нуклеиновой кислотой, может происходить из вируса гриппа типа А и быть выбранным из группы, состоящей из Н1, Н2, Н3, Н5, Н6, Н7 и Н9.

Согласно настоящему изобретению последовательность нуклеотидов, кодирующая НА вируса гриппа, идентична на 70-100% последовательности нуклеотидов, выбранной из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47.

Настоящее изобретение также предлагает способ получения вирусоподобных частиц (ВЧ) вируса гриппа в растении, включающий:

- а) введение нуклеиновой кислоты в растение или его часть путем трансформации с получением трансгенного растения или обеспечение трансгенного растения или его части, содержащей указанную нуклеиновую кислоту; и
- б) инкубирование растения или его части в условиях, подходящих для экспрессии нуклеиновой кислоты с получением ВЧ; и
- в) сбор растения или его части и очистку ВЧ, причем ВЧ содержат НА вируса гриппа и по меньшей мере один липид растительного происхождения.

Настоящее изобретение включает вышеуказанный способ, где на этапе введения (этап (а)) нуклеиновая кислота может либо временно экспрессироваться в растении, либо стабильно экспрессироваться в растении. Кроме того, в данном способе на стадии (а) в растение может быть дополнительно введена вторая нуклеиновая кислота, включающая последовательность нуклеотидов, кодирующую по меньшей мере один белок-шаперон. Белки-шапероны могут быть выбраны из Hsp40 и Hsp70.

В одном из вариантов изобретения размер ВЧ находится в диапазоне 80-300 нм.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено растение, содержащее вышеописанную нуклеиновую кислоту. В одном из вариантов настоящего изобретения указанное растение дополнительно содержит нуклеиновую кислоту, включающую последовательность нуклеотидов, кодирующую по меньшей мере один белок-шаперон, оперативно связанную с регуляторным элементом. Белки-шапероны могут быть выбраны из Hsp40 и Hsp70.

Настоящее изобретение также относится к ВЧ, полученной вышеописанным способом, содержащей НА вируса гриппа типа А или НА вируса гриппа типа В и по меньшей мере один липид растительного происхождения. В одном из вариантов НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н4, Н5, Н6, Н7, Н8, Н9, Н10, Н11, Н12, Н13, Н14, Н15 и Н16, в частности НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н5, Н6, Н7 и Н9. В одном из вариантов НА вируса гриппа типа А или НА вируса гриппа типа В содержит N-гликаны или модифицированные N-гликаны, специфичные для растений.

В настоящем изобретении также предлагается композиция для индуцирования иммунитета против вируса гриппа типа А или вируса гриппа типа В у субъекта, содержащая эффективную дозу вирусоподобных частиц согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предлагается способ индуцирования иммунитета против вируса гриппа типа А или вируса гриппа типа В у субъекта, включающий введение вышеуказанной композиции.

Настоящее изобретение включает вышеуказанный способ, где указанную композицию вводят субъекту перорально, внутрикожно, интраназально, внутримышечно, внутривенно или подкожно.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена нуклеиновая кислота для экспрессии НА вируса гриппа в растении, включающая последовательность нуклеотидов SEQ ID NO: 97, 100, 101, 104, 105, 108, 109, 112 или 113, кодирующую НА вируса гриппа, и регуляторный элемент, который активен в растении, содержащий промотор, который активен в растении, и энхансер вируса мозаики коровьего гороха (CPMV).

Настоящее изобретение относится также к способу получения ВЧ вируса гриппа в трансгенном растении, включающий:

а) введение вышеуказанной нуклеиновой кислоты в растение или его часть путем трансформации с получением трансгенного растения;

б) инкубирование трансгенного растения или его части в условиях, подходящих для экспрессии нуклеиновой кислоты с получением ВЧ; и

с) сбор трансгенного растения или его части и очистку ВЧ, причем ВЧ содержат НА вируса гриппа и по меньшей мере один липид растительного происхождения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение ВЧ для получения сыворотки, содержащей антитела, специфичные против НА вируса гриппа.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено поликлональное антитело, полученное с использованием ВЧ.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен растительный экстракт, содержащий ВЧ, полученные способом согласно настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено растение или растительная клетка, содержащая ВЧ, полученные способом согласно настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение растительного экстракта для индукции иммунитета к вирусу гриппа типа А или вирусу гриппа типа В у субъекта. В одном из вариантов растительный экстракт подходит для перорального введения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена пищевая добавка, содержащая собранные ткани растения согласно настоящему изобретению.

Производство ВЧ в растениях имеет несколько преимуществ по сравнению с производством этих частиц в культуре клеток насекомого. Растительные липиды могут стимулировать специфические иммунные клетки и усиливать вызванный иммунный ответ. Мембраны растений состоят из липидов, фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭ), а также содержат гликофинголипиды, которые уникальны для растений и некоторых бактерий и простейших. Сфинголипиды необычны тем, что они не являются эфирами глицерина, как ФХ или ФЭ, но состоят из длинноцепочечного аминспирта, который образует амидную связь с цепью жирной кислоты, содержащей более 18 атомов углерода. ФХ и ФЭ так же как сфинголипиды могут связываться с молекулами CD1, экспрессирующимися иммунными клетками млекопитающих, такими как антигенпредставляющие клетки (АПК), подобные дендритным клеткам или макрофагам, и другие клетки, включая В- и Т-лимфоциты в тимусе и печени (Tsujii M., 2006). Кроме того, помимо потенциального адъювантного эффекта, обусловленного присутствием растительных липидов, способность растительных N-гликанов облегчать захват гликопротеиновых антигенов антигенпредставляющими клетками (Saint-Jore-Dupas, 2007), может быть преимуществом производства ВЧ в растениях.

Без намерения ограничиваться существующей теорией, прогнозируется, что ВЧ, произведенные в растениях, будут вызывать более выраженный иммунный ответ, чем ВЧ, произведенные в других производственных системах, и что иммунный ответ, вызванный ВЧ, произведенными в растениях, будет более выраженным по сравнению с иммунным ответом, вызванным живыми или аттенуированными вакцинами из целого вируса.

В отличие от вакцин, произведенных из целых вирусов, ВЧ имеют преимущество, поскольку они неинфекционны, поэтому биологическая изоляция не является важной проблемой, как это было бы при работе с целым инфекционным вирусом, и при производстве не требуется. ВЧ, произведенные в растениях, создают дополнительное преимущество, поскольку система экспрессии может быть выращена в оранжерее или в открытом грунте, что делает ее значительно более экономичной и пригодной для массового производства.

Кроме того, растения не содержат ферменты, участвующие в синтезе и добавлении остатков сиаловых кислот к белкам. ВЧ можно получить в отсутствие нейраминидазы (NA), и поэтому нет необходимости в коэкспрессии NA или обработке клеток или экстрактов-продуцентов сиалидазой (нейраминидазой) для обеспечения производства ВЧ в растениях.

ВЧ, производимые согласно настоящему изобретению, не включают белок M1, который, как известно, связывает РНК. РНК является контаминантом ВЧ и нежелательна при получении регуляторной регистрации на ВЧ-продукт.

Данное краткое описание изобретения не дает обязательное раскрытие всех признаков настоящего изобретения.

Краткое описание чертежей

Указанные и другие признаки настоящего изобретения будут более очевидными из последующего описания, в которое включены ссылки на приложенные чертежи.

На фиг. 1А показана последовательность кассеты экспрессии на основе пластоцианина люцерны, использующейся для экспрессии Н1 из штамма А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1) согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения (SEQ ID NO: 8). Подчеркнут сигнальный пептид протеиндисульфидизомеразы (ПДИ). Жирным шрифтом представлены сайты рестрикции BglII (AGATCT) и SacI (GAGCTC), использующиеся для клонирования.

На фиг. 1В дано схематическое представление функциональных доменов гемагглютинина вируса гриппа. После отщепления фрагменты HA0, HA1 и HA2 остаются связанными вместе дисульфидным мостиком.

На фиг. 2А отображена плаزمиды 540, собранная для экспрессии HA подтипа Н1 штамма А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1).

Фиг. 2В отображает плазмиду 660, собранную для экспрессии HA подтипа Н1 штамма А/Индонезия/5/2005 (Н5Н1).

На фиг. 3 показана эксклюзионная хроматография белковых экстрактов из листьев, вырабатывающих гемагглютинин Н1 или Н5.

Фиг. 3А отображает профиль элюции синего декстрана 2000 (треугольники) и белков (ромбы).

Фиг. 3В отображает иммунодетекцию (вестерн-блот; антитела к Н1) Н1 (А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1)) во фракциях элюции после эксклюзионной хроматографии (шарики S500HR).

Фиг. 3С отображает профиль элюции Н5; синего декстрана 2000 (треугольники) и белков (ромбы).

Фиг. 3D отображает иммунодетекцию (вестерн-блот; антитела к Н5) Н1 (А/Индонезия/5/2005 (Н5Н1)) во фракциях элюции после эксклюзионной хроматографии (шарики S500HR).

Фиг. 4А отображает последовательность, кодирующую N-концевой фрагмент Н1 (А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1)) (SEQ ID NO: 1).

Фиг. 4В отображает последовательность, кодирующую C-концевой фрагмент Н1 (А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1)) (SEQ ID NO: 2).

Фиг. 5 отображает полную последовательность, кодирующую HA0 Н1 (А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1)) (SEQ ID NO: 28).

Фиг. 6 отображает последовательность, кодирующую Н5 А/Индонезия/5/2005 (Н5Н1), фланкированную сайтом HindIII до начального ATG (ATG) и сайтом SacI после стоп-кодона (TAA) (SEQ ID NO: 3).

Фиг. 7А отображает последовательность праймера Plasto-443c (SEQ ID NO: 4).

Фиг. 7В отображает последовательность праймера SpHA(Ind)-Plasto.r (SEQ ID NO: 5).

Фиг. 7С отображает последовательность праймера Plasto-SpHA(Ind).c (SEQ ID NO: 6).

Фиг. 7D отображает последовательность праймера HA(Ind)-Sac.r (SEQ ID NO: 7).

Фиг. 8А отображает аминокислотную последовательность пептида Н1 (А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1)) (SEQ ID NO: 9).

Фиг. 8ВА отображает аминокислотную последовательность пептида Н5 (А/Индонезия/5/2005 (Н5Н1)) (SEQ ID NO: 10). Нативный сигнальный пептид выделен жирным шрифтом.

Фиг. 9 отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н7 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 11).

Фиг. 10А отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н2 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 12).

Фиг. 10В отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н3 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 13).

Фиг. 10С отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н4 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 14).

Фиг. 10D отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н5 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 15).

Фиг. 10Е отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н6 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 16).

Фиг. 10F отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н8 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 17).

Фиг. 10G отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н9 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 18).

Фиг. 10H отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н10 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 19).

Фиг. 10I отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа Н11 вируса гриппа типа А (SEQ ID NO: 20).

Фиг. 10J отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа H12 вируса гриппа типа A (SEQ ID NO: 21).

Фиг. 10K отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа H13 вируса гриппа типа A (SEQ ID NO: 22).

Фиг. 10L отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа H14 вируса гриппа типа A (SEQ ID NO: 23).

Фиг. 10M отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа H15 вируса гриппа типа A (SEQ ID NO: 24).

Фиг. 10N отображает нуклеотидную последовательность HA подтипа H16 вируса гриппа типа A (SEQ ID NO: 25).

Фиг. 10O отображает нуклеотидную последовательность HA вируса гриппа типа B (SEQ ID NO: 26).

Фиг. 10P отображает нуклеотидную последовательность HA вируса гриппа типа C (SEQ ID NO: 27).

Фиг. 10Q отображает нуклеотидную последовательность праймера XmaI-pPlas.c (SEQ ID NO: 29).

Фиг. 10R отображает нуклеотидную последовательность праймера SacI-ATG-pPlas.r (SEQ ID NO: 30).

Фиг. 10S отображает нуклеотидную последовательность праймера SacI-PlasTer.c (SEQ ID NO: 31).

Фиг. 10T отображает нуклеотидную последовательность праймера EcoRI-PlasTer.r (SEQ ID NO: 32).

Фиг. 11 отображает схематическое представление нескольких конструкций, использующихся согласно данному описанию. Конструкция 660 содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую HA подтипа H5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)), функционально связанную с промотором пластоцианина (plasto) и терминатором (Pter); конструкция 540 содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую HA подтипа H1 (А/Новая Каледония/20/99 (H1N1)) в комбинации с сигнальным пептидом протеиндисульфидизомеразы (СП ПДИ) люцерны, функционально связанную с промотором пластоцианина (Plasto) и терминатором (Pter); конструкция 544, собранная для экспрессии HA подтипа H1 (А/Новая Каледония/20/99 (H1N1)), нуклеотидная последовательность, кодирующая H1, объединена с сигнальным пептидом протеиндисульфидизомеразы (СП ПДИ) люцерны и лейциновой "молнией" GCN4pII (вместо трансмембранного домена и цитоплазматического хвоста H1) и функционально связана с промотором пластоцианина (Plasto) и терминатором (Pter); и конструкция 750 для экспрессии кодирующего участка M1 из вируса гриппа А/PR/8/34 объединена с вирусом гравировки табака (TEV) 5'UTR и функционально связана с двойным промотором 35S и терминатором Nos.

Фиг. 12 отображает иммунодетекцию H5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)) с использованием антител к H5 (Вьетнам) в белковых экстрактах из листьев *N. benthamiana*, трансформированных с помощью конструкции 660 (дорожка 3). Коммерческий H5 из штамма вируса гриппа А/Вьетнам/1203/2004 использован как положительный контроль детекции (дорожка 1), белковый экстракт из листьев, трансформированных пустым вектором, использован как отрицательный контроль (дорожка 2).

Фиг. 13 отображает характеристики структур гемагглютинаина с помощью эксклюзионной хроматографии. Белковый экстракт из отдельной биомассы, вырабатываемой H5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)), H1 (А/Новая Каледония/20/99 (H1N1)), растворимый H1, или H1 и M1 разделены с помощью гель-фильтрации на S-500 HR. Коммерческий H1 А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) в форме розеток также был подвергнут фракционированию (H1-розетка).

Фиг. 13А отображает фракции элюции, проанализированные на относительное содержание белка (относительный уровень белка - показан стандартный профиль элюции белка в результате фракционирования биомассы). Указан пик элюции синего декстрана 2000 (эталонный стандарт 2 MDa).

Фиг. 13В отображает фракции элюции, проанализированные на присутствие гемагглютинаина с помощью иммуноблоттинга с антителами к H5 (Вьетнам).

Фиг. 13С отображает фракции элюции, проанализированные на антитела к H1 вируса гриппа типа А.

Фиг. 13D отображает фракции элюции, проанализированные на антитела к растворимому H1 вируса гриппа типа А.

Фиг. 13Е отображает фракции элюции, проанализированные на антитела к H1-розетке вируса гриппа типа А.

Фиг. 13F отображает фракции элюции, проанализированные на антитела к H1 + M1 вируса гриппа типа А.

Фиг. 14 отображает концентрацию структур H5 вируса гриппа (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)), определенную с помощью центрифугирования в градиенте сахарозы и электронной микроскопии фракций, содержащих концентрированный гемагглютинин.

Фиг. 14А отображает характеристики фракций, полученных при центрифугировании в градиенте плотности сахарозы. Каждая фракция проанализирована на присутствие H5 с помощью иммуноблоттинга с использованием антитела к H5 (Вьетнам) (верхняя панель) и на относительное содержание белка и способности к гемагглютинации (кривая).

Фиг. 14В отображает трансмиссионную электронную микроскопию с негативным окрашиванием объединенных фракций 17, 18 и 19 после центрифугирования в градиенте сахарозы. Столбик отображает 100 нм.

Фиг. 15 отображает очистку ВЧ Н5 вируса гриппа.

Фиг 15А отображает электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия для определения содержания белка, окрашенного Кумасси синим, на этапах очистки - дорожка 1, неочищенный экстракт; дорожка 2, экстракт с рН 6; дорожка 3, термически обработанный экстракт; дорожка 4, профильтрованный через диатомовую землю экстракт; этап очистки по аффинности к фетуину; дорожка 5, загрузка; дорожка 6, элюат; дорожка 7, элюция (10-кратно концентрированная).

Фиг 15В отображает трансмиссионную электронную микроскопию с негативным окрашиванием очищенного образца ВЧ Н5. Столбик отображает 100 нм.

Фиг 15С отображает выделенные ВЧ Н5 в увеличенном виде, чтобы продемонстрировать детали структуры.

Фиг 15D отображает продукт ВЧ Н5 при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (дорожка А) и вестерн-блот (дорожка В) с использованием кроличьего поликлонального антитела, полученного против UF из штамма А/Вьетнам/1203/2004 (H5N1).

Фиг. 16 отображает нуклеотидную последовательность последовательности гена гемагглютинаина (НА) вируса гриппа типа А (А/Новая Каледония/20/99(H1N1)), полную кодирующую последовательность (cds), учетный номер в GenBank: AY289929 (SEQ ID NO: 33).

Фиг. 17 отображает нуклеотидную последовательность мРНК протеиндисульфидизомеразы люцерны, учетный номер в GenBank: Z1 1499 (SEQ ID NO: 34).

Фиг. 18 отображает нуклеотидную последовательность сегмента 7 вируса гриппа типа А (А/Puerto Rico/8/34(H1N1)), полная последовательность, учетный номер в GenBank: NC 002016.1 (SEQ ID NO: 35).

Фиг. 19 отображает локализацию накопления ВЧ с помощью трансмиссионной электронной микроскопии с позитивным окрашиванием в ткани, вырабатывающей Н5. CW: клеточная стенка; ch: хлоропласт; pm: плазматическая мембрана; VLP: вирусоподобная частица. Столбик отображает 100 нм.

Фиг. 20 отображает индукцию выработки сывороточного антитела через 14 суток после введения бустера мышей Balb/c, вакцинированных ВЧ Н5 А/Индонезия/5/2005 (H5N1), полученных в растении, или рекомбинантным растворимым Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)).

Фиг 20А показывает антительный ответ у мышей, иммунизированных путем внутримышечной инъекции.

Фиг 20В показывает антительный ответ у мышей, иммунизированных путем интраназального введения. Антительные ответы измеряли против инактивированного целого вируса Н5N1 (А/Индонезия/5/05). GMT: среднее геометрическое титра. Значения приведены в виде среднего геометрического, соответствующего контрольным титрам у пяти мышей на группу. Столбики отражают среднее отклонение. * $p < 0,05$ при сравнении с рекомбинантным растворимым Н5.

Фиг. 21 отображает антительный ответ в виде торможения гемагглютинации через 14 суток после введения бустера мышей Balb/c, вакцинированных ВЧ Н5 А/Индонезия/5/2005 (H5N1), полученных в растении, или рекомбинантным растворимым Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)).

Фиг 21А показывает антительный ответ у мышей, иммунизированных путем внутримышечной инъекции.

Фиг 21В показывает антительный ответ у мышей, иммунизированных путем интраназального введения. Антительные ответы на НА1 измеряли с использованием инактивированного целого вируса Н5N1 (А/Индонезия/5/05). GMT: среднее геометрическое титра. Значения приведены в виде среднего геометрического, соответствующего контрольным титрам у пяти мышей на группу. Столбики отражают среднее отклонение. * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ при сравнении с рекомбинантным растворимым Н5.

Фиг. 22 отображает эффект адьюванта в отношении иммуногенности ВЧ у мышей Balb/c.

Фиг 22А показывает эффект квасцов у мышей, иммунизированных путем внутримышечной инъекции.

Фиг 22В показывает эффект хитозана у мышей, иммунизированных путем интраназального введения. Антительные ответы на НА1 измеряли с использованием инактивированного целого вируса Н5N1 (А/Индонезия/5/05). GMT: среднее геометрическое титра. Значения приведены в виде среднего геометрического, соответствующего контрольным титрам у пяти мышей на группу. Столбики отражают среднее отклонение. * $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим рекомбинантным растворимым Н5.

Фиг. 23 отображает антительный ответ на введение ВЧ Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)).

Фиг 23А показывает изотип иммуноглобулина против Анти-Индонезия/5/05 у мышей, иммунизированных путем внутримышечного введения, 30 суток после введения бустера. Значения приведены в виде среднего геометрического (\log_2), соответствующего контрольным титрам у пяти мышей на группу. Тест ELISA проведен с использованием целого инактивированного Н5N1 (А/Индонезия/5/2005) в виде агента, покрытого оболочкой. Столбики отражают среднее отклонение. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим рекомбинантным растворимым Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)).

Фиг 23В показывает титры антител к целым инактивированным вирусам (А/Индонезия/5/2005 (H5N1) и (А/Вьетнам/1194/04 (H5N1))). Все группы статистически значимо отличаются от отрицательного контроля.

Фиг. 24 отображает титры антител против гомологичных целых инактивированных вирусов

(А/Индонезия/5/05), 14 суток после первой дозы (2-я неделя), 14 суток после бустера (5-я неделя) или 30 суток после бустера (7-я неделя) у мышей Balb/c, иммунизированных ВЧ Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)). GMT: среднее геометрическое титра. Значения приведены в виде среднего геометрического, соответствующего контрольным титрам у пяти мышей на группу. * $p < 0,05$ при сравнении с рекомбинантным растворимым Н5.

Фиг. 25 отображает перекрестную реактивность *in vitro* сывороточных антител у мышей Balb/c, иммунизированных ВЧ Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)), через 30 суток после введения бустера.

Фиг. 25А показывает титры антител к целым инактивированным вирусам.

Фиг. 25В показывает титры антител против различных целых инактивированных вирусов, тормозящие гемагглютинацию. Значения приведены в виде среднего геометрического, соответствующего контрольным титрам у пяти мышей на группу. Столбики отражают среднее отклонение. Все группы статистически значимо отличаются от отрицательного контроля. * $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим рекомбинантным растворимым Н5. Все значения меньше 10 представлены как условное значение 5 (1,6 для ln) и считаются отрицательными.

Фиг. 26 отображает эффективность ВЧ Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)), полученных из растения.

Фиг. 26А отображает выживаемость мышей после заражения 1000 LD₅₀ ($4,09 \times 10^6$ CCID₅₀ штамма А/Индонезия/5/2005 (H5N1) вируса гриппа.

Фиг. 26В показывает массу тела иммунизированных мышей после заражения. Значения представлены как средняя масса тела выживающих мышей.

Фиг. 27 отображает происхождение ВЧ вируса гриппа, полученных в растении.

Фиг. 27А показывает состав полярных липидов очищенных ВЧ вируса гриппа. Липиды, содержащиеся в эквиваленте 40 мкг белков, экстрагированы из ВЧ согласно описанию, отделены с помощью высокоэффективной тонкослойной хроматографии, и проведено сравнение профиля миграции липидов, выделенных из высокоочищенных плазматических мембран табака (PM). Липиды сокращены следующим образом: DGDG - дигалактозилдиацилглицерин, gluCER - глюкозилцерамид, PA - фосфорная кислота; PC - фосфатидилхолин; PE - фосфатидилэтаноламин; PG - фосфатидилглицерин, PI - фосфатидилинозитол; PS - фосфатидилсерин; SG - стерилглицозид.

Фиг. 27В показывает состав нейтральных липидов очищенных ВЧ вируса гриппа. Липиды, содержащиеся в эквиваленте 20 мкг белков, экстрагированы из ВЧ согласно описанию, отделены с помощью высокоэффективной тонкослойной хроматографии, и проведено сравнение с миграцией ситостерола.

Фиг. 27С показывает иммунодетекцию маркерного протонного насоса АТФазы (PMA) плазматической мембраны в очищенных ВЧ и высокоочищенного PMA из листьев табака (PM_L) и клеток табака BY2 (PM_{BY2}). На каждую дорожку загружено 18 мкг белка.

Фиг. 28 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 774 - нуклеотидной последовательности А/Брисбан/59/2007 (H1N1) (SEQ ID NO: 36). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; ATG выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 29 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 775 - нуклеотидной последовательности А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1) ((SEQ ID NO: 37). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; ATG выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 30 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 776 - нуклеотидной последовательности А/Брисбан/10/2007 (H3N2) (SEQ ID NO: 38). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; ATG выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 31 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 777 - нуклеотидной последовательности А/Висконсин/67/2005 (H3N2) (SEQ ID NO: 39). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; ATG выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 32 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 778 - нуклеотидной последовательности В/Малайзия/2506/2004 (SEQ ID NO: 40). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; ATG выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 33 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 779 - нуклеотидной последовательности В/Флорида/4/2006 (SEQ ID NO: 41). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; ATG выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 34 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 780 - нуклеотидной последовательности А/Сингапур/1/57 (H2N2) (SEQ ID NO: 42). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; АТГ выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 35 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 781 - нуклеотидной последовательности А/Аньхой/1/2005 (H5N1) (SEQ ID NO: 43). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; АТГ выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 36 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 782 - нуклеотидной последовательности А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1) (SEQ ID NO: 44). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; АТГ выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 37 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 783 - нуклеотидной последовательности А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1) (SEQ ID NO: 45). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; АТГ выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 38 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 784 - нуклеотидной последовательности А/лошади/Прага/56 (H7N7) (SEQ ID NO: 46). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; АТГ выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 39 отображает последовательность, проходящую от DraIII до сайтов SacI клона 785 - нуклеотидной последовательности А/Гонконг/1073/99 (H9N2) (SEQ ID NO: 47). Кодированная последовательность фланкирована регуляторным участком пластоцианина, начиная от сайта рестрикции DraIII в направлении 5'-конца и до стоп-кодона и сайта SacI на 3'-конце. Подчеркнуты сайты рестрикции; АТГ выделен жирным шрифтом и подчеркнут.

Фиг. 40А отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 48) полипептида, транслированного из клона 774 (А/Брисбан/59/2007 (H1N1)). Открытая рамка считывания клона 774 начинается с АТГ, указанного на фиг. 28.

Фиг. 40В отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 49) полипептида, транслированного из клона 775 (А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1)). Открытая рамка считывания клона 775 начинается с АТГ, указанного на фиг. 29.

Фиг. 41А отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 50) полипептида, транслированного из клона 776 (А/Брисбан/10/2007 (H3N2)). Открытая рамка считывания клона 776 начинается с АТГ, указанного на фиг. 30.

Фиг. 41В отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 51) полипептида, транслированного из клона 777 (А/Висконсин/67/2005 (H3N2)). Открытая рамка считывания клона 777 начинается с АТГ, указанного на фиг. 31.

Фиг. 42А отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 52) полипептида, транслированного из клона 778 (В/Малайзия/2506/2004). Открытая рамка считывания клона 778 начинается с АТГ, указанного на фиг. 32.

Фиг. 42В отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 53) полипептида, транслированного из клона 779 (В/Флорида/4/2006). Открытая рамка считывания клона 779 начинается с АТГ, указанного на фиг. 33.

Фиг. 43А отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 54) полипептида, транслированного из клона 780 (А/Сингапур/1/57 (H2N2)). Открытая рамка считывания клона 780 начинается с АТГ, указанного на фиг. 34.

Фиг. 43В отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 55) полипептида, транслированного из клона 781 (А/Аньхой/1/2005 (H5N1)). Открытая рамка считывания клона 781 начинается с АТГ, указанного на фиг. 35.

Фиг. 44А отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 56) полипептида, транслированного из клона 782 (А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1)). Открытая рамка считывания клона 782 начинается с АТГ, указанного на фиг. 36.

Фиг. 44В отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 57) полипептида, транслированного из клона 783 А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1). Открытая рамка считывания клона 783 начинается с АТГ, указанного на фиг. 37.

Фиг. 45А отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 58) полипептида, транслированного из клона 784 (А/лошади/Прага/56 (H7N7)). Открытая рамка считывания клона 784 начинается с АТG, указанного на фиг. 38.

Фиг 45В отображает аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 59) полипептида, транслированного из клона 785 (А/Гонконг/1073/99 (H9N2)). Открытая рамка считывания клона 785 начинается с АТG, указанного на фиг. 39.

Фиг. 46 отображает иммунодетекцию (вестерн-блот) фракций элюции 7-17 ВЧ, полученных в растении, после эксклюзионной хроматографии. Пик элюции (фракция 10) синего декстрана указан стрелкой. Показаны подтипы гемагглютинаина Н1, Н2, Н3, Н5, Н6 и Н9. Гемагглютинин выявлен во фракциях 7-14, соответствующих элюции ВЧ.

Фиг. 47 отображает иммуноблот-анализ экспрессии серии гемагглютининов различных штаммов, вызывающих ежегодные эпидемии. 10 и 20 мкг белковых экстрактов листьев загрузили на дорожки 1 и 2 соответственно для растений, экспрессирующих НА различных штаммов вируса гриппа (указаны в верхней части иммуноблота).

Фиг. 48А отображает иммуноблот-анализ экспрессии серии гемагглютининов Н5 различных штаммов, потенциально вызывающих пандемии. 10 и 20 мкг белковых экстрактов из листьев загрузили на дорожки 1 и 2 соответственно.

Фиг 48В отображает иммуноблот-анализ экспрессии серии гемагглютининов Н2, Н7 и Н9 отдельных штаммов вируса гриппа. 10 и 20 мкг белковых экстрактов из листьев загрузили на дорожки 1 и 2 соответственно.

Фиг. 49 отображает иммуноблот-анализ Н5 из штамма А/Индонезия/5/2005 в белковых экстрактах листьев табака, инфильтрованных агробактерией с АGL 1/660. Два растения (растение 1 и растение 2) инфильтровали и 10 и 20 мкг растворимого белка, экстрагированного из каждого растения, загрузили на дорожки 1 и 2 соответственно.

Фиг. 50 отображает перекрестную реактивность сывороточных антител *in vitro*. Титры торможения гемагглютинации (ГАТ) в сыворотке хорька, 14 суток (А) после 1-й иммунизации и (В) после 2-й бустерной иммунизации ВЧ вируса гриппа Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1)), полученных в растении. Антительный ответ на НА1 измерен с использованием следующих инактивированных целых вирусов Н5N1: А/индейки/Индейки/1/05, А/Вьетнам/1194/04, А/Аньхой/5/05 и гомологичного штамма А/Индонезия/5/05. Значения приведены как среднее геометрическое (\log_2) соответствующих контрольных титров пяти хорьков на группу. Диагональная полоса -А/Индонезия/6/06 (клад 2.1.3); помеченная - А/индейки/Индейки/1/05 (клад 2.2); белый столбик - А/Вьетнам/1194/04 (клад 1); черный столбик А/Аньхой/5/05. Указаны животные, у которых выявлен ответ. Столбики отражают среднее отклонение.

Фиг. 51 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 60) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR (НТО)-кодирующую НА последовательность из Н5 А/Индонезия/5/2005 (конструкция #660), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 52 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 61) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н1 А//Новая Каледония/20/1999 (конструкция #540), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 53 отображает аминокислотную последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 62) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н1 А/Брисбан/59/2007 (конструкция #774), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 54 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 63) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н1 А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1) (конструкция #775), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 55 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 64) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н2 А/Сингапур/1/57 (H2N2) (конструкция #780), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 56 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 65) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н5 А/Аньхой/1/2005 (H5N1) (конструкция #781), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 57 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 66) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н5 А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1) (конструкция #782), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 58 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 67) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н6 А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (Н6N1) (конструкция #783), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 59 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 68) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н9 А/Гонконг/1073/99 (Н9N2) (конструкция #785), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 60 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 69) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н3 А/Брисбан/10/2007 (Н3N2), (конструкция #774), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 61 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 70) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н3 А/Висконсин/67/2005 (Н3N2), (конструкция #774), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 62 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 71) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из Н7 А/лошади/Прага/56 (Н7N7), (конструкция #774), последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 63 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 72) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из В/Малайзия/2506/2004, последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 64 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 73) кассеты экспрессии НА, содержащей промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-кодирующую НА последовательность из В/Флорида/4/2006, последовательности 3'UTR пластоцианина люцерны и терминатора.

Фиг. 65 отображает консенсусную аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 74) НА из А/Новая Каледония/20/99 (Н1N1) (кодируемого SEQ ID NO: 33), А/Брисбан/59/2007 (Н1N1) (кодируемого SEQ ID NO: 48), А/Соломоновы острова/3/2006 (Н1N1) (кодируемого SEQ ID NO: 49) и SEQ ID NO: 9. X1 (положение 3) - А или V; X2 (положение 52) - D или N; X3 (положение 90) - K или R; X4 (положение 99) - K или T; X5 (положение 111) - Y или H; X6 (положение 145) - V или T; X7 (положение 154) - E или K; X8 (положение 161) - R или K; X9 (положение 181) - V или A; X10 (положение 203) - D или N; X11 (положение 205) - R или K; X12 (положение 210) - T или K; X13 (положение 225) - R или K; X14 (положение 268) - W или R; X15 (положение 283) - T или N; X16 (положение 290) - E или K; X17 (положение 432) - I или L; X18 (положение 489) - N или D.

Фиг. 66 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 75) Н1 Новая Каледония (AAR34324.1), кодируемого SEQ ID NO: 33.

Фиг. 67 отображает последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 76) Н1 Puerto Rico (NC 0409878.1), кодируемого SEQ ID NO: 35

Фиг. 68 отображает последовательность нуклеиновой кислоты в части кассеты экспрессии номер 828, от PacI (перед промотором) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). CPMV HT 5'UTR-последовательность подчеркнута с мутировавшим ATG. Сайт рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG последовательностью, кодирующей белок, предназначенный для экспрессии, в данном случае легкая цепь каппа C5-1).

Фиг. 69 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 663, HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина). Последовательность, кодирующая Н5 (из А/Индонезия/5/2005), в слиянии с СП ПДИ подчеркнута.

Фиг. 70 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 787, от HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина). Последовательность, кодирующая Н5 (из А/Брисбан/59/2007), в слиянии с СП ПДИ подчеркнута.

Фиг. 71 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 790, от HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина). Последовательность, кодирующая Н3 (из А/Брисбан/10/2007), в слиянии с СП ПДИ подчеркнута.

Фиг. 72 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 798, от HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина). Последовательность, кодирующая НА из В/Флорида/4/2006, в слиянии с СП ПДИ, подчеркнута.

Фиг. 73 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 580, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность,

кодирующая Н1 (из А/Новая Каледония/20/1999), в слиянии с СП ПДИ, подчеркнута.

Фиг. 74 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 685, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая Н5 из А/Индонезия/5/2005, подчеркнута.

Фиг. 75 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 686, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая Н5 из А/Индонезия/5/2005, в слиянии с СП ПДИ подчеркнута.

Фиг. 76 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 732, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая Н1 из А/Брисбан/59/2007, подчеркнута.

Фиг. 77 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 733, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая Н1 из А/Брисбан/59/2007, в слиянии с СП ПДИ, подчеркнута.

Фиг. 78 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 735, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая Н3 из А/Брисбан/10/2007, подчеркнута.

Фиг. 79 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 736, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая Н3 из А/Брисбан/10/2007, в слиянии с СП ПДИ, подчеркнута.

Фиг. 80 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 738, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая НА из В/Флорида/4/2006, подчеркнута.

Фиг. 81 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер 739, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая НА из В/Флорида/4/2006, в слиянии с СП ПДИ, подчеркнута.

Фиг. 82 отображает последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Msj1 (SEQ ID NO: 114).

Фиг. 83 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер R850, от HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором) до EcoRI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая HSP40, подчеркнута.

Фиг. 84 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер R860, от HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором) до EcoRI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая HSP70, подчеркнута.

Фиг. 85 отображает последовательность нуклеиновой кислоты части конструкции номер R870, от HindIII (при множественном сайте клонирования, перед промотором) до EcoRI (непосредственно после терминатора NOS). Последовательность, кодирующая HSP40, выделена курсивом; последовательность, кодирующая HSP70, подчеркнута. А) нуклеотиды 1-5003; В) нуклеотиды 5004-9493.

Фиг. 86 отображает схематическое представление конструкции R472.

Фиг. 87 отображает иммуноблот-анализ экспрессии серии гемагглютинина с использованием сигнального пептида протеиндисульфидизомеразы люцерны. 20 мкг белкового экстракта из листьев, полученных от 3 отдельных растений, загружали для электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия, кроме Н1 (А/Новая Каледония/20/99 (Н1Н1)), когда использовали 5 мкг. Указанные контроли (целый инактивированный вирус (WIV) гомологичного штамма) смешаны с 5 или 2 мкг растений, инфильтрированных пустышками, а) экспрессия Н1 из А/Новая Каледония/20/99, б) экспрессия Н1 из А/Брисбан/59/2007, с) экспрессия Н3 из А/Брисбан/10/2007, d) экспрессия Н5 из А/Индонезия/5/2005, e) экспрессия НА из В/Флорида/4/2006. Стрелки указывают иммунополосу, соответствующую НА0. SP WT: нативный сигнальный пептид; PS PDI: сигнальный пептид ПДИ люцерны.

Фиг. 88 отображает сравнение стратегий экспрессии НА с помощью иммуноблот-анализа белковых экстрактов из листьев. НА производился с использованием кассет на основе пластоцианина или СРМV-НТ. В случае СРМV-НТ также сравнивали сигнальный пептид НА дикого типа и сигнальный пептид ПДИ люцерны. 20 мкг белкового экстракта загружали для электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия для определения подтипа НА, кроме Н1 А/Новая Каледония, когда использовали 5 мкг, а) экспрессия Н1 из А/Новая Каледония/20/1999, б) экспрессия Н1 из А/Брисбан/59/2007, с) экспрессия Н3 из А/Брисбан/10/2007, d) экспрессия Н5 из А/Индонезия/5/2005 и e) экспрессия В из В/Флорида/4/2006. Стрелки указывают иммунополосу, соответствующую НА0; специфические штаммы агробактерии, содержащие специфические векторы, используемые для экспрессии НА, указаны в верхней части дорожек.

Фиг. 89 отображает иммуноблоттинг накопления НА при коэкспрессии с Hsp40 и Hsp70. Н1 Новая Каледония (AGL1/540) и Н3 Брисбан (AGL1/790) были экспрессированы поодиночке и коэкспрессированы с AGL1/R870. Уровень накопления НА оценивали с помощью иммуноблот-анализа белковых экстрактов из инфильтрированных листьев. В качестве контроля использованы целые инактивированные вирусы (WIV) штамма А/Новая Каледония/20/99 или Брисбан/10/2007/

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к производству вирусоподобных частиц. А именно, настоящее изобретение относится к производству вирусоподобных частиц, содержащих антигены вируса гриппа.

Нижеследующее описание представляет собой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Настоящее изобретение предлагает нуклеиновую кислоту, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую антиген вируса, покрытого оболочкой, например гемагглютинин (НА) вируса гриппа, функционально связанную с регуляторным участком, активным у растения.

Кроме того, настоящее изобретение также предлагает способ производства вирусоподобных частиц (ВЧ) в растении. Указанный способ включает введение нуклеиновой кислоты, кодирующей антиген вируса, функционально связанной с регуляторным участком, активным у растения, в растение или его часть и инкубацию растения или части растения в условиях, обеспечивающих экспрессию этой нуклеиновой кислоты, с получением таким образом ВЧ.

ВЧ могут быть получены из вируса гриппа, однако ВЧ могут также быть получены из других вирусов - производных плазматической мембраны, включая, но не ограничиваясь этим, вирусы кори, Эбола, Марбург и ВИЧ.

Настоящее изобретение включает ВЧ всех типов вируса гриппа, которые могут инфицировать человека, включая, например, но не ограничиваясь этим, самый частый подтип вируса типа А (H1N1), например А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), подтип А/Индонезия/5/05 (H5N1) (SEQ ID NO: 60) и менее частый тип В (например, SEQ ID NO: 26, фиг. 100) и типа С (SEQ ID NO: 27, фиг. 10В) и НА, полученные из других подтипов вируса гриппа. ВЧ других подтипов также включены в объем данного изобретения, например А/Брисбан/59/2007 (H1N1; SEQ ID NO:48), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1; SEQ ID NO:49), А/Сингапур/1/57 (H2N2; SEQ ID NO:54), А/Аньхой/1/2005 (H5N1; SEQ ID NO:55), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1; SEQ ID NO:56), А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1; SEQ ID NO:57), А/Гонконг/1073/99 (H9N2; SEQ ID NO:59), А/Брисбан/10/2007 (H3N2; SEQ ID NO:50), А/Висконсин/67/2005 (H3N2; SEQ ID NO:51), А/лошади/Прага/56 (H7N7; SEQ ID NO:58), В/Малайзия/2506/2004 (SEQ ID NO:52) или В/Флорида/4/2006 (SEQ ID NO:53).

Настоящее изобретение также относится к вирусам гриппа, которые могут инфицировать других млекопитающих или животных, например человека, приматов, лошадей, свиней, птиц, водоплавающих птиц, перелетных птиц, перепелов, уток, гусей, домашнюю птицу, кур, верблюдов, представителей семейства псовых, собак, представителей семейства кошачьих, кошек, тигра, леопарда, циветту, норку, куницу каменную, хорьков, домашних животных, домашний скот, мышей, крыс, тюленей, китов и им подобных.

Не налагающие ограничений примеры других антигенов, которые могут экспрессироваться в вирусах - производных плазматической мембраны, включают капсидный белок ВИЧ р24, белки оболочки gp120, gp41, структурные белки VP30 и VP35; Gp/SGP (гликозилированный интегральный мембранный белок) филовирюсов, например Эбола или Марбург, или белок Н и белок F парамиксовирусов, например вируса кори.

Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается этим, ВЧ - производные вируса гриппа, которые получают липидную оболочку из плазматической мембраны клетки, в которой экспрессируются белки ВЧ. Например, если ВЧ экспрессируется в системе, основанной на растении, ВЧ может получать липидную оболочку от плазматической мембраны клетки.

В общем случае термин "липид" означает жирорастворимые (липофильные) молекулы естественного происхождения. Этот термин также используется в более конкретном смысле в отношении жирных кислот и их производных (включая три-, ди- и моноглицериды и фосфолипиды), а также другие жирорастворимые метаболиты, содержащие стерол, или стеролы. Фосфолипиды - главный компонент всех биологических мембран вместе с гликолипидами, стеролами и белками. Примеры фосфолипидов включают фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин и им подобные. Примеры стеролов включают зоостеролы (например, холестерин) и фитостеролы (например, ситостерол) и стерилгликозид. В различных видах растений идентифицировано более 200 фитостеролов, самыми распространенными из которых являются кампестерол, стигмастерол, эргостерол, брассикастерол, дельта-7-стигмастерол, дельта-7-авенастерол, дауностерол, ситостерол, 24-метилхолестерин, холестерин или бета-ситостерол. Как будет понятно специалисту в данной области техники, состав липидов плазматической мембраны может меняться в зависимости от особенностей культуры или условий культивирования клетки или выращивания организмов, из которых эта клетка получена.

Обычно клеточные мембраны состоят из двойного слоя липидов, а также белков, обладающих различными функциями. В двойном липидном слое могут быть обнаружены специфические местные концентрации определенных липидов, что называют "липидным рафтом". Без намерения ограничиваться существующей теорией предполагается, что липидные рафты могут играть важную роль в эндо- и экзоцитозе, проникновении или выходе вирусов и других инфекционных агентов, передаче сигнала внутри клетки, взаимодействии с другими структурными компонентами клетки или организма, такими как внут-

рикеточный и внеклеточный матрикс.

В отношении вируса гриппа термин "гемагглютинин" или "НА" согласно использованию в данном документе означает гликопротеин, обнаруженный на наружной поверхности частиц вируса гриппа. НА представляет собой гомотримерный мембранный гликопротеин I типа, как правило, содержащий сигнальный пептид, домен НА1 и домен НА2, включающий якорный сайт, перекрывающий мембрану, на С-конце и небольшой цитоплазматический хвост (фиг. 1В). Нуклеотидные последовательности, кодирующие НА, хорошо известны и доступны для общего пользования - см. например, базу данных BioDefence Public Health (вирус гриппа, см. URL:biohealthbase.org) или Национальный центр биотехнологической информации (см. URL:ncbi.nlm.nih.gov), оба из которых включены в данный документ путем ссылки.

Термин "гомотример" или "гомотримерный" указывает, что олигомер образован тремя белковыми молекулами НА. Без намерения ограничиваться существующей теорией предполагается, что белок НА синтезируется как мономерный белок-предшественник (НА0) массой 75 кДа, который подвергается сборке на поверхности в длинный тримерный белок. До тримеризации белок-предшественник расщепляется в консервативном сайте активации-расщепления (также называемом химерным белком) на две полипептидные цепи, НА1 и НА2 (содержащие трансмембранный участок), связанные дисульфидным мостиком. Участок НА1 может состоять в длину из 328 аминокислот, участок НА2 может состоять в длину из 221 аминокислоты. Хотя это расщепление может быть важным для инфекционности вируса, возможно, оно необязательно для тримеризации белка. Встраивание НА в эндоплазматический ретикулум (ЭР) мембраны клетки хозяина, расщепление сигнального пептида и гликозилирование белка - это котрансляционные события. Для правильного свертывания НА требуется гликозилирование белка и образование шести внутрипечечных дисульфидных связей. НА-тример подвергается сборке в цис- и транс-положениях в комплексе Гольджи, при этом в процессе тримеризации играет роль трансмембранный домен. Кристаллические структуры белков НА, обработанных бромелином, где отсутствует трансмембранный домен, выявили высококонсервативную структуру среди штаммов вируса гриппа. Также установлено, что НА подвергается существенным конформационным изменениям в ходе инфекционного процесса, для чего требуется расщепление предшественника НА0 на две полипептидные цепи НА1 и НА2. Белок НА может подвергаться дополнительной обработке (т.е. включать домены НА1 и НА2) или может оставаться необработанным (т.е. включать домен НА0).

Настоящее изобретение также относится к использованию белка НА, содержащего трансмембранный домен, и включает домены НА1 и НА2, например, белок НА может представлять собой НА0 или обработанный НА, содержащий НА1 и НА2. Белок НА может быть использован в производстве или образовании ВЧ в системе экспрессии, основанной на растении или растительной клетке.

НА настоящего изобретения можно получить из любого подтипа. Например, НА может быть от подтипа Н1, Н2, Н3, Н4, Н5, Н6, Н7, Н8, Н9, Н10, Н11, Н12, Н13, Н14, Н15, Н16 или вируса гриппа типа В. Рекомбинантный НА настоящего изобретения может также состоять из аминокислотной последовательности, основанной на последовательности какого-либо гемагглютинина, известного в данной области техники - см. например, базу данных BioDefence Public Health (вирус гриппа; см. URL:biohealthbase.org) или Национальный центр биотехнологической информации (см. URL:ncbi.nlm.nih.gov). Кроме того, НА может быть основан на последовательности гемагглютинина, выделенного из одного или нескольких появляющихся или вновь идентифицированных вирусов гриппа.

Настоящее изобретение также включает ВЧ, которые содержат НА, полученный из одного или нескольких подтипов вируса гриппа. Например, ВЧ могут содержать один или несколько НА из подтипа Н1 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 28), Н2 (кодируемого SEQ ID NO: 12), Н3 (кодируемого SEQ ID NO: 13), Н4 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 14), Н5 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 15), Н6 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 16), Н7 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 11), Н8 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 17), Н9 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 18), Н10 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 19), Н11 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 20), Н12 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 21), Н13 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 27), Н14 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 23), Н15 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 24), Н16 (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 25) или вируса гриппа типа В (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 26) или их комбинации.

Один или несколько НА из одного или нескольких подтипов вируса гриппа могут коэкспрессироваться в клетке растения или насекомого, чтобы гарантировать, что синтез одного или нескольких НА приведет к образованию ВЧ, содержащих комбинацию НА, полученных из одного или нескольких подтипов вируса гриппа. Выбор комбинации НА может определяться целью применения вакцины, изготовленной из этих ВЧ. Например, вакцина для использования у инокулированных птиц может содержать какую-либо комбинацию подтипов НА, в то время как ВЧ, применяемые для вакцинации человека, могут содержать подтипы одного или нескольких из подтипов Н1, Н2, Н3, Н5, Н7, Н9, Н10, Н1, Н2, Н3 и Н7. Однако другие комбинации подтипов НА можно получить в зависимости от цели применения инокулюма.

Таким образом, настоящее изобретение относится к ВЧ, содержащих один или несколько подтипов НА, например два, три, четыре, пять, шесть или более подтипов НА.

Настоящее изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим гемагглютинины, которые образуются в ВЧ при экспрессии в растениях.

Типичные нуклеиновые кислоты могут содержать нуклеотидные последовательности гемагглютина из выбранных штаммов подтипов вируса гриппа, например подтип А (H1N1), такой как А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) (SEQ ID NO: 33), подтип А/Индонезия/5/05 (H5N1) (включающий конструкцию #660; SEQ ID NO: 60) и менее частые тип В (например, SEQ ID NO: 26, фиг. 100) и тип С (SEQ ID NO: 27, фиг. 10В) и НА, полученные из других подтипов вируса гриппа. ВЧ других подтипов вируса гриппа также включены в настоящее изобретение, например А/Брисбан/59/2007 (H1N1; SEQ ID NO: 36), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1; SEQ ID NO: 37), А/Сингапур/1/57 (H2N2; SEQ ID NO: 42), А/Аньхой/1/2005 (H5N1; SEQ ID NO: 43), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1; SEQ ID NO: 44), А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1; SEQ ID NO: 45), А/Гонконг/1073/99 (H9N2; SEQ ID NO: 47), А/Брисбан/10/2007 (H3N2; SEQ ID NO: 38), А/Висконсин/67/2005 (H3N2; SEQ ID NO: 39), А/лошади/Прага/56 (H7N7; SEQ ID NO: 46), В/Малайзия/2506/2004 (SEQ ID NO: 40) или В/Флорида/4/2006 (SEQ ID NO: 41).

Правильное свертывание гемагглютининов может быть важным для стабильности этого белка, образования мультимеров, образования ВЧ и функции НА (способности к гемагглютинации) среди прочих характеристик гемагглютининов вируса гриппа. На свертывание белка могут влиять один или несколько факторов, включая, но не ограничиваясь этим, последовательность белка, относительное присутствие белка, степень внутриклеточного уплотнения, наличие кофакторов, которые могут связываться или временно соединяться со свернутым, частично свернутым или несвернутым белком, наличия одного или нескольких белков-шаперонов или подобных факторов.

Белки теплового шока (Hsp) или белки стресса являются примерами белков-шаперонов, которые могут участвовать в различных клеточных процессах, включая синтез белка, внутриклеточный транспорт, предупреждение неправильного свертывания, предупреждении агрегации белка, сборки или разборки белковых комплексов, свертывания белка и разрушения белка. Примеры таких белков-шаперонов включают, но не ограничиваются этим, Hsp60, Hsp65, Hsp70, Hsp90, Hsp100, Hsp20-30, Hsp10, Hsp100-200, Hsp100, Hsp90, Lon, TF55, FKBP, циклофилины, ClpP, GrpE, убиквитин, кальнексин и протеиндисульфидизомеразы. См., например, Macario, A.J.L., Cold Spring Harbor Laboratory Res. 25:59-70. 1995; Parsell, D.A. & Lindquist, S. Ann. Rev. Genet. 27:437-496 (1993); патент США 5232833. В некоторых примерах определенная группа белков-шаперонов включает Hsp40 и Hsp70.

Примеры Hsp70 включают Hsp72 и Hsc73 из клеток млекопитающих, DnaK из бактерий, особенно микобактерий, таких как *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* (таких как микобактерия для БЦЖ: обозначено в данном документе как Hsp71). DnaK из *Escherichia coli*, дрожжей и других прокариот и ViP и Grp78 из эукариот, таких как *A. thaliana* (Lin et al. 2001 (Cell Stress and Chaperones, 6:201-208)). Конкретный пример Hsp70 - Hsp70 *A. thaliana* (кодируемый последовательностью SEQ ID NO: 122 или SEQ ID NO: 123). Hsp70 способен специфически связываться с АТФ, а также несвернутыми белками и пептидами, таким образом участвуя в свертывании и развертывании, а также сборке и разборке белковых комплексов.

Примеры Hsp40 включают DnaJ из прокариот, таких как *E. coli* и микобактерии, HsJ1, HDJ1 и Hsp40 из эукариот, таких как люцерна (Frugis et al., 1999. Plant Molecular Biology 40:397-408). Конкретный пример Hsp40 - MsJ1 *M. sativa* (кодируемый SEQ ID NO: 121, 123 или 114). Hsp40 играет роль молекулярного шаперона при свертывании белка, термической толерантности и репликации ДНК среди прочих клеточных процессов.

Среди белков теплового шока Hsp70 и его ко-шаперона, Hsp40 играют роль в стабилизации трансляции и вновь синтезированных полипептидов до того, как синтез завершается. Без намерения ограничиваться существующей теорией считается, что Hsp40 связывается с гидрофобными участками неразвернутых (формирующихся или вновь перенесенных) полипептидов, создавая условия для взаимодействия комплекса Hsp70-АТФ с пептидами. Гидролиз АТФ ведет к образованию стабильного комплекса между полипептидом, Hsp70 и АДФ и высвобождению Hsp40. Связь комплекса Hsp70-АДФ с гидрофобными участками этого полипептида предупреждает взаимодействие с другими гидрофобными участками, предупреждая неправильное свертывание и образование агрегатов с другими белками (обзор Hartl, FU. 1996. Nature, 381:571-579).

И вновь, без намерений ограничиваться существующей теорией считается, что по мере увеличения выработки рекомбинантного белка в системе экспрессии белка эффекты нагрузки на экспрессию рекомбинантного белка могут приводить к агрегации и/или снижению накопления рекомбинантного белка вследствие разрушения неправильно свернутого белка. Нативные белки-шапероны могут быть способны облегчать правильное свертывание белка при низких уровнях рекомбинантного белка, но по мере возрастания уровня экспрессии нативные шапероны могут оказаться лимитирующим фактором. Высокие уровни экспрессии гемагглютина в листьях, инфильтрированных агробактерией, могут вести к накоплению полипептидов гемагглютина в цитозоле и ко-экспрессии одного или нескольких белков-шаперонов,

таких как Hsp70, Hsp40 или оба Hsp70 и Hsp40 могут повышать стабильность в цитозоле клеток, экспрессирующих полипептиды, таким образом снижая уровень неправильно свернутых или агрегированных полипептидов гемагглютинина и увеличивая число полипептидов, накапливающихся в виде стабильного гемагглютинина, обладающего характеристиками третичной и четвертичной структуры, что способствует образованию гемагглютинина и/или вирусоподобных частиц.

Таким образом, настоящее изобретение также предлагает способ производства ВЧ в растении, где первая нуклеиновая кислота, кодирующая НА вируса гриппа, коэкспрессируется со второй нуклеиновой кислотой, кодирующей шаперон. Первая и вторая нуклеиновые кислоты могут быть встроены в растение на одном и том же этапе или могут быть встроены в растение последовательно. Настоящее изобретение также относится к способу производства ВЧ вируса гриппа в растении, где растение содержит первую нуклеиновую кислоту, а вторую нуклеиновую кислоту вводят позже.

Настоящее изобретение также предусматривает растение, содержащее нуклеиновую кислоту, которая кодирует один или несколько гемагглютининов вируса гриппа, и нуклеиновую кислоту, которая кодирует один или несколько шаперонов.

Предполагается, что процессинг N-концевой последовательности сигнального пептида (СП) в ходе экспрессии и/или секреции гемагглютининов вируса гриппа играет роль в процессе свертывания. Термин "сигнальный пептид" в общем смысле означает короткую (примерно 5-30 аминокислот) последовательность аминокислот, как правило, обнаруживающихся на N-конце полипептида гемагглютинина, которая может направлять транслокацию вновь транслированного полипептида в определенную органеллу или участвовать в позиционировании определенных доменов этого полипептида. Сигнальный пептид гемагглютининов участвует в транслокации этого белка в эндоплазматический ретикулум и, как предполагается, способствует позиционированию N-концевого проксимального домена относительно якорного мембранного домена образующегося полипептида гемагглютинина при расщеплении и свертывании зрелого гемагглютинина. Для удаления сигнального пептида (например, с участием сигнальной пептидазы) может требоваться прецизионное отщепление и удаление сигнального пептида с образованием зрелого гемагглютинина - такое прецизионное отщепление может зависеть от любого из нескольких факторов, включая часть или весь сигнальный пептид, аминокислотную последовательность, фланкирующую сайт отщепления, длину сигнального пептида или их комбинацию, и не все факторы могут относиться к какой-либо определенной последовательности.

Сигнальный пептид может быть нативным для экспрессирующегося гемагглютинина или рекомбинантного гемагглютинина, содержащего сигнальный пептид из вируса гриппа первого типа, подтипа или штамма с равновесным содержанием гемагглютинина второго типа вируса гриппа, подтипа или штамма. Например, нативный сигнальный пептид НА подтипов H1, H2, H3, H5, H6, H7, H9 или вируса гриппа типа В может быть использован для экспрессии НА в растительной системе.

Сигнальный пептид также может отличаться от нативного, например, от структурного белка или гемагглютинина вируса, не относящегося к вирусу гриппа, или от растительного, животного или бактериального полипептида. Типичный сигнальный пептид - это протеин-дисульфидизомераза люцерны (ПДИЛ) (нуклеотиды 32-103 под входящим номером Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17; аминокислотная последовательность MAKNV AIFGLLF SLLLLVPSQIF AEE).

Настоящее изобретение также предлагает гемагглютинин вируса гриппа, содержащий нативный или отличающийся от нативного сигнальный пептид и нуклеиновые кислоты, кодирующие такие гемагглютинины.

Белки НА вируса гриппа проявляют ряд схожих свойств и различий в отношении молекулярной массы, изоэлектрической точки, размера, содержания гликанов и им подобным характеристикам. Физико-химические свойства различных гемагглютининов могут быть полезными в дифференциации НА, экспрессирующихся в растении, клетке насекомого или дрожжевой системе, и могут быть особенно полезны, когда в одной системе коэкспрессируется несколько НА. Примеры таких физико-химических свойств приведены в табл. 1.

Таблица 1

Физико-химические свойства гемагглютининов вируса гриппа

Клон	Шагмы гриппа		АА			Гликаны			Молекулярная масса (кДа)						Изоэлектрическая точка		
			HA0	HA1	HA2	HA0	HA1	HA2	HA0	HA0 ₁	HA1	HA1 ₁	HA2	HA2 ₁	HA0	HA1	HA2
774	H1	А/Брисбен/59/2007	548	326	222	9	7	2	61	75	36	47	25	28	6,4	7,5	5,3
775	H1	А/Соломоновы острова/3/2006	548	326	222	9	7	2	61	75	36	47	25	28	6,1	6,7	5,3
776	H3	А/Брисбен/10/2007	550	329	221	12	11	1	62	80	37	54	25	27	8,5	9,6	5,2
777	H3	А/Висконсин/67/2005	550	329	221	11	10	1	62	79	37	52	25	27	8,8	9,6	5,3
778	В	В/Малайзия/2506/2004	570	347	223	12	8	4	62	80	38	50	24	30	8,0	9,7	4,5
779	В	В/Флорида/4/2006	569	346	223	10	7	3	62	77	38	48	24	29	8,0	9,7	4,5
780	H2	А/Сингапур/1/57	547	325	222	6	4	2	62	71	36	42	25	28	6,0	7,5	4,9
781	H5	А/Аньхой/1/2005	551	329	222	7	5	2	62	73	37	45	25	28	6,2	8,9	4,7
782	H5	А/Вьетнам/1194/2004	552	330	222	7	5	2	63	74	38	45	25	28	6,4	9,1	4,8
783	H6	А/дикие утки/Гонконг/W312/97	550	328	222	8	5	3	62	75	37	45	25	30	5,7	5,9	5,6
784	H7	А/лошадь/Прага/56	552	331	221	6	4	2	62	71	37	43	25	28	8,9	9,7	4,9
785	H9	А/Гонконг/1073/99	542	320	199	9	7	2	61	75	36	46	23	26	8,4	9,5	5,3

Настоящее изобретение также включает нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 11, кодирующие HA из H1, H5 или H7 соответственно. Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется в жестких условиях гибридизации с последовательностью SEQ ID NO: 28; последовательностью SEQ ID NO: 3; последовательностью SEQ ID NO: 11. Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется в жестких условиях гибридизации с комплементарной последовательностью последовательности SEQ ID NO: 28; последовательности SEQ ID NO: 3; последовательности SEQ ID NO: 1. Нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются с последовательностями под определенными номерами или последовательностями, комплементарными последовательностям под номерами, кодируют белок гемагглютинаина, который после экспрессии образует ВЧ, и ВЧ индуцирует выработку антитела после введения субъекту. Например, экспрессия нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать HA, включая зрелый HA, HA0, HA1 или HA2 одного или нескольких типов или подтипов вируса гриппа. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

Настоящее изобретение также включает нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется в жестких условиях гибридизации с SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется в жестких условиях гибридизации с последовательностью, комплементарной SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется с SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47 или последовательностью, комплементарной SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39;

SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, кодирующей белок гемагглютинина, которая при экспрессии образует ВЧ, и эта ВЧ вызывает выработку антитела после введения субъекту. Например, экспрессия нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать НА, включая зрелый НА, НА0, НА1 или НА2 одного или нескольких типов или подтипов вируса гриппа. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

В некоторых вариантах настоящее изобретение также включает нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, кодирующие НА из подтипов Н1, Н2, Н3, Н5, Н7 или Н9 вируса гриппа типа А или НА вируса гриппа типа В.

Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется в жестких условиях гибридизации с SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47.

Настоящее изобретение также включает нуклеотидную последовательность, которая гибридизуется в жестких условиях гибридизации с последовательностью, комплементарной SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47. Эти нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются с SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47 или последовательностью, комплементарной SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, кодируют белок гемагглютинина и при экспрессии образуют ВЧ, и эта ВЧ вызывает выработку антитела при введении субъекту. Например, экспрессия нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать НА, включая зрелый НА, НА0, НА1 или НА2 одного или нескольких типов или подтипов вируса гриппа. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

Гибридизация в жестких условиях гибридизации известна в данной области техники (см., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., eds. 1995 and supplements; Maniatis et al., in *Molecular Cloning (A Laboratory Manual)*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982; Sambrook and Russell, in *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition 2001; каждая из которых включена в данный документ путем ссылки). Примером таких жестких условий гибридизации может быть 16-20 ч гибридизации в 4× SSC при 65°C с последующим отмыванием в 0,1× SSC при 65°C в течение 1 ч или двукратным отмыванием в 0,1× SSC при 65°C, каждое в течение 20-30 мин, или типичные жесткие условия гибридизации могут представлять собой гибридизацию в течение ночи (16-20 ч) в 50% формамиде, 4× SSC при 42°C с последующим отмыванием в 0,1× SSC при 65°C в течение 1 ч или двукратным отмыванием в 0,1× SSC при 65°C, каждое в течение 20-30 мин, или гибридизация в течение ночи (16-20 ч), или гибридизация в водном фосфатном буфере Черча (7% додецилсульфат натрия, 0,5 моль NaPO₄-буфер с pH 7,2, 10 ммоль ЭДТК) при 65°C либо с двукратным отмыванием при 50°C в 0,1× SSC, 0,1% додецилсульфате натрия, каждое в течение 20-30 мин, либо двукратным отмыванием при 65°C в 2× SSC, 0,1% додецилсульфате натрия, каждое в течение 20-30 мин.

Кроме того, настоящее изобретение включает нуклеотидные последовательности, которые характеризуются тем, что имеют 70, 75, 80, 85, 87, 90, 91, 92, 93 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или любое промежуточное значение идентичности или сходства последовательностей с нуклеотидной последовательностью, кодирующей НА из Н1 (SEQ ID NO: 28), Н5 (SEQ ID NO: 3) или Н7 (SEQ ID NO: 11), где эта нуклеотидная последовательность кодирует белок гемагглютинина и при экспрессии образует ВЧ, и эта ВЧ вызывает выработку антитела. Например, экспрессия этой нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать НА, включая зрелый НА, НА0, НА1 или НА2. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

Кроме того, настоящее изобретение включает нуклеотидные последовательности, которые характеризуются тем, что имеют 70, 75, 80, 85, 87, 90, 91, 92, 93 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или любое промежуточное значение идентичности или сходства последовательностей с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41;

SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, где эта нуклеотидная последовательность кодирует белок гемагглютинина и при экспрессии образует ВЧ, и эта ВЧ вызывает выработку антитела. Например, экспрессия этой нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать НА, включая зрелый НА, НА0, НА1 или НА2. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

Кроме того, настоящее изобретение включает нуклеотидные последовательности, которые характеризуются тем, что имеют 70, 75, 80, 85, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или любое промежуточное значение идентичности или сходства последовательностей с нуклеотидной SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46 или SEQ ID NO: 47, где эта нуклеотидная последовательность кодирует белок гемагглютинина и при экспрессии образует ВЧ, и эта ВЧ вызывает выработку антитела. Например, экспрессия этой нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать НА, включая зрелый НА, НА0, НА1 или НА2. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

Также настоящее изобретение включает НА, связанные со следующими подтипами Н1 (кодируемого SEQ ID NO: 28), Н2 (кодируемого SEQ ID NO: 12), Н3 (кодируемого SEQ ID NO: 13), Н4 (кодируемого SEQ ID NO: 14), Н5 (кодируемого SEQ ID NO: 15), Н6 (кодируемого SEQ ID NO: 16), Н7 (кодируемого SEQ ID NO: 11), Н8 (кодируемого SEQ ID NO: 17), Н9 (кодируемого SEQ ID NO: 18), Н10 (кодируемого SEQ ID NO: 19), Н11 (кодируемого SEQ ID NO: 20), Н12 (кодируемого SEQ ID NO: 21), Н13 (кодируемого SEQ ID NO: 27), Н14 (кодируемого SEQ ID NO: 23), Н15 (кодируемого SEQ ID NO: 24), Н16 (кодируемого SEQ ID NO: 25) или вируса гриппа типа В (кодируемого SEQ ID NO: 26); см. фиг. 10А-10С), и нуклеотидные последовательности, которые характеризуются тем, что имеют 70-100% или любое промежуточное значение, 80-100% или любое промежуточное значение, 90-100% или любое промежуточное значение или 95-100% или любое промежуточное значение идентичности последовательности с Н1 (SEQ ID NO: 28), Н2 (SEQ ID NO: 12), Н3 (SEQ ID NO: 13), Н4 (SEQ ID NO: 14), Н5 (SEQ ID NO: 15), Н6 (SEQ ID NO: 16), Н7 (SEQ ID NO: 11), Н8 (SEQ ID NO: 17), Н9 (SEQ ID NO: 18), Н10 (SEQ ID NO: 19), Н11 (SEQ ID NO: 20), Н12 (SEQ ID NO: 21), Н13 (SEQ ID NO: 27), Н14 (SEQ ID NO: 23), Н15 (SEQ ID NO: 24), Н16 (SEQ ID NO: 25), где эта нуклеотидная последовательность кодирует белок гемагглютинина и при экспрессии образует ВЧ, и эта ВЧ вызывает выработку антитела. Например, экспрессия этой нуклеотидной последовательности в растительной клетке ведет к образованию ВЧ, и эту ВЧ можно использовать для выработки антитела, способного связывать НА, включая зрелый НА, НА0, НА1 или НА2. Эта ВЧ после введения субъекту вызывает иммунный ответ.

"Иммунный ответ" в общем случае означает реакцию адаптивной иммунной системы. Адаптивная иммунная система, как правило, включает гуморальный ответ и клеточный ответ. Гуморальный ответ - это компонент иммунной системы, который опосредован высвобожденными антителами, которые вырабатываются в клетках линии В-лимфоцитов (В-клеток). Высвобожденные антитела связывают с антигенами на поверхности проникающих микроорганизмов (таких как вирусы или бактерии), таким образом помечая их как мишень, предназначенную для разрушения. Гуморальный иммунитет в общем смысле означает выработку антител и процесс, который ее сопровождает, а также эффекторные функции антител, включая активацию Th2-лимфоцитов и выработку цитокинов, образование клеток памяти, обеспечение фагоцитоза с участием опсонов, разрушение патогенных микроорганизмов и им подобные.

Термин "модулировать" или "модуляция" или аналогичные термины означают увеличение или уменьшение определенной реакции или показателя, что определяют с помощью какого-либо из нескольких анализов, общеизвестных или используемых, некоторые из которых приведены в данном документе в качестве примера.

Клеточный ответ - это иммунный ответ, который включает не участие антител, а активацию макрофагов, естественных киллеров (НК-клеток), антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов и высвобождение различных цитокинов в ответ на антиген. Клеточный иммунитет в общем смысле означает активацию Th-клеток, активацию Тс-клеток и опосредованные Т-клетками ответы. Клеточный иммунитет особенно важен при ответе на вирусные инфекции.

Например, индукцию антигенспецифических Т-лимфоцитов CD8 можно измерить с помощью теста ELISPOT; стимуляцию Т-лимфоцитов CD4 можно измерить с помощью теста с пролиферацией. Титры антител к вирусу гриппа можно оценить количественно с помощью теста ELISA; изотипы антигенспецифических или перекрестно реагирующих антител можно измерить с помощью антиизотипических антител (например, анти-IgG, IgA, IgE или IgM). Методики проведения таких тестов хорошо известны в данной области техники.

Тест с торможением гемагглютинации (ТГ или ТГА) также можно использовать для демонстрации эффективности антител, индуцированных вакциной, или вакцинальная композиция может тормозить агглютинацию эритроцитов с участием рекомбинантного НА. Титры антител, тормозящих гемагглютинацию, в образцах сыворотки можно измерить с помощью ТГА с микротитрованием (Aumard et al., 1973). Можно

использовать эритроциты любого из нескольких видов, например лошади, индейки, куры или им подобные. Этот тест дает не прямые данные о сборке тримера НА на поверхности ВЧ, подтверждая соответствующее представление антигенных сайтов на НА.

Титры перекрестно реагирующих антител с помощью ТГА также можно использовать для демонстрации эффективности иммунного ответа на другие штаммы вируса, схожего с вакцинным подтипом. Например, сыворотку субъекта, иммунизированного вакцинной композицией с первым штаммом (например, ВЧ А/Индонезия 5/05), можно использовать в тесте с ТГА со вторым штаммом целого вируса или вирусных частиц (например, А/Вьетнам/1194/2004) и определить титр в ходе ТГА.

Наличие или уровни цитокинов тоже можно определить количественно. Например, Т-клеточный ответ (Th1/Th2) будет характеризоваться измерением клеток, секретирующих ИФН γ или ИЛ-4, с помощью теста ELISA (например, наборы BD Biosciences OptEIA). Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) или спленциты, полученные от субъекта, можно культивировать и провести анализ надосадочной жидкости. Т-лимфоциты тоже можно определить количественно с помощью флуоресцентной сортировки клеток с использованием маркер-специфичных флуоресцентных меток и методик, известных в данной области техники.

Также можно провести тест с микронейтрализацией для определения характеристик иммунного ответа у субъекта, см., например, методики Rowe et al., 1973. Титры нейтрализации вируса можно измерить несколькими путями, включая 1) подсчет бляшек лизиса (анализ бляшкообразования) после фиксации кристаллическим фиолетовым и окраски клеток; 2) выявление лизиса клеток в культуре под микроскопом; 3) тест ELISA и спектрофотометрическую детекцию вирусного белка NP (что коррелирует с вирусной инфекцией клеток хозяина).

Идентичность последовательности или сходство последовательности можно определить с помощью программы сравнения нуклеотидных последовательностей, таких как имеющиеся в DNASIS (например, с помощью, но не ограничиваясь этим, следующих параметров: штраф за продолжение гэпа 5, число верхних диагоналей 5, фиксированный штраф за продолжение гэпа 10, k-кортеж 2, блуждающий гэп 10 и размер окна 5). Однако другие методики выравнивания последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области техники, например алгоритмы Smith и Waterman (1981, Adv. Appl. Math. 2:482), Needleman и Wunsch (J. Mol. Biol. 48:443, 1970), Pearson и Lipman (1988, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 85:2444) и компьютеризованные методики внедрения этих алгоритмов (например, GAP, BESTFIT, FASTA или BLAST) или выравнивание вручную и визуальная оценка.

Термин "домен гемагглютинина" означает пептид, содержащий либо домен HA0, либо домены HA1 и HA2 (иначе обозначаемые как фрагменты HA1 и HA2). HA0 - предшественник фрагментов HA1 и HA2. Мономер НА можно обычно подразделить на два функциональных домена - стеблевой домен и глобулярная головка, или головной домен. Стеблевой домен участвует в инфекционности и патогенности вируса через конформационное изменение, которому он может подвергаться под воздействием кислой среды. Стеблевой домен можно подразделить дополнительно на четыре субдомена или фрагмента - субдомен слияния или пептид слияния (гидрофобный участок аминокислот, участвующих в слиянии с мембраной хозяина в конформационном состоянии в кислой среде); стеблевой субдомен (может иметь две или больше конформации); трансмембранный домен или субдомен (TmD) (участвует в аффинности НА к липидным рафтам) и цитоплазматический хвост (субдомен цитоплазматического хвоста) (Ctail) (участвует в секреции НА). Глобулярная головка подразделяется на два субдомена, субдомен RB и домен остаточной эстеразы (E). Субдомен E может быть частично или полностью утоплен и не достигать поверхности глобулярной головки, поэтому некоторые антитела, выработанные против НА, связываются с субдоменом RB.

Термины "вирусоподобная частица" (ВЧ) или "вирусоподобные частицы" означают структуры, которые подвергаются самосборке и содержат структурные белки, такие как белок НА вируса гриппа. ВЧ, как правило, по морфологическим и антигенным свойствам схожи с вирионами, образующимися при инфекции, но в них отсутствует генетическая информация, достаточная для репликации, и по этой причине они неинфекционны. В некоторых примерах ВЧ могут содержать только один вид белков или несколько видов белка. В ВЧ, содержащих несколько видов белков, виды белка могут происходить из одного и того же вида вируса или могут содержать белок от другого вида, рода, подсемейства или семейства вирусом (согласно номенклатуре Международного комитета по таксономии вирусов). В других примерах один или несколько видов белков, содержащихся в ВЧ, могут быть модифицированы относительно последовательности естественного происхождения. ВЧ можно производить в соответствующих клетках хозяина, включая клетки растений и насекомых. После экстракции из клетки хозяина и после выделения и дальнейшей очистки в соответствующих условиях ВЧ можно очистить в виде целых структур.

ВЧ, получающиеся из белков вируса гриппа, согласно настоящему изобретению не содержат белок M1. Белок M1, как известно, связывает РНК (Wakefield и Brownlee, 1989), которая является контаминантом ВЧ. Присутствие РНК нежелательно при получении регуляторной регистрации для ВЧ-продукта, поэтому препарат ВЧ, не содержащий РНК, может быть более выигрышным.

ВЧ настоящего изобретения можно производить в клетке хозяина, которая характеризуется отсутствием способности к сиаилированию белков, например клетке растения, клетке насекомого, грибов и

других организмов, включая губки, кишечнорастворимых, кольчатых червей, членистоногих, моллюсков, круглых червей, trochelmintes, plathelminthes, щетинкочелюстные, щупальцевые гребневики, хламидии, спирохеты, грамположительные бактерии, цианобактерии, археобактерии или им подобные. См., например, Glycoforum (URL:glycofomm.gr.jp/science/word/evolution/ES-A03E.html) или Gupta et al., 1999. Nucleic Acids Research, 27:370-372; или Toukach et al., 2007. Nucleic Acids Research 35:D280-D286; или URL:glycostructures.jp (Nakahara et al., 2008. Nucleic Acids Research 36:D368-D371; опубликовано онлайн 11 октября 2007 г. doi:10.1093/NAR/gkm833). ВЧ, произведенные, как описано в данном документе, обычно не содержат нейраминидазу (NA). Однако NA может коэкспрессироваться с HA, если желательно, чтобы ВЧ содержали HA и NA.

ВЧ, произведенные в растении согласно некоторым аспектам настоящего изобретения, могут образовывать комплексы с липидами растительного происхождения. ВЧ могут содержать пептид HA0, HA1 или HA2. Липиды растительного происхождения могут находиться в виде двойного липидного слоя и могут дополнительно содержать оболочку, окружающую ВЧ. Липиды растительного происхождения могут содержать липидные компоненты плазматической мембраны растения, в котором производятся ВЧ, включая, но не ограничиваясь этим, фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), гликофинголипиды, фитостеролы или их комбинацию. Липид растительного происхождения может иначе именоваться "растительным липидом". Примеры фитостеролов известны в данной области техники и включают, например, стигмастерол, ситостерол, 24-метилхолестерин и ходестерин - см. например, Mongrand et al., 2004.

ВЧ можно исследовать в отношении структуры и размера, например, с помощью теста на гемагглютинацию, электронной микроскопии или эксклюзионной хроматографии.

При эксклюзионной хроматографии все растворимые белки можно экстрагировать из растительной ткани путем гомогенизации образца (Polytron) замороженного и измельченного растительного материала в экстрагирующем буфере и удаления нерастворимого материала с помощью центрифугирования. Также может быть полезной преципитация с использованием полиоксиэтиленгликоля. Растворимый белок измеряют и этот экстракт пропускают через колонку Sephacryl™. В качестве калибровочного стандарта можно использовать синий декстран 2000. После хроматографии фракции можно дополнительно исследовать с помощью иммуноблоттинга, чтобы определить белковый компонент в этой фракции.

Без намерения ограничиваться существующей теорией предполагается, что способность HA связываться с эритроцитами у различных животных зависит от аффинности HA к сиаловым кислотам $\alpha 2,3$ или $\alpha 2,3$ и присутствия этих сиаловых кислот на поверхности эритроцитов. HA вируса лошадиного и птичьего гриппа склеивают эритроциты всех из нескольких видов, включая индейку, кур, уток, морских свинок, человека, овец, лошадей и коров; в то время как человеческие HA будут связываться с эритроцитами индейки, кур, уток, морских свинок, человека и овец (см. также Ito T. et al., 1997, Virology, vol. 227, p. 493-499 и Medeiros R. et al., 2001, Virology, vol. 289, p. 74-85). Примеры видовой реактивности HA различных штаммов вируса гриппа представлены в табл. 2A и 2B.

Таблица 2А

Виды эритроцитов, с которыми связываются НА
некоторых сезонных штаммов гриппа

Сезонный	Штамм	№	происхождение	лошади	индейки
Н1	А/Брисбен/59/2007 (Н1N1)	774	человек	+	++
	А/Соломоновы острова/3/2006 (Н1N1)	775	человек	+	++
Н3	А/Брисбен/10/2007 (Н3N2)	776	человек	+	++
	А/Висконсин/67/2005 (Н3N2)	777	человек	+	++
В	В/Малайзия/2506/2004	778	человек	+	++
	В/Флорида/4/2006	779	человек	+	++

Таблица 2В

Виды эритроцитов, с которыми связываются НА
некоторых пандемических штаммов гриппа

Пандемия	Штамм	№	происхождение	лошади	индейки
Н2	А/Сингапур/1/57 (Н2N2)	780	человек	+	++
Н5	А/Аньхой/1/2005 (Н5N1)	781	чел.-птицы	++	+
	А/Вьетнам/1194/2004 (Н5N1)	782	чел.-птицы	++	+
Н6	А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (Н6N1)	783	птицы	++	+
Н7	А/лошади/Прага/56 (Н7N7)	784	лошади	++	++
Н9	А/Гонконг/1073/99 (Н9N2)	785	человек	++	+

Фрагмент или часть белка, гибридный белок или полипептид включают пептид или полипептид, содержащий набор аминокислот, комплементарных определенному белку или полипептиду при условии, что этот фрагмент при экспрессии может образовать ВЧ. Этот фрагмент может, например, содержать антигенный участок, участок, индуцирующий ответ на стресс, или участок, содержащий функциональный домен белка или полипептида. Этот фрагмент может также содержать участок или домен, общий для белков одного и того же общего семейства, или этот фрагмент может включать достаточную аминокислотную последовательность, которая специфически идентифицирует полноразмерный белок, от которого она происходит.

Например, фрагмент или часть могут содержать от примерно 60 до примерно 100% длины полноразмерного белка, или любое промежуточное значение при условии, что этот фрагмент при экспрессии может образовывать ВЧ, например, от примерно 60 до примерно 100%, от примерно 70 до примерно 100%, от примерно 80 до примерно 100%, от примерно 90 до примерно 100%, от примерно 95 до примерно 100% длины полноразмерного белка или любое промежуточное значение. Или же фрагмент или часть могут содержать от примерно 150 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа в зависимости от НА и при условии, что этот фрагмент при экспрессии может образовывать ВЧ, например фрагмент может содержать от примерно 150 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, от примерно 200 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, от примерно 250 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, от примерно 300 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, от примерно 350 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, от примерно 400 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, от примерно 450 до примерно 500 аминокислот или любого промежуточного числа, в зависимости от НА и при условии, что этот фрагмент при экспрессии может образовывать ВЧ. Например, примерно 5, 10, 20, 30, 40 или 50 аминокислот или любое промежуточное число могут быть удалены из С-конца, N-конца или обоих С- и N-концов белка НА при условии, что этот фрагмент при экспрессии может образовывать ВЧ.

Нумерация аминокислот в любой данной последовательности происходит относительно определенной последовательности, однако специалист в данной области техники может без труда определить "эквивалентность" определенной аминокислотной последовательности по структуре и/или последовательности. Например, если шесть аминокислот на N-конце удалены при конструировании клона для кристаллографии, это изменит специфическую числовую идентификацию аминокислоты (например, относительно полноразмерного белка), но не изменит относительное положение аминокислоты в структуре.

Сравнения последовательности или последовательностей можно провести с помощью алгоритма BLAST (Altschul et al., 1990. J. Mol. Biol. 215:403-410). Поиск BLAST позволяет сравнить данную последе-

довательность с определенной последовательностью или группой последовательностей или с большой библиотекой или базой (например, GenBank и GenPept) последовательностей и идентифицировать не только последовательности, которые проявляют 100% сходство, но и те, что имеют меньшее сходство. Последовательности нуклеиновых кислот или аминокислотные последовательности можно сравнить с помощью алгоритма BLAST. Кроме того, сходство двух или более последовательностей можно определить путем выравнивания последовательностей и вычисления % сходства между последовательностями. Выравнивание можно провести с помощью алгоритма BLAST (например, согласно доступному GenBank; URL: ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/BLAST/ с помощью стандартных параметров. Program: blastn; Database: nr; Expect 10; filter: default; Alignment: pairwise; Query genetic Codes: Standard (1)), или BLAST2 через EMBL URL: embl-heidelberg.de/Services/index.html с помощью стандартных параметров: Matrix BLOSUM62; Filter: default, echofilter: on, Expect: 10, cutoff: default; Strand: both; Descriptions: 50, Alignments: 50; или FASTA с использованием стандартных параметров), или вручную путем сравнения последовательностей и расчета % сходства.

Настоящее изобретение описывает, но не ограничивается этим, клонирование нуклеиновой кислоты, кодирующей НА, в растительном векторе экспрессии и производство ВЧ вируса гриппа в растении, пригодном для производства вакцин. Примеры таких нуклеиновых кислот включают, например, но не ограничиваются этим, НА вируса гриппа А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) (например, SEQ ID NO: 61), подтип А/Индонезия/5/05 (H5N1) (например, SEQ ID NO: 60), А/Брисбан/59/2007 (H1N1) (например, SEQ ID NO: 36, 48, 62), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1) (например, SEQ ID NO: 37, 49, 63), А/Сингапур/1/57 (H2N2) (например, SEQ ID NO: 42, 54, 64), А/Аньхой/1/2005 (H5N1) (например, SEQ ID NO: 43, 55, 65), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1) (например, SEQ ID NO: 44, 56, 66), А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1) (например, SEQ ID NO: 45, 57, 67), А/Гонконг/1073/99 (H9N2) (например, SEQ ID NO: 47, 59, 68), А/Брисбан/10/2007 (H3N2) (например, SEQ ID NO: 38, 50, 69), А/Висконсин/67/2005 (H3N2) (например, SEQ ID NO: 39, 51, 70), А/лошади/Прага/56 (H7N7) (например, SEQ ID NO: 46, 58, 71), В/Малайзия/2506/2004 (например, SEQ ID NO: 40, 52, 72)), В/Флорида/4/2006 (например, SEQ ID NO: 41, 53, 73). Соответствующие номера клонов или конструкций для этих штаммов приведены в табл. 1. Последовательности нуклеиновых кислот, соответствующие последовательностям под номерами: 36-47, содержат пластоцианин в 3'-5'-направлении и функционально связаны с кодирующей последовательностью НА для каждого из этих типов или подтипов, как проиллюстрировано на фиг. 28-39. Последовательности нуклеиновых кислот, соответствующие SEQ ID NO: 60-73, содержат кассету экспрессии НА, включающую промотор пластоцианина люцерны и 5'UTR-последовательность, кодирующую гемагглютинин, последовательности 3'UTR и терминатор пластоцианина люцерны, как проиллюстрировано на фиг. 51-64.

ВЧ также можно использовать для производства реагентов, содержащих рекомбинантные структурные белки вируса гриппа, которые подвергаются самосборке в функциональные и иммуногенные гомотипические макромолекулярные белковые структуры, включая субвирусные частицы вируса гриппа и ВЧ вируса гриппа, в трансформированных клетках хозяина, например клетках растений или клетках насекомых.

Таким образом, настоящее изобретение относится к ВЧ и способу производства вирусных ВЧ в растительной системе экспрессии по экспрессии единственного белка оболочки. ВЧ могут представлять собой ВЧ вируса гриппа или ВЧ, полученные из других вирусов - производных плазматической мембраны, включают, но не ограничиваются этим, вирусы кори, Эбола, Марбург и ВИЧ.

Белки других вирусов, покрытых оболочкой, например, помимо прочего, филовирусов (например, вирус Эбола, вирус Марбург или им подобные), парамиксовирусов (например, вирус кори, вирус эпидемического паротита, респираторный синцитиальный вирус, пневмовирус или им подобные), ретровирусов (например, вирус иммунодефицита человека-1, вирус иммунодефицита человека-2, вирус Т-клеточного лейкоза человека-1 или им подобные), флавовирусов (например, вирус энцефалита Западного Нила, вирус лихорадки Денге, вирус гепатита С, вирус желтой лихорадки или им подобные), буньявирусов (например, хантавирус или ему подобные), коронавирусов (например, коронавирус, вирус атипичной пневмонии или им подобные), как известно специалисту в данной области техники, также могут быть использованы. Не налагающие ограничений примеры антигенов, которые могут экспрессироваться в вирусах - производных плазматической мембраны, включают капсидный белок ВИЧ p24, гликопротеин ВИЧ gp120 или gp41, белки филовируса, включая VP30 или VP35 вируса Эбола, или gp/SGP вируса Марбург, или белок Н, или белок F парамиксовируса кори. Например, Р24 ВИЧ (например, идентификатор Geninfo в GenBank: 19172948) - белок, получающийся при трансляции и расщеплении последовательности gag вирусного генома ВИЧ (например, идентификатор Geninfo в GenBank: 9629357); gp 120 и gp41 ВИЧ - гликопротеины, получающиеся при трансляции и расщеплении белка gp160 (например, идентификатор Geninfo в GenBank: 9629363), кодируемого env вирусного генома ВИЧ. VP30 вируса Эбола (идентификатор Geninfo в GenPept: 55770813) - белок, получающийся при трансляции последовательности VP30 генома вируса Эбола (например, идентификатор Geninfo в GenBank: 55770807); VP35 вируса Эбола (идентификатор Geninfo в GenPept: 55770809) - белок, получающийся при трансляции последовательности VP35 генома вируса Эбола. Gp/SGP вируса Марбург (идентификатор Geninfo в GenPept: 296965) -

белок, получающийся при трансляции (последовательности) генома вируса Марбург (идентификатор Geninfo в GenBank: 158539108). Белок Н (идентификатор Geninfo в GenPept: 9626951) - белок из последовательности Н генома вируса кори (идентификатор Geninfo в GenBank: 9626945); белок F (идентификатор Geninfo в GenPept: 9626950) - белок из последовательности F генома вируса кори.

Однако, как будет понятно специалисту в данной области техники, для осуществления способов настоящего изобретения могут быть использованы другие оболочечные белки.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащей последовательность, кодирующую р24 ВИЧ, gp120 ВИЧ, gp41 ВИЧ, VP340 вируса Эбола, VP35 вируса Эбола, gp/SGP вируса Марбург, белок Н или белок F вируса кори. Данная молекула нуклеиновой кислоты может быть функционально связана с регуляторным участком, активным в клетке насекомого, дрожжей или растения, или в определенной растительной ткани.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает клонирование нуклеиновой кислоты, кодирующей НА, например, но не ограничиваясь этим, НА вируса гриппа человека А/Индонезия/5/05 (H5N1), в вектор экспрессии растения или насекомого (например, бакуловирусный вектор экспрессии) и производство кандидатов на вакцину от гриппа или реагентов, содержащих рекомбинантные структурные белки, которые подвергаются самосборке в функциональные и иммуногенные гомотипические макромолекулярные белковые структуры, включая субвирусные частицы вируса гриппа и ВЧ вируса гриппа, в трансформированных клетках растения или трансформированных клетках насекомого.

Нуклеиновая кислота, кодирующая НА подтипов вируса гриппа, включая, но не ограничиваясь этим, А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), подтипа А/Индонезия/5/05 (H5N1), А/Брисбан/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1), А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/Гонконг/1073/99 (H9N2), А/Брисбан/10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), А/лошади/Прага/56 (H7N7), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006, может быть экспрессирована, например, с помощью бакуловирусной системы экспрессии в соответствующей клеточной линии, например клетках *Sporoptera frugiperda* (например, клеточной линии Sf-9; ATCC PTA-4047). Также можно использовать клеточные линии других насекомых.

С другой стороны, нуклеиновая кислота, кодирующая НА, может быть экспрессирована в клетке растения или в растении. Нуклеиновая кислота, кодирующая НА, может быть синтезирована с помощью обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием РНК НА. Как пример, РНК может быть выделена из вируса гриппа человека А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), или из вируса гриппа человека А/Индонезия/5/05 (H5N1), или других вирусов гриппа, например А/Брисбан/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1), А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/Гонконг/1073/99 (H9N2), А/Брисбан/10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), А/лошади/Прага/56 (H7N7), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006, или из клеток, инфицированных каким-либо вирусом гриппа. Для обратной транскрипции и ПЦР могут быть использованы олигонуклеотидные праймеры, специфичные для РНК НА, например, но не ограничиваясь этим, последовательностей вирусного НА вируса гриппа человека А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) последовательностей НА0 вируса гриппа человека А/Индонезия/5/05 (H5N1), или последовательностей НА подтипов вируса гриппа А/Брисбан/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1), А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/Гонконг/1073/99 (H9N2), А/Брисбан/10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), А/лошади/Прага/56 (H7N7), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006. Кроме того, нуклеиновая кислота, кодирующая НА, может быть химически синтезирована с помощью методик, известных специалисту в данной области техники.

Полученные копии кДНК этих генов могут быть клонированы в соответствующий вектор экспрессии согласно тому, что требуется для системы экспрессии хозяина. Примеры соответствующих векторов экспрессии описаны ниже или же может быть использован бакуловирусный вектор экспрессии, например pFastBac1 (Invitrogen), ведущий к образованию плазмид, основанных на pFastBac1, с использованием известных методик и информации, содержащейся в инструкциях производителя.

Настоящее изобретение также предлагает генную конструкцию, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую НА, как описано выше, функционально связанную с регуляторным элементом, активным в растении. Примеры регуляторных элементов, активных в клетке растения и пригодных для использования для осуществления настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются этим, регуляторный участок пластоцианина (патент США 7125978; который включен в данный документ путем ссылки) или регуляторный участок рибулозы-1,5-бисфосфаткарбоксилазы/оксигеназы (RuBisCO; патент США 4962028; который включен в данный документ путем ссылки), белок, связывающий хлорофилл a/b (CAB; Leutwiler et al.; 1986; который включен в данный документ путем ссылки), ST-LS1 (связанный с выпускающим кислород комплексом фотосистемы II и описанный Stockhaus et al. 1987, 1989; который включен в данный документ путем ссылки). Пример регуляторного района пластоцианина - последовательность, содержащая нуклеотиды 10-85 из SEQ ID NO: 36; или схожий участок любой из последовательностей SEQ ID NO: 37-47. Регуляторный элемент или регуляторный участок может ускорять транс-

ляцию нуклеотидной последовательности, с которой он функционально связан, при этом нуклеотидная последовательность может кодировать белок или полипептид. Другой пример регуляторного участка - производное нетранслируемых участков вируса мозаики коровьего гороха (CPMV), которое можно использовать для предпочтительной трансляции нуклеотидной последовательности, с которой оно функционально связано, регуляторный участок CPMV содержит систему CPMV-НТ - см., например, Sainsbury et al., 2008, *Plant Physiology*, 148: 1212-1218.

Если эта конструкция экспрессируется в клетке насекомого, примеры регуляторных элементов, активных в клетке насекомого, включают, но не ограничиваются этим, промотор полиэдрина (Possee and Howard 1987. *Nucleic Acids Research* 15:10233-10248), промотор gp64 (Kogan et al., 1995. *J. Virology*, 69:1452-1461) и им подобные.

Таким образом, один из аспектов настоящего изобретения предлагает нуклеиновую кислоту, содержащую регуляторный участок и последовательность, кодирующую НА вируса гриппа. Регуляторный участок может быть регуляторным элементом пластоцианина, и НА вируса гриппа может быть выбран из группы штаммов или подтипов вируса гриппа, включающей А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), подтип А/Индонезия/5/05 (H5N1), А/Брисбан/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1), А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/Дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/Гонконг/1073/99 (H9N2), А/Брисбан/10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), А/лошади/Прага/56 (H7N7), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006. Последовательности нуклеиновой кислоты, содержащие регуляторный элемент пластоцианина и НА вируса гриппа, приведены в данном документе в качестве примера в последовательностях SEQ ID NO: 36-47.

Известно, что бывают различия в аминокислотных последовательностях гемагглютинаина вируса гриппа или кодирующих их нуклеиновых кислот, когда вирус гриппа культивируют в яйцах, или клетках млекопитающих (например, клетках MDCK), или при выделении от инфицированного субъекта. Не налагающие ограничений примеры таких различий проиллюстрированы в данном документе, включая пример 18. Кроме того, как поймет специалист в данной области техники, дополнительные различия могут наблюдаться в гемагглютинаинах вируса гриппа, полученных из новых штаммов, поскольку продолжают происходить дополнительные мутации. Из-за известной вариабельности последовательностей различных гемагглютининов вируса гриппа настоящее изобретение включает ВЧ, которые могут быть получены с использованием любого гемагглютинаина вируса гриппа при условии, что при экспрессии в клетке хозяина, как описано в данном документе, гемагглютинин вируса гриппа образует ВЧ.

Выравнивание последовательностей и консенсусные последовательности можно определить с использованием какой-либо из нескольких компьютерных программ, известных в данной области техники, например MULTALIN (F. CORPET, 1988, *Nucl. Acids Res.*, 16(22), 10881-10890), или последовательности могут быть выровнены вручную, и между ними определены сходство и различия.

Структура гемагглютининов хорошо изучена, и известно, что эти структуры высоко консервативны. При наложении структур гемагглютининов наблюдается высокая степень структурного консерватизма (rmsd <2Å). Такой структурный консерватизм наблюдается, даже когда аминокислотная последовательность меняется в некоторых положениях (см., например, Skehel and Wiley, 2000, *Ann. Rev. Biochem.* 69:531-69; Vaccaro et al., 2005). Участки гемагглютининов тоже высококонсервативны, например:

структурные домены: полипротеин HA0 расщепляется с образованием зрелого НА. НА является гомотримером, в котором каждый мономер содержит домен, связывающий рецептор (HA1) и якорный плазматический домен (HA2), связанные дисульфидной связью; N-концевые 20 остатков субъединицы HA2 также могут именоваться как домен или последовательность слияния НА. Также присутствует хвостовой участок (внутренний по отношению к мембранной оболочке). Каждый гемагглютинин содержит эти участки или домены. Отдельные участки или домены, как правило, консервативны по длине;

все гемагглютинины имеют одинаковое число и положение внутри- и межмолекулярных дисульфидных мостиков. Количество и положение цистеинов в аминокислотной последовательности, участвующих в сети дисульфидных мостиков, среди НА сохраняется. Примеры структур, иллюстрирующих характеристики внутри- и межмолекулярных дисульфидных мостиков и другие консервативные аминокислоты и их относительное положение, описаны, например, Gamblin et al., 2004 (*Science*, 303:1838-1842). Типичные структуры и последовательности включают IRVZ, IRVX, IRVT, IRVO, IRUY, 1RU7, имеющиеся в базе данных белков (Berman et al. 2003. *Nature Structural Biology*, 10:980; URL: rcsb.org); цитоплазматический хвост - большинство гемагглютининов - содержит 3 цистеина в консервативных положениях. Один или несколько из этих цистеинов могут быть пальмитоилированы в посттрансляционной модификации.

Различия аминокислот в гемагглютинаинах вирусов гриппа допустимы. Эти различия объясняют новые штаммы, которые постоянно выявляются. Инфекционность новых штаммов может различаться. Однако сохраняется образование тримеров гемагглютининов, которые впоследствии образуют ВЧ. Таким образом, настоящее изобретение относится к аминокислотной последовательности гемагглютинаина или нуклеиновой кислоте, кодирующей аминокислотную последовательность гемагглютинаина, которая образует ВЧ в растении и включает известные последовательности и варианты последовательностей, которые

могут образоваться.

На фиг. 65 показан пример таких известных различий. На этом рисунке отображена консенсусная аминокислотная последовательность (SEQ ID NO: 74) для HA следующих штаммов H1N1:

А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) (кодируемый последовательностью SEQ ID NO: 33);

А/Брисбан/59/2007 (H1N1) (кодируемый последовательностью SEQ ID NO: 48);

А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1) (кодируемый последовательностью SEQ ID NO: 49) и

SEQ ID NO: 9. X1 (положение 3) - А или V; X2 (положение 52) - D или N; X3 (положение 90) - К или R; X4 (положение 99) - К или Т; X5 (положение 111) - Y или H; X6 (положение 145) - V или Т; X7 (положение 154) - Е или К; X8 (положение 161) - R или К; X9 (положение 181) - V или А; X10 (положение 203) - D или N; X11 (положение 25) - R или К; X12 (положение 210) - Т или К; X13 (положение 225) - R или К; X14 (положение 268) - W или R; X15 (положение 283) - Т или N; X16 (положение 290) - Е или К; X17 (положение 432) - I или L; X18 (position 489) - N или D.

В качестве другого примера таких различий в табл. 3 показаны выравнивание последовательностей и консенсусная последовательность HA А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 33), А/Брисбан/59/2007 (H1N1) (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 48), А/Соломоновы острова/3/2006 (H1N1) (кодируемого последовательностью SEQ ID NO: 49), А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1) и последовательность SEQ ID NO: 9.

Таблица 3

Выравнивание последовательностей и консенсусная последовательность HA отдельных штаммов H1N1

SEQ ID NO	Последовательность					
	1				50	
	75	MKAKLLVLLC	TFTATYADTI	CIGYHANNST	DTVDTVLEKN	VTVTHSVNLL
	9	MKAKLLVLLC	TFTATYADTI	CIGYHANNST	DTVDTVLEKN	VTVTHSVNLL
	48	MKVKLLVLLC	TFTATYADTI	CIGYHANNST	DTVDTVLEKN	VTVTHSVNLL
	49	MKVKLLVLLC	TFTATYADTI	CIGYHANNST	DTVDTVLEKN	VTVTHSVNLL
	76
консенсусная последовательность		mkxkllvllc	tftatyadti	cigyhannst	dtvdtvlekn	vtvthsvnll
	51					100
	75	EDSHNGKLC	LKGIAPLQLG	NCSVAGWILG	NPECELLISK	ESWSYIVETP
	9	EDSHNGKLC	LKGIAPLQLG	NCSVAGWILG	NPECELLISK	ESWSYIVETP
	48	ENSHNGKLC	LKGIAPLQLG	NCSVAGWILG	NPECELLISK	ESWSYIVEKP
	49	EDSHNGKLC	LKGIAPLQLG	NCSVAGWILG	NPECELLISK	ESWSYIVEKP
	76
консенсусная последовательность		exshngklc	lkgiapqlg	ncsvagwilg	npecellis	eswsyive.p
	101					150
	75	NPENGTCPY	GFADYEELRE	QLSSVSSFER	FEIFPKESW	PNHTVTGVSA
	9	NPENGTCPY	GFADYEELRE	QLSSVSSFER	FEIFPKESW	PNHTVTGVSA
	48	NPENGTCPY	GFADYEELRE	QLSSVSSFER	FEIFPKESW	PNHTVTGVSA
	49	NPENGTCPY	GFADYEELRE	QLSSVSSFER	FEIFPKESW	PNHTVTGVSA
	76
консенсусная последовательность		npengtcpy	gfadyeelre	qlssvssfer	feifpkessw	pnhtxtgvsa
	151					200
	75	SCSHNGKSSF	YRNLLWLTGK	NGLYPNLSKS	YVNNKEKEVL	VLWGVHHPN
	9	SCSHNGKSSF	YRNLLWLTGK	NGLYPNLSKS	YVNNKEKEVL	VLWGVHHPN
	48	SCSHNGESSF	YRNLLWLTGK	NGLYPNLSKS	YANNKEKEVL	VLWGVHHPN
	49	SCSHNGESSF	YRNLLWLTGK	NGLYPNLSKS	YANNKEKEVL	VLWGVHHPN
	76
консенсусная последовательность		scshngxssf	yxnllwltgk	nglypnlsks	yxnnkekevl	vlwgvhhpnn
	201					250
	75	IGNQRALYHT	ENAYVSVVSS	HYSRRFTPEI	AKRPKVRDQE	GRINYYWTLL
	9	IGNQRALYHT	ENAYVSVVSS	HYSRRFTPEI	AKRPKVRDQE	GRINYYWTLL
	48	IGDQRALYHT	ENAYVSVVSS	HYSRKFTPEI	AKRPKVRDQE	GRINYYWTLL
	49	IGDQRALYHT	ENAYVSVVSS	HYSRKFTPEI	AKRPKVRDQE	GRINYYWTLL
	76MSLLT	EVETVLSII	PSGPLKAEIA	QRLEDVFAGK
консенсусная последовательность		igxqxalyht	enayvsvvss	hysrxftpei	akrpkvr#qe	gRi#yywtll
	251					300
	75	EPGDTIIFEA	NGNLIAPWYA	FALSRGFGSG	IITSNAPMDE	CDACKQTPQG
	9	EPGDTIIFEA	NGNLIAPWYA	FALSRGFGSG	IITSNAPMDE	CDACKQTPQG
	48	EPGDTIIFEA	NGNLIAPRYA	FALSRGFGSG	IINSNAPMDE	CDACKQTPQG
	49	EPGDTIIFEA	NGNLIAPRYA	FALSRGFGSG	IINSNAPMDE	CDACKQTPQG
	76	NTDLEVLMEW	...LKTRPIL	SPLTKGILGF	VFTLTPVPSER	GLQRRRFVQN
консенсусная последовательность		#pgdt!ifea	ngnLiapxya	faLsrGfgsg	!itsnaPm#x	cdackqtpQg

	301				350	
	75	AINSSLPFQ	VHPVTIG	KYVRSACL	VT.GLRNIP	IQSRGLFG
	9	AINSSLPFQ	VHPVTIG	KYVRSACL	VT.GLRNIP	IQSRGLFG
	48	AINSSLPFQ	VHPVTIG	KYVRSACL	VT.GLRNIP	IQSRGLFG
	49	AINSSLPFQ	VHPVTIG	KYVRSACL	VT.GLRNIP	IQSRGLFG
	76	ALNG....N	GDPNNMDK	AV	TFHGAK	ISLSYSAGAL
консенсусная последовательность		AiNsslpfq	vhPvtig	KyvRsaKlrm	vtxGlr#Ips	iqSrGlfgai
	351				400	
	75	AGFIEGGWT	MVDGWYGY	QNEQSGY	DQKSTQNA	GITNKVNS
	9	AGFIEGGWT	MVDGWYGY	QNEQSGY	DQKSTQNA	GITNKVNS
	48	AGFIEGGWT	MVDGWYGY	QNEQSGY	DQKSTQNA	GITNKVNS
	49	AGFIEGGWT	MVDGWYGY	QNEQSGY	DQKSTQNA	GITNKVNS
	76	MGLIYNRM.G	AVTTEVAF	GLV	VCATCEQI	ADSQHRSHR
консенсусная последовательность		aGfIeggwt	mVdgyg%hh	qneqsgyAa	dQkstqnain	gitNkvnsvi
	401				450	
	75	EKMNTQFT	AVGKEFNK	LERR	MENLNK	KVDDGFLDIW
	9	EKMNTQFT	AVGKEFNK	LERR	MENLNK	KVDDGFLDIW
	48	EKMNTQFT	AVGKEFNK	LERR	MENLNK	KVDDGFLDIW
	49	EKMNTQFT	AVGKEFNK	LERR	MENLNK	KVDDGFLDIW
	76	NRMVLAST	TTA.KAMEQ	MAGS	SEQAAEA	MEV A.....S
консенсусная последовательность		#kMntqfTav	gKef#k\$err	mE#lnkkv#d	gfxdiwtyna	#llv\$!#neR
	451				500	
	75	TLDFHDSNV	KNLYEKV	KSQ	KNNAKEI	GNNGCFEFYH
	9	TLDFHDSNV	KNLYEKV	KSQ	KNNAKEI	GNNGCFEFYH
	48	TLDFHDSNV	KNLYEKV	KSQ	KNNAKEI	GNNGCFEFYH
	49	TLDFHDSNV	KNLYEKV	KSQ	KNNAKEI	GNNGCFEFYH
	76	TIGTHPSS	SAGLKNDL	LENL	QAYQKR	MVQ MQRFK.....
консенсусная последовательность		TldfHdSnvk	nLy#kvks#L	knaaKeI	Gng cfeFyhkc	nx ecmesvkn
	501				550	
	75	YDYPKYSE	EESKLNRE	KIDGV	KLESMG	VYQI LAIYST
	9	YDYPKYSE	EESKLNRE	KIDGV	KLESMG	VYQI LAIYST
	48	YDYPKYSE	EESKLNRE	KIDGV	KLESMG	VYQI LAIYST
	49	YDYPKYSE	EESKLNRE	KIDGV	KLESMG	VYQI LAIYST
	76
консенсусная последовательность		ydyppysees	klNrekidgv	klesmgvyqi	laiystvass	lvllvslgai
	551			566		
	75	SFWMCSN	GSLS	QCRICI		
	9	SFWMCSN	GSLS	QCRICI		
	48	SFWMCSN	GSLS	QCRICI		
	49	SFWMCSN	GSLS	QCRICI		
	76		
консенсусная последовательность		sfwmcsngsl	qcrici			

Консенсусная последовательность указывает буквами в верхнем регистре аминокислоты, общие для всех последовательностей в данном положении; буквы в нижнем регистре указывают аминокислоты, общие по крайней мере для половины или большинства последовательностей; символ ! - любая одна из I или V; символ \$ - любая одна из L или M; символ % - любая одна из F или Y; символ # - любая одна из N, D, Q, E, B или Z; символ "." - отсутствие аминокислоты (например, делеция); X в положении 3 - любая одна из A или V; X в положении 52 - любая одна из E или N; X в положении 90 - K или R; X в положении 99 - T или K; X в положении 111 - любая одна из Y или H; X в положении 145 - любая одна из V или T; X в положении 157 - K или E; X в положении 162 - R или K; X в положении 182 - V или A; X в положении 203 - N или D; X в положении 205 - R или K; X в положении 210 - T или K; X в положении 225 - K или Y; X в положении 333 - H или делеция; X в положении 433 - I или L; X в положении 49) - N или D.

В качестве другого примера таких различий в табл. 4 показаны выравнивание последовательностей и консенсусная последовательность НА А/Аньхой/1/2005 (H5N1) (SEQ ID NO: 55), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1) и А/Индонезия/5/2006 (H5N1) (SEQ ID NO: 10).

Таблица 4

Выравнивание последовательностей и консенсусная последовательность НА
отдельных штаммов H1N1

SEQ ID NO.	Последовательность					
	1				50	
	10	MEKIVLLLA	VSLVKSQIC	IGYHANNSTE	QVDTIMEKNV	TVTHAQDILE
	56	MEKIVLLFAI	VSLVKSQIC	IGYHANNSTE	QVDTIMEKNV	TVTHAQDILE
	55	MEKIVLLLA	VSLVKSQIC	IGYHANNSTE	QVDTIMEKNV	TVTHAQDILE
консенсусная последовательность		MEKIVLLLA	VSLVKSQIC	IGYHANNSTE	QVDTIMEKNV	TVTHAQDILE
	51				100	
	10	KTHNGKCLD	DGVKPLILR	CSVAGWLLG	PMCDEFINVP	EWSYIVEKAN
	56	KTHNGKCLD	DGVKPLILR	CSVAGWLLG	PMCDEFINVP	EWSYIVEKAN
	55	KTHNGKCLD	DGVKPLILR	CSVAGWLLG	PMCDEFINVP	EWSYIVEKAN
консенсусная последовательность		KTHNGKCLD	DGVKPLILR	CSVAGWLLG	PMCDEFINVP	EWSYIVEKAN
	101				150	
	10	PTNDLCYPG	FNDYEELKH	LSRINHFEKI	QIIPKSSWSD	HEASSGVSSA
	56	PVNDLCYPG	FNDYEELKH	LSRINHFEKI	QIIPKSSWSS	HEASLGVSSA
	55	PANDLCYPG	FNDYEELKH	LSRINHFEKI	QIIPKSSWSD	HEASSGVSSA
консенсусная последовательность		PxNDLCYPGx	FNDYEELKH	LSRINHFEKI	QIIPKSSWSD	HEASsGVSSA
	151				200	
	10	CPYLGSPSFF	RNVVWLIKKN	STYPTIKKSY	NNTNQEDLLV	LWGIHHPNDA
	56	CPYQKSSFF	RNVVWLIKKN	STYPTIKRSY	NNTNQEDLLV	LWGIHHPNDA
	55	CPYQGTSPFF	RNVVWLIKKN	NTYPTIKRSY	NNTNQEDLLI	LWGIHHSNDA
консенсусная последовательность		CPYqGxpSFF	RNVVWLIKKN	sTYPTIKrSY	NNTNQEDLL!	LWGIHHPnDA
	201				250	
	10	AEQTRLYQN	TTYISIGTST	LNQRLVPKIA	TRSKVNGQSG	RMEFFWTILK
	56	AEQTKLYQN	TTYISVGTST	LNQRLVPRIA	TRSKVNGQSG	RMEFFWTILK
	55	AEQTKLYQN	TTYISVGTST	LNQRLVPKIA	TRSKVNGQSG	RMDFFWTILK
консенсусная последовательность		AEQTKLYQN	TTYIS!GTST	LNQRLVPKIA	TRSKVNGQSG	RM#FFWTILK
	251				300	
	10	PNDAINFES	GNFIAPEYAY	KIVKKGDSAI	MKSELEYGNC	NTKCQTPMGA
	56	PNDAINFES	GNFIAPEYAY	KIVKKGDSTI	MKSELEYGNC	NTKCQTPMGA
	55	PNDAINFES	GNFIAPEYAY	KIVKKGDSAI	VKSEVEYGNC	NTKCQTPIGA
консенсусная последовательность		PNDAINFES	GNFIAPEYAY	KIVKKGDSaI	mKSELEYGNC	NTKCQTPmGA
	301				350	
	10	INSSMPFHNI	HPLTIGECPK	YVKS NRLVLA	TGLRNSPQRE	RRRKRGLFG
	56	INSSMPFHNI	HPLTIGECPK	YVKS NRLVLA	TGLRNSPQRE	RRRKRGLFG
	55	INSSMPFHNI	HPLTIGECPK	YVKS NKL VLA	TGLRNSPLRE	RRR. RGLFG
	351				400	
	10	AIAGFIEGGW	QGMVDGWYGY	HHSNEQSGSY	AADKESTQKA	IDGVTNRVNS
	56	AIAGFIEGGW	QGMVDGWYGY	HHSNEQSGSY	AADKESTQKA	IDGVTNRVNS
	55	AIAGFIEGGW	QGMVDGWYGY	HHSNEQSGSY	AADKESTQKA	IDGVTNRVNS
консенсусная последовательность		AIAGFIEGGW	QGMVDGWYGY	HHSNEQSGSY	AADKESTQKA	IDGVTNRVNS
	401				450	
	10	IIDKMNTQFE	AVGREFNNLE	RRIENLNKKM	EDGFLDVWTY	NAELLVLMEN
	56	IIDKMNTQFE	AVGREFNNLE	RRIENLNKKM	EDGFLDVWTY	NAELLVLMEN
	55	IIDKMNTQFE	AVGREFNNLE	RRIENLNKKM	EDGFLDVWTY	NAELLVLMEN
консенсусная последовательность		IIDKMNTQFE	AVGREFNNLE	RRIENLNKKM	EDGFLDVWTY	NAELLVLMEN
	451				500	
	10	ERTLDFHDSN	VKNLYDKVRL	QLRDNAKELG	NGCFEFYHHC	DNECMESIRN
	56	ERTLDFHDSN	VKNLYDKVRL	QLRDNAKELG	NGCFEFYHHC	DNECMESVRN
	55	ERTLDFHDSN	VKNLYDKVRL	QLRDNAKELG	NGCFEFYHHC	DNECMESVRN
консенсусная последовательность		ERTLDFHDSN	VKNLYDKVRL	QLRDNAKELG	NGCFEFYHHC	DNECMES!RN
	501				550	
	10	GTYNYPQYSE	EARLKREEIS	GVKLESIGTY	QILSIYSTVA	SSLALAIMMA
	56	GTYDYPQYSE	EARLKREEIS	GVKLESIGIY	QILSIYSTVA	SSLALAIMVA
	55	GTYDYPQYSE	EARLKREEIS	GVKLESIGTY	QILSIYSTVA	SSLALAIMVA
консенсусная последовательность		GTY#YPQYSE	EARLKREEIS	GVKLESIGtY	QILSIYSTVA	SSLALAIMvA
	551		568			
	10	GLSLWMCNSG	SLQCRICI			
	56	GLSLWMCNSG	SLQCRICI			
	55	GLSLWMCNSG	SLQCRICI			
консенсусная последовательность		GLSLWMCNSG	SLQCRICI			

Консенсусная последовательность указывает буквами в верхнем регистре аминокислоты, общие для всех последовательностей в данном положении; буквы в нижнем регистре указывают аминокислоты, общие по крайней мере для половины или большинства последовательностей; символ ! - любая одна из I или V; символ \$ - любая одна из L или M; символ % - любая одна из F или Y; символ # - любая одна из N,

D, Q, E, B или Z; X в положении 102 - любая одна из T, V или A; X в положении 110 - любая одна из S, D или N; X в положении 156 - любая из S, K или T.

Проиллюстрированные и описанные выше выравнивания и консенсусные последовательности являются не налагающими ограничений примерами вариантов аминокислотных последовательностей НА, которые можно использовать в различных вариантах настоящего изобретения для производства ВЧ в растении.

Нуклеиновую кислоту, кодирующую аминокислотную последовательность, можно легко определить, так как кодоны для каждой аминокислоты известны в данной области техники. Таким образом, описание аминокислотной последовательности несет идею вырожденности последовательностей нуклеиновых кислот, которые ее кодируют. Таким образом, настоящее изобретение предлагает последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей гемагглютинин штаммов и подтипов вируса гриппа, описанных в данном документе (например, А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) А/Индонезия/5/2006 (H5N1), А/куры/Нью-Йорк/1995, А/серебристые чайки/Делавэр/677/88 (H2N8), А/Техас/32/2003, А/кряквы/Миннесота/33/00, А/утки/Шанхай/1/2000, А/шилохвосты/Техас/828189/02, А/Индейки/Онтарио/6118/68(H8N4), А/утки-широконоски/Иран/G54/03, А/куры/Германия/N/1949 (H10N7), А/утки/Англия/56 (H11N6), А/утки/Альберта/60/76 (H12K5), А/чайки/Мэриленд/704/77 (H13K6), А/кряквы/Гурьев/263/82, А/утки/Австралия/341/83 (H15N8), А/чайки обыкновенные/Швеция/5/99 (H16N3), В/Ли/40, С/Йоханнесбург/66, А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1), А/Брисбан/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1), А/Брисбан 10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006, А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/лошади/Прага/56 (H7N7), А/Гонконг/1073/99 (H9N2)), а также вырожденные последовательности, которые кодируют вышеуказанные гемагглютинина.

Кроме того, аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеиновой кислотой, можно легко определить, так как кодон или кодоны для каждой аминокислоты известны. Таким образом, описание нуклеиновой кислоты отражает аминокислотную последовательность, которую она кодирует. Таким образом, настоящее изобретение предлагает аминокислотные последовательности гемагглютинина штаммов и подтипов вируса гриппа, описанные в данном документе (например, А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) А/Индонезия/5/2006 (H5N1), А/куры/Нью-Йорк/1995, А/серебристые чайки/Делавэр/677/88 (H2N8), А/Техас/32/2003, А/кряквы/Миннесота/33/00, А/утки/Шанхай/1/2000, А/шилохвосты/Техас/828189/02, А/Индейки/Онтарио/6118/68 (H8N4), А/утки-широконоски/Иран/G54/03, А/куры/Германия/N/1949(H10N7), А/утки/Англия/56 (H11N6), А/утки/Альберта/60/76 (H12K5), А/чайки/Мэриленд/704/77(H13N6), А/кряквы/Гурьев/263/82, А/утки/Австралия/341/83 (H15N8), А/чайки обыкновенные/Швеция/5/99(H16N3), В/Ли/40, С/Йоханнесбург/66, А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1), А/Брисбан/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1), А/Брисбан 10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006, А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/лошади/Прага/56 (H7N7), А/Гонконг/1073/99 (H9N2)).

В растениях ВЧ вируса гриппа отпочковываются от плазматической мембраны (см. пример 5 и фиг. 19), поэтому липидный состав ВЧ отражает их происхождение. ВЧ, производящиеся согласно настоящему изобретению, включают НА одного или нескольких типов или подтипов вируса гриппа, образующие комплексы с липидами растительного происхождения. Растительные липиды могут стимулировать специфические иммунные клетки и усиливать вызванный иммунный ответ. Растительные липиды состоят из липидов, фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭ), а также содержат гликофинголипиды, сапонины и фитостеролы. Кроме того, в плазматических мембранах растений также обнаружены липидные рафты - эти микродомены обогащены сфинголипидами и стеролами. У растений известны различные фитостеролы, включая стигмастерол, ситостерол, 24-метилхолестерин и холестерин (Mongrand et al., 2004).

ФХ и ФЭ так же, как гликофинголипиды, могут связываться с молекулами CD1, экспрессируемыми иммунными клетками млекопитающих, такими как антигенпредставляющие клетки (АПК), подобные дендритным клеткам или макрофагам, и другие клетки, включая В- и Т-лимфоциты в тимусе и печени (Tsuji M., 2006). Молекулы CD1 структурно схожи с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса I, и их роль заключается в представлении гликолипидных антигенов НКТ-клеткам (естественным киллерным Т-клеткам). После активации НКТ-клетки активируют клетки неспецифической иммунной системы, такие как НК-клетки и дендритные клетки, а также клетки адаптивной иммунной системы, такие как В-клетки, вырабатывающие антитела, и Т-клетки.

В плазматической мембране можно обнаружить различные фитостеролы - специфический компонент может различаться в зависимости от вида, условий роста, источников питания или состояния патогенного микроорганизма среди прочих факторов. Как правило, бета-ситостерол - встречающийся в наибольших количествах фитостерол.

Фитостеролы, содержащиеся в ВЧ вируса гриппа в виде комплекса с двойным липидным слоем, таким как оболочка - производное плазматической мембраны, могут обеспечивать преимущества вакцин-

ной композиции. Без ограничений существующей теорией считается, что ВЧ, формирующиеся в растениях и образующие комплекс с двойным липидным слоем, таким как оболочка - производное плазматической мембраны, могут вызывать более выраженный иммунный ответ, чем ВЧ, полученные в других системах экспрессии, и могут вызывать иммунный ответ, схожий с таковым после иммунизации живой или аттенуированной вакциной из целого вируса.

Таким образом, в нескольких вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает ВЧ, образующие комплексы с двойным липидным слоем растительного происхождения. В некоторых вариантах двойной липидный слой растительного происхождения может содержать оболочку ВЧ.

ВЧ, продуцируемые в растениях, могут включать НА, содержащий специфичные для растения N-гликаны. Таким образом, настоящее изобретение также относится к ВЧ, содержащей НА, включающей N-гликаны, специфичные для растения.

Кроме того, известны модификации N-гликана в растениях (см., например, патент США 60/944344; который включен в данный документ путем ссылки), и можно получить НА, содержащий модифицированные N-гликаны. Можно получить НА, характеризующийся модифицированным типом гликозилирования, например, со сниженным содержанием фукозилированных, ксилозилированных или тех или других N-гликанов, или НА, характеризующийся модифицированным типом гликозилирования, где в белке отсутствует фукозилирование, ксилозилирование или то или другое повышенное галактозилирование. Кроме того, воздействие на посттрансляционные модификации, например добавление концевой галактозы, может вести к снижению фукозилирования и ксилозилирования экспрессированного НА при сравнении с растением дикого типа, экспрессирующим НА.

Например, без наложения ограничений, синтез НА, имеющего измененный тип гликозилирования, можно осуществить путем коэкспрессии нужного белка вместе с нуклеотидной последовательностью, кодирующей бета-1,4-галактозилтрансферазу (GalT), например, но не ограничиваясь этим, GalT млекопитающих, или GalT человека, хотя можно использовать и GalT из другого источника. Каталитический домен GalT также можно слить с доменом CTS (т.е. цитоплазматическим хвостом, трансмембранным доменом, стеблевым участком) N-ацетилглюкозаминилтрансферазы (GNT1) с получением гибридного фермента GNT1-GalT, и этот гибридный фермент можно коэкспрессировать с НА. Также НА можно коэкспрессировать вместе с нуклеотидной последовательностью, кодирующей N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnT-III), например, но не ограничиваясь этим, GnT-III млекопитающих или GnT-III человека, также можно использовать GnT-III из других источников. Кроме того, можно использовать гибридный фермент GNT1-GnT-III, содержащий CTS GNT1, слитый с GnT-III.

Таким образом, настоящее изобретение также включает ВЧ, содержащие НА, в котором имеются модифицированные N-гликаны.

Без намерения привязки к существующей теории считается, что присутствие растительных N-гликанов на НА может стимулировать иммунный ответ, способствуя связыванию НА антигенпредставляющими клетками. Стимуляция иммунного ответа с использованием растительного N-гликана предложена Saint-Jorge-Dupas et al. (2007). Кроме того, конформация ВЧ может оказаться преимущественной для представления антигена и усилить адьювантный эффект ВЧ при объединении в комплекс с липидным слоем растительного происхождения.

Термины "регуляторный участок", "регуляторный элемент" или "промотор" обычно, но не всегда, означают часть молекулы нуклеиновой кислоты, которая расположена перед участком гена, кодирующего белок, и которая может содержать ДНК или РНК или одновременно ДНК и РНК. Когда регуляторный участок активен и функционально связан с нужным геном, это может приводить к экспрессии этого нужного гена. Регуляторный элемент может быть способен к опосредованной роли в специфичности органа или регуляции развития или временной активации гена. "Регуляторный участок" включает элементы промотора, при этом основные элементы промотора обладают базальной промоторной активностью, элементы, которые индуцируются в ответ на внешний стимул, элементы, которые опосредуют промоторную активность, такую как негативные регуляторные элементы или энхансеры транскрипции. "Регуляторный участок" согласно употреблению в данном документе также включает элементы, которые активны после транскрипции, например регуляторные элементы, которые модулируют экспрессию генов, такие как энхансеры трансляции и транскрипции, репрессоры трансляции и транскрипции, активирующие последовательности в 3'-5'-направлении и детерминанты нестабильности мРНК. Несколько из этих последних элементов могут локализоваться проксимально от кодирующего участка.

В рамках данного описания термин "регуляторный элемент" или "регуляторный участок", как правило, относится к последовательности ДНК, обычно, но не всегда, расположенной перед (5') кодирующей последовательностью структурного гена, которая регулирует экспрессию кодирующей области за счет распознавания РНК-полимеразы и/или других факторов, необходимых для начала транскрипции на определенном участке. Однако следует учитывать, что другие последовательности нуклеотидов, расположенные в интронах или в направлении 3' от данного участка, могут также участвовать в регулировании экспрессии целевой кодирующей области. Примером регуляторного элемента, осуществляющего распознавание РНК-полимеразы или других факторов транскрипции, что обеспечивает ее начало на конкретном участке, является элемент промотора. Многие, но не все регуляторные элементы эукариотов содер-

жат ТАТА-бокс - консервативную последовательность нуклеиновой кислоты, состоящую из пар азотистых оснований аденозин и тимидин, обычно расположенных приблизительно за 25 пар оснований до сайта начала транскрипции. Элемент промотора представляет собой основной элемент промотора, ответственный за инициирование транскрипции, а также другие регуляторные элементы (перечисленные выше), модифицирующие экспрессию генов.

Существует несколько типов регуляторных участков, в том числе активные в ходе развития, индуцируемые или конститутивные. Регуляторный участок, активный в ходе развития или управляющий дифференциальной экспрессией гена, активируется в определенных органах или тканях органа в определенные моменты времени в процессе развития данного органа или ткани. Тем не менее, некоторые регуляторные участки, которые активны в ходе развития, могут быть лишь предпочтительно активны в определенных органах или тканях на определенных стадиях развития, при этом проявляя активность либо в ходе развития, либо на базовом уровне в других органах или тканях растения. Примерами тканеспецифических регуляторных участков, например *see*-специфических регуляторных участков, являются промотор напина и промотор круциферина (Rask et al., 1998, *J. Plant. Physiol.* 152:595-599; Bilodeau et al., 1994, *Plant Cell*, 14:125-130). Примером промотора, специфического для листьев, является промотор пластоцианина (фиг. 1b или SEQ ID NO: 23), (US 7125978, включен в данный документ посредством ссылки).

Индуцируемым является регуляторный участок, который способен прямо или косвенно активировать транскрипцию одной или более последовательности ДНК или гена под действием индуктора. В отсутствие индуктора транскрипция последовательности ДНК или гена не происходит. Как правило, белковый фактор, который специфически связывается с индуцируемым регуляторным участком для активации транскрипции, может присутствовать в неактивной форме, которая затем прямо или косвенно превращается в активную под воздействием индуктора. Однако белковый фактор может и отсутствовать. В качестве индуктора может служить химический агент, такой как белок, метаболит, регулятор роста, гербицид или производное фенола, а также физиологический стресс, оказываемый прямо при воздействии тепла, холода, соли или токсичных элементов или косвенно при воздействии патогенного микроорганизма или болезнетворного агента, например, вируса. Воздействие индуктора на клетку растения, содержащую индуцируемый регуляторный участок, осуществляется при внешнем воздействии на растение или клетку, например обрызгивание, полив, нагревание и т.п. Индуцируемые регуляторные элементы могут быть получены из растительных или нерастительных генов (например, Gatz, C. and Lenk, I.R.P., 1998, *Trends Plant Sci.* 3, 352-358; включен посредством ссылки). Примеры возможных индуцируемых промоторов (без ограничения) - индуцируемый тетрациклином промотор (Gatz, C., 1997, *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 48, 89-108; включен посредством ссылки), индуцируемый стероидами промотор (Aoyama, T. and Chua, N.H., 1997, *Plant J.* 2, 397-404; включен посредством ссылки) и индуцируемый этанолом промотор (Salter, M.G., et al., 1998, *Plant. Journal*, 16, 127-132; Caddick, M.X., et al., 1998, *Nature Biotech.* 16, 177-180, включены посредством ссылки), гены IB6 и СК11, индуцируемые цитокинином (Brandstatter, I. and Kieber, J.J., 1998, *Plant Cell*. 10, 1009-1019; Kakimoto, T., 1996, *Science*, 274, 982-985; включены посредством ссылки) и индуцируемый ауксином элемент DR5 (Ulmasov, T., et al., 1997, *Plant Cell*. 9, 1963-1971; включен посредством ссылки).

Конститутивный регуляторный участок управляет экспрессией гена по всему растению и в течение всего периода развития. Примерами известных конститутивных регуляторных элементов являются промоторы, связанные с транскриптом CaMV 35S (Odell et al., 1985, *Nature*, 313:810-812), гены актина 1 риса (Zhang et al., 1991, *Plant Cell*, 3:1155-1165), актина 2 риса (An et al., 1996, *Plant J.*, 10:107-121), тропомиозина 2 (U.S. 5428147, включен в данный документ посредством ссылки) и триозофосфатизомеразы 1 (Xu et al., 1994, *Plant Physiol.* 106:459-467), ген убиквитина кукурузы 1 (Cornejo et al., 1993, *Plant Mol. Biol.* 29:637-646), гены убиквитина *Arabidopsis* 1 и 6 (Holtorf et al., 1995, *Plant Mol. Biol.* 29:637-646) и ген фактора инициации трансляции табака 4A (Mandel et al., 1995, *Plant Mol. Biol.* 29:995-1004). В данном документе термин "конститутивный" не означает, что экспрессия гена под управлением конститутивного регуляторного участка непременно осуществляется на одном и том же уровне во всех типах клеток, но экспрессия осуществляется в широком интервале типов клеток, хотя часто на разных уровнях. Конститутивные регуляторные элементы могут быть связаны с другими последовательностями для дальнейшего усиления транскрипции и/или трансляции нуклеотидной последовательности, с которой они оперативно связаны. Например, система СРМV-НТ (Sainsbury et al., 2008, *Plant Physiology*, 148:1212-1218) получается из нетранслируемых областей вируса мозаики коровьего гороха (СРМV) и характеризуется усиленной трансляцией связанной кодирующей последовательности.

Под словом "нативный" подразумевается, что аминокислотная последовательность или последовательность нуклеиновой кислоты существуют в природе или соответствуют "дикому типу".

Термин "оперативно связанный" подразумевает, что определенные последовательности, например регуляторный элемент и целевая кодирующая область, прямо или косвенно взаимодействуют для осуществления заданной функции, такой как опосредование или модуляция экспрессии генов. Взаимодействие оперативно связанных последовательностей может, например, быть опосредовано белками, которые взаимодействуют с оперативно связанными последовательностями.

Экспрессия одной или более одной последовательности нуклеотидов согласно настоящему изобретению может происходить в любом приемлемом растении-хозяине, трансформированном последовательностью нуклеотидов, конструкцией или вектором в соответствии с настоящим изобретением. К таким хозяевам относятся (без ограничения) сельскохозяйственные культуры, в том числе люцерна, рапс канола, *Brassica* spp., кукуруза, *Nicotiana* spp., люцерна, картофель, женьшень, горох, овес, рис, соя, пшеница, ячмень, подсолнечник, хлопчатник и т.п.

Одна или более химерная генетическая конструкция согласно настоящему изобретению может также содержать 3'-нетранслируемую область (3'НТО); 3'-нетранслируемая область - часть гена, включающая сегмент ДНК, который содержит сигнал полиаденилирования и другие регуляторные сигналы, способные влиять на процессинг мРНК или экспрессию генов. Сигнал полиаденилирования обычно способствует присоединению треков полиадениловой кислоты к 3'-концу прекурсора мРНК. Сигналы полиаденилирования распознаются по наличию гомологии с канонической формой 5'-ААТААА-3', хотя нередки вариации. Одна или несколько химерных генетических конструкций в соответствии с настоящим изобретением могут также содержать дополнительные энхансеры - энхансеры трансляции или транскрипции, по необходимости. Такие энхансерные участки хорошо известны специалистам в данной области, они могут содержать АТГ-кодон инициации и ближайшие последовательности. Кодон инициации должен находиться в фазе с рамкой считывания кодирующей последовательности для осуществления трансляции всей последовательности.

Неограничивающими примерами подходящих 3'-областей являются нетранслируемые 3'-области транскрипции, содержащие сигнал полиаденилирования опухолеиндуцирующих (Ti) плазмидных генов *Agrobacterium*, например нопалинсинтазы (Nos-ген), и гены растений, такие как гены белков хранения сои и ген малой субъединицы рибулозо-1,5-бисфосфат-карбоксилазы (ssRUBISCO; патент США 4962028; включен в данный документ посредством ссылки), промотор, используемый при регулировании экспрессии пластоцианина (Pwee и Gray 1993; включен в данный документ посредством ссылки). Пример промотора пластоцианина описан в патенте США 7125978 (включен в данный документ посредством ссылки).

В настоящем документе промоторы, содержащие энхансерные последовательности с доказанной эффективностью при экспрессии в листьях, показали также свою эффективность и при временной (транзиторной) экспрессии. Не желая ограничиваться конкретной теорией, полагают, что присоединение предыдущих регуляторных элементов гена фотосинтеза к ядерной матрице может служить медиатором интенсивной экспрессии. Например, участок до -784 от сайта начала трансляции гена пластоцианина гороха может служить медиатором интенсивной экспрессии гена-репортера.

Для улучшения идентификации трансформированных клеток растения конструкции согласно настоящему изобретению можно далее модифицировать, включая селективируемые маркеры растений. К полезным селективируемым маркерам относятся ферменты, обеспечивающие устойчивость к химическим агентам, таким как антибиотики, например гентамицин, гигромицин, канамицин, или гербициды, например фосфинотрицин, глифосат, хлорсульфурон и т.п. Аналогичную роль могут играть ферменты, образующие соединения, которое обнаруживается по изменению цвета, например GUS (бета-глокуронидаза), или по люминесценции, например люцифераза или GFP (зеленый флуоресцирующий белок).

Еще одним компонентом настоящего изобретения являются трансгенные растения, клетки или семена растений, содержащие конструкцию химерного гена в соответствии с настоящим изобретением. Способы регенерации целого растения из его клеток также известны в данной области. В общем случае трансформированные клетки растения культивируют в соответствующей среде, возможно содержащей селективные агенты, такие как антибиотики, при этом селективируемые маркеры способствуют идентификации трансформированных растительных клеток. После образования каллуса формирование ростков стимулируют действием соответствующих растительных гормонов известными способами, затем ростки переносят в субстрат для регенерации растения. Далее растения могут служить для производства последующих поколений либо из семян, либо методами вегетативного размножения. Трансгенные растения также могут быть получены без использования культур тканей.

Еще одним компонентом настоящего изобретения являются трансгенные растения, деревья, дрожжи, бактерии, грибы, клетки насекомых и животных, содержащие конструкцию химерного гена, представляющую собой нуклеиновую кислоту, кодирующую рекомбинантные НАО для получения ВЧ в соответствии с настоящим изобретением.

Регуляторные элементы настоящего изобретения можно комбинировать с целевой кодирующей областью для экспрессии в ряде организмов-хозяев, пригодных для трансформации или временной экспрессии. К таким организмам относятся, без ограничения, растения, как однодольные, так и двудольные, например, без ограничения, кукуруза, зерновые растения, пшеница, ячмень, овес, *Nicotiana* spp, *Brassica* spp, соя, бобы, горох, люцерна, картофель, томат, женьшень и *Arabidopsis*.

Способы стабильной трансформации и регенерации указанных организмов хорошо разработаны в данной области и известны специалистам. Способ получения трансформированного и регенерированного растения не является принципиальным в отношении настоящего изобретения.

Под "трансформацией" понимается стабильный межвидовой перенос генетической информации (последовательности нуклеотидов), который проявляется в генотипе и/или в фенотипе. Межвидовой перенос генетической информации от химерной конструкции к хозяину может быть наследуемым, тогда перенос генетической информации считается стабильным, либо перенос может быть транзитным (временным), тогда перенос генетической информации не наследуется.

Понятие "растительное вещество" означает любой материал, полученный из растения. Растительным веществом может быть растение полностью, ткань, клетки или любая их часть. Далее, растительное вещество может включать внутриклеточные компоненты растения, внеклеточные компоненты растения, жидкие или твердые экстракты растения либо их комбинацию. Далее, растительное вещество может представлять собой растение, клетки или ткани растения, жидкий экстракт (или их комбинацию) из листьев, стеблей, плодов, корней растения или их комбинацию. Растительное вещество может быть растением или его частью, которые не подвергались ни одной стадии переработки. Часть растения может играть роль растительного вещества. Однако возможно также, что растительное вещество прошло стадии минимальной переработки, которые раскрыты ниже, либо более жесткой переработки, к которой может относиться частичная или значительная очистка белка обычными методами, известными в данной области, к которым относятся (без ограничения) хроматография, электрофорез и т.п.

Понятие "минимальная переработка" относится к растительному веществу, например к растению или части растения, содержащему целевой белок, которое было частично очищено с получением экстракта, гомогената, фракции гомогената растения и т.п. (т.е. минимально переработано). Частичная очистка может представлять собой (без ограничения) нарушение клеточной структуры растения, приводящее к образованию композиции, содержащей растворимые компоненты растения, и нерастворимых компонентов растения, которые можно разделить, например (без ограничения), центрифугированием, фильтрованием или их сочетанием. При этом белки, секретированные в межклеточном пространстве листа или другой ткани, можно легко выделить вакуумной или центробежной экстракцией, либо провести экстракцию тканей под давлением, пропуская их через валки, измельчая и т.п., чтобы выжать или выделить белок из межклеточного пространства. Минимальная переработка может также подразумевать приготовление первичного экстракта растворимых белков, так как указанные препараты будут содержать пренебрежимо малое количество примесей из вторичных растительных продуктов. Далее, минимальная переработка может подразумевать экстракцию растворимого белка из листьев в водную фазу с последующим осаждением любой приемлемой солью. К другим методам относятся мацерация и жидкостная экстракция в крупных масштабах, что позволяет непосредственное использование экстракта.

Растительное вещество в виде растительного материала или ткани может быть пригодно для перорального применения у субъекта. Растительное вещество можно принимать в составе добавки к рациону - вместе с пищей или в капсулах. Можно провести концентрирование растительного вещества или ткани для улучшения или повышения его съедобности либо объединить с другими материалами, ингредиентами или фармацевтическими наполнителями, по необходимости.

Примерами субъектов или целевых организмов, куда предполагается введение ВЧ настоящего изобретения, являются, без ограничения, человек, приматы, птицы, водоплавающие птицы, перелётные птицы, перепелки, утки, гуси, домашние птицы, куры, свиньи, овцы, лошади, кони, верблюды, псовые, собаки, кошачьи, кошки, тигры, леопарды, циветты, норки, каменные куницы, хорьки, комнатные животные, домашний скот, кролики, мыши, крысы, морские свинки или другие грызуны, тюлени, киты и т.д. Такие целевые организмы приведены как примеры и не ограничивают область применения настоящего изобретения.

Предусматривается, что растение, содержащее целевой белок либо экспрессирующее ВЧ, содержащие целевой белок, можно вводить в организм субъекта или целевой организм разными способами, в зависимости от надобности и ситуации. Например, целевой белок, полученный из растения, можно экстрагировать перед использованием в неочищенном, частично очищенном или очищенном виде. Если предполагается очистка белка, то его получение может осуществляться в съедобном либо несъедобном растении. Далее, при пероральном введении белка растительная ткань может быть собрана для непосредственного употребления субъектом, либо собранную растительную ткань можно предварительно высушить и только затем употреблять, либо животные могут поедать растения на корню без предварительного сбора урожая. В рамках данного изобретения собранные ткани растений могут также применяться в составе пищевой добавки к корму животных. Если животные поедают растительную ткань после незначительной переработки или вообще без нее, то предпочтительно, чтобы данная растительная ткань была съедобной.

В ограничении экспрессии трансгенов в растениях может принимать участие посттранскрипционный сайленсинг генов (PTGS), а коэкспрессия супрессора сайленсинга из вируса картофеля Y (HcPro) может быть использована для противодействия специфической деградации трансгенных мРНК (Brigneti et al., 1998). Другие супрессоры сайленсинга хорошо известны в данной области и могут применяться, как описано в данном документе (Chiba et al., 2006, *Virology* 346:7-14; включен в данный документ посредством ссылки), например, это (без ограничения) - TEV-p1/Hc-Pro (вирус гравировки табака-p1/Hc-Pro), BYV-p21, p19 вируса кустистой карликовости томата (TBSV p19), капсидный белок вируса

скрученности томата (TCV -CP), 2b вируса огуречной мозаики (CMV-2b), р25 вируса картофеля X (PVX-р25), р11 вируса картофеля М (PVM-р11), р11 вируса картофеля S (PVS-р11), р16 вируса ожога черники (BScV-р16), р23 вируса тристецы цитрусовых (CTV-р23), р24 вируса скручивания листьев винограда-2 (GLRaV-2-р24), р10 вируса винограда А (GVA-р10), р14 вируса винограда В (GVB-р14), р10 латентного вируса борщевика (HLV-р10) или р16 обыкновенного латентного вируса чеснока (GCLV-р16). Таким образом, дополнительное увеличение образования белка в растении достигается при коэкспрессии супрессора сайленсинга, например (без ограничения), HcPro, TEV-р1/HC-Pro, BYV-р21, TBSV р19, TCV-CP, CMV-2b, PVX-р25, PVM-р11, PVS-р11, BScV-р16, CTV-р23, GLRaV-2 р24, GBV-р14, HLV-р10, GCLV-р16 или GVA-р10, одновременно с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей целевой белок.

Далее, возможно получение ВЧ, представляющих собой комбинацию подтипов НА. Например, ВЧ могут содержать один или более одного НА подтипов Н1, Н2, Н3, Н4, Н5, Н6, Н7, Н8, Н9, Н10, Н11, Н12, Н13, Н14, Н15, Н16, тип В или их комбинацию. Выбор комбинации НА определяется предполагаемой областью применения вакцины на основе ВЧ. Например, вакцина, предназначенная для вакцинации птиц, может содержать любую комбинацию подтипов НА, в то время как ВЧ, предназначенные для вакцинации людей, могут содержать один или более одного из подтипов Н1, Н2, Н3, Н5, Н6, Н7, Н9 или В. Тем не менее, возможно приготовление и других комбинаций подтипов НА, в зависимости от области применения ВЧ. Для получения ВЧ, содержащих комбинации подтипов НА, желаемые подтипы НА могут быть получены при коэкспрессии в одной и той же клетке, например в клетке растения.

Далее, ВЧ, полученные, как описано в настоящем документе, не содержат нейраминидазу (NA). Тем не менее, если требуются ВЧ, содержащие НА и NA, возможна коэкспрессия NA с НА.

В связи с этим в настоящем изобретении также предлагается соответствующий вектор, включающий химерную конструкцию, пригодную для использования в системах стабильной либо временной экспрессии. Генетическая информация может быть заключена в одной или нескольких конструкциях. Например, последовательность нуклеотидов, кодирующая целевой белок, может быть введена в виде одной конструкции, а вторая нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, который модифицирует тип гликозилирования целевого белка, может быть введена как отдельная конструкция. Указанные нуклеотидные последовательности могут быть получены при коэкспрессии в растении. Можно использовать также конструкцию, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую как целевой белок, так и белок, который модифицирует тип гликозилирования целевого белка. В этом случае последовательность нуклеотидов будет содержать первый участок, соответствующий первой последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей целевой белок, оперативно связанный с промотором или регуляторным участком, и второй участок, соответствующий второй последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, который модифицирует тип гликозилирования целевого белка, при этом второй участок оперативно связан с промотором или регуляторным участком.

Под "коэкспрессией" понимается экспрессия двух или нескольких последовательностей нуклеотидов, происходящая в растении примерно в одно и то же время, причем в одной и той же ткани растения. Однако экспрессия нуклеотидных последовательностей необязательно осуществляется строго одновременно. Более точно, экспрессия двух или нескольких нуклеотидных последовательностей должна осуществляться таким образом, чтобы закодированные продукты имели возможность взаимодействовать. Например, экспрессия белка, который модифицирует тип гликозилирования целевого белка, может проходить ранее, чем экспрессия целевого белка либо одновременно с ней, чтобы было возможно модифицирование типа гликозилирования целевого белка. Коэкспрессия двух или нескольких нуклеотидных последовательностей может иметь место в системе временной экспрессии, при этом две или несколько последовательностей вводят в растение приблизительно одновременно в условиях, при которых происходит экспрессия обеих последовательностей. Альтернативой является временная или стабильная трансформация растения-платформы, содержащего одну из нуклеотидных последовательностей, например участок, кодирующий белок, который модифицирует тип гликозилирования целевого белка, добавлением дополнительного участка, кодирующего целевой белок. В этом случае экспрессия участка, кодирующего белок, который модифицирует тип гликозилирования целевого белка, может осуществляться в желаемой ткани, на желаемой стадии развития либо указанную экспрессию можно вызвать с помощью индуцируемого промотора, при этом экспрессия дополнительного участка, кодирующего целевой белок, осуществляется в аналогичных условиях в той же ткани, что обеспечивает коэкспрессию указанных участков.

Конструкции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в клетки растения с помощью Ti плазмид, Ri плазмид, вирус-векторов растений, прямой трансформации ДНК, микроинъекции, электропорации, инфильтрации и т.д. Обзор таких методов можно найти, например, в работах Weissbach and Weissbach, *Methods for Plant Molecular Biology*, Academy Press, Нью-Йорк VIII, р. 421-463 (1988); Geieron and Corey, *Plant Molecular Biology*, 2nd ed. (1988); Miki and Iyer, *Fundamentals of Gene Transfer in Plants*. In *Plant Metabolism*, 2nd ed. D.T. Dennis, D.H. Turpin, D.D. Lefebvre, D.B. Layzell (Ed.), Addison-Wesley, Langmans Ltd. London, р. 561-579 (1997). К другим методам относятся прямая абсорбция ДНК, применение липосом, электропорация, например, с помощью протопластов, микроинъекций, мик-

роснарядов или вискероов, а также вакуумная инфильтрация. См., например, работы Bilang, et al. (Gene, 100:247-250 (1991), Scheid, et al. (Mol. Gen. Genet. 228:104-112, 1991), Guerche, et al. (Plant Science, 52:111-116, 1987), Neuhauser, et al. (Theor. Appl Genet. 75:30-36, 1987), Klein, et al., Nature, 327:70-73 (1987); Howell, et al. (Science, 208:1265, 1980), Horsch, et al. (Science, 227:1229-1231, 1985), DeBlock, et al., Plant Physiology, 91:694-701, 1989), Methods for Plant Molecular Biology (Weissbach and Weissbach, ред., Academic Press Inc., 1988), Methods in Plant Molecular Biology (Schuler and Zielinski, ред., Academic Press Inc., 1989), Liu and Lomonosoff (J. Virol Meth, 105:343-348, 2002), патенты США № 4945050; 5036006; 5100792; 6403865; 5625136 (все документы включены в данный документ посредством ссылки)/

Для экспрессии конструкций в соответствии с настоящим изобретением пригодны методы временной экспрессии (см. Liu and Lomonosoff, 2002, Journal of Virological Methods, 105:343-348; включен в данный документ посредством ссылки). Кроме того, применим метод временной экспрессии на основе вакуума, описанный в работе Kapila et al. 1997 (включен посредством ссылки). Указанные методы могут включать, например (без ограничения), методы агроинокуляции или агроинфильтрации; применимы также и другие транзистентные методы, как указано выше. Согласно способам агроинокуляции или агроинфильтрации смесь агробактерий (*Agrobacteria*), содержащих заданную нуклеиновую кислоту, вводится в межклеточное пространство ткани, например в листья, надземную часть растения (стебель, листья, цветок), другую часть растения (стебель, корень, цветок) или все растение. После перехода через эпидермис агробактерий инфицируют копии т-ДНК и переносят их в клетки. Эпизомная транскрипция т-ДНК и трансляция м-РНК приводят к продукции целевого белка в инфицированных клетках, тем не менее, проникновение т-ДНК внутрь ядра является временным.

Если целевая нуклеотидная последовательность кодирует продукт, который прямо или косвенно токсичен для растения, то при использовании способа настоящего изобретения такая токсичность может быть снижена проведением селективной экспрессии целевой нуклеотидной последовательности в выбранной ткани или на выбранной стадии развития растения. Кроме того, ограниченное время экспрессии, связанное с ее временным характером, может снизить ее влияние при образовании токсичного продукта в растении. Для селективного управления экспрессией целевой последовательности можно использовать индуцируемый промотор, тканеспецифический промотор или клеточно-специфический промотор.

Рекомбинантные ВЧ НА согласно настоящему изобретению можно применять в сочетании с существующими вакцинами против гриппа для дополнения вакцин, придания им более высокой эффективности, а также для снижения необходимой дозы. Специалисту в данной области известно, что вакцина может быть направлена против одного или более одного вируса гриппа. Примеры пригодных вакцин включают, без ограничения, имеющиеся на рынке вакцины компаний Sanofi-Pasteur, ID Biomedical, Merial, Sinovac, Chiron, Roche, MedImmune, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Aventis, Serono, Shire Pharmaceuticals и т.п.

При желании, ВЧ в соответствии с настоящим изобретением можно смешивать с приемлемым адъювантом, известным специалисту в данной области. Кроме того, ВЧ могут применяться в составе композиции вакцины, содержащей эффективную дозу ВЧ для воздействия на целевой организм, в соответствии с данным выше определением. Далее ВЧ, полученные в соответствии с настоящим изобретением, можно комбинировать с ВЧ, полученными с использованием различных белков вируса гриппа, например нейраминидазы (NA).

Таким образом, в настоящем изобретении предложен способ формирования иммунитета к инфицированию вирусом гриппа у животного или целевого организма, заключающийся во введении эффективной дозы вакцины, содержащей один или более одного ВЧ. Вакцину можно вводить перорально, внутримышечно, интраназально, внутримышечно, внутривенно или подкожно.

Введение ВЧ, полученных в соответствии с настоящим изобретением, описано в примере 6. Введение ВЧ H5, полученного в растении, приводило к заметно более сильному ответу по сравнению с введением растворимого НА (см. фиг. 21А и 21В).

Как показано на фиг. 26А и 26В, при введении ВЧ H5 штамма А/Индонезия/5/05 субъект получает перекрестный иммунитет против гриппа А/Турция/582/06 (H5N1; "Турция H5N1"). Введение ВЧ H5 штамма Индонезия перед контрольным заражением не привело к потере массы тела. Субъекты, не получившие ВЧ H5, но подвергшиеся контрольному заражению штаммом Турция H5N1, показали значительную потерю массы тела, и некоторые из них погибли.

Таким образом, приведенные данные показывают, что полученные в растении ВЧ вируса гриппа, содержащие вирусный белок гемагглютинин H5, вызывают иммунный ответ, специфичный для патогенных штаммов гриппа, и что вирусоподобные частицы могут почковаться из плазматической мембраны растения.

Так, в настоящем изобретении предлагается композиция, содержащая эффективную дозу ВЧ, включающих белок НА вируса гриппа, один или более одного растительный липид и фармацевтически приемлемый носитель. Белок НА вируса гриппа может представлять собой H5 штамма Индонезия/5/2006, А/Брисбен /50/2007, А/Соломоновы острова 3/2006, А/Брисбен/10/2007, А/Висконсин/67/2005, В/Малайзия/2506/2005, В/Флорида/4/2006, А/Сингапур/1/57, А/Аньхой/1/2005, А/Вьетнам/1194/2004, А/дикие утки/Гонконг/W312/97, А/лошади/Прага/56 или А/Гонконг/1073/99. Предлагается также способ

формирования иммунитета против вируса гриппа у субъекта. Способ заключается во введении вирусоподобных частиц, включающих белок НА вируса гриппа, один или более растительный липид и фармацевтически приемлемый носитель. Введение вирусоподобных частиц осуществляется перорально, внутривенно, интраназально, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно или подкожно.

Композиции согласно различным осуществлениям настоящего изобретения могут содержать ВЧ двух или более штаммов или подтипов вируса гриппа. "Два или более" означает два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более штаммов или подтипов. Штаммы или подтипы могут относиться к одному подтипу (например, все H1N1 или все H5N1) или представлять собой комбинацию подтипов. Примерами подтипов и штаммов являются, без ограничения, перечисленные здесь (например, А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) А/Индонезия/5/2006 (H5N1), А/куры /Нью-Йорк/1995, А/серебристые чайки/Делавэр/677/88 (H2N8), А/Техас/32/2003, А/кряквы /Миннесота /33/00, А/утки/Шанхай/1/2000, 30, А/шилохвосты/Техас/828189/02, А/индейки/Онтарио/6118/68(H8N4), А/утки-широконоски/Иран/G54/03, А/куры/Германия/N/1949(H10N7), А/утки/Англия/56(H11N6), А/утки/Альберта/60/76(H12N5), А/чайки/Мэриленд/704/77(H13N6), А/кряквы/Гурьев/263/82, А/утки/Австралия/341/83 (H15N8), А/чайки обыкновенные/Швеция/5/99(H16N3), В/Ли/40, С/Йоханнесбург/66, А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1), А/Брисбен/59/2007 (H1N1), А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1), А/Брисбен 10/2007 (H3N2), А/Висконсин/67/2005 (H3N2), В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006, А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/Аньхой/1/2005 (H5N1), А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1), А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1), А/лошади/Прага/56 (H7N7), А/Гонконг/1073/99 (H9N2)).

Выбор сочетания штаммов и подтипов зависит от географической области, в которой субъекты могут войти в контакт с вирусом гриппа, наличия животных определенных видов вблизи места проживания людей подлежащих иммунизации (например, водоплавающие птицы, сельскохозяйственные животные, такие как свиньи и т.п.), а также штаммов, которые несут эти животные, воздействию которых они подвергаются или могут подвергнуться, прогнозов антигенной изменчивости по подтипам или штаммам, либо сочетания указанных факторов. Примеры сочетаний, применявшихся в последние годы, имеются в доступе (см. URL: who.int/csr/disease/influenza/vaccine_recommendations1/en). При разработке состава вакцины можно использовать некоторые или все эти штаммы в приведенных сочетаниях или в других сочетаниях.

Более конкретно, примеры сочетаний включают ВЧ из двух или более штаммов или подтипов, выбранных из группы, в которую входят А/Брисбен/59/2007 (H1N1), А/Брисбен/59/2007 (H1N1)-подобный вирус, А/Брисбен/10/2007 (H3N2), А/Брисбен/10/2007 (H3N2)-подобный вирус, В/Флорида/4/2006 или В/Флорида/4/2006-подобный вирус.

Другое сочетание, взятое в качестве примера, может включать ВЧ из двух или более штаммов или подтипов, выбранных из группы, содержащей штаммы А/Индонезия/5/2005, А/Индонезия/5/2005-подобный вирус, А/Вьетнам/1194/2004, А/Вьетнам/1194/2004-подобный вирус, А/Аньхой/1/05, А/Аньхой/1/05-подобный вирус, А/гуси/Гуйян/337/2006, А/гуси/Гуйян/337/2006-подобный вирус, А/куры/Шаньси/2/2006 или А/куры/Шаньси/2/2006-подобный вирус.

Другое сочетание, взятое в качестве примера, может включать ВЧ штаммов гриппа А/куры/Италия/13474/99 (тип Н7) или А/куры/Британская Колумбия/04 (H7N3).

Еще один пример может включать ВЧ штаммов А/куры/Гонконг/G9/97 или А/Гонконг/1073/99. Другой пример - ВЧ штаммов А/Соломоновы острова/3/2006. Еще один пример сочетания - ВЧ штаммов А/Брисбен/10/2007. Еще один вариант сочетания может включать ВЧ штаммов А/Висконсин/67/2005. Еще один пример может состоять из ВЧ штаммов или подтипов В/Малайзия/2506/2004, В/Флорида/4/2006 или В/Брисбен/3/2007.

Получение двух или более ВЧ можно осуществлять путем отдельной экспрессии с последующим объединением очищенных или частично очищенных ВЧ. В качестве альтернативы возможна коэкспрессия ВЧ в одном и том же хозяине, например в растении. ВЧ можно комбинировать или получать в заданном отношении, например примерно в эквивалентных количествах, также их можно комбинировать таким образом, что один подтип или штамм будет составлять преобладающие ВЧ в композиции.

Таким образом, изобретение предлагает композиции, содержащие ВЧ двух или более штаммов или подтипов.

Обычно ВЧ оболочечных вирусов получают свою оболочку из мембраны, через которую они почкуются. Плазматические мембраны растений содержат фитостеринный компонент, который может оказывать иммуностимулирующее действие. Для исследования указанной возможности полученные в растениях ВЧ Н5 вводили животным в присутствии или в отсутствие адьюванта и определяли НАИ (гуморальный ответ по ингибированию гемагглютинации) (фиг. 22А, 22В). В отсутствие добавки адьюванта полученные в растениях ВЧ Н5 показали высокую величину НАИ, что указывает на системный иммунный ответ на введение антигена. Более того, профили изотипов антител для ВЧ, введенных в присутствии или в отсутствие адьюванта, аналогичны (фиг. 23А).

В табл. 5 приведены последовательности, предлагаемые согласно различным осуществлениям настоящего изобретения.

Таблица 5

Описание последовательностей для идентификатора последовательностей

SEQ ID No	Описание последовательности	Раскрыто
1	N-терминальный фрагмент H1	Фигура 4 а
2	C-терминальный фрагмент H1	Фигура 4b
3	Последовательность, кодирующая H5	Фигура 6
4	праймер Plato-443c	Фигура 7a
5	праймер SpHA(Ind)-Plasto.r	Фигура 7b
6	праймер Plasto-SpHA(Ind).c	Фигура 7c
7	праймер HA(Ind)-Sac.r	Фигура 7d
8	Последовательность кассеты на основе пластоцианина люцерны для экспрессии H1	Фигура 1
9	Последовательность пептида HA1 (А/Новая Каледония/20/99)	Фигура 8a
10	Последовательность пептида HA5 (А/Индонезия/5/2006)	Фигура 8b

11	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н7 (А/куры/Нью-Йорк/1995)	Фигура 9
12	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н2 (А/серебристые чайки/Делавэр 677/88 (Н2Н8))	Фигура 10а
13	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н3 (А/Техас/32/2003)	Фигура 10b
14	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н4 (А/кряквы/Миннесота/33/00)	Фигура 10c
15	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н5 (А/утки/Шанхай/1/2000)	Фигура 10d
16	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н6 (А/шилохвосты/Техас/828189/02)	Фигура 10e
17	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н8 (А/индейки/Онтарио/6118/68(Н8Н4))	Фигура 10f
18	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н9 (А/утки-широконоски/Иран/G54/03)	Фигура 10g
19	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н10 (А/куры/Германия/N/1949(Н10N 7))	Фигура 10h
20	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н11 (А/утки/Англия/56(Н11N6))	Фигура 10i
21	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н12 (А/утки/Альберта/60/76(Н12N5))	Фигура 10j
22	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н13 (А/чайки/Мэриленд/704/77(Н13N6))	Фигура 10k
23	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н14 (А/кряквы/Гурьев/263/82)	Фигура 10l
24	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н15 (А/утки/Австралия/341/83 (Н15N8))	Фигура 10m
25	Последовательность, кодирующая вирус гриппа А подтипа Н16 (А/чайки обыкновенные/Швеция /5/99(Н16N3))	Фигура 10n
26	Последовательность, кодирующая НА вируса гриппа В (В/Ли/40)	Фигура 10o
27	Последовательность, кодирующая НА вируса гриппа С (С/Йоханнесбург/66)	Фигура 10p
28	Полная последовательность Н1 НА0	Фигура 5
29	Праймер XmaI-pPlas.c	Фигура 10q
30	Праймер SacI-ATG-pPlas.r	Фигура 10r
31	Праймер SacI-PlasTer.c	Фигура 10s
32	Праймер EcoRI-PlasTer.r	Фигура 10t
33	А/Новая Каледония/20/99 (Н1N1), рег. № в GenBank AY289929	Фигура 16
34	Протеиндисульфидизомераза <i>M. Sativa</i> рег. № Z11499 в GenBank	Фигура 17

35	А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1) рег. № NC 002016.1 в GenBank	Фигура 18
36	Клон 774: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Брисбен/59/2007 (H1N1)	Фигура 28
37	Клон 775: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1)	Фигура 29
38	Клон 776: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Брисбен 10/2007 (H3N2)	Фигура 30
39	Клон 777: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Висконсин/67/2005 (H3N2)	Фигура 31
40	Клон 778: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма В/Малайзия/2506/2004	Фигура 32
41	Клон 779: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма В/Флорида/4/2006	Фигура 33
42	Клон 780: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Сингапур/1/57 (H2N2)	Фигура 34
43	Клон 781: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Аньхой/1/2005 (H5N1)	Фигура 35
44	Клон 782: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1)	Фигура 36
45	Клон 783: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1)	Фигура 37

46	Клон 784: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/лошади/Прага/56 (Н7N7)	Фигура 38
47	Клон 785: ДНК от DraIII до SacI, включая регуляторный участок пластоцианина, оперативно связанный с последовательностью, кодирующей НА штамма А/Гонконг/1073/99 (Н9N2)	Фигура 39
48	Клон 774: аминокислотная последовательность НА штамма А/Брисбен/59/2007 (Н1N1)	Фигура 40А
49	Клон 775: аминокислотная последовательность НА штамма А/Соломоновы острова 3/2006 (Н1N1)	Фигура 40В
50	Клон 776: аминокислотная последовательность НА штамма А/Брисбен 10/2007 (Н3N2)	Фигура 41А
51	Клон 777: аминокислотная последовательность НА штамма А/Висконсин/67/2005 (Н3N2)	Фигура 41В
52	Клон 778 аминокислотная последовательность НА штамма В/Малайзия/2506/2004	Фигура 42А
53	Клон 779 аминокислотная последовательность НА штамма В/Флорида/4/2006	Фигура 42В
54	Клон 780 аминокислотная последовательность НА штамма А/Сингапур/1/57 (Н2N2)	Фигура 43А
55	Клон 781 аминокислотная последовательность НА штамма А/Аньхой/1/2005 (Н5N1)	Фигура 43В
56	Клон 782 аминокислотная последовательность НА штамма А/Вьетнам/1194/2004 (Н5N1)	Фигура 44А
57	Клон 783 аминокислотная последовательность НА штамма А/ дикие утки /Гонконг/W312/97 (Н6N1)	Фигура 44В
58	Клон 784, аминокислотная последовательность НА А/лошади/Прага/56 (Н7N7)	Фигура 45А
59	Клон 785, аминокислотная последовательность НА штамма А/Гонконг/1073/99 (Н9N2)	Фигура 45В
60	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н5 штамма А/Индонезия/5/2005 (конструкция # 660) , и участки 3'-НТО и терминатора пластоцианина люцерны.	Фигура 51
61	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н1 штамма А/Новая Каледония/20/1999 (Конструкция # 540) , и участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 52

62	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н1 штамма А/Брисбен/59/2007 (Конструкция #774) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 53
63	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н1 штамма А/Соломоновы острова/3/2006 (Н1Н1) (Конструкция #775) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 54
64	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н2 штамма А/Сингапур/1/57 (Н2Н2) (Конструкция # 780) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 55
65	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н5 штамма А/Аньхой/1/2005 (Н5Н1) (Конструкция # 781) , и участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 56
66	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н5 штамма А/Вьетнам/1194/2004 (Н5Н1) (Конструкция # 782) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 57
67	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н6 штамма А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (Н6Н1) (Конструкция # 783) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 58
68	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н9 штамма А/Гонконг/1073/99 (Н9Н2) (Конструкция # 785) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 59
69	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н3 штамма А/Брисбен/10/2007 (Н3Н2) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 60

70	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н3 штамма А/Висконсин/67/2005 (Н3N2) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 61
71	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность Н7 штамма А/лошади/Прага/56 (Н7N7) , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 62
72	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность НА штамма В/Малайзия/2506/2004 , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 63
73	Кассета экспрессии НА, содержащая терминатор и 5'-НТО пластоцианина люцерны, гемагглютинин-кодирующую последовательность НА штамма В/Флорида/4/2006 , участки 3' НТО и терминатора пластоцианина люцерны	Фигура 64
74	Консенсусная аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 49, 48, 33 и 9	Фигура 65
75	Аминокислотная последовательность Н1 штамма Новая Каледония (AAP34324.1), которую кодирует SEQ ID NO: 33	Фигура 66
76	Аминокислотная последовательность Н1 штамма Пуэрто-Рико (NC_0409878.1), которую кодирует SEQ ID NO: 35	Фигура 67
77	pBinPlus.2613c	AGGAAGGGAAGAAA GCGAAAGGAG
78	Mut-ATG115.r	GTGCCGAAGCACGAT CTGACAACGTTGAAG ATCGCT CAC GCAAGA AAGACAAGAGA
79	Mut-ATG161.c	GTTGTCAGATCGTGC TTCGGCACCAGTACA ACG TTTTCTTCACTG AAGCGA
80	LC-C5-1.110r	TCTCCTGGAGTCACA GACAGGGTGG

81	Экспрессирующая кассета № 828, от PacI (перед промотором) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 68
82	SpPDI-NA(Ind).c	GTTCCCTTCTCAGATCT TCGCTGATCAGATTT GCATTGGTTACCATG CA
83	Конструкция № 663, от HindIII (в сайте множественного клонирования перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина).	Фигура 69
84	SpPDI-H1B.c	<u>TTCTCAGATCTTCG</u> <u>CTGACACAATATGT</u> ATAGGCTACCATGC TAACAAC
85	SacI-H1B.r	<u>CTTAGAGCTCTTAGA</u> TGCATATTCTACA CTGTAAAGACCCAT TGGAA
86	Конструкция № 787, от HindIII (в сайте множественного клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина)	Фигура 70
87	H3B-SpPDI.r	TGTCATTCCGGGA AGTTTTTGAGCGAAG <u>ATCTGAGAAGGA</u> <u>ACCA</u>
88	SpPDI-H3B.c	<u>TCTCAGATCTTCGCT</u> CAAAAACTTCCCGGA AATGACAACAGCACG
89	H3(A-Bri).982r	TTGCTTAACATATC TGGGACAGG
90	Конструкция № 790, от HindIII (в сайте множественного клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина).	Фигура 7
91	HBF-SpPDI.r	GTTATTCCAGTGCA GATTCGATCAGCGAA <u>GATCTGAGAAGG</u> <u>AACCAACAC</u>
92	SpPDI-HBF.c	<u>CAGATCTTCGCTGA</u> TCGAATCTGCACTG GAATAACATCTTCA AACTCACC
93	Plaster80r	CAAATAGTATTTCA TAACAACAACGATT

94	Конструкция №798, от HindIII (в сайте множественного клонирования, перед промотором пластоцианина) до EcoRI (непосредственно после терминатора пластоцианина).	Фигура 72
95	ApaI-SpPDI.c	TTGTC GGGCC CATGG CGAAAAACGTT GCGATTTTCGGCTT ATTGT
96	StuI-H1(A-NC).r	AAAAT AGGCCT TAG ATGCATATTCTA CACTGCAAAGACCCA
97	Конструкция № 580, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 73
98	ApaI-H5 (A-Indo).1c	TGTC GGGCC CATGGA GAAAAATAGTGCT TCTTCTTGCAAT
99	H5 (A-Indo)-StuI.1707r	AAAT AGGCCT TAAA TGCAAATTCTGC ATTGTAACGA
100	Конструкция № 685, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 74
101	Конструкция № 686, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS)	Фигура 75
102	ApaI-H1B.c	TGTC GGGCC CATGAA AGTAAAACTACTGGT CCTGTTATGCACATT
103	StuI-H2B.r	AAAT AGGCCT TAGA TGCATATTCTACACTG TAAAGACCCATTGGA
104	Конструкция № 732, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 76
105	Конструкция № 733, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 77
106	ApaI-H3B.c	TTGTC GGGCC CATGA AGACTATCATTGCTTT GAGCTACATTCTATG TC

107	StuI-H3B.r	AAAAT AGGCCT TCAA ATGCAAATGTTG CACCTAATGTTGCC TTT
108	Конструкция № 735, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 78
109	Конструкция № 736, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 79
110	ApI-HBF.c	TTGT CGGGCC ATGA AGGCAATAATTGTAC TACTCATGGTAGTAA C
111	StuI-HBF.r	AAAAT AGGCCT TTAT AGACAGATGGAGCAT GAAACGTTGTCTCTG G
112	Конструкция № 738, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 80
113	Конструкция № 739, от PacI (перед промотором 35S) до AscI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 81
114	Кодирующая последовательность <i>M. sativa</i> Msj1	Фигура 82
115	Hsp-40Luz.1c	ATGTTTGGGCGCGG ACCAAC
116	Hsp40Luz-SacI.1272r	AGCT GAGCTC CTACT GTTGAGCGCANTTGC AC
117	Hsp40Luz-Plasto.r	GTTGGTCCGCGCCC AAACATTTTCTCTCAA GATGAT
118	Hsp70Ara.1c	ATGTCGGGTAAAGG AGAAGGA
119	Hsp70Ara-SacI.1956r	AGCT GAGCTC TTAGT CGACCTCCTCCTCGAT CTTAG
120	Hsp70Ara-Plasto.r	TCCTTCTCCTTTACCC GACATTTTCTCTCAAG ATGAT
121	Конструкция № R850, от HindIII (в сайте множественного клонирования, перед промотором) до EcoRI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 83
122	Конструкция № R860, от HindIII (в сайте множественного клонирования, перед промотором) до EcoRI (непосредственно после терминатора NOS)	Фигура 84
123	Конструкция № R870, от HindIII (в сайте множественного клонирования, перед промотором) до EcoRI (непосредственно после терминатора NOS).	Фигура 85
124	supP19-plasto.r	CCTTGTATAGCTCGT TCCATTTTCTCTCAA GATG
125	supP19-1c	ATGGAACGAGCTAT ACAAGG
126	SupP19-SacI.r	AGTCGAGCTCTTAC TCGCTTTCTTTTCG AAG

Далее изобретение описано подробно путем ссылок только на приведенные ниже неограничивающие примеры.

Методы и материалы.

1. Сборка экспрессирующих кассет на основе пластоцианина для нативного НА.

Все операции проводили по стандартным методикам молекулярной биологии из книги Sambrook and Russell (2001; включена в данный документ посредством ссылки). Первая стадия клонирования представляла собой сборку плазмиды, кодирующей рецептор, с "апстрим" и "даунстрим" регуляторными элементами гена пластоцианина люцерны. Участок промотора и 5'НТО пластоцианина амплифицировали из геномной ДНК люцерны с помощью олигонуклеотидных праймеров XmaI-pPlas.c (SEQ ID NO: 29; фиг. 10Q) и SacI-ATG-pPlas.r (SEQ ID NO: 30; фиг. 10R). Продукт амплификации гидролизовали действием XmaI и SacI и лигировали в pCAMBIA2300 (Cambia, Канберра, Австралия), предварительно гидролизованный теми же ферментами, для формирования pCAMBIApromo Plasto. Аналогично последовательности 3'НТО и терминатор гена пластоцианина амплифицировали из геномной ДНК люцерны посредством следующих праймеров: SacI-PlasTer.c (SEQ ID NO: 31; фиг. 10S) и EcoRI-PlasTer.r (SEQ ID NO: 32; фиг. 10T) и продукты гидролизовали действием SacI и EcoRI, после чего вставляли в те же сайты pCAMBIApromoPlasto для создания pCAMBLAPlasto.

Фрагмент, кодирующий гемагглютинин штамма вируса гриппа А/Индонезия/5/05 (H5N1; рег. № LANL ISDN125873), синтезировали в лаборатории Epoch Biolabs (Шугар-Лэнд, Техас, США). Полученный фрагмент, содержащий полный кодирующий участок H5, в том числе нативный сигнальный пептид, фланкированный сайтом HindIII, непосредственно перед начальным ATG, и сайтом SacI, непосредственно после стоп-кодона (TAA), представлен как SEQ ID NO: 3 (фиг. 6). Кодирующую область H5 клонировали в экспрессирующую кассету на основе пластоцианина методом лигирования на основе ПЦР, представленным в работе Darveau, et al. (1995). Кратко: первую ПЦР амплификацию получали с праймерами Plato-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и SpHA(Ind)-Plasto.r (SEQ ID NO:5; фиг. 7B) на матрице pCAMBIA promoPlasto. Параллельно проводили вторую амплификацию с праймерами Plasto-SpHA(Ind).c (SEQ ID NO: 6; фиг. 7C) и HA(Ind)-Sac.r (SEQ ID NO:7; фиг. 7D) на матрице - кодирующем фрагменте H5. Продукты амплификации смешивали, и смесь служила матрицей для третьей реакции (сборки) с праймерами Plato-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и HA(Ind)-Sac.r (SEQ ID NO: 7; фиг. 7D). Полученный фрагмент гидролизовали действием BamHI (в промоторе пластоцианина) и SacI (на 3'-конце фрагмента) и клонировали в pCAMBIAPlasto, предварительно гидролизованный теми же ферментами. Полученная плазида 660 представлена на фиг. 2B (см. также фиг. 11).

Экспрессирующие кассеты гемагглютинина № 774-785 собирали следующим образом. Синтезировали фрагмент, содержащий полную кодирующую последовательность гемагглютинина (от ATG до стоп-кодона), фланкированный на 3'-конце последовательностями гена пластоцианина люцерны, соответствующими первым 84 нуклеотидам, предшествующим ATG, и оканчивающийся сайтом рестрикции DraIII. В состав синтетических фрагментов входил сайт SacI, непосредственно после стоп-кодона.

Синтетические фрагменты гемагглютинина синтезировали в компании Top Gene Technologies (Монреаль, Квебек, Канада) и Epoch Biolabs (Шугар-Лэнд, Техас, США). Полученные фрагменты представлены на фиг. 28-39 и соответствуют SEQ ID NO: 36 - SEQ ID NO: 47. Для сборки полных экспрессирующих кассет синтетические фрагменты гидролизовали DraIII и SacI и клонировали pCAMBIAPlasto, предварительно гидролизованный теми же ферментами. В табл. 6 представлены кассеты, полученные с соответствующими НА, и другие ссылки на текст.

Экспрессирующие кассеты гемагглютинаина, собранные из синтетических фрагментов DraIII-SacI

Кассета №	Соответствующий НА	Синтетический фрагмент		Комплектная кассета	
		Фиг.	Синтетический фрагмент SEQ ID NO	Фиг.	Готовая кассета SEQ ID NO
774	НА штамма А/Брисбен/59/2007 (H1N1)	28	36	53	62
775	НА штамма А/Соломоновы острова 3/2006 (H1N1)	29	37	54	63
776	НА штамма А/Брисбен 10/2007 (H3N2)	30	38	60	69
777	НА штамма А/Висконсин/67/2005 (H3N2)	31	39	61	70
778	НА штамма В/Малайзия/2506/2004	32	40	63	72
779	НА штамма В/Флорида/4/2006	33	41	64	73
780	НА штамма А/Сингапур/1/57 (H2N2)	34	42	55	64
781	НА штамма А/Аньхой/1/2005 (H5N1)	35	43	56	65
782	НА штамма А/Вьетнам/1194/2004 (H5N1)	36	44	57	66
783	НА штамма А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1)	37	45	58	67
784	НА штамма А/Лошади/Прага/56 (H7N7)	38	46	62	71
785	НА штамма А/Гонконг/1073/99 (H9N2)	39	47	59	68

2. Сборка экспрессирующих кассет на основе пластоцианина для слитых СП PDI/НА.

H1 А/Новая Каледония/20/99 (конструкция № 540).

Открытую рамку считывания из гена H1 штамма А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) синтезировали в виде двух фрагментов (Plant Biotechnology Institute, National Research Council, Саскатун, Канада). Первый синтезированный фрагмент соответствовал кодирующей последовательности H1 дикого типа (GenBank рег. № AY289929; SEQ ID NO: 33; фиг. 16), где отсутствовала кодирующая последовательность сигнального пептида на 5'-конце и кодирующая последовательность трансмембранного домена на 3'-конце. К 5'-концу кодирующей последовательности присоединяли сайт рестрикции BglII, а непосредственно за стоп-кодоном в 3'-концевой области фрагмента присоединяли двойной сайт SacI/StuI, что давало SEQ ID NO: 1 (фиг. 5A). Синтезировали второй фрагмент, кодирующий С-терминальную область белка H1 (содержащий трансмембранный домен и цитоплазматический хвост) от сайта KpnI до стоп-кодона, фланкированный у 3' сайтами рестрикции SacI и StuI (SEQ ID NO. 2; фиг. 5B).

Первый фрагмент H1 гидролизовали BglII и SacI и клонировали в те же сайты бинарного вектора (pCAMBIAPlasto), содержащего участок промотора и 5'-НТО пластоцианина, слитые с сигнальным пептидом гена протеиндисульфидизомеразы (PDI) люцерны (нуклеотиды 32-103; рег. № Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17), что приводило к образованию химерного гена PDI-H1, расположенного после регуляторных элементов пластоцианина. Последовательность кассеты на основе пластоцианина, содержащей сигнальный пептид PDI, представлена на фиг. 1 (SEQ ID NO: 8). Полученная плазмида включает кодирующую область H1, слитую с сигнальным пептидом PDI и фланкированную регуляторными элементами пластоцианина. Добавление С-концевого кодирующего участка (кодирующего трансмембранный домен и цитоплазматический хвост) осуществляли внедрением в плазмиду экспрессии H1 синтезированного фрагмента (SEQ ID NO: 2; фиг. 5B), предварительно гидролизованного действием KpnI и SacI. Полученная плазмида под номером 540 представлена на фиг. 11 (см. также фиг. 2A).

H5 А/Индонезия/5/2005 (конструкция № 663).

Сигнальный пептид протеиндисульфидизомеразы (СП PDI) люцерны (нуклеотиды 32-103; рег. № Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17) присоединяли к кодирующей последовательности HA0 H5 штамма А/Индонезия/5/2005 следующим образом. Кодирующую последовательность H5 амплифицировали праймерами SpPDI-HA(Ind).c (SEQ ID NO:82) и NA(Ind)-SacI.r (SEQ ID NO: 7; фиг. 7D) с матрицей - конструкцией № 660 (SEQ ID NO: 60; фиг. 51). Полученный фрагмент представлял собой кодирующую последовательность H5, фланкированную у 5' последними нуклеотидами, кодирующими СП PDI (включая сайт рестрикции BglII) и у 3' - сайтом рестрикции SacI. Фрагмент гидролизовали BglII и SacI и клониро-

вали в конструкцию № 540 (SEQ ID NO: 61; фиг. 52), предварительно гидролизованную теми же ферментами рестрикции. Полученная кассета - конструкция № 663 (SEQ ID NO: 83) - приведена на фиг. 69.

Н1 А/Брисбен/59/2007 (конструкция № 787).

Сигнальный пептид протеиндисульфидизомеразы (СП PDI) люцерны (нуклеотиды 32-103; рег. № Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17) присоединяли к кодирующей последовательности HA0 Н1 штамма А/Брисбен/59/2007 следующим образом. Кодирующую последовательность Н1 амплифицировали праймерами SpPDI-H1B.c (SEQ ID NO: 84) и SacI-H1B.r (SEQ ID NO: 85) с матрицей - конструкцией № 774 (SEQ ID NO: 62; фиг. 53). Полученный фрагмент представлял собой кодирующую последовательность Н1, фланкированную у 5' последними нуклеотидами, кодирующими СП PDI (включая сайт рестрикции BglII) и у 3' - сайтом рестрикции SacI. Фрагмент гидролизовали BglII и SacI и клонировали в конструкцию № 540 (SEQ ID NO: 61; фиг. 52), предварительно гидролизованную теми же ферментами рестрикции. Полученная кассета - конструкция № 787 (SEQ ID NO: 86) - представлена на фиг. 70.

Н3 А/Брисбен/10/2007 (конструкция № 790).

Сигнальный пептид протеиндисульфидизомеразы (СП PDI) люцерны (нуклеотиды 32-103; рег. № Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17) присоединяли к кодирующей последовательности HA0 Н3 штамма А/Брисбен/10/2007 следующим образом. СП PDI присоединяли к кодирующей последовательности Н3 методом лигирования на основе ПЦР, описанным в работе Darveau, et al. (Methods in Neuroscience, 26:77-85(1995)). В первом раунде ПЦР сегмент промотора пластоцианина, слитый с СП PDI, амплифицировали с праймерами Plasto-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7А) и Н3В-SpPDI.r (SEQ ID NO:87) с матрицей - конструкцией 540 (SEQ ID NO: 61; фиг. 52). Одновременно другой фрагмент, содержащий часть кодирующей последовательности Н3 А/Брисбен/10/2007 (от кодона 17 до сайта рестрикции SpeI), амплифицировали с праймерами SpPDI-FDB.c (SEQ ID NO: 88) и Н3(А-BrI).982r (SEQ ID NO: 89) с матрицей - конструкцией 776 (SEQ ID NO: 69; фиг. 60). Затем продукты амплификации смешивали и использовали в качестве матрицы во втором раунде амплификации (реакция сборки) с праймерами Plasto-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7А) и Н3(А-BrI).982r (SEQ ID NO: 89). Полученный фрагмент гидролизовали BamHI (в промоторе пластоцианина) и SpeI (в кодирующей последовательности Н3) и клонировали в конструкцию № 776 (SEQ ID NO: 69; фиг. 60), предварительно гидролизованную теми же ферментами рестрикции, получив конструкцию № 790 (SEQ ID NO: 90), которая показана на фиг. 71.

НА В/Флорида/4/2006 (конструкция № 798).

Сигнальный пептид протеиндисульфидизомеразы (СП PDI) люцерны (нуклеотиды 32-103; рег. № Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17) присоединяли к кодирующей последовательности HA0 из НА штамма В/Флорида/4/2006 методом лигирования на основе ПЦР, описанным в работе Darveau, et al. (Methods in Neuroscience, 26:77-85(1995)). В первом раунде амплификации участок промотора пластоцианина, слитый с СП PDI, амплифицировали с праймерами Plasto-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7А) и HBF-SpPDI.r (SEQ ID NO:91) с матрицей - конструкцией № 540 (SEQ ID NO: 61; фиг. 52). Одновременно другой фрагмент, содержащий часть кодирующей последовательности HB В/Flo, слитого с терминатором пластоцианина, амплифицировали с праймерами SpPDI-HBF.c (SEQ ID NO: 92) и Plaster80r (SEQ ID NO: 93) с матрицей - конструкцией № 779 (SEQ ID NO: 73; фиг. 64). Затем продукты ПЦР смешивали и использовали в качестве матрицы во втором раунде амплификации (реакция сборки) с праймерами Plasto-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7А) и Plaster80r (SEQ ID NO: 93). Полученный фрагмент гидролизовали BamHI (в промоторе пластоцианина) и AflIII (в кодирующей последовательности НА штамма В/Флорида/4/2006) и клонировали в конструкцию № 779 (SEQ ID NO:73; фиг. 64), предварительно гидролизованную теми же ферментами рестрикции, получив конструкцию № 798 (SEQ ID NO:94). Полученная экспрессирующая кассета показана на фиг. 72.

Сборка экспрессирующих кассет на основе СPMV-НТ.

В кассетах экспрессии на основе СPMV-НТ промотор 35S служит для регулирования экспрессии мРНК и включает целевую кодирующую последовательность, фланкированную у 5' нуклеотидами 1-512 РНК2 вируса мозаики коровьего гороха (СPMV) с мутированным АТГ в положениях 115 и 161 и у 3' - нуклеотидами 3330-3481 РНК2 СPMV (соответствует 3' НТО) с последующим терминатором NOS. Сборку кассет экспрессии гемагглютинина на основе СPMV-НТ проводили с плазмидой pBD-C5-1LC (Sainsbury, et al. 2008; Plant Biotechnology Journal, 6:82-92, публикация РСТ WO 2007/135480). Мутацию АТГ в положениях 115 и 161 РНК2 СPMV осуществляли методом лигирования на основе ПЦР, изложенным в публикации Darveau, et al. (Methods in Neuroscience, 26:77-85 (1995)). Проводили две отдельные ПЦР, используя матрицу pBD-C5-1LC. Праймерами при первой амплификации служили pBinPlus.2613c (SEQ ID NO: 77) и Mut-ATG115r (SEQ ID NO: 78). Праймерами для второй амплификации были Mut-ATG161c (SEQ ID NO: 79) и LC-C5-1.110r (SEQ ID NO: 80). Два полученных фрагмента смешивали и использовали в качестве матрицы в третьей амплификации с праймерами pBinPlus.2613c (SEQ ID NO: 77) и LC-C5-1.110r (SEQ ID NO: 80). Полученный фрагмент гидролизовали PacI и AраI и клонировали в pBD-C5-1LC, гидролизованный тем же ферментом. Последовательность экспрессирующей кассеты номер 828 представлена на фиг. 68 (SEQ ID NO: 81).

Сборка SpPDI-H1 А/Новая Каледония/20/99 в экспрессирующей кассете на основе СPMV-НТ (конструкция № 580).

Участок, кодирующий сигнальный пептид PDI люцерны, слитый с HA0 из H1 штамма А/Новая Каледония/20/99, клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед начальным ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-SpPDI.c (SEQ ID NO: 95) и StuI-H1(A-NC).г (SEQ ID NO: 96) и с матрицей - конструкцией № 540 (SEQ ID NO: 61; фиг. 52). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию № 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 580 (SEQ ID NO: 97).

Сборка H5 А/Индонезия/5/2005 в экспрессирующей кассете CPMV-НТ (конструкция № 685).

Кодирующую последовательность H5 штамма А/Индонезия/5/2005 клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-H5 (A-Indo).1c (SEQ ID NO: 98) и H5 (A-Indo)-StuI.1707г (SEQ ID NO: 99) и с матрицей - конструкцией № 660 (SEQ ID NO: 60; фиг. 51). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию № 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 685 (SEQ ID NO: 100).

Сборка SpPDI-H5 А/Индонезия/5/2005 в экспрессирующей кассете на основе CPMV-НТ (конструкция № 686).

Участок, кодирующий сигнальный пептид PDI люцерны, слитый с HA0 из H5 штамма А/Индонезия/5/2005, клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-SpPDI.c (SEQ ID NO: 95) и H5 (A-Indo)-StuI.1707г (SEQ ID NO: 99) и с матрицей - конструкцией № 663 (SEQ ID NO: 83). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 686 (SEQ ID NO: 101).

Сборка H1 А/Брисбен/59/2007 в экспрессирующей кассете на основе CPMV-НТ (конструкция № 732).

Кодирующую последовательность HA из H1 штамма А/Брисбен/59/2007 клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-H1B.c (SEQ ID NO: 102) и StuI-H1B.г (SEQ ID NO: 103) и с матрицей - конструкцией № 774 (SEQ ID NO: 62; фиг. 53). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 732 (SEQ ID NO: 104).

Сборка SpPDI-H1 А/Брисбен/59/2007 в экспрессирующей кассете на основе CPMV-НТ (конструкция № 733).

Участок, кодирующий сигнальный пептид PDI люцерны, слитый с HA0 из H1 штамма А/Брисбен/59/2007, клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-SpPDI.c (SEQ ID NO: 95) и StuI-H1B.г (SEQ ID NO: 103) и с матрицей - конструкцией № 787 (SEQ ID NO: 86). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию № 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 733 (SEQ ID NO: 105).

Сборка H3 А/Брисбен/10/2007 в экспрессирующей кассете на основе CPMV-НТ (конструкция № 735).

Кодирующую последовательность HA из H3 штамма А/Брисбен/10/2007 клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-H3B.c (SEQ ID NO: 106) и StuI-H3B.г (SEQ ID NO: 107) и с матрицей - конструкцией № 776 (SEQ ID NO: 69). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию № 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 735 (SEQ ID NO: 108).

Сборка SpPDI-H3 А/Брисбен/10/2007 в экспрессирующей кассете на основе CPMV-НТ (конструкция № 736).

Участок, кодирующий сигнальный пептид PDI люцерны, слитый с HA0 из H3 штамма А/Брисбен/10/2007, клонировали в CPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции ApaI (непосредственно перед ATG) и StuI (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинина за счет ПЦР-амплификации с праймерами ApaI-SpPDI.c (SEQ ID NO: 95) и StuI-H3B.г (SEQ ID NO: 107) и с матрицей - конструкцией № 790 (SEQ ID NO: 90). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции ApaI и StuI и клонировали в конструкцию № 828

(SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 736 (SEQ ID NO: 109).

Сборка НА В/Флорида/4/2006 в экспрессирующей кассете на основе СPMV-НТ (конструкция № 738).

Кодирующую последовательность НА из штамма В/Флорида/4/2006 клонировали в СPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции *ApaI* (непосредственно перед АТG) и *StuI* (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинаина за счет ПЦР-амплификации с праймерами *ApaI*-HBF.c (SEQ ID NO: 110) и *StuI*-HBF.r (SEQ ID NO: 111) и с матрицей - конструкцией № 779 (SEQ ID NO: 73; фиг. 64). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции *ApaI* и *StuI* и клонировали в конструкцию № 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция №738 (SEQ ID NO: 112).

Сборка SpPDI-НА В/Флорида/4/2006 в экспрессирующей кассете СPMV-НТ (конструкция № 739).

Участок, кодирующий сигнальный пептид PDI люцерны, слитый с НА0 из штамма В/Флорида/4/2006, клонировали в СPMV-НТ следующим образом. Сайты рестрикции *ApaI* (непосредственно перед АТG) и *StuI* (непосредственно после стоп-кодона) присоединяли к кодирующей последовательности гемагглютинаина за счет ПЦР-амплификации с праймерами *ApaI*-SpPDI.c (SEQ ID NO: 95) и *StuI*-HBF.r (SEQ ID NO: 111) и с матрицей - конструкцией № 798 (SEQ ID NO: 94). Полученный фрагмент гидролизовали ферментами рестрикции *ApaI* и *StuI* и клонировали в конструкцию № 828 (SEQ ID NO: 81), гидролизованную теми же ферментами. Полученная кассета носит название конструкция № 739 (SEQ ID NO: 113).

Сборка экспрессирующих кассет белков-шаперонов.

Собирали две экспрессирующие кассеты белков теплового шока (Hsp). В первой кассете экспрессия цитозольного HSP70 *Arabidopsis thaliana* (экотип Колумбия) (*Athsp70-l* в Lin, et al. (2001) *Cell Stress and Chaperones*, 6:201-208) регулируется химерным промотором, сочетающим элементы нитритредуктазы (*Nir*) люцерны и промотора пластоцианина люцерны (*Nir/Plasto*). Вторая кассета состояла из кодирующего участка цитозольного HSP40 люцерны (*MsJ1*; Frugis, et al. (1999), *Plant Molecular Biology*, 40:397-408) под контролем химерного промотора *Nir/Plasto*.

Первой собирали плазмиду акцептора, содержащую промотор нитротредуктазы (*Nir*) люцерны, репортерный ген GUS и терминатор NOS в бинарном векторе на основе растения. Плазмиду pNir3K51 (описана ранее в патенте США № 6420548) гидролизовали действием *HindIII* и *EcoRI*. Полученный фрагмент клонировали в pCAMBIA2300 (Камбия, Канберра, Австралия), гидролизованный теми же ферментами рестрикции, получая pCAMBIA-Nir3K51.

Участки, кодирующие Hsp70 и Hsp40, отдельно клонировали в плазмиде акцептора pCAMBIANir3K51 способом лигирования на основе ПЦР, описанным Darveau, et al. (*Methods in Neuroscience*, 26:77-85 (1995)).

Для Hsp40 кодирующую последовательность *Msj1* (SEQ ID NO: 114) амплифицировали с помощью RT-ПЦР из полной РНК листа люцерны (экотип *Rangelander*) с помощью праймеров Hsp40Luz.lc (SEQ ID NO: 115) и Hsp40Luz-SacI.1272r (SEQ ID NO: 116). Вторую амплификацию проводили с праймерами *Plasto-443c* (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и Hsp40Luz-*Plasto.r* (SEQ ID NO: 117) и с конструкцией № 660 (SEQ ID NO: 60; фиг. 51) в качестве матрицы. Затем продукты ПЦР смешивали и использовали в качестве матрицы для третьей амплификации (реакция сборки) с праймерами *Plasto-443c* (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и Hsp40Luz-SacI. 1272r (SEQ ID NO: 116). Полученный фрагмент гидролизовали *HpaI* (в промоторе пластоцианина) и клонировали в pCAMBIANir3K51, предварительно гидролизованный *HpaI* (в промоторе *Nir*) и *SacI*, затем формировали тупые концы с помощью ДНК полимеразы фага T4. Полученные клоны тестировали на правильную ориентацию и секвенировали для подтверждения целостности последовательности. Полученная плаزمид под названием R850 приведена на фиг. 83 (SEQ ID NO: 121). Кодирующий участок *Athsp70-l* амплифицировали с помощью RT-PCR из РНК листа *Arabidopsis* с помощью праймеров Hsp70Aga.lc (SEQ ID NO: 118) и Hsp70Aga-SacI.1956r (SEQ ID NO: 119). Вторую амплификацию проводили с праймерами *Plato-443c* (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и Hsp70Aga-*Plasto.r* (SEQ ID NO: 120) и с матрицей - конструкцией 660 (SEQ ID NO: 60; фиг. 51). Продукты ПЦР смешивали и использовали в качестве матрицы для третьей амплификации (реакция сборки) с праймерами *Plasto-443c* (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и Hsp70ARA-SacI.1956r (SEQ ID NO: 119). Полученный фрагмент гидролизовали *HpaI* (в промоторе пластоцианина) и клонировали в pCAMBIANir3K51, гидролизованный *HpaI* (в промоторе *Nir*) и *SacI*, после чего формировали тупые концы с помощью ДНК полимеразы фага T4. Полученные клоны тестировали на правильную ориентацию и секвенировали для подтверждения целостности последовательности. Полученная плазмид под названием R860 приведена на фиг. 84 (SEQ ID NO: 122).

Плазмиду двойной экспрессии Hsp собирали следующим образом. R860 гидролизовали действием *BsrBI* (после терминатора NOS), обрабатывали ДНК полимеразой фага T4 для получения тупого конца, затем гидролизовали *SbfI* (перед химерным промотором *Nir/Plasto*). Полученный фрагмент (химерный промотор *Nir/Plasto*-кодирующая последовательность HSP70-терминатор *Nos*) клонировали в R850, предварительно гидролизованный *SbfI* и *SmaI* (оба расположены в сайте множественного клонирования перед химерным промотором *Nir/Plasto*). Полученная плазмид под названием R870 приведена на фиг. 85

(SEQ ID NO: 123).

Сборка других экспрессирующих кассет.

Кассета для экспрессии растворимого Н1.

Кассету, кодирующую растворимую форму Н1, получали заменой участка, кодирующего транс-мембранный домен и цитоплазматический хвост в 540, фрагментом, кодирующим лейциновую застезку GCN4, вариант рII (Harbury et al., 1993, Science 1993; 262:1401-1407). Указанный фрагмент синтезировали с фланкирующими сайтами KpnI и SacI, что способствует клонированию. Плазмида, полученная при такой замене, имеет номер 544, соответствующая экспрессирующая кассета приведена на фиг. 11.

Кассета экспрессии М1 А/Пуэрто-Рико/8/34.

Синтезировали слитую 5' НТО вируса гравировки табака (TEV) с открытой рамкой считывания гена вируса гриппа А/PR/8/34 М1 (рег. № NC002016) с фланкирующим сайтом SacI, присоединенным после стоп-кодона. Фрагмент гидролизовали SwaI (в 5'НТО TEV) и SacI и клонировали в экспрессирующую кассету на основе 2X35S/TEV в бинарной плазмиде pCAMBIA. Полученная плазмида несла участок, кодирующий М1, под контролем промотора 2X35S/TEV и 5'НТО и терминатора NOS (конструкция № 750; фиг. 11).

Кассета экспрессии HcPro.

Конструкцию HcPro (35HcPro) готовили, как описано в работе Hamilton et al. (2002). Все клоны секвенировали для подтверждения целостности конструкций. Плазмиды использовали для трансформации *Agrobacterium tumefaciens* (AGL1; ATCC, Manassas, VA 20108, USA) методом электропорации (Mattanovich et al., 1989). Целостность всех штаммов *A. tumefaciens* подтверждали рестрикционным картированием.

Кассета экспрессии р19.

Участок, кодирующий белок р19 вируса кустистой карликовости томата (TBSV), присоединяли к кассете экспрессии пластоцианина люцерны методом лигирования на основе ПЦР, приведенным в работе Darveau et al. (Methods in Neuroscience, 26:77-85(1995)). В первом раунде ПЦР сегмент промотора пластоцианина амплифицировали с помощью праймеров Plasto-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и supP19-plasto.r (SEQ ID NO: 124) и с матрицей – конструкцией № 660 (SEQ ID NO: 60; фиг. 51). Одновременно еще один фрагмент, содержащий кодирующую последовательность р19, амплифицировали праймерами supP19-1c (SEQ ID NO: 125) и SupP19-SacI.r (SEQ ID NO: 126) с матрицей - конструкцией 35S:p19, описанной в работе Voinnet et al. (The Plant Journal, 33:949-956 (2003)). Продукты амплификации затем смешивали и использовали в качестве матрицы во втором раунде амплификации (реакция сборки) с праймерами Plasto-443c (SEQ ID NO: 4; фиг. 7A) и SupP19-SacI.r (SEQ ID NO: 126). Полученный фрагмент гидролизовали BamHI (в промоторе пластоцианина) и SacI (на конце участка, кодирующего р19) и клонировали в конструкцию № 660 (SEQ ID NO: 60; фиг. 51), предварительно гидролизованную теми же ферментами рестрикции с образованием конструкции № R472. Плазмида R472 показана на фиг. 86.

3. Приготовление растительной биомассы, инокулята, агроинфильтрация и сбор растений.

Растения *Nicotiana benthamiana* или *Nicotiana tabacum* были выращены из семян в ящиках, заполненных товарным субстратом - болотным мхом. Растения находились в оранжерее в условиях светового дня/ночи 16/8 и при температурном режиме: день -25°C/ночь - 20°C. Через три недели после посева ростки вынимали, пересаживали в горшки и выращивали в оранжерее еще три недели при тех же условиях внешней среды. Перед трансформацией в различные моменты времени удаляли апикальные и пазушные почки, как указано ниже, либо отщипывая почки с растения, либо обрабатывая растение химическим реагентом.

После трансфекции каждой из конструкций *Agrobacterium* выращивали на среде YEB (бульон с дрожжевым экстрактом) с добавлением 10 mM 2-[N-морфолино]этансульфоновой кислоты (MES), 20 мкM ацетосирингона, 50 мкг/мл канамицина и 25 мкг/мл карбенициллина при pH 5,6 до достижения OD₆₀₀ в интервале 0,6-1,6. Суспензии *Agrobacterium* центрифугировали перед использованием, затем продукт повторно суспендировали в среде для инфильтрации (10 mM MgCl₂ и 10 mM MES, pH 5,6). Шприцевую инфильтрацию проводили, как описано в работе Liu and Lomonosoff (2002, Journal of Virological Methods, 105:343-348). Для вакуумной инфильтрации суспензии *A. tumefaciens* центрифугировали, продукт повторно суспендировали в среде для инфильтрации и оставляли на ночь при температуре 4°C. В день проведения инфильтрации партии культуры разбавляли в 2,5 объемах культуры и перед использованием оставляли для повышения температуры. Цельные растения *N. benthamiana* или *N. tabacum* помещали верхушкой вниз в бактериальную суспензию в герметичной емкости из нержавеющей стали и выдерживали в течение 2 мин в вакууме 20-40 торр. После шприцевой или вакуумной инфильтрации растения возвращали в оранжерею, где инкубировали в течение 4-5 суток перед сбором. Если не указано иное, осуществляли совместную инфильтрацию AGL1/35S-HcPro в отношении 1:1, за исключением штаммов с кассетами CPMV-НТ, для которых проводили совместную инфильтрацию штаммами AGL1/R472 в отношении 1:1.

4. Отбор образцов листьев и экстракция суммарного белка.

После инкубации надземную часть растений собирали, замораживали при -80°C и разделяли на куски. Суммарные растворимые белки экстрагировали, гомогенизируя (Polytron) каждую пробу расти-

тельного материала, измельченного в замороженном виде, в 3 объемах холодной среды, состоящей из 50 мМ Трис рН 7,4, 0,15 М NaCl и 1 мМ фенилметансульфонилфторида. После гомогенизации полученные образцы жидкой массы центрифугировали при 20000×g в течение 20 мин при 4°C и полученные прозрачные сырые экстракты (супернатанты) оставляли для анализа. Суммарное содержание белка в прозрачных сырых экстрактах определяли методом Бредфорда (Bio-Rad, Геркулес, Калифорния), стандарт - бычий сывороточный альбумин.

5. Эксклюзионная хроматография экстрактов белка.

Колонки для эксклюзионной хроматографии (ЭХ) с 32 мл насадки Sephacryl™ S-500 HR (S-500 HR: GE Healthcare, Упсала, Швеция, кат. № 17-0613-10) приводили в равновесие с буфером/подвижной фазой (50 мМ Трис, рН 8, 150 мМ NaCl). 1,5 мл сырого экстракта белка наносили на колонку, после чего элюировали 45 мл буфера/подвижной фазы. Элюат собирали в виде фракций объемом по 1,5 мл. Относительное содержание белка в элюированных фракциях контролировали, смешивая 10 мкл фракции с 200 мкл разбавленного реагента-красителя Bio-Rad для белков (Bio-Rad, Геркулес, Калифорния). Колонку промывали двукратным объемом 0,2н. NaOH (по отношению к объему колонки), а затем десятикратным объемом смеси 50 мМ Трис, рН 8, 150 мМ NaCl, 20% этанол. После каждого разделения проводили градуировку колонки красителем декстран голубой 2000 (GE Healthcare Bio-Science Corp., Пискатавэй, Нью-Джерси, США). При каждом разделении сопоставляли профили элюирования декстрана голубого 2000 и растворимых белков растения-хозяина для обеспечения неизменности профиля элюирования от колонки к колонке.

6. Анализ белка и иммуноблоттинг.

Концентрацию белков определяли методом анализа с БСА (Pierce Biochemicals, Рокпорт, Иллинойс). Белки разделяли электрофорезом на ДДС-Na-ПААГ в восстанавливающих условиях и окрашивали кумасси синим. Окрашенные гели исследовали и проводили денситометрический анализ с применением программного обеспечения ImageJ Software (НИН).

Белки из элюированных хроматографических фракций осаждали ацетоном (Bollag et al., 1996), повторно суспендировали в 1/5 объема буфера/подвижной фазы, разделяли электрофорезом на ДДС-Na-ПААГ в восстанавливающих условиях и переносили методом электроблоттинга на поливинилдендифторидные (ПВДФ) мембраны (Roche Diagnostics Corporation, Индианаполис, Индиана) для иммунологического анализа. Перед иммуноблоттингом мембраны выдерживали в 5%-ном молоке и 0,1% Твин-20 в солевом растворе Трис буфера (TBS-T) в течение 16-18 ч при 4°C.

Иммуноблоттинг проводили инкубированием с подходящим антителом (табл. 7), в 2 мкг/мл 2% снятого молока в буфере TBS-Твин 20 0,1%. Вторичные антитела, использованные для хемилюминесцентного обнаружения (перечислены в табл. 4), были разведены, как указано, в 2% снятого молока в TBS-Твин 20 0,1%. Иммунореактивные комплексы обнаруживали на основе хемилюминесценции в присутствии субстрата-люминола (Roche Diagnostics Corporation). Конъюгацию пероксидазы хрена с антителом IgG человека проводили с помощью набора EZ-Link Plus® Activated Peroxidase (Pierce, Рокфорд, Иллинойс). Цельный инактивированный вирус (ЦИВ), который использовали в качестве контроля для обнаружения подтипов H1, H3 и В, приобретали в Национальном институте биологических стандартов и контроля (NIBSC).

Таблица 7

Условия электрофореза, антитела и разведение для иммуноблоттинга белков, полученных экспрессией

Подтип HA	Штамм вируса гриппа	Условия электрофореза	Первичное антитело	Разведени е	Вторичное антитело	Разведение
H1	A/Брисбен/59 /2007 (H1N1)	Восстанавливающие	FII 10-150	4 мкг/мл	Козы к мышинным антигенам (JIR 115-035-146)	1:10 000
H1	A/ Соломоновы острова /3/2006 (H1N1)	Восстанавливающие	NIBSC07/104	1:2000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H1	A/Новая Каледония/20/ 99 (H1N1)	Восстанавливающие	FII 10-150	4 мкг/мл	Козы к мышинным антигенам (JIR 115-035-146)	1:10 000
H2	A/Сингапур/1 /57 (H2N2)	Невосстанавливающие	NIBSC 00/440	1:1000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H3	A/Брисбен/10 /2007 (H3N2)	Невосстанавливающие	TGA AS393	1:4000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H3	A/Брисбен/10 /2007 (H3N2)	Невосстанавливающие	NIBSC 08/136	1:1000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H3	A/Висконсин/67/ 2005 (H3N2)	Невосстанавливающие	NIBSC 05/236	1:1000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H5	A/Индонезия/5/2 005 (H5N1)	Восстанавливающие	ITC IT-003- 005V	1:4000	Козы к антигенам кролика (JIR 111- 035-144)	1:10 000
H5	A/Аньхой/1/ 2005 (H5N1)	Восстанавливающие	NIBSC 07/338	1:750	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H5	A/Вьетнам/1194/ 2004 (H5N1)	Невосстанавливающие	ITC IT-003- 005	1:2000	Козы к антигенам кролика (JIR 111- 035-144)	1:10 000
H6	A/ дикие утки /Гонконг/W312/9 7 (H6N1)	Невосстанавливающие	BEI NR 663	1:500	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H7	A/Лошади/Прага/ 56 (H7N7)	Невосстанавливающие	NIBSC 02/294	1:1000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
H9	A/Гонконг/1073/ 99 (H9N2)	Восстанавливающие	NIBSC 07/146	1:1000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
B	B/Малайзия/25 06/2004	Невосстанавливающие	NIBSC 07/184	1:2000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000
B	B/Флорида/4/ 2006	Невосстанавливающие	NIBSC 07/356	1:2000	Кролика к антигенам овцы (JIR 313-035-045)	1:10 000

FII: Fitzgerald Industries International, Конкорд, Миннесота, США;

NIBSC: Национальный институт биологических стандартов и контроля (National Institute for Biological Standards and Control);

JIR: Jackson ImmunoResearch, Вест-Грув, Пенсильвания, США;

BEI NR: Репозиторий исследовательских ресурсов по биозащите и новым инфекциям (Biodefense and emerging infections research resources repository);

ITC: Immune Technology Corporation, Вудсайд, Нью-Йорк, США;

TGA: Управление лечебной продукции (Therapeutic Goods Administration), Австралия.

Определение гемагглютинации H5 основано на способе, описанном в публикации Nayak and Reichl (2004). Кратко, готовили серию двукратных разведений испытуемых проб (100 мкл) в V-образных 96-луночных планшетах для микротитрования, содержащих 100 мкл солевого фосфатного буфера (PBS), помещая 100 мкл разведенного образца в каждую лунку. В каждую лунку добавляли 100 мкл 0,25%-ной суспензии эритроцитов индейки (Bio Link Inc., Сиракузы, Нью-Йорк) и инкубировали 2 ч при комнатной температуре. Обратную величину максимального разведения, при котором еще происходила полная гемагглютинация, записывали как активность HA. Параллельно разводили в PBS стандартный образец рекомбинантного HA (А/Вьетнам/1203/2004 H5N1) (Protein Science Corporation, Мерилен, Коннектикут) и помещали на каждый планшет в качестве контроля.

7. Ультрацентрифугирование в градиенте сахарозы.

По 1 мл фракций 9, 10 и 11, полученных при гель-хроматографии H5-содержащей биомассы, объединяли, помещали в ступенчатый градиент плотности сахарозы (20-60% мас./об.) и центрифугировали в течение 17,5 ч при 125000×g (4°C). Градиент фракционировали на 19 фракций объемом 3 мл, начиная с верхней фракции, и диализом удаляли сахарозу перед проведением иммунологического анализа и анализа гемагглютинации.

8. Электронная микроскопия.

Для исследования по 100 мкл образцов помещали в пробирки ультрацентрифуги Airfuge (Beckman Instruments, Пало Альто, Калифорния, США). На дно пробирок ставили сетки и центрифугировали в течение 5 мин при 120000 g. Сетку вынимали, осторожно сушили и помещали на каплю 3%-ной фосфовольфрамовой кислоты при pH 6 для окрашивания. Сетки исследовали с помощью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ) Hitachi 7100 (микрофотографии приведены на фиг. 14B, 15B и 15C).

Для получения микрофотографий (фиг. 19) фрагменты листа размером около 1 мм³ фиксировали в буфере PBS, содержащем 2,5% глутарового альдегида, и промывали PBS, содержащим 3% сахарозы, а затем дофиксировали 1,33%-ным тетраоксидом осмия. Фиксированные образцы заключали в смолу Spurr, и ультратонкие пленки помещали на сетку. Перед исследованием образцы окрашивали 5%-ным раствором уранилацетата и 0,2%-ным раствором цитрата свинца. Сетки исследовали под просвечивающим электронным микроскопом Hitachi 7100.

9. Анализ липидов плазматической мембраны.

Плазматические мембраны (ПМ) получали из листьев табака и культивированных клеток ВУ2 после фракционирования, как описано Mongrand et al., распределяя их в водно-полимерной двухфазной системе, содержащей полиэтиленгликоль 3350/декстран Т-500 (по 6,6%). Все стадии проводили при 4°C.

Липиды экстрагировали из разных фракций и очищали по методу Блая и Дайера. Полярные и нейтральные липиды разделяли одномерной высокоэффективной ТСХ с системами растворителей, описанными Lefebvre et al. Липиды фракций ПМ обнаруживали после окрашивания ацетатом меди, как описано в работе Macala et al. Липиды идентифицировали сравнением их времени миграции со стандартом (все стандарты были получены от фирмы Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США, кроме SG, который был получен от Matreya, Плезант Гэп, Пенсильвания, США).

10. Очистка ВЧ H5 (А/Индонезия/5/2005).

Замороженные листья растения *N. benthamiana*, инфильтрованные конструкцией 660, гомогенизировали в 1,5 объемах 50 mM Трис, pH 8, 150 mM NaCl и 0,04% метабисульфита натрия с помощью в коммерческого блендера. К полученному экстракту добавляли 1 mM фенилметансульфонилфторида (ФМСФ). Величину pH приводили к 6 добавлением 1 M уксусной кислоты, после чего нагревали при 42°C в течение 5 мин. К термообработанному экстракту прибавляли диатомовую землю (ДЗ) для адсорбции примесей, осажденных при сдвиге pH и термообработке, и полученную массу фильтровали через фильтр из ватмана. Полученный прозрачный экстракт центрифугировали при 10000×g в течение 10 мин при комнатной температуре для удаления остатков ДЗ, пропускали через фильтры Acropack 20, 0,8/0,2 мкм, и наносили на колонку для аффинной хроматографии с фетуин-агарозой (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). После стадии промывки в 400 mM NaCl, 25 mM Трис, pH 6, связанные белки элюировали 1,5 M NaCl, 50 mM MES, pH 6. К элюированным ВЧ добавляли Твин-80 до концентрации 0,0005 об.%. Полученные ВЧ концентрировали на мембране MWCO Amicon, 100 кДа, центрифугировали при 10000×g в течение 30 мин при 4°C и повторно суспендировали в буфере PBS, pH 7,4, содержащем 0,01% Твин-80 и 0,01% тимерозала. Суспендированные ВЧ стерилизовали фильтрацией перед использованием.

11. Испытание на животных.

Мыши.

Для исследования иммунного ответа на введение ВЧ брали самок мышей линии BALB/c (Charles River Laboratories) возрастом 6-8 недель. Семьдесят мышей случайным образом делили на 14 групп по пять животных в каждой. В восьми группах проводили внутримышечную иммунизацию, а в шести группах - интраназальную. Во всех группах иммунизацию проводили по двухдозовой схеме, причем добавочную дозу вводили через три недели после первой.

При внутримышечной иммунизации в заднюю лапу мыши вводили без анестезии либо полученную в растении вакцину ВЧ Н5 (А/Индонезия/5/2005 (H5N1) (0,1, 1, 5 или 12 мкг), либо контроль - антиген гемагглютинин (H5). Контрольный H5 представлял собой рекомбинантный растворимый гемагглютинин, полученный на основе штамма А/Индонезия/5/05 H5N1 и выделенный из культуры клеток 293 (Immune Technology Corp., Нью-Йорк, США) (применяли 5 мкг на 1 инъекцию, если не указано иное). В качестве контроля служил буфер PBS. Данный антиген состоит из аминокислот 18-530 белка HA и имеет His-tag и модифицированный сайт расщепления. Данными электронной микроскопии подтверждено, что данный товарный продукт не находится в форме ВЧ.

Для выявления влияния адьюванта двум группам животных вводили 5 мкг полученной в растении вакцины ВЧ Н5 плюс один объем 2% А1-гидрогеля (квасцы, Accurate Chemical & Scientific Corporation, Вестбери, Нью-Йорк, США) либо 5 мкг рекомбинантного гемагглютинина, выделенного из культуры клеток 293 плюс 1 объем квасцов. 70 мышей случайным образом делили на 14 групп по пять животных в каждой. В восьми группах проводили внутримышечную иммунизацию, а в шести группах - интраназальную. Во всех группах иммунизацию проводили по двухдозовой схеме, причем добавочную дозу вводили через три недели после первой.

При внутримышечной иммунизации в заднюю лапу мыши вводили без анестезии либо полученную в растении вакцину ВЧ Н5 (0,1, 1, 5 или 12 мкг), либо контроль - антиген гемагглютинин (5 мкг), либо PBS. Перед иммунизацией все препараты антигена смешивали в отношении 1:1 с 1% А1-гидрогеля (квасцы, 20 Accurate Chemical & Scientific Corporation, Вестбери, Нью-Йорк, США). Для оценки влияния адьюванта двум группам животных вводили либо 5 мкг полученной в растении вакцины ВЧ Н5, либо 5 мкг контроля - антигена HA без адьюванта.

При интраназальном введении мыши получали кратковременную анестезию вдыханием изофлурана в автоматической индукционной камере, после чего проводили иммунизацию введением в каждую ноздрю по капле (4 мкл) полученной в растении ВЧ-вакцины (0,1 или 1 мкг), контроля - антигена HA (1 мкг) или PBS. Перед иммунизацией все препараты антигена были смешаны с 1% хитозан глутамата (Protosan, Novamatrix/FMC BioPolymer, Норвегия). Затем мыши вдыхали растворы. Для оценки влияния адьюванта при интраназальном пути введения двум группам животных проводили иммунизацию 1 мкг полученной в растении вакцины ВЧ Н5 или 1 мкг контроля - антигена HA.

Хорьки.

Для испытания брали 10 групп по 5 хорьков (самцы, возраста 18-24 недели, массой около 1 кг). Схема иммунизации для каждой группы приведена в табл. 8. В качестве адьюванта применяли А1-гидрогель (квасцы) (Superfos Biosector, Дания), 2% (окончательно=1%). В состав вакцины входили мембраноассоциированные ВЧ штамма А/Индонезия/5/05 (H5N1), полученные как описано в настоящем документе. Контрольная вакцина (положительный контроль) представляла собой полностью гликозилированный, связанный с мембраной рекомбинантный H5 из штамма Индонезия, полученный с помощью аденовируса в культуре клеток 293 компанией Immune Technology Corporation (ITC).

Таблица 8

Схемы иммунизации по группам

Группа	n	Продукт, введенный животным	Адьювант	
1	5	буфер PBS (отрицательный контроль)	в.м.*	-
2	5	испытуемая вакцина, 1 мкг	в.м.	-
3	5	испытуемая вакцина, 1 мкг	в.м.	квасцы
4	5	испытуемая вакцина, 5 мкг	в.м.	-
5	5	испытуемая вакцина, 5 мкг	в.м.	квасцы
6	5	испытуемая вакцина, 7,5 мкг	в.м.	-
7	5	испытуемая вакцина, 15 мкг	в.м.	-
8	5	испытуемая вакцина, 15 мкг	в.м.	квасцы
9	5	испытуемая вакцина, 30 мкг	в.м.	-
10	5	вакцина-контроль, 5 мкг	в.м.	-

*в.м.: внутримышечно.

В ходе испытаний регулярно оценивали общее состояние и внешний вид хорьков (массу тела, ректальную температуру, положение тела, мех, траектории перемещения, дыхание, помет). Животные получали внутримышечные инъекции (общий объем 0,5-1,0) в четырехглавую мышцу на 0-, 14- и 28-е сутки (для схем, включающих адьювант, вакцину смешивали с А1-гидрогелем в отношении 1:1 по объему непосредственно перед иммунизацией). Образцы сыворотки отбирали на 0-е сутки (перед иммунизацией) и на 21- и 35-е сутки. Животных забивали (обескровливание/сердечная пункция) на 40-45-е сутки, селезен-

ку забирали для исследования и проводили вскрытие.

Титры антител против вируса гриппа можно определить твердофазным ИФА (ELISA) с помощью гомо- или гетерологичных инактивированных вирусов H5N1.

Титры антител ингибирования гемагглютинации образцов сыворотки (до вакцинации, 21-е сутки, 35-е сутки) оценивали методом микротитрования HAI, как описано в работе (Aumard et al., 1973). Кратко, сыворотки предварительно обрабатывали рецептор-разрушающим ферментом, термически инактивировали и смешивали с суспензией эритроцитов (отмытые красные кровяные клетки). Рекомендуются отмытые эритроциты лошади (10%) производства компании Lampige, и, учитывая, что результаты анализа могут различаться в зависимости от источника эритроцитов (в зависимости от лошади), испытывали отмытые эритроциты от 10 лошадей и выбирали наиболее чувствительную партию. В качестве альтернативы возможно применение эритроцитов индейки. Титры антител выражали как обратную величину максимального разведения, при котором гемагглютинация еще полностью ингибируется.

Титры перекрестного ответа HAI: титры HAI хорьков, привитых вакциной против штамма А/Индонезия/5/05 (клада 2.1), определяли с помощью инактивированных штаммов гриппа H5N1 из другой субклады или клады, например штаммов клады 1 Вьетнам-А/Вьетнам/1203/2004 и А/Вьетнам/1194/2004, или А/Аньхой/01/2005 (субклада 2.3), или А/индейки/Турция/1/05 (субклада 2.2). Все анализы проводили на индивидуальных образцах.

Анализ полученных данных: статистический дисперсионный анализ (ANOVA) проводили для всех полученных данных с целью выяснения, являются ли обнаруженные различия статистически значимыми.

Методика эксперимента по летальному инфицированию (мыши).

128 мышей случайным образом делили на 16 групп по восемь животных в каждой, при этом одна группа не получала ни прививки, ни инфицирования (отрицательный контроль). Все группы прививали внутримышечно по двухдозовой схеме, причем добавочную дозу вводили через две недели после первой.

При внутримышечной иммунизации в задние лапы мышей вводили без анестезии либо полученную в растении вакцину ВЧ Н5 (1, 5 или 15 мкг), либо антиген НА в качестве контроля (15 мг), либо PBS. Перед иммунизацией все препараты антигена смешивали с одним объемом 1%-ного А1-гидроогеля (квасцы, Accurate Chemical & Scientific Corporation, Вестбери, Нью-Йорк, США).

В период иммунизации мышей взвешивали один раз в неделю и осматривали место укола для обнаружения местной реакции.

Через 22 суток после второй иммунизации проводили контрольное заражение мышей после анестезии в лаборатории системной защиты BL4 (P4-Jean Merieux-INSERM, Лион, Франция) интраназально (и.н.) действием дозы $4,09 \times 10^6$ 50%-ной клеточной культуры (CCID50), инфицированной вирусом гриппа А/Турция /582/06 (любезно предоставлена Др. Бруно Лина, Лионский Университет, Лион, Франция). После заражения вели наблюдение за мышами для обнаружения клинических симптомов и мышей ежедневно взвешивали в течение 14 суток. Мышей с тяжелыми симптомами инфекции и с потерей массы более >25% усыпляли под анестезией.

Сбор крови, смывы из легких и из носа и сбор селезенок.

Сбор крови из боковой подкожной вены проводили без анестезии через 14 суток после первой иммунизации и через 14 суток после повторной иммунизации. Сыворотку собирали центрифугированием при $8000 \times g$ в течение 10 мин.

Через четыре недели после второй иммунизации мышам давали наркоз в виде газообразного CO₂ и сразу после окончания проводили сердечную пункцию для забора крови.

После забора крови вводили в трахею катетер в направлении легких и в шприц малой емкости, присоединенный к катетеру, помещали 1 мл холодного раствора коктейля ингибиторов протеаз в PBS, затем впрыскивали раствор в легкие и отбирали на анализ. Указанную процедуру промывки повторяли дважды. Смывы из легких центрифугировали для удаления продуктов распада клеток. Для получения смывов из носа катетер вводили в носовую область, через катетер в носовой ход впрыскивали 0,5 мл раствора коктейля ингибиторов протеаз в PBS и собирали жидкость. Смывы из носа центрифугировали для удаления продуктов распада клеток. Селезенки собирали у мышей, получивших внутримышечную иммунизацию полученной в растении вакциной (5 мкг) с адьювантом или рекомбинантным антигеном Н5 (5 мкг) с адьювантом, а также у мышей, получивших интраназальную иммунизацию полученной в растении вакциной (1 мкг) с адьювантом или рекомбинантным антигеном Н5 (1 мкг) с адьювантом. Собранные селезенки помещали в среду RPMI с добавлением гентамицина и измельчали в конической пробирке объемом 50 мл поршнем шприца на 10 мл. Измельченные селезенки дважды промывали и центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин, а затем повторно суспендировали в буфере для лизиса АСК в течение 5 мин при комнатной температуре. Спленоциты промывали смесью PBS - гентамицин, повторно суспендировали в 5%-ной среде RPMI и считывали. Спленоциты служили для анализа пролиферации.

Титы антител.

Титры антител к вирусу гриппа в сыворотках определяли через 14 суток после первой иммунизации, а также через 14 и 28 суток после второй иммунизации. Титры определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) с использованием инактивированного вируса А/Индонезия/5/05 в

качестве антигена покрытия. Конечные титры выражали в виде обратной величины максимального разведения, при котором величина оптической плотности была хотя бы на 0,1 выше, чем в образцах отрицательного контроля.

Для определения класса антител (IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgM) оценивали титры методом тИФА, как описано ранее.

Титры ингибирования гемагглютинации (HI).

Титры ингибирования гемагглютинации (HI) сывороток определяли через 14 и 28 суток после второй иммунизации, как описано ранее (WHO 2002; Kendal 1982). Для тестирования образцов мышинной сыворотки на активность HI использовали инактивированные вирусы штаммов А/Индонезия/5/05 и А/Вьетнам/1203/2004. Предварительно сыворотки обрабатывали рецептор-разрушающим ферментом II (RDE II) (Denka Seiken Co., Токио, Япония), полученным из *Vibrio cholerae* (Kendal 1982). Измерение HI проводили с 0,5% эритроцитов индейки. Титры антител HI выражали в виде обратной величины максимального разведения, при котором еще наблюдалось полное ингибирование агглютинации.

Примеры

Пример 1. Временная экспрессия гемагглютинина вируса гриппа А/Индонезия/5/05 (H5N1) при агроинфильтрации в растения *N. Benthamiana*.

Способность систем временной экспрессии продуцировать гемагглютинин вируса гриппа определяли при экспрессии подтипа H5 из штамма А/Индонезия/5/05 (H5N1). Как показано на фиг. 11, кодирующую последовательность гена гемагглютинина (GenBank рег. № EF541394) с нативным сигнальным пептидом и трансмембранным доменом собирали сначала в виде кассеты экспрессии на основе пластоцианина, включающей участки промотора, 5'НТО, 3'НТО и участок терминации транскрипции из гена пластоцианина люцерны, затем собранную кассету (660) вставляли в бинарную плазмиду pCambia. Указанную плазмиду трансфицировали в *Agrobacterium* (AGL1), создавая рекомбинантный штамм AGL1/660, который и использовали для временной экспрессии.

Проводили инфильтрацию растения *N. benthamiana* штаммом AGL1/660 и после инкубации в течение шести суток собирали листья. Для подтверждения накопления H5 в агроинфильтрованных листьях сначала экстрагировали белок из ткани листьев, а затем проводили вестерн-блоттинг с поликлональными антителами против H5 (Вьетнам). В экстрактах обнаруживалась единственная полоса при 72 кДа (фиг. 12), что соответствует по размеру нерасщепленной форме HA0 гемагглютинина вируса гриппа. Товарный H5, служивший положительным контролем (А/Вьетнам/1203/2004; Protein Science Corp., Мерилен, Коннектикут, США), давал две полосы около 48 и 28 кДа, что соответствует молярной массе фрагментов HA1 и HA2. Таким образом, экспрессия H5 в инфильтрованных листьях приводит к накоплению нерасщепленного продукта трансляции.

Образование активных тримеров HA было подтверждено по способности сырых экстрактов белка из листьев, трансформированных AGL1/660, агглютинировать эритроциты индейки (данные не показаны).

Пример 2. Исследование гемагглютинин-содержащих структур в экстрактах растений методом эксклюзионной хроматографии.

Организацию полученного в растении гемагглютинина вируса гриппа в высокомолекулярные структуры оценивали методом гель-хроматографии. Сырые экстракты белка растений, инфильтрованных AGL1/660 (1,5 мл), фракционировали методом эксклюзионной хроматографии (ЭХ) на колонках Sephacryl™ S-500 HR (GE Healthcare Bio-Science Corp., Пискатавэй, Нью-Джерси, США). В элюированных фракциях определяли общее содержание белка и содержание HA методом иммунологического анализа с антителами против HA (фиг. 13A). Как видно на фиг. 13A, основное количество голубого декстрана (2 МДа) при элюировании находилось во фракции 10, а основная масса белков-хозяев оставалась в колонке и выходила между фракциями 14 и 22. После (пятикратного) концентрирования белков из 200 мкл каждой фракции ЭХ осаждением ацетоном с последующим анализом методом вестерн-блоттинга (фиг. 15A, H5) гемагглютинин (H5) был обнаружен в основном во фракциях 9-14 (фиг. 13B). Не желая ограничиваться конкретной теорией, можно предположить, что белок HA либо организован в крупную сверхструктуру, либо присоединен к высокомолекулярной структуре.

Вторую экспрессирующую кассету собирали с последовательностью нуклеиновой кислоты H1 из штамма А/Новая Каледония/20/99 (H1N1) (SEQ ID NO: 33; фиг. 16; GenBank рег. № AY289929), что давало конструкцию 540 (фиг. 11). Конструкцию химерного гена создавали таким образом, что получалась растворимая тримерная форма H1, где сигнальный пептид происходил из гена протеиндисульфидизомеразы растительного происхождения, а трансмембранный домен H1 был заменен вариантом рII лейциновой застеежки GCN4 - пептидом, который известен самоорганизацией в тримеры (Harbury et al., 1993) (кассета 544, фиг. 11). Несмотря на отсутствие трансмембранного домена, данная растворимая тримерная форма оказалась способна к гемагглютинации (данные не показаны).

Экстракты белка из растений, инфильтрованных AGL1/540 или AGL1/544, фракционировали методом ЭХ, и наличие H1 в элюированных фракциях определяли методом вестерн-блоттинга с антителами против вируса гриппа А (Fitzgerald, Конкорд, Миннесота, США). В листьях, инфильтрованных AGL1/540, H1 преимущественно накапливался в виде высокомолекулярной структуры, при этом пик был

скошен к структурам меньшего размера (Н1; фиг. 13С). В листьях, инфильтрованных AGL1/544, накапливалась растворимая форма Н1 в виде изолированных тримеров, как показывает совпадение профиля элюирования при гель-хроматографии с профилями элюирования белка-хозяина (растворимый Н1; фиг. 13D). При этом розеточный Н1 (Protein Science Corp., Мерилен, Коннектикут, США), состоящий из мицелл, включающих 5-6 тримеров гемагглютинаина, выходил во фракциях 12-16 (фиг. 13Е), т.е. ранее, чем растворимая форма Н1 (фиг. 13D), но позже, чем нативный Н1 (фиг. 13С).

Для оценки влияния коэкспрессии М1 на организацию гемагглютинаина в структуры собирали каскету экспрессии М1 с нуклеиновой кислотой, соответствующей кодирующей последовательности A/PR/8/34 (H1N1) М1 (SEQ ID NO: 35; фиг. 18; GenBank рег. № NC-002016). Конструкция получила название 750, она представлена на фиг. 11. Для коэкспрессии М1 и Н1 равные объемы суспензий AGL1/540 и AGL1/750 смешивали перед инфильтрацией. Совместная инфильтрация множественными суспензиями *Agrobacterium*s позволяет проводить коэкспрессию множественных трансгенов. Вестерн-блоттинг фракций ЭХ показывает, что коэкспрессия М1 не меняет профиль элюирования структур Н1, но снижает уровень накопления Н1 в листьях после агроинфильтрации (см. фиг. 13F).

Пример 3. Выделение структур Н5 центрифугированием в градиенте сахарозы и исследование под электронным микроскопом.

Для исследования структуры гемагглютинаина под электронным микроскопом (ЭМ) требуются более высокая концентрация и уровень очистки, чем можно получить в результате ЭХ сырых экстрактов белка из листьев. Чтобы провести исследование структуры Н5 с помощью ЭМ, сырой экстракт белка из листьев концентрировали осаждением ПЭГ (20% ПЭГ), затем повторно суспендировали в 1/10 объема буфера для экстракции. Концентрированный экстракт белка фракционировали с помощью гель-хроматографии на S-500 HR и фракции 9, 10 и 11 (в соответствии со свободным объемом колонки) объединяли и далее отделяли от белков хозяина ультрацентрифугированием на 20-60%-ном градиенте плотности сахарозы. Градиент плотности сахарозы фракционировали, начиная с верхней фракции, и перед проведением анализа фракции диализовали и концентрировали на центробежном фильтре 100 NMWL (номинальный предел молекулярной массы). Как показывают результаты вестерн-блоттинга и исследования гемагглютинаина (фиг. 14А), Н5 в основном накапливался во фракциях 16-19, где содержалось около 60% сахарозы, а основное количество белков хозяина оказалось во фракции 13. Фракции 17, 18 и 19 объединяли, негативно окрашивали и исследовали под ЭМ. В образце отчетливо наблюдались структуры сферической формы с зазубренными краями размером от 80 до 300 нм, которые по морфологическим характеристикам соответствовали ВЧ вируса гриппа (фиг. 14В).

Пример 4. Очистка ВЧ вируса гриппа Н5 из растительной биомассы.

Помимо значительного содержания растворимого белка, экстракты из листьев растений содержат сложную смесь растворимых сахаров, нуклеиновые кислоты и липиды. Сырой экстракт осветляли изменением рН и термической обработкой с последующей фильтрацией через диатомовую землю. (Более подробное описание метода осветления приведено в разделе "Материалы и методы"). На фиг. 15А (дорожка 1-4) представлен окрашенный кумасси синим гель, показывающий содержание белка на различных стадиях процесса осветления. Сравнение содержания белка в сыром экстракте (дорожка 1) и в осветленном экстракте (дорожка 4) показывает снижение суммарного содержания белка и удаление большей части основной примеси, которая наблюдается в сыром экстракте из листьев при 50 кДа, на различных стадиях процесса осветления. Полоса при 50 кДа относится к большой субъединице RuBisCO, к которой относится до 30% суммарного белка листьев.

Из осветленных экстрактов выделяли ВЧ Н5 вируса гриппа методом аффинной хроматографии на колонке с фетуином. Сравнение фракции, помещенной на колонку (фиг. 15А, дорожка 5), с проходящими (фиг. 15А, дорожка 6) и элюированными ВЧ (фиг. 15А, дорожка 7) показывает специфичность колонки с фетуином в отношении ВЧ

Н5 вируса гриппа в осветленном растительном экстракте.

В результате процесса очистки достигается чистота Н5 более 75% по данным денситометрии на ДДС-Na/ПААГ геле, окрашенном кумасси синим (фиг. 15А, дорожка 7). Для оценки структурного качества очищенного продукта очищенный Н5 концентрировали на центробежном фильтре 100 NMWL (номинальный предел молекулярной массы), а затем исследовали под ЭМ после негативного окрашивания. На фиг. 15В приведен репрезентативный участок, на котором видно присутствие большого количества ВЧ. Более тщательное исследование показывает наличие выступов на ВЧ (фиг. 15С).

Как показано на фиг. 15D, после аффинной хроматографии на колонке с фетуином ВЧ Н5, выделенные из осветленного экстракта листьев, имели степень чистоты около 89% на основе плотности окрашенного кумасси синим гемагглютинаина Н5 и на основе определения суммарного содержания белка методом с бичинхоиновой кислотой (BCA).

Биологическую активность ВЧ НА подтверждали по их способности агглютинировать эритроциты индейки (данные не приведены).

Данные фиг. 15D подтверждают идентичность очищенных ВЧ, визуализированных методом вестерн-блоттинга и иммунологического анализа с поликлональной сывороткой против Н5 (А/Вьетнам/1203/2004). Обнаруживается единственная полоса при 72 кДа, что соответствует нерасщеп-

ленной форме HA0 гемагглютинаина вируса гриппа. На фиг. 15С приведено строение вакцины, представляющей собой ВЧ с покрывающими ее гемагглютининными выступами.

Для иммунизации мышей ВЧ вводили в состав рецептуры путем фильтрации через фильтр с размером отверстий 0,22 мкм; содержание эндотоксина определяли с помощью набора для LAL-теста (лизат амебоцитов Лимулюс) на эндотоксины (Lonza, Волкервиль, Миссури, США). Фильтрованная вакцина содержала $105.8 \pm 11.6\%$ ЭДЕ/мл (эндотоксиновых единиц/мл).

Пример 5. Локализация ВЧ вируса гриппа в растениях.

Для локализации ВЧ и подтверждения их образования из плазматической мембраны готовили тонкие срезы листьев H5-продуцирующих растений и исследовали их методом ПЭМ после положительного окрашивания. Исследование клеток листьев указывает на наличие ВЧ во внеклеточных кавернах, образованных при втягивании плазматической мембраны (фиг. 19). Форма и расположение наблюдаемых ВЧ показывают, что, несмотря на аппозицию их плазматических мембран на стенке клетки, клетки растения обладают достаточной пластичностью для продуцирования ВЧ вируса гриппа из своей плазматической мембраны и накопления их в апопластическом пространстве.

Пример 6. Анализ липидов плазматической мембраны.

Дальнейшее подтверждение состава и происхождения ВЧ вируса гриппа в растениях было получено при анализе содержания липидов. Липиды экстрагировали из очищенных ВЧ и их состав сравнивали с составом липидов высоко очищенной плазматической мембраны табака методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭ-ТСХ). Траектории миграции полярных и нейтральных липидов из ВЧ и плазматических мембран, использованных в качестве контроля, были аналогичны. Очищенные ВЧ содержали основные фосфолипиды (фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин) и сфинголипиды (гликозил-церамид), присутствующие в плазматической мембране (фиг. 27А), а также в обоих случаях обнаружены свободные стеринны как единственный вид нейтральных липидов (фиг. 27В). Однако иммунологический анализ белка-маркера плазматической мембраны (АТФаза) в экстрактах очищенных ВЧ показал, что липидный бислой ВЧ не содержит одного из основных белков, ассоциированного с плазматическими мембранами растений, что позволяет предположить, что белки-хозяева могли уйти из мембран в ходе почкования ВЧ из клеток растения (фиг. 27С).

Пример 7. Иммуногенность ВЧ H5 и роль способа введения.

Мышам вводили полученные в растении ВЧ H5 путем внутримышечной инъекции или интраназальной ингаляции. Внутримышечно вводили от 0,1 до 12 мкг ВЧ с квасцами в качестве адьюванта в соответствии с описанными способами. Максимальные титры антител наблюдали при минимальном количестве антигена, соответствующем 5 мкг рекомбинантного растворимого гемагглютинаина (H5) (фиг. 20А).

От 0,1 до 1 мкг полученных в растении ВЧ H5 вводили интраназально с хитозаном в качестве адьюванта а, получая более значительный гуморальный иммунный ответ, чем для рекомбинантного растворимого H5 с квасцами в роли адьюванта (фиг. 20В).

При обоих способах введения и во всем интервале количества антигена сероконверсию наблюдали для всех испытываемых мышей. Рекомбинантный растворимый антиген H5 вызывал низкий ($<1/40$) или пренебрежимо малый ($1 < 1/10$ в случае рекомбинантных H5 без адьюванта) титр HI.

Пример 8. Титр антител по ингибированию гемагглютинации (HAI) для ВЧ H5.

Фиг. 21А, В показывает гуморальный ответ по ингибированию гемагглютинации (HAI) через 14 суток после добавочной иммунизации полученными в растении ВЧ H5 или рекомбинантным растворимым H5. Наименьшая доза антигена (0,1 мкг) при внутримышечном введении приводила к более высокому ответу чем десятикратная доза (5 мкг) рекомбинантного растворимого H5. Более высокие дозы ВЧ H5 приводили к незначительному повышению HAI по сравнению с минимальной дозой.

Ответ HAI после интраназального введения мышам полученных в растении ВЧ H5 (1,0 или 0,1 мкг) был значительно выше, чем в случае введения 1 мкг рекомбинантного растворимого H5, где результат был близок к отрицательному контролю. Все мыши, получившие внутримышечную инъекцию ВЧ H5 (от 0,1 до 12 мкг), имели более высокие титры, чем мыши, получившие прививку контрольным антигеном H5 (фиг. 21А). Для одной и той же дозы, равной 5 мкг, ВЧ приводили к образованию в 20 раз более высоких титров HAI, чем контрольный антиген H5. Также ВЧ давали значительно более высокие титры HAI по сравнению с контрольным антигеном HA при интраназальном введении (фиг. 21b). При одной и той же дозе ВЧ H5 уровень титров HAI был ниже для мышей, получивших прививку интраназально по сравнению с внутримышечной иммунизацией; 1 мкг ВЧ приводил к среднему титру HAI, равному 210, при в.м. введении, а та же доза при и.н. введении вызывала ответ титра HAI, равный 34.

При внутримышечном введении все дозы ВЧ вызывали появление высокого уровня антител, способных связывать гомологичные цельные инактивированные вирусы (фиг. 20А и 24). Между вакциной на основе полученных в растении ВЧ и контрольным антигеном H5 не обнаружено значимых различий (не считая группы, получившей 12 мкг ВЧ, через 14 суток после дополнительной прививки), так как оба препарата антигенов приводят к появлению высоких титров связывающих антител против гомологичных штаммов. Однако при интраназальном введении ВЧ вызывали образование более высоких титров связывающих антител, чем контрольный антиген H5 (фиг. 20В). После иммунизации 1 мкг ВЧ в смеси с хито-

заном средняя обратная величина титра антител составляла 5500, что в 8,6 раз выше, чем уровень, обнаруженный для мышей после иммунизации 1 мкг контрольного антигена НА (средняя обратная величина титра - 920).

Далее иммуногенность ВЧ вируса гриппа растительного происхождения исследовали на мышах при варьировании дозы. Группы из пяти мышей линии BALB/c получали внутримышечную прививку (двукратно с интервалом в три недели) 0,1-12 мкг ВЧ, содержащих НА из штамма А/Индонезия/5/05 (H5N1) в смеси с квасцами (в отношении 1:1). Титры ингибирования агглютинации (HI или HAI) измеряли с помощью цельного инактивированного антигена вируса (А/Индонезия/5/05 (H5N1)) на сыворотках, собранных через 14 суток после повторной иммунизации. Иммунизация ВЧ в дозах лишь 0,1 мкг индуцировала продукцию антител, которые ингибировали агглютинацию эритроцитов вирусами при большом разведении (фиг. 21А). Параллельная иммунизация мышей 5 мкг контрольного антигена Н5 (также из штамма А/Индонезия/5/05), не являющегося ВЧ, но содержащего адьювант - квасцы, вызывает ответ HI, уступающий ответу, достигнутому с наиболее низкой дозой ВЧ, на 2-3 логарифмических единицы.

При обоих способах введения и во всем интервале количеств антигена более высокий ответ HAI был получен у мышей, получавших ВЧ.

Пример 9. Влияние адьюванта на иммуногенность ВЧ Н5.

Полученные в растении ВЧ Н5 образованы из плазматической мембраны (фиг. 19, пример 5). Не желая ограничиваться конкретной теорией, считают, что оболочечные вирусы или ВЧ оболочечных вирусов обычно приобретают свою оболочку из мембраны, через которую они почкуются. Плазматические мембраны растений содержат фитостериновый комплемент, который редко (если вообще когда-либо) обнаруживается в клетках животных, причем для некоторых из этих стеринов была показана способность проявлять иммуностимулирующие действия.

Полученные в растении ВЧ Н5 вводили мышам внутримышечно (фиг. 22А) или интраназально (фиг. 22В) в присутствии или в отсутствие адьюванта и определяли показатель HAI (гуморальный ответ по подавлению гемагглютинации). ВЧ, введенные с добавлением или без добавления адьюванта (квасцы или хитозан, как в приведенных примерах), при обоих путях введения дали существенно более высокие значения ингибирования гемагглютинации HAI, чем рекомбинантный растворимый Н5. Даже в отсутствие добавки адьюванта (т.е. квасцов или хитозана) полученный в растении ВЧ Н5 показал достаточно высокую величину HAI, указывающую на системный иммунный ответ на введение антигена.

Квасцы повышали средний уровень титра HAI в 5 раз при внутримышечном введении ВЧ (фиг. 22А) и в 3,7 раз при введении контроля - антигена Н5. После в.м. введения 5 мкг ВЧ средний титр HAI был в 12 раз выше, чем при введении соответствующей дозы контрольного антигена Н5. Хитозан не изменял средний уровень HAI для контрольного антигена Н5 (фиг. 22В), но повышал в пять раз среднюю величину HAI для мышей, получивших 1 мкг ВЧ интраназально.

Пример 10. Изотипы антител.

У мышей, привитых полученным в растении ВЧ Н5 или рекомбинантным растворимым Н5 в присутствии или в отсутствие добавки адьюванта - квасцов, наблюдали различные изотипы иммуноглобулина (фиг. 23А).

В присутствии добавки адьюванта профили изотипов антител для ВЧ и рекомбинантного Н5 аналогичны, доминирующим изотипом является IgG1. При введении ВЧ или рекомбинантного Н5 без добавки адьюванта ответ IgG1 снижается, но остается доминирующим ответом изотипа на ВЧ, при этом IgM, IgG2a, IgG2b и IgG3 имеют титры, близкие к случаю присутствия адьюванта. Титры IgG1, IgG2a и IgG2b заметно снижаются при введении рекомбинантного Н5 без добавки адьюванта (фиг. 23А).

Таким образом, результаты показывают, что полученные в растении ВЧ не требуют добавки адьюванта для появления гуморального ответа в организме хозяина.

Титры антител против штаммов цельного инактивированного вируса гриппа (А/Индонезия/5/05; А/Вьетнам/1203/04), найденные для мышей, привитых внутримышечно полученными в растении ВЧ или растворимым рекомбинантным НА в присутствии добавки антигена, показаны на фиг. 23В. Значительных различий в титрах антител против этих штаммов гриппа у мышей, получивших 1 мкг или 5 мкг ВЧ или 5 мкг растворимого НА, не обнаружено.

Пример 11. Перекрестный ответ сывороточных антител, индуцированный вакциной на основе ВЧ Н5.

Перекрестный ответ сывороточных антител, индуцированный ВЧ Н5, определяли по отношению к цельным инактивированным вирусам гриппа различных штаммов. Все дозы ВЧ (от 0,1 до 12 мкг), а также доза 5 мкг контроля - антигена НА индуцировали высокие титры связывающих антител против штамма клды 1 (А/Вьетнам/1194/04), гомологичного штамма клды 2.1 А/Индонезия/5/05 и штамма клды 2.2 А/индейки/Турция/1/05 (фиг. 25А).

Однако только полученные в растении ВЧ индуцировали титр HAI против штамма А/индейки/Турция/1/05 (фиг. 25b). Титры HAI против А/Индонезия/5/05 для ВЧ были высокими.

Пример 12. Перекрестный иммунитет, вызванный иммунизацией полученными в растении ВЧ Н5.

Мышей, которым ранее вводили ВЧ Н5 штамма А/Индонезия/5/05 по двухдозовой схеме, как описано выше, подвергали интраназальному контрольному заражению инфективным вирусом гриппа А/Турция /582/06 (Н5N1) (Турция Н5N1) и наблюдали. Введенная доза на 1 животное составляла 10 LD₅₀ (4,09×10⁵ CCID₅₀).

На седьмые сутки после заражения только 37.5% мышей, вакцинированных контролем - PBS, остались живыми после воздействия штамма Турция Н5N1 (фиг. 26А). После введения контрольного антигена (НА) или 1, 5, или 15 мкг ВЧ Н5 Индонезия 100% животных оставались живыми на 17-е сутки после заражения, после чего эксперимент прекращали.

В ходе эксперимента следили также за массой тела мышей и строили график средней массы живых мышей (фиг. 26В). Мыши, которым вводили 1, 5 или 15 мкг ВЧ Н5 Индонезия до заражения, не показывали значительной потери массы в ходе эксперимента, в частности мыши, получившие 5 мкг ВЧ, набрали массу. Для мышей группы отрицательного контроля (без заражения штаммом Турция Н5N1) не обнаружено ни значительного повышения, ни значительной потери массы тела. Для группы мышей положительного контроля (не получивших ВЧ, но зараженных штаммом Турция Н5N1) наблюдали значительную потерю массы тела в ходе эксперимента, и три мыши из этой группы погибли. Так как масса тела считается как средняя величина для всех мышей данной категории, удаление "самых больных" мышей (три умершие особи) может привести к кажущемуся общему повышению массы. Однако обращает на себя внимание тот факт, что средняя масса тела в группе положительного контроля все же остается значительно ниже, чем в группе отрицательного контроля или в группе, привитой ВЧ.

Таким образом, эти данные демонстрируют, что полученные в растении ВЧ вируса гриппа, включающие вирусный белок гемагглютинин Н5, индуцируют иммунный ответ, специфичный для патогенных штаммов гриппа, и что вирусоподобные частицы могут почковаться из плазматической мембраны растения.

Эти данные также показывают, что растения способны продуцировать вирусоподобные частицы вируса гриппа и также впервые показано, что вирусоподобные частицы могут почковаться из плазматической мембраны растения.

С помощью данной технологии временной экспрессии первая партия антигена была изготовлена уже через 16 суток после появления последовательности целевого НА. При существующих выходах ВЧ Н5 и при примерной дозе, равной 5 мкг на 1 субъект, каждый килограмм инфильтрованного листа может продуцировать ~20000 доз вакцины. Уникальное сочетание простоты платформы, буферной емкости и высокой иммуногенности обеспечивает, помимо прочих осуществлений, новый вариант ответа в условиях пандемии.

Пример 13. Исследование гемагглютинин-содержащих (Н1, Н2, Н3, Н5, Н6 и Н9) структур в экстрактах растений методом эксклюзионной хроматографии.

Организацию гемагглютинина вирусов гриппа различных подтипов, полученных в растении, в высокомолекулярные структуры оценивали методом гелевой хроматографии. Сырые или концентрированные экстракты белков из растений, инфильтрованных AGL1/660, AGL1/540-, AGL1/783-, AGL1/780-, AGL1/785- и AGL1/790- (1,5 мл) разделяли на фракции методом эксклюзионной хроматографии (ЭХ) на колонках с Sephacryl™ S-500 HR (GE Healthcare Bio-Science Corp., Пискатвэй, Нью-Йорк, США). Как показано на фиг. 46, голубой декстран (2 МДа) выходил из колонки в основном во фракции 10. Пятикратное концентрирование белков из 200 мкг каждой ЭХ-фракции осаждением ацетоном с последующим вестерн-блоттингом показало (фиг. 46), что гемагглютинины концентрируются во фракциях 7-14, что указывает на внедрение НА в ВЧ. Не желая ограничиваться конкретной теорией, можно полагать, что белок НА либо организован в крупную сверхструктуру, либо присоединен к высокомолекулярной структуре, независимо от продуцированного подтипа. На фиг. 46 показан Н1 из штамма А/Новая Каледония/20/1999 и Н3 из штамма А/Брисбен/10/2007, полученные из кассет, содержащих сигнальный пептид РДИ. Согласно полученным результатам замена нативного сигнального пептида сигнальным пептидом РДИ люцерны не влияет на способность НА к организации в частицы.

Пример 14. Временная экспрессия гемагглютинина сезонного вируса гриппа при агроинфильтрации в растения *N. benthamiana* нуклеотидной последовательности дикого типа.

Способность систем временной экспрессии продуцировать гемагглютинин сезонного вируса гриппа определяли по экспрессии подтипа Н1 из штаммов А/Брисбен/59/2007 (Н1N1) (плазмида #774), А/Новая Каледония/20/1999 (Н1N1) (плазмида #540) и А/Соломоновы острова/3/2006 (Н1N1) (плазмида #775), подтипа Н3 из штаммов А/Брисбен/10/2007 (плазмида #776) и А/Висконсин/67/2005 (плазмида #777), а также типа В из штаммов В/Малайзия/2506/2004 (линия Виктория) (плазмида #778) и В/Флорида/4/2006 (линия Ямагата) (плазмида #779). Кодированные последовательности гена гемагглютинина сначала собирали в экспрессирующую кассету на основе пластоцианина, содержащую участки промотора, 5'НТО, 3'НТО и терминации транскрипции из гена пластоцианина люцерны. Собранные кассеты вставляли в бинарную плазмиду pCambia. Плазмиды трансфицировали в *Agrobacterium* (AGL1), продуцирующие соответственно штаммы *Agrobacterium* AGL1/774, AGL1/540, AGL1/775, AGL1/776, AGL1/777,

AGL1/778 и AGL1/779.

Проводили инфильтрацию растения *N. benthamiana* штаммами AGL1/774, AGL1/540, AGL1/775, AGL1/776, AGL1/777, AGL1/778 и AGL1/779 и после инкубации в течение шести суток собирали листья. Для подтверждения накопления Н1 в агроинфильтрованных листьях белки сначала экстрагировали из ткани листьев и анализировали методом вестерн-блоттинга с антителами против НА (антитела и условия детектирования каждого из подтипов НА приведены в табл. 7). В случае НА из штаммов Н1 в экстрактах обнаруживалась единственная полоса приблизительно при 72 кДа (фиг. 47), что соответствует по размеру нерасщепленной форме гемагглютинаина вируса гриппа НА0. Таким образом, экспрессия гемагглютинаина различных ежегодных эпидемических штаммов в инфильтрованных листьях приводит к накоплению нерасщепленного продукта трансляции. При указанных способах экспрессии по данным иммунологического анализа сырых экстрактов белка не обнаружено экспрессии НА вируса гриппа подтипа Н3 или типа В (фиг. 47).

Пример 15. Временная экспрессия гемагглютинаина потенциально пандемического вируса гриппа агроинфильтрацией в растения *N. benthamiana* нуклеотидной последовательности дикого типа.

Способность систем временной экспрессии продуцировать гемагглютинины потенциально пандемического штамма вируса гриппа определяли по экспрессии подтипа Н5 из штаммов А/Аньхой/1/2005 (Н5N1) (плазмида #781), А/Индонезия/5/2005 (Н5N1) (плазмида #660) и А/Вьетнам/1194/2004 (Н5N1) (плазмида #782), подтипа Н2 из штамма А/Сингапур/1/1957 (Н2N2) (плазмида #780), Н6 из штамма А/дикие утки/Гонконг/W312/1997 (Н6N1) (плазмида # 783), подтипа Н7 из штамма А/лошади/Прага/1956 (Н7N7) (плазмида #784), а также Н9 из штамма А/Гонконг/1073/1999 (Н9N2) (плазмида # 785). Кодированные последовательности гена гемагглютинаина сначала собирали в пластоцианин-экспрессирующую кассету, содержащую участки промотора, 5'НТО, 3'НТО и участок терминатора транскрипции из гена пластоцианина люцерны. Собранные кассеты вставляли в бинарную плазмиду pCAMBIA. Плазмиды трансфицировали в *Agrobacterium* (AGL1), продуцирующий штаммы *Agrobacterium* AGL1/781, AGL1/660, AGL1/782, AGL1/780, AGL1/783, AGL1/784 и AGL1/785.

Проводили инфильтрацию растения *N. benthamiana* штаммом AGL1/781, AGL1/660, AGL1/782, AGL1/780, AGL1/784 и AGL1/785 и после инкубации в течение шести суток собирали листья. Для подтверждения накопления Н5 в агроинфильтрованных листьях белки экстрагировали из ткани листьев и анализировали методом вестерн-блоттинга с подходящими антителами против НА (антитела и условия обнаружения каждого подтипа НА приведены в табл. 7). В экстрактах из растений, трансформированных конструкциями экспрессии Н5 и Н2, обнаруживалась единственная полоса около 72 кДа (фиг. 48А и 48D), что соответствует по размеру нерасщепленной форме гемагглютинаина вируса гриппа НА0. Таким образом, экспрессия гемагглютинаина различных потенциально пандемических штаммов в инфильтрованных листьях приводит к накоплению нерасщепленного продукта трансляции. При указанных способах экспрессии по данным иммунологического анализа сырых экстрактов белка не обнаружено экспрессии НА вируса гриппа подтипов Н7 и Н9 (фиг. 48В).

Пример 16. Временная экспрессия Н5 агроинфильтрацией в растения *N. Tabacum*.

Способность систем временной экспрессии продуцировать гемагглютинин вируса гриппа в листьях растения *Nicotiana tabacum* определяли по экспрессии подтипа Н5 из штамма А/Индонезия/5/2005 (Н5N1) (плазмида #660). Кодированные последовательности гена гемагглютинаина сначала собирали в экспрессирующую кассету на основе пластоцианина, содержащую участки промотора, 5'НТО, 3'НТО и терминатора транскрипции из гена пластоцианина люцерны. Собранные кассеты вносили в бинарную плазмиду pCAMBIA. Плазмиды трансфицировали в *Agrobacterium* (AGL1), продуцирующие штамм AGL1/660.

Проводили инфильтрацию растения *N. tabacum* штаммом AGL1/660 и после инкубации в течение шести суток собирали листья. Для подтверждения накопления Н5 в агроинфильтрованных листьях белки экстрагировали из ткани листьев и анализировали методом вестерн-блоттинга с антителами против Н5. В экстрактах обнаруживалась единственная полоса около 72 кДа (фиг. 49), что соответствует по размеру нерасщепленной форме гемагглютинаина вируса гриппа НА0. Таким образом, экспрессия гемагглютинаина в инфильтрованных листьях *N. tabacum* приводит к накоплению нерасщепленного предшественника НА0.

Пример 17. Иммуногенность полученной в растении вакцины на основе ВЧ Н5N1 из штамма А/Индонезия/5/05 (Н5N1) для хорьков.

Для оценки иммуногенности ВЧ растительного происхождения проводили исследование эскалации дозы на хорьках. Перекрестный ответ сывороточных антител *in vitro*, индуцированный вакциной на основе ВЧ Н5 при трех дозах (1, 5 и 15 мкг), оценивали по ингибированию гемагглютинации трех других штаммов Н5N1 - А/индейки/Турция/1/05 (клада 2.2), А/Вьетнам/1194/04 (клада 1) и А/Аньхой/5/05 (цельный инактивированный вирус), используя сыворотку, взятую через 14 суток после введения первой дозы вакцины (фиг. 50А) и через 14 суток после введения второй дозы (фиг. 50В). Для трех использованных дозировок наблюдали перекрестный ответ.

Пример 18. Анализ данных по иммуногенности в соответствии с критериями СНМР (Комитета по медицинским продуктам для человека).

Комитет по медицинским продуктам для человека (СНМР) Европейских медицинских агентств (<http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/СНМР/СНМР.html>) установил три критерия (применяются после введения второй дозы) для оценки эффективности вакцин: 1) уровень сероконверсии или доля субъектов, показавших значительное (четырёхкратное) повышение титра НИ >40%; 2) среднее геометрическое повышение - не менее 2,5; 3) доля субъектов, у которых достигается титр НИ, равный 1/40, - не менее 70%. Анализ выполнения указанных критериев на модели хорьков приведен в табл. 9-12. (*) означает, что критерий СНМР выполнен или превзойден. Выводы по данным анализа перекрестной иммуногенности в отношении критериев СНМР для лицензирования приведены в табл. 13.

Ежедневно измеряли массу тела животных, температуру и общее состояние.

Признаков болезни или недомогания в ходе исследования не обнаружено.

Масса тела и температура оставались в интервалах нормальных значений. Вакцина была безопасна и хорошо переносилась животными.

Таблица 9

Данные по гомологичному штамму (А/Индонезия/5/05)

Сутки	Критерий	Исследованная группа								
		1 мкг	1 мкг + адьювант	5 мкг	5 мкг + адьювант	7,5 мкг	15 мкг	15 мкг + адьювант	30 мкг	5 мкг ИТС
14 (после 1-й инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра НИ	0%	100%	0%	100%*	20%	20%	80%*	0%	0%
	Среднее геометрическое повышение	0%	7,6	0%	15,6*	1,3	1,2	11,2*	0%	0%
	% титров НИ равных 1/40	0%	60%	0%	100%*	20%	0%	80%*	0%	0%
	Средний титр НИ		38		78			56		
35 (14 сут. после добавочн. инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра НИ	0%	100%*	0%	60%*	0%	0%	40%*	0%	0%
	Среднее геометрическое повышение	0%	10,8*	0%	5,9*	0,7	0%	4*	0%	0%
	% титров НИ равных 1/40	0%	100%*	0%	100%*	0%	0%	100%*	0%	0%
	Средний титр НИ		411		465			217		

Таблица 10

Данные по гетерологичному штамму (А/Вьетнам/1194/04)

Сутки	Критерий	Исследованная группа								
		1 мкг	1 мкг + адьювант	5 мкг	5 мкг + адьювант	7,5 мкг	15 мкг	15 мкг + адьювант	30 мкг	5 мкг ИТС
14 (после 1-й инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра НИ		0%		0%			0%		
	Среднее геометрическое повышение		1,2		1,2			1,3		
	% титров НИ равных 1/40		0%		0%			0%		
35 (после дополн. инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра НИ		60%		80%*			60%		
	Среднее геометрическое повышение		2,3		5,1*			1,78		
	% титров НИ равных 1/40		0%		80%*			20%		

Таблица 11

Данные по гетерологичному штамму (А/Индонезия/Турция/1/05)

Сутки	Критерий	Исследованная группа								
		1 мкг	1 мкг + адьювант	5 мкг	5 мкг + адьювант	7,5 мкг	15 мкг	15 мкг + адьювант	30 мкг	5 мкг ИТС
14 (после 1-й инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра НИ		40%		20%			60%		
	Среднее геометрическое повышение		1,9		1,7			2,8		
	% титров НИ равных 1/40		40%		20%			40%		
35 (после дополн. инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра НИ		80%*		100%*			80%*		
	Среднее геометрическое повышение		10,6*		20,8*			7,7*		
	% титров НИ равных 1/40		100%*		100%*			100%*		

Данные по гетерологичному штамму (А/Аньхой/5/05)

Сутки	Критерий	Исследованная группа								
		1 мкг	1 мкг + адьювант	5 мкг	5 мкг + адьювант	7,5 мкг	15 мкг	15 мкг + адьювант	30 мкг	5 мкг ИТС
14 (после 1-й инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра HI		40%		20%			80%*		
	Среднее геометрическое повышение		1,8		1,3			6,4*		
	% титров HI равных 1/40		20%		20%			80%*		
35(после дополн. инъекции)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра HI		100% *		100% *			60%*		
	Среднее геометрическое повышение		11,8*		14,4*			3*		
	% титров HI равных 1/40		100% *		80% *			80%*		

Таблица 13

Выводы о перекрестной иммуногенности согласно критериям СНМР для лицензирования

Штамм	Критерий	Исследованная группа		
		1 мкг + адьювант	5мкг + адьювант	15 мкг + адьювант
А/индейки/Турция/1/05 (клада 2.2)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра HI	80%*	100% *	80%*
	Среднее геометрическое повышение	10,6*	20,8*	7,7*
	% титров HI равных 1/40	100% *	100% *	100% *
А/Аньхой/1/05 (клада 2.3)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра HI	100% *	100% *	60% *
	Среднее геометрическое повышение	11,8*	14,4 *	3*
	% титров HI равных 1/40	100% *	80% *	80%*
А/Вьетнам/1194/04 (клада 1)	% субъектов с 4-х-кратным повышением титра HI	60%	80%*	60%
	Среднее геометрическое повышение	2,3	7,1*	1,78
	% титров HI равных 1/40	0%	80%*	20%

Пример 19. Выбор нуклеотидных последовательностей гемагглютинина.

Последовательности нуклеотидов HA были взяты из базы данных последовательностей вирусов гриппа (см. URL: flu.lanl.gov) или ресурса Национального центра биотехнологической информации по вирусам гриппа (NCBI) (Bao et al., 2008. J. Virology 82(2): 596-601; см. URL: ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/FLU.html). Для нескольких нуклеиновых кислот HA в базах данных имеется несколько вариантов (табл. 14). Некоторые вариации связаны в основном с системой культивирования (происхождение - MDCK (клетки почки собаки), яйцо, неизвестно, РНК вируса/клинический штамм); например, отсутствует гликозилирование в положении 194 (нумерация зрелого белка) HA, если вирус гриппа типа В экспрессирован в аллантоисной жидкости яиц (см. также Chen et al., 2008). Для некоторых последовательностей могут отсутствовать домены (например, неполные клоны, артефакты секвенирования и т.д.). Домены и субдомены гемагглютинина вируса гриппа в общем обсуждаются в описании. Домены и субдомены первого участка могут сочетаться с доменом из второго существующего участка, например сигнальный пептид последовательности первого штамма может сочетаться с балансом кодирующей последовательности гемагглютинина из второго штамма для образования полной кодирующей последовательности.

Таблица 14

Вариация подтипов вируса гриппа для выбранных кодирующих последовательностей HA

	Штамм	Рег. № последовательности в базе данных	Происхождение	СП	HA1	HA2	DTm	Расхождения
H1	A/Соломоновы острова/3/2006	ISDN2315 58 (рек. Вакцина)	клетки MDCK	Y	Y	Y	Y	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	ISDN2381 90	яйцо	Y	Y	Y	Y	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	EU100724	?	Y	Y	Y	Y	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	ISDN2209 51	Клетки MDCK	Y	Y	N	N	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	ISDN2209 53	Яйцо	Y	Y	N	N	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
								(MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	EU124137	Яйцо	Y	Y	N	N	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	EU124135	Клетки MDCK	Y	Y	N	N	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
	A/Соломоновы острова/3/2006	EU124177	Клетки MDCK	Y	Y	Y	Y	189: R или G, 220: K (MDCK) T(яйцо), 249: Q (MDCK) R(яйцо), 550: L (MDCK) R (яйцо)
H1	A/Брисбен/5 9/2007	ISDN2826 76	клетки MDCK	Y	Y	Y		203: D/I/N D наиболее часто встречается в H1
	A/Брисбен/ 59/2007	ISDN2851 01	яйцо	Y	Y	N	N	203: D/I/N D наиболее часто встречается в H1
	A/Брисбен/ 59/2007	ISDN2857 77	яйцо	Y	Y	Y	Y	203: D/I/N D наиболее часто встречается в H1
	A/Брисбен/ 59/2007	ISDN2826 77	яйцо	Y	Y	Y	Y	203: D/I/N D наиболее часто встречается в H1
H3	A/Брисбен/1 0/2007	ISDN2748 93	яйцо	Y	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	A/Брисбен/ 10/2007	ISDN2576 48	клетки MDCK	N	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	A/Брисбен/ 10/2007	ISDN2567 51	яйцо	Y	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: Ala, 242: S/I
	A/Брисбен/ 10/2007	ISDN2737 57	яйцо	Y	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I

	А/Брисбен/ 10/2007	ISDN2737 59	яйцо	Y	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	А/Брисбен/ 10/2007	EU199248	яйцо	N	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	А/Брисбен/ 10/2007	EU199366	яйцо	Y	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	А/Брисбен/ 10/2007	ISDN2570 43	яйцо	N	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	А/Брисбен/ 10/2007	EU199250	Клетки MDCK	N	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	А/Брисбен/ 10/2007	ISDN2753 57	яйцо	N	Y	N	N	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I
	А/Брисбен/ 10/2007	ISDN2604 30	яйцо	N	Y	Y	Y	202: V/G, 210:L/P, 215: делеция Ala, 242: S/I

НЗ	А/Висконсин /67/2005	ISDN1314 64 (рек. Вакцина)	?	N	Y	Y	N	138: A/S 156: H/Q 186: G/V 196: H/Y
	А/Висконсин /67/2005	DQ865947	?	N	Y	Частич	N	138: A/S 156: H/Q 186: G/V 196: H/Y
	А/ Висконсин /67/2005	EF473424	?	N	Y	Y	N	138: A/S 156: H/Q 186: G/V 196: H/Y
	А/ Висконсин /67/2005	ISDN1387 23	яйцо	N	Y	Y	Y	138: A/S 156: H/Q 186: G/V 196: H/Y
	А/ Висконсин /67/2005	EF473455	яйцо	N	Y	Y	Y	138: A/S 156: H/Q 186: G/V 196: H/Y
	А/ Висконсин /67/2005	ISDN 1387 24	?	N	Y	Y	Y	138: A/S 156: H/Q 186: G/V 196: H/Y

В	В/Малайзия/ 2506/2004	ISDN 1266 72 (рек. Вакцина)	Яйцо	Y	Y	N	N	120 К/Н 210 Т/А
	В/Малайзия/ 2506/2004	EF566433	Яйцо	Y	Y	N	N	120 К/Н 210 Т/А

	В/Малайзия/ 2506/2004	ISDN231265	Яйцо	Y	Y	Y	Y	120 K/N 210 T/A
	В/Малайзия/ 2506/2004	ISDN2315 57	Клетки MDCK	Y	Y	Y	Y	120 K/N 210 T/A
	В/Малайзия/ 2506/2004	EF566394	Клетки MDCK	Y	Y	N	N	120 K/N 210 T/A
	В/Малайзия/ 2506/2004	EU124274	яйцо	Y	Y	Y	Y	120 K/N 210 T/A
	В/Малайзия/ 2506/2004	EU124275	Клетки MDCK	Y	Y	Y	Y	120 K/N 210 T/A
	В/Малайзия/ 2506/2004	ISDN 1247 76	Клетки MDCK	Y	Y	N	N	120 K/N 210 T/A

В	В/Флорида/4/ 2006	ISDN2616 49	яйцо	Y	Y	Y	N	отс. сайта гликозилирования в положении 211; 10 аминокислот DTm/ цитоплазматическ.хвост
	В/Флорида/4/ 2006	EU 100604	клеткиMDCK	N	Y	N	N	
	В/Флорида/4/ 2006	ISDN218061	клеткиMDCK	N	Y	N	N	
	В/Флорида/4/ 2006	ISDN285778	яйцо	Y	Y	Y	Y	Включает цитоплазматическ. Хвост

В	В/Брисбен/3 /2007	ISDN256628	яйцо	N	Y	N	N	отс. сайта гликозилирования в положении 211
	В/Брисбен/ 3/2007	ISDN263782	яйцо	Y	Y	Y	Y	отс. сайта гликозилирования в положении 211
	В/Брисбен/ 3/2007	ISDN263783	клеткиMDCK	Y	Y	Y	Y	

H5	А/Вьетнам/	ISDN38686 (рек.	?	Y	Y	Y	Y	
----	------------	-----------------	---	---	---	---	---	--

	1194/2004	вакцина)						
	А/Вьетнам /1194/2004	AУ651333	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Вьетнам/ 1194/2004	EF541402	?	Y	Y	Y	Y	

H5	А/Аньхой/1/2005	DQ37928 (рек. вакцина)	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Аньхой/1/2005	ISDN1314 65	яйцо	Y	Y	Y	Y	

H7	А/куры/ Италия/13474/1999	AJ91720	ген ARN	Y	Y	Y	Y	
----	------------------------------	---------	---------	---	---	---	---	--

H7	А/Лошади/Прага/56	AB298277 (лаб. реассор-танг)	?	Y	Y	Y	Y	169 (T/I) 208 (N/D) (отс. позиции гликозилирования)
	А/Лошади/Прага/56	X62552	?	Y	Y	Y	Y	

H9	А/Гонконг/1073/1 999	AJ404626	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Гонконг/1073/1 999	AB080226	?	N	Y	N	N	

H2	А/Сингапур/ 1/1957	AB296074	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Сингапур /1/1957	L20410	PHK	Y	Y	Y	Y	
	А/Сингапур /1/1957	LI 1142	?	Y	Y	Y	Y	

H2	А/Япония/305/1957	L20406	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Япония /305/1957	L20407	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Япония/305/1957	СУ014976	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Япония/305/1957	AУ209953	?	Y	Y	N	N	
	А/Япония/305 /1957	J02127	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Япония/305 /1957	DQ508841	?	Y	Y	Y	Y	
	А/ Япония /305/1957	AУ643086	?	Y	Y	Y	N	
	А/Япония/305/1957	AB289337	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Япония/305/1957	AУ643085	?	Y	Y	Y	Y	
	А/Япония/305/1957	AУ643087	Лекарственн о- устойчивый	Y	Y	Y	N	

H6	А/дикие утки/Гонконг/W312/ 1997 (H6N1)	AF250479	Яйцо	Y	Y	Y	Y	
----	--	----------	------	---	---	---	---	--

Y, N - Да и Нет соответственно.

СП - наличие участка сигнального пептида Y/N (Да/Нет).

HA1 - полный домен HA1 Y/N (Да/Нет).

HA2 - полный домен HA2 Y/N (Да/Нет).

DTm - полный трансмембранный домен Y/N (Да/Нет).

Штамм: H1 из А/Соломоновы Острова/3/2006.

Сравнивали восемь аминокислотных последовательностей и идентифицировали вариации (табл. 15).

В некоторых последовательностях в положении 171 обнаружена вариация глицин (G) или аргинин (R).

Таблица 15
Вариация аминокислот штамма
А/Соломоновы острова/3/2006

Аминокислота #*	Клетки MDCK	Яйцо
212	К	Т
241	Q	R
542	L	R

*Нумерация с начального М.

Штамм: Н1 из А/Брисбен/59/2007.

В положении 203 обнаружена вариация - аспарагиновая кислота (D), изолейцин (I) или аспарагин (N).

Штамм: Н3 из А/Брисбен/10/2007

Вариации последовательностей обнаружены в пяти положениях (табл. 16). В положении 215 в двух образцовых последовательностях присутствовала делеция.

Таблица 16
Вариация аминокислот для Н3 из А/Брисбен/10/200

	Происхождение	202, 210, 215, 235, 242 *
ISDN274893	яйцо	V L - Y I
ISDN273759	яйцо	G P A S I
EU199248	яйцо	G P A S I
EU199366	яйцо	G P A S I
ISDN273757	яйцо	V L - S S
ISDN257043	яйцо	G P A S I
EU199250	клетки MDCK	G L A S I
ISDN375357	яйцо	G P A S I
ISDN260430	яйцо	G P A S I
ISDN256751	яйцо	G P A S I
ISDN257648	MDCK	G L A S I

* Нумерация с начального М.

Штамм: Н3 из А/Висконсин/67/2005.

Вариации последовательностей для этого штамма обнаружены в четырех положениях (табл. 17).

Таблица 17
Вариации аминокислот Н3 из А/Висконсин/67/2005

	Происхождение	138, 156, 186, 196
ISDN138724	Неизвестно	A H G H
DQ865947	Неизвестно	S H V Y
EF473424	Неизвестно	A H G H
ISDN138723	Яйцо	S Q V Y
ISDN131464	Неизвестно	A H G H
EF473455	Яйцо	A H G H

* Нумерация зрелого белка.

Штамм: В из В/Малайзия/2506/2004.

Вариации наблюдались в двух положениях (табл. 18). Положение 120 не является сайтом гликозилирования; положение 210 участвует в гликозилировании; данное гликозилирование устраняется после культивирования в яйцах.

Таблица 18

Вариации аминокислот гемагглютинаина
из В/Малайзия/2506/2004

Аминокислота #*	Клетки MDCK	яйцо
120	К	Н
210	Т	А

* Нумерация от центра СП.

Штамм: гемагглютинин из В/Флорида/4/2006; ISDN261649.

Наблюдаемые вариации - варьирование аминокислотной последовательности в положении 211, в зависимости от системы культивирования. В последовательностях, выделенных из клеток MDCK, обнаруживается аспарагин (N), а в последовательности, выделенной из яиц, - глутаминовая кислота (D). Положение 211 является сайтом гликозилирования, который устраняется после культивирования в яйцах.

Штамм: H2 из А/Сингапур/1/1957.

Вариации последовательностей наблюдались в шести положениях (табл. 19).

Таблица 19

Вариации аминокислот в последовательности H2
из штамма А/Сингапур/1/1957

	Происхождение	Аминокислота №					
		166	168	199\	236	238	358
L20410	вирусная РНК	К	Е	Т	Л	С	В
LI 1142	неизвестен	Е	Г	К	Л	С	И
AB296074	неизвестен	К	Г	Т	Q	Г	В
консенсусная последователь- ность А/Япония/305/1957		К	Г	Т	Q/L	Г	В

Нумерация зрелого белка.

Штаммы: H5 из А/Вьетнам/1194/2004 и H5 из А/Аньхой/1/2005.

При выравнивании первичных последовательностей H5 любого из указанных штаммов вариаций в аминокислотных последовательностях не обнаружено.

Штамм: H6 из А/дикие утки/Гонконг/W312/1997.

Для данного штамма имеется только один вариант (AF250179).

Штамм: H7 из А/лошади/Прага/56.

В базах данных обнаружено всего два варианта последовательностей. Вариант AB298877 не рассматривался, так как является лабораторным реассортантом.

Штамм: H9 из А/Гонконг/1073/1999; AJ404626.

В базах данных обнаружено всего два варианта последовательностей. Только одна из них была полной.

Пример 20. Временная экспрессия гемагглютинаина вируса гриппа, слитого с сигнальным пептидом из белка, секретированного в растении.

Влияние модификации сигнального пептида на уровень накопления HA было исследовано и для других гемагглютининов по экспрессии HA подтипа А из штаммов А/Брисбен/59/2007 (H1N1) (плазмида #787), А/Новая Каледония/20/1999 (H1N1) (плазмида #540); штаммов А/Брисбен/10/2007 (H3N2) (плазмида 790) и А/Индонезия/5/2005 (H5N1) (плазмида #663), а также типа В из штаммов В/Флорида/4/2006 (плазмида #798), слитых с сигнальным пептидом (СП; нуклеотиды 32-103) протеиндисульфидизомеразы люцерны (PDI; рег. № Z11499; SEQ ID NO: 34; фиг. 17). Слитые системы СП PDI-ген гемагглютинаина собирали в виде кассеты экспрессии пластоцианина, включающей участок промотора, 5'НТО, 3'НТО и

участок терминации транскрипции из гена пластоцианина люцерны. Собранные кассеты вставляли в бинарную плазмиду pCAMBIA. Плазмиды трансфицировали в *Agrobacterium* (AGL1), продуцирующие соответственно штаммы *Agrobacterium* AGL1/787, AGL1/540, AGL1/790, AGL1/663 и AGL1/798.

Проводили инфильтрацию растения *N. benthamiana* штаммами AGL1/787, AGL1/540, AGL1/790, AGL1/663 и AGL1/798. Одновременно для сравнения проводили инфильтрацию ряда растений штаммами AGL1/774, AGL1/776, AGL1/660 и AGL1/779. После инкубации в течение шести суток листья собирали, из листьев экстрагировали белки и анализировали методом вестерн-блоттинга с соответствующими антителами против НА. Установлено, что экспрессия НА Н1/Брисбен и Н3/Брисбен при использовании СП из PDI была значительно эффективнее, чем экспрессия, наблюдавшаяся для тех же НА с нативным сигнальным пептидом (соответственно фиг. 87b) и 87c). Экспрессию третьего НА подтипа Н1 (штамм А/Новая Каледония/20/1999) подтверждали тем же способом замены СП (фиг. 87a). Модификация сигнального пептида приводила к значительному повышению накопления НА в случае Н5 (А/Индонезия/5/2005) (фиг. 87d), но для НА из штамма В/Флорида/4/2006 сигнала не обнаружено, независимо от того, какой именно сигнальный пептид применялся при экспрессии (фиг. 87e). Для всех условий, при которых обнаружена экспрессия НА, наблюдали единственную иммунологически активную полосу, соответствующую молекулярной массе приблизительно 72 кДа (фиг. 87a-87d), т.е. принадлежащую нерасщепленному НА0.

Пример 21. Экспрессия НА под управлением кассеты экспрессии кассетах экспрессии СРМV-НТ.

Кассета экспрессии СРМV-НТ (Sainsbury et al. 2008 *Plant Physiology*, 148:1212-1218; см. также WO 2007/135480), включающая нетранслируемые области РНК2 вируса мозаики коровьего гороха (СРМV), служила для экспрессии некоторых гемагглютининов в трансгенных растениях. Под управлением СРМV-НТ в растениях *N. benthamiana*, агроинфильтрованных как описано выше, проводили экспрессию НА из штаммов А/Новая Каледония/20/1999 (Н1), А/Брисбен/59/2007 (Н1), А/Брисбен/10/2007 (Н3), А/Индонезия/5/2005 (Н5) и В/Флорида/4/2006 (В). После инкубации собирали листья, экстрагировали и методом вестерн-блоттинга сравнивали содержание НА в экстрактах белков. Как показано на фиг. 88, кассета экспрессии на основе СРМV-НТ обеспечивала более высокий уровень экспрессии НА, чем кассета на основе пластоцианина, независимо от используемого сигнального пептида. Более того, в случае штамма В из В/Флорида/4/2006 применение кассеты СРМV-НТ позволило обнаружить накопление НА, который не мог быть обнаружен в данных условиях иммунологического анализа при экспрессии с кассетой на основе пластоцианина.

Таблица 19

Экспрессирующая кассета для экспрессии гемагглютининов вируса гриппа с нативным сигнальным пептидом или сигнальным пептидом PDI

Штамм растения	Вид НА	Сигнальный пептид	Экспрессирующая кассета
AGL1/540	Н1 (А/Новая Каледония/20/99)	PDI	Пластоцианин
AGL1/580	Н1 (А/Новая Каледония/20/99)	PDI	СРМV-НТ
AGL1/774	Н1 (А/Брисбен/59/2007)	нативный	Пластоцианин
AGL1/787	Н1 (А/Брисбен/59/2007)	PDI	Пластоцианин
AGL1/732	Н1 (А/Брисбен/59/2007)	нативный	СРМV-НТ
AGL1/776	Н3 (А/Брисбен/10/2007)	нативный	Пластоцианин
AGL1/790	Н3 (А/Брисбен/10/2007)	PDI	Пластоцианин
AGL1/735	Н3 (А/Брисбен/10/2007)	нативный	СРМV-НТ
AGL1/736	Н3 (А/Брисбен/10/2007)	PDI	СРМV-НТ
AGL1/660	Н5 (А/Индонезия/5/2005)	нативный	Пластоцианин
AGL1/685	Н5 (А/Индонезия/5/2005)	нативный	СРМV-НТ
AGL1/779	В (В/Флорида/4/2006)	нативный	Пластоцианин
AGL1/798	В (В/Флорида/4/2006)	PDI	Пластоцианин
AGL1/738	В (В/Флорида/4/2006)	нативный	СРМV-НТ
AGL1/739	В (В/Флорида/4/2006)	PDI	СРМV-НТ

Пример 22. Коэкспрессия с Hsp70 и Hsp40 в сочетании с модификацией сигнального пептида.

Проводили коэкспрессию цитозольных Hsp70 и Hsp40 (конструкция № R870) растительного происхождения с H1 Новая Каледония (конструкция № 540) или H3 Брисбен (конструкция № 790), в обоих случаях с сигнальным пептидом растительного происхождения (сигнальный пептид PDI люцерны). Коэкспрессию проводили при агроинфильтрации растения *N. benthamiana* бактериальной суспензией, содержащей смесь (в отношении 1:1:1) штаммов AGL1/540, AGL1/R870, AGL1/35SHcPro (для H1) или AGL1/790, AGL1/R870 и AGL1/35SHcPro (для H3). Агроинфильтрацию растений, взятых для контроля, проводили смесью (отношение 1:2) AGL1/540, AGL1/35SHcPro (для H1) или AGL1/790, AGL1/35SHcPro (для H3). После инкубации листья собирали, экстрагировали и сравнивали содержание НА в экстрактах белков по данным вестерн-блоттинга (фиг. 89). В условиях опытов показано, что коэкспрессия Hsp70 и Hsp40 не повышает уровень накопления гемагглютинаина в случае H1 Новая Каледония. Тем не менее для подтипа H3 Брисбен данные вестерн-блоттинга отчетливо указывают, что коэкспрессия цитозольных Hsp70 и Hsp40 приводит к значительному повышению уровня накопления гемагглютинаина.

Все цитируемые материалы включены в данный документ посредством ссылки.

Настоящее изобретение описано в отношении одного или более осуществлений. Однако для специалиста в данной области очевидно, что возможны варианты и модификации, не выходящие за рамки объема изобретения, который представлен в формуле изобретения.

Библиография.

Aymard, H. M., M. T. Coleman, W. R. Dowdle, W. G. Laver, G. C. Schild, and R. G. Webster. 1973. Influenza virus neuraminidase-inhibition test procedures. *Bull. W.H.O.* 48: 199-202

Bollag, D.M., Rozycki, M.D., and Edelstein, S.J. (1996) *Protein methods* (2nd edition). Wiley-Liss, New York, USA.

Bligh, E.G., & Dyer, W.J. *Can. J. Med. Sci.* 37,911-917 (1959).

Chen, B.J., Leser, G.P., Morita, E., and Lamb R.A. (2007) Influenza virus hemagglutinin and neuraminidase, but not the matrix protein, are required for assembly and budding of plasmid-derived virus-like particles. *J. Virol.* 81,7111-7123.

Chen Z, Aspelund A, Jin H. 2008 Stabilizing the glycosylation pattern of influenza B 15 hemagglutinin following adaptation to growth in eggs. *Vaccine* vol 26 p 361-371

Crawford, J., Wilkinson, B., Vosnesensky, A., Smith, G., Garcia, M., Stone, H., and Perdue, M. L. (1999). Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and H7 subtypes. *Vaccine* 17,2265-2274.

Darveau, A., Pelletier, A. & Perreault, J. PCR-mediated synthesis of chimeric molecules. 20 *Methods Neurosc.* 26,77-85 (1995).

Grgacic EVL, Anderson DA. Virus-like particles: passport to immune recognition. *Methods* 2006; 40: 60-65.

Gillim-Ross, L., and Subbarao, K. (2006) Emerging respiratory viruses: challenges and vaccine strategies. *Clin. Microbiol. Rev.* 19, 614-636.

Gomez-Puertas, P., Mena, I., Castillo, M., Vivo, A., Perez-Pastrana, E. and Portela, A. (1999) Efficient formation of influenza virus-like particles: dependence on the expression level of viral proteins. *J. Gen. Virol.* 80, 1635-1645.

Gomez-Puertas, P., Albo, C, Perez-Pastrana, E., Vivo, A., and Portela, A. (2000) Influenza Virus protein is the major driving force in virus budding. *J Virol.* 74, 11538-11547.

Hamilton, A., Voinnet, O., Chappell, L. & Baulcombe, D. Two classes of short interfering RNA in RNA silencing. *EMBOJ.* 21,4671-4679 (2002).

Hofgen, R. & Willmitzer, L. Storage of competent cells for *Agrobacterium* transformation. *Nucleic Acid Res.* 16, 9877 (1988).

- Harbury PB, Zhang T, Kim PS, Alber T. (1993) A switch between two-, three-, and four-stranded coiled coils in GCN4 leucine zipper mutants. *Science*; 262: 1401-1407)
- Horimoto T., Kawaoka Y. Strategies for developing vaccines against h5NI influenza A viruses. 10 *Trends in Mol. Med.* 2006; 12(11):506-514.
- Huang Z, Elkin G, Maloney BJ, Beuhner N, Arntzen CJ, Thanavala Y, Mason HS. Virus-like particle expression and assembly in plants: hepatitis B and Norwalk viruses. *Vaccine*. 2005 Mar 7;23(15):1851-8.
- Johansson, B. E. (1999). Immunization with influenza A virus hemagglutinin and neuraminidase 15 produced in recombinant baculovirus results in a balanced and broadened immune response superior to conventional vaccine. *Vaccine* 17,2073-2080.
- Latham, T., and Galarza, J. M. (2001). Formation of wild-type and chimeric influenza virus-like particles following simultaneous expression of only four structural proteins. *J. Virol.* 75,6154-6165.
- Lefebvre, B. *et al. Plant Physiol.* 144,402-418 (2007).
- Leutwiler LS et al 1986. *Nucleic Acid Sresearch* 14910):4051-64
- Liu, L & Lomonosoff, G.P. Agroinfection as a rapid method for propagating Cowpea mosaic 25 virus-based constructs. *J. Virol. Methods* 105,343-348 (2002).
- Macala, L.J., Yo, R.K. & Ando, S. *J Lipid Res.* 24,1243-1250 (1983)
- Mattanovich, D., Riiker, F., da Camara Machado, A., Laimer, M., Regner, F., Steinkellner, H., Himmler, G., and Katinger, H. (1989) Efficient transformation of *Agrobacterium* spp. By 30 electroporation. *Nucl. Ac. Res.* 17, 6747.
- Mena, I., Vivo, A., Perez, E., and Portela, A. (1996) Rescue of synthetic chloramphenicol acetyltransferase RNA into influenza virus-like particles obtained from recombinant plasmids. *J. Virol.* 70, 5016-5024.
- Mongrand S, Morel J, Laroche J, Claverol S, Carde JP, Hartmann MA et al.. Lipid rafts in higher 5 plant cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(35): 36277-36286.
- Neumann, G., Watanabe, T., and Kawaoka, Y. (2000) Plasmid-driven formation of virus-like particles. *J. Virol.* 74,547-551.
- Nayak DP, Reichl U. (2004) Neuraminidase activity assays for monitoring MDCK cell culture derived influenza virus. *J Virol Methods* 122(1):9-15.
- Olsen, C. W., McGregor, M. W., Dybdahl-Sissoko, N., Schram, B. R., Nelson, K. M., Lunn, D.,

- Macklin, M. D., and Swain, W. F. (1997). Immunogenicity and efficacy of baculovirus-expressed and DNA-based equine influenza virus hemagglutinin vaccines in mice. *Vaccine* 15, 1149-1156.
- Quan FS, Huang C, Compans RW, Kang SM. Virus-like particle vaccine induces protective 15 immunity against homologous and heterologous strains of influenza virus. *Journal of Virology* 2007; 81(7): 3514-3524.
- Rowe, T. et al. 1999. Detection of antibody to avian influenza a (h5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J. Clin Microbiol* 37(4):937-43
- Saint-Jore-Dupas C et al. 2007. From planta to pharma with glycosylation in the toolbox. *Trends in Biotechnology* 25(7) :317-23
- Sambrook J, and Russell DW. *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor, N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
- Stockhaus J et al 1987. Analysis of cis-active sequences involved in the leaf-specific expression of a potato gene in transgenic plants. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.S.* 25 84(22):7943-7947.
- Stockhaus J et al 1989. Identification of enhancer elements in the upstream region of the nuclear photosynthetic gene ST-LS1. *Plant Cell*. 1(8):805-13.
- Suzuki, Y. (2005) Sialobiology of influenza. Molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol. Pharm. Bull* 28, 399-408.
- Tsuji M., *Cell. Mol. Life Sci.*, 63 (2006); 1889-1898
- Wakefield L., G.G. BrownLee *Nuc Acid Res.* 17 (1989); 8569-8580.
- Kendal, AP, Pereira MS, Skehel J. Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance. Atlanta: CDC; 1982. p.B17-B35
- WHO. *Manual on animal influenza diagnosis and surveillance*. Department of communicable disease surveillance and response. World Health Organisation Global Influenza Program. 2002.
- Skehel JJ and Wildy DC *Ann Rev Biochem* 2000 69:531-69
- Vaccaro L et al 2005. *Biophysical J.* 88:25-36.
- Gamblin, S.J., Haire, L.F., Russell, R.J., Stevens, D.J., Xiao, B., Ha, Y., Vasisht, N., Steinhauer, D.A., Daniels, R.S., Elliot, A., Wiley, D.C., Skehel, J.J. (2004) The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. *Science* 303: 1838-1842

Список последовательностей

- <110> МЕДИКАГО ИНК.
 Д'АУ, Марк-Андре
 КУТЮР, Манон
 ОРС, Фредерик
 ТРЕПАНЬЕ, Сонья
 ЛАВУА, Пьер-Оливье
 ДАРГИС, Мишель
 ВЕЗИНА, Луи-Филипп
 ЛАНДРИ, Натали
- <120> Нуклеиновая кислота для увеличенной экспрессии гемагглютинаина вируса гриппа в растении и ее применение
- <130> V81270W01
- <140> PCT/CA2009/000032
 <141> 2009-01-12
- <150> CA 2,615,372
 <151> 2008-01-21
- <150> US 61/022,775
 <151> 2008-01-22
- <150> PCT/CA2008/001281
 <151> 2008-07-11
- <160> 126
- <170> PatentIn version 3.4
- <210> 1
 <211> 1556
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А
- <400> 1
 agatcttcgc tgacacaata tgtataggct accatgccaa caactcaacc gacactgttg 60
 acacagtact tgagaagaat gtgacagtga cacactctgt caacctactt gaggacagtc 120
 acaatggaaa actatgtcta ctaaaaggaa tagccccact acaattgggt aattgcagcg 180
 ttgccggatg gatcttagga aaccsagaat gcgaattact gatttccaag gaatcatggt 240
 cctacattgt agaaacacca aatcctgaga atggaacatg ttaccaggg tatttcgccg 300
 actatgagga actgagggag caattgagtt cagtatcttc atttgagaga ttcgaaatat 360
 tccccaaaga aagctcatgg cccaaccaca ccgtaaccgg agtatcagca tcatgctccc 420
 ataatgggaa aagcagtttt tacagaaatt tgctatggct gacggggaag aatggtttgt 480
 acccaaacct gagcaagtcc tatgtaaaca acaaagagaa agaagtcctt gtactatggg 540
 gtgttcatca cccgcctaac ataggggaacc aaagggcact ctatcataca gaaaatgctt 600
 atgtctctgt agtgtcttca cattatagca gaagattcac cccagaaata gccaaaagac 660

ccaaagtaag agatcaggaa ggaagaatca actactactg gactctgctg gaacctgggg 720
 atacaataat atttgaggca aatggaatc taatagcgcc atggtatgct tttgactga 780
 gtagaggctt tggatcagga atcatcacct caaatgcacc aatggatgaa tgtgatgcga 840
 agtgtcaaac acctcagga gctataaaca gcagtcttcc tttccagaat gtacaccag 900
 tcacaatagg agagtgtcca aagtatgtca ggagtgcaaa attaaggatg gttacaggac 960
 taaggaacat cccatccatt caatccagag gtttgtttg agccattgcc ggtttcattg 1020
 aaggggggtg gactggaatg gtagatgggt ggtatgggta tcatcatcag aatgagcaag 1080
 gatctggcta tgctgcagat caaaaaagta cacaaaatgc cattaacggg attacaaaca 1140
 aggtcaattc tgtaattgag aaaatgaaca ctcaattcac agctgtgggc aaagagttca 1200
 acaaatgga aagaaggatg gaaaacttaa ataaaaaagt tgatgatggg tttctagaca 1260
 tttggacata taatgcagaa ttggtggttc tactggaaaa tgaaaggact ttggatttcc 1320
 atgactccaa tgtgaagaat ctgtatgaga aagtaaaaag ccaattaaag aataatgcca 1380
 aagaaatagg aaacgggtgt tttgagttct atcacaagt taacaatgaa tgcatggaga 1440
 gtgtgaaaaa tggtagctat gactatccaa aatattccga agaatacaag ttaaacaggg 1500
 agaaaattga tggagtgaaa ttggaatcaa tgggagtata ctaagagctc aggcct 1556

<210> 2
 <211> 219
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А

<400> 2
 ggtacctatg actatccaaa atattccgaa gaatcaaagt taaacagga gaaaattgat 60
 ggagtgaat tggaatcaat gggagtatac cagattctgg cgatctactc aactgtgcc 120
 agttccctgg ttcttttggg ctccctgggg gcaatcagct tctggatgtg ttccaatggg 180
 tctttgcagt gtagaatatg catctaagag ctcaggcct 219

<210> 3
 <211> 1719
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А

<400> 3
 aagcttatgg agaaaatagt gcttcttctt gcaatagtca gtcttggtta aagtgatcag 60
 atttgcattg gttaccatgc aaacaattca acagagcagg ttgacacaat catggaaaag 120
 aacgttactg ttacacatgc ccaagacata ctggaaaaga cacacaacgg gaagctctgc 180
 gatctagatg gagtgaagcc tctaatttta agagattgta gtgtagctgg atggctctc 240
 gggaaaccaa tgtgtgacga attcatcaat gtaccggaat ggtcttcat agtggagaag 300
 gccaatccaa ccaatgacct ctgttaccga gggagtttca acgactatga agaactgaaa 360

cacctattga gcagaataaa ccattttgag aaaattcaaa tcatcccaa aagttcttgg 420
tccgatcatg aagcctcatc aggagttagc tcagcatgtc catacctggg aagtcctcc 480
tttttttagaa atgtggtatg gcttatcaaa aagaacagta cataccaac aataaagaaa 540
agctacaata ataccaacca agaggatctt ttggtactgt ggggaattca ccatccta 600
gatgcgagcag agcagacaag gctatatcaa aaccaacca cctatatttc cattgggaca 660
tcaactactaa accagagatt ggtaccaaaa atagctacta gatccaaagt aaacgggcaa 720
agtgaagga tggagttctt ctggacaatt ttaaaccta atgatgcaat caacttcgag 780
agtaatgga atttcattgc tccagaatat gcatacaaaa ttgtcaagaa aggggactca 840
gcaattatga aaagtgaatt ggaatatggt aactgcaaca ccaagtgtca aactccaatg 900
ggggcgataa actctagtag gccattccac aacatacacc ctctcaccat cggggaatgc 960
cccaaatatg tgaaatcaaa cagattagtc cttgcaacag ggctcagaaa tagcctcaa 1020
agagagagca gaagaaaaa gagaggacta tttggagcta tagcaggttt tatagagga 1080
ggatggcagg gaatggtaga tggttggtat ggtaccacc atagcaatga gcaggggagt 1140
gggtacgctg cagacaaaga atccactcaa aaggcaatag atggagtac caataaggtc 1200
aactcaatca ttgacaaaat gaactctcag tttgaggccg ttggaagga atttaataac 1260
ttagaaagga gaatagagaa tttaacaag aagatggaag acgggtttct agatgtctgg 1320
acttataatg ccgaacttct ggttctcatg gaaaatgaga gaactctaga ctttcatgac 1380
tcaaatgta agaacttcta cgacaaggtc cgactacagc ttagggataa tgcaaaggag 1440
ctgggtaacg gttgtttcga gttctatcac aatgtgata atgaatgat ggaaagtata 1500
agaaacggaa cgtacaacta tccgcagtat tcagaagaag caagattaaa aagagaggaa 1560
ataagtggg taaaattgga atcaatagga acttaccaa tactgtcaat ttattcaaca 1620
gtggcgagtt ccctagcact ggcaatcatg atggctggtc tatctttatg gatgtgctcc 1680
aatggatcgt tacaatgcag aatttgcatt taagagctc 1719

<210> 4
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Plasto-443c праймер

<400> 4
gtattagtaa ttagaatttg gtgtc 25

<210> 5
<211> 44
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> SpHA(Ind)-Plasto.r праймер

<400> 5
gcaagaagaa gcactatntt ctccattttc tctcaagatg atta 44

<210> 6
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Plasto-SpHA(Ind).c праймер

<400> 6
ttaatcatct tgagagaaaa tggagaaaaat agtgcttctt cttgc 45

<210> 7
<211> 38
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> HA(Ind)-Sac.r праймер

<400> 7
actttgagct cttaaagca aattctgcat tgtaacga 38

<210> 8
<211> 1471
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кассета на основе пластоцианина люцерны

<400> 8
agaggtacc cgggtggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt 60
taagttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actggtataa 120
atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240
aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
taccattaga gaatttttg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
aaagttgat tagtaattag aatttggtgt caaatttaat ttgacatttg atcttttctt 600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660

ataacggtat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
 atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggcgaaaaa cgttgcgatt 1020
 ttcggcttat tgttttctct tcttgtgttg gttccttctc agatctgagc tctaagttaa 1080
 aatgcttctt cgtctcctat ttataatatg gtttgttatt gttaattttg ttcttgtaga 1140
 agagcttaat taatcgttgt tgttatgaaa tactatttgt atgagatgaa ctggtgtaat 1200
 gtaattcatt tacataagtg gagtcagaat cagaatgttt cctccataac taactagaca 1260
 tgaagacctg ccgcgtaaca ttgtcttata tttgaacaac taaaattgaa catcttttgc 1320
 cacaacttta taagtggtta atatagctca aatatatggt caagttcaat agattaataa 1380
 tggaaatatc agttatcgaa attcattaac aatcaactta acgttattaa ctactaattt 1440
 tatatcatcc cctttgataa atgatagtac a 1471

<210> 9
 <211> 565
 <212> БЕЛОК
 <213> Вирус гриппа А

<400> 9

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
 1 5 10 15
 Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
 20 25 30
 Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
 35 40 45
 Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
 50 55 60
 Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
 65 70 75 80
 Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
 85 90 95
 Val Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
 100 105 110
 Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
 115 120 125
 Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
 130 135 140

Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe
 145 150 155 160
 Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
 180 185 190
 Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asn Gln Arg Ala Leu Tyr
 195 200 205
 His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
 210 215 220
 Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
 225 230 235 240
 Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
 245 250 255
 Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
 260 265 270
 Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met
 275 280 285
 Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
 290 295 300
 Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320
 Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
 355 360 365
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
 370 375 380
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 385 390 395 400
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
 405 410 415
 Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
 420 425 430
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 435 440 445
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
 465 470 475 480
 Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
 485 490 495
 Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
 500 505 510
 Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
 515 520 525
 Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
 530 535 540
 Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
 545 550 555 560
 Cys Arg Ile Cys Ile
 565
 <210> 10
 <211> 568
 <212> БЕЛОК
 <213> Вирус гриппа А
 <400> 10
 Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
 1 5 10 15
 Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
 20 25 30
 Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
 35 40 45
 Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
 50 55 60
 Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
 65 70 75 80
 Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
 85 90 95
 Glu Lys Ala Asn Pro Thr Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn
 100 105 110
 Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
 115 120 125
 Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser
 130 135 140
 Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Leu Gly Ser Pro Ser Phe Phe
 145 150 155 160
 Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
 165 170 175

Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
 180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln
 195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Ile Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
 210 215 220

Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
 225 230 235 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
 245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
 260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
 275 280 285

Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
 290 295 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
 305 310 315 320

Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
 325 330 335

Pro Gln Arg Glu Ser Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
 340 345 350

Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
 355 360 365

Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
 370 375 380

Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser
 385 390 395 400

Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
 405 410 415

Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
 420 425 430

Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
 435 440 445

Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
 450 455 460

Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
 485 490 495

Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
500 505 510

Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
515 520 525

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

Leu Ala Ile Met Met Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly
545 550 555 560

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 11

<211> 1629

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 11

gacaaaatat gtcttgggca ccatgctgtg gcaaatgga caaaagtga cacattaaca 60

gagaggggga ttgaagtgt gaacgccaca gagacggtg aaactgcgaa tatcaagaaa 120

atatgtattc aagggaaaag gccaacagat ctgggacaat gtggacttct aggaacccta 180

ataggacctc cccaatgtga tcaattctg gagttttact ctgatttgat aattgagcga 240

agagaaggaa ccgatgtgtg ctatcccggg aaattcacia atgaagaatc actgaggcag 300

atccttcgag ggtcaggagg aattgataag gagtcaatgg gtttcaccta tagtggaata 360

agaaccaatg gagcgacaag tgctgcaaa agatcagggt cttctttcta tgcagagatg 420

aagtggttgc tgtcgaattc agacaatgcg gcaattcctc aatgacaaa gtcgtataga 480

aatcccagaa acaaaccagc tctgataaatt tggggagttc atcactctgg atcggtttagc 540

gagcagacca aactctatgg aagtggaaac aagttgataa cagtaggaag ctcaaaaatac 600

cagcaatcat tcaccccaag tccgggagca cggccacaag tgaatggaca atcagggaga 660

atcgattttc actggctact ccttgatccc aatgacacag tgaccttcac tttcaatggg 720

gcattcatag ccctgacag ggcaagtttc tttagaggag aatcactagg agtccagagt 780

gatgttctc tggattctag ttgtggaggg gattgcttcc acagtggggg tacgatagtc 840

agttccctgc cattccaaaa catcaacct agaactgtgg ggagatgccc tcggtatgtc 900

aaacagacaa gcctcctttt ggctacagga atgagaaatg ttccagagaa tccaaagccc 960

agaggccttt ttggagcaat tgctggattc atagagaatg gatgggaggg tctcatcgat 1020

ggatggtatg gtttcagaca tcaaaatgca caaggggaag gaactgcagc tgactacaaa 1080

agcacccaat ctgcaataga tcagatcaca ggcaaatga atcgtctgat tgacaaaaca 1140

aatcagcagt ttgagctgat agacaatgag ttcaatgaga tagaacaaca aataggaaat 1200

gtcattaatt ggacacgaga cgcaatgact gaggtatggt cgtataatgc tgagctgttg 1260
 gtggcaatgg aaaatcagca tacaatagat cttgaggact cagaaatgaa caaactttat 1320
 gagcgtgtca gaaaacaact aaggggagaat gctgaagaag atggaactgg atgttttgag 1380
 atattccata agtgtgatga tcagtgcatt gagagcataa ggaacaacac ttatgacct 1440
 actcaataga gaacagagtc attgcagaat agaatacaga tagaccagc gaaattgagt 1500
 agtggataga aagacataat cttatggttt agcttcgggg catcatgttt tcttcttcta 1560
 gccgttgtaa tgggattggt tttcatttgc ataaagaatg gaaacatgcg gtgcaccatt 1620
 tgtatataa 1629
 <210> 12
 <211> 1773
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А
 <400> 12
 agcaaaagca ggggttatac catagacaac caaaggcaag acaatggcca tcatttatct 60
 aattcttctg ttcacagcag tgagagggga ccaaatatgc attggatacc attccaacaa 120
 ttccacagaa aaggttgaca caatcctaga gagaaatgac actgtgactc acgctgagga 180
 cattcttgag aagactcaca atgggaagtt atgcaacta aatggaatcc ctccacttga 240
 attaagggat tgcagcattg ccggatggct ccttgggaat ccagaatgtg atatacttct 300
 aactgtgcca gaatggatc acataataga aaaagaaaat ccaaggaacg gcttgtgcta 360
 cccaggcagt ttcaatgatt atgaagaatt gaagcatctt atcagcagcg tgacacattt 420
 tgagaaagta aagattctgc ccagaaatga atggacacag catacaacaa ctggagggtc 480
 acaggcttgc gcagactatg gtgtccgac attcttccgg aacatggtct ggttgacaaa 540
 gaaaggttgc aattatccaa ttgccaaaag atcttacaac aatacaagtg gggaaacaaat 600
 gctgatcatt tgggggatac atcaccccaa tgatgaaagt gaacaagag cattgtatca 660
 gaatgtgggg acctatgtgt cagttagaac atcaactctg aacaaaagat catccccaga 720
 aatagcaaca agacctaaag tgaatggaca aggaggcaga atggaattct cgtggactat 780
 cttagatata tgggacacaa taaattttga gactactggc aatctaattg caccagaata 840
 tggtttcaaa atatccaaac gaggtagtgc agggatcatg aaaacagaag gaaaacttga 900
 aaactgcgag accaagtgcc aaactccttt gggagcaata aatacaacat tacccttca 960
 caatatccac cactgacca ttgtgagtgc ccccaaatat gtaaaatcgg aaagattagt 1020
 cttagcaaca ggactaagaa acgtccctca gattgagtca aggggattgt ttggggcaat 1080
 agctggtttt atagaggggtg gatggcaagg aatgggtgat ggttggtatg ggtatcatca 1140
 cagcaatgac caggatctg ggtatgcagc agacaaagaa tccactcaaa aggcaattga 1200

tggaatcacc aacaaggtaa attctgtgat cgaaaagatg aacacccaat tcggagctgt 1260
 tggaaaagaa ttcagtaact tggagagaag actggagaac ttgaataaaa agatggagga 1320
 cggatttcta gatgtgtgga catacaatgc cgagctccta gttctaattgg aaaatgagag 1380
 gacacttgac tttcatgatt ctaatgtcaa gaatctatat gataaagtca gaatgcaact 1440
 gagagacaat gcaaaagaac tagggaatgg atgttttgaa ttttatcaca aatgtgatga 1500
 tgaatgcatg aacagtgtga agaattgggac atatgattat tccaagtatg aagaggagtc 1560
 taaactaaac aggactgaaa tcaaaggggt taaattgagc aatatggggg tttatcaaat 1620
 ccttgccatc tatgctacag tagcagggttc cctgtcactg gcaatcatga tagctgggat 1680
 ttctatatgg atgtgctcca acgggtctct gcaatgcaga atctgcatat gatcatcagt 1740
 cattttgtaa ttaaaaacac ccttgtttct act 1773

<210> 13

<211> 1086

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 13

caaaaaacttc ccggaatga caacagcacg gcaacgctgt gccttgggca ccatgcagta 60
 ccaaacggaa cgatagtga aacaatcacg aatgaccaa ttgaagtac taatgctact 120
 gagctggtag agagttcctc aacagggtga atatgcgaca gtctcatca gatccttgat 180
 ggagaaaact gcacactaat agatgctcta ttgggagacc ctcaagtga tggcttccaa 240
 aataagaaat gggacctttt tgttgaacgc agcaaagcct acagcaactg ttacccttat 300
 gatgtgcccg attatgcctc ccttaggtca ctagtgcct catccggcac actggagttt 360
 aacaatgaaa gcttcgattg gactggagtc actcagaatg gaacaagctc tgcttgcaaa 420
 aggagatcta ataaaagttt ctttagtaga ttgaattggg tgaccactt aaaatacaaa 480
 taccagcat tgaacgtgac tatgccaac aatgaaaaat ttgacaaatt gtacatttg 540
 ggggttcacc acccgggtac ggacagtgac caaatcagcc tatatgctca agcatcagga 600
 agaatcacag tctctacca aagaagccaa caaactgtaa tcccgaatat cggatctaga 660
 cccagggtaa gggatgtctc cagccgaata agcatctatt ggacaatagt aaaaccggga 720
 gacatacttt tgattaacag cacagggaat ctaattgctc ctgggggta cttcaaaata 780
 cgaagtggga aaagctcaat aatgagatca gatgcacca ttggcaaatg caattccgaa 840
 tgcactctc caaatggaag cattcccaat gacaaacct ttcaaatgt aacaggatc 900
 acatatggg cctgtcccag atatgttaag caaaactc tgaaattggc aacagggatg 960
 cgaaatgtac cagagaaaca aactagaggc atatttggcg caatcgcggg tttcatagaa 1020

aatggttggg agggaatggt ggacggttgg tacggtttca ggcatacaaa ttctgagggc 1080
acagga 1086
<210> 14
<211> 1048
<212> ДНК
<213> Вирус гриппа А
<400> 14
atgctatcaa tcacgattct gtttctgctc atagcagagg gttcctctca gaattacaca 60
gggaatcccc tgatatgcct gggacatcat gccgtatcca atgggacaat ggtgaaaacc 120
ctgactgatg accaagtaga agttgtcact gcccaagaat tagtggaatc gcaacatcta 180
ccggagtgtg gtcctagccc tttaagatta gtagatggac aaacttgtga catcgtcaat 240
ggtgccttgg ggagtccagg ctgtgatcac ttgaatggtg cagaatggga tgtcttcata 300
gaacgacca ctgctgtgga cacttggtat ccatttgatg tgccggatta ccagagccta 360
cggagtatcc tagcaaacaa tgggaaattt gatttcattg ctgaggaatt ccaatggaac 420
acagtcaaac aaaatgggaa atccggagca tgcaaaagag caaatgtgaa tgactttttc 480
aacagattga actggctgac caaatctgat gggaatgcat acccacttca aaacctgaca 540
aaggtaaca acggggacta tgcaagactt tacatatggg gagttcatca tccttcaact 600
gacacagaac aaaccaactt gtataagaac aaccctggga gagtaactgt ttccacaaaa 660
accagtcaaa caagtgtggt accaaacatt ggcaagtagac catgggtaag aggccaaagc 720
ggcaggatta gcttctattg gacaattgtg gagccaggag acctcatagt cttcaacacc 780
ataggggaatt taattgctcc gagaggatcat tacaagctta acagtcaaaa gaagagcaca 840
attctgaata ctgcaattcc cataggatct tgtgttagta aatgtcacac agataggggt 900
tcaatctcta caaccaaac ctttcagaac atctcaagaa tatcaattgg ggaactgtccc 960
aagtatgtca aacagggatc cttgaaacta gctacaggaa tgaggaatat ccctgagaaa 1020
gcaaccagag gcctggttgg tgcaattg 1048
<210> 15
<211> 1707
<212> ДНК
<213> Вирус гриппа А
<400> 15
atggagaaaa tagtgcttct tcttgcaata gtcagtcttg ttaaaagtga tcagatttgc 60
attggttacc atgcaaacaa ctgcacagag caggttgaca caataatgga aaagaacggt 120
actgttacac atgccaaga catactggaa aagacacaca acgggaaact ctgcatcta 180
gatggagtga agcctctaatt tttgagagat tgtagttag ctggatggct cctcggaaac 240
cctatgtgtg acgaattcat caatgtgccg gaatggtctt acatagtgga gaaggccagt 300

ccagccaatg acctctgtta cccaggggat ttcaacgact atgaagaact gaaacaccta 360
 ttgagcagaa taaaccactt tgagaaaatt cagatcatcc ccaaaagtcc ttggtccaat 420
 catgaagcct catcaggggt gagcgcagca tgtccatacc atgggaagcc ctcctttttc 480
 agaaatgtgg tatggcttat caaaaagaac agtgcatacc caacaataaa gaggagctac 540
 aataatacca accaagaaga tcttttggtta ctgtggggga ttcacatcc taatgatgcg 600
 gcagagcaga caaagctcta tcaaaacca accacctata tttccgttgg aacatcaaca 660
 ctaaaccaga gattgggtccc aaaaatagct actagatcca aagtaaaccg gcaaagtgga 720
 agaatggagt tcttctggac aattttaaag ccgaatgatg ccataaattt cgagagtaat 780
 ggaaatttca ttgctccaga atatgcatac aaaattgtca agaaagggga ctcagcaatt 840
 atgaaaagtg aattggaata tggtaactgc aacaccaagt gtcaaaactcc aatgggggcg 900
 ataaactcta gtatgccatt ccacaacata caccctctca caatcgggga atgccccaaa 960
 tatgtgaaat caaacagatt agtccttgcg actggactca gaaatacccc tcaaagagat 1020
 agaagaagaa aaaagagag actatttgga gctatagcag gttttataga gggaggatgg 1080
 caaggaatgg tagatggttg gtatgggtac caccatagca atgagcaggg gagtggatac 1140
 gctgcagaca aagaatccac tcaaaaggca atagatggag tcaccaataa ggtcaactcg 1200
 atcattgaca aaatgaacac tcagtttgag gccgttgga gggaatttaa taacttagaa 1260
 aggaggatag aaaatttaaa caagaagatg gaagacggat tcctagatgt ctggacttat 1320
 aatgctgaac ttctggttct catggaaaat gagagaactc tagactttca tgattcaaat 1380
 gtcaagaacc tttacaacaa ggtccgacta cagcttaggg ataatgcaaa ggagctgggt 1440
 aatggttgtt tcgagttcta tcacaaatgt gataatgaat gtatggaaag tgtaaaaaac 1500
 gggagctatg actaccgca gtattcagaa gaagcaagac taaacagaga ggaaataagt 1560
 ggagtaaaat tggaatcaat gggaaacttac caaatactgt caatttatc aacagtggcg 1620
 agttccctag cactggcaat catggtagct ggtctatctt tatggatgtg ctccaatggg 1680
 tcgttacaat gcagaatttg catttaa 1707

 <210> 16
 <211> 1050
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А

 <400> 16
 atgattgcaa tcattgtaat agcgatactg gcagcagccg gaaagtcaga caagatctgc 60
 attgggtatc atgccaacaa ttcaacaaca caggtggata cgatacttga gaagaatgta 120
 accgtcacac actcagttga attgctggag aatcagaagg aagaaagatt ctgcaagatc 180

ttgaacaagg cccctctcga cctaaagga tgcacatag agggttgat cttggggaat	240
ccccaatgcg atctgttgct tggtgaccaa agctggcat atatagtga aagacctact	300
gcccaaatg gगतatgcta cccaggagct ttgaatgagg tagaagaact gaaagcattt	360
atcggatcag gagaaaggt agagagattt gagatgttc ccaaaagcac atgggcaggg	420
gtagacacca gcagtgggt acaaaaagct tgccttata atagtgttc atctttctac	480
agaaacctcc tatggataat aaagaccaag tcagcagcgt atccagtaat taagggaact	540
tacagcaaca ctggaacca gccaatctc tatttctggg gtgtgacca tcctcctgac	600
accaatgagc aaaatactct gtatggctct ggcgatcgt atgttaggat gggactgag	660
agcatgaatt ttgccaagag cccagaaat gcgcaagac ccgctgtgaa tggccaaga	720
ggtcgaattg attattactg gtctgtttta aaaccaggag aaacctgaa tgtggaatct	780
aatggaatc taatcgctcc ttggtatgca tacaatttg tcaacacaaa taataagga	840
gccgtctca agtcaaattt accaatcgag aatgcatg ccacatgcca gactattgca	900
ggagtcctaa ggaccaataa aacatttcag aatgtgagcc ctctgtggat aggagaatgc	960
cccaagtatg tgaagatga aagtctaagg cttgctactg gactaagaaa tgttccacag	1020
attgaaacca gagggctttt cggagctatc	1050
<210> 17	
<211> 1698	
<212> ДНК	
<213> Вирус гриппа А	
<400> 17	
atggaaaaat tcatcgcaat agcaaccttg gcgagcacia atgcatacga taggatatgc	60
attgggtacc aatcaacaa ctccacagac acagtgaaca ctctcataga acagaatgta	120
ccagtcaccc aaacaatgga gctcgtgga acagagaaac atcccgtta ttgtaacct	180
gatttaggtg cccattgga actgcgagac tgcaagattg aggcagtaat ctatgggaac	240
cccaagtgtg acatccatct gaaggatcaa ggttggtcat acatagtga gaggcccagc	300
gcaccagaag ggatgtgta ccctggatct gtggaaaatc tagaagaact gaggtttgtc	360
ttctccagtg ctgcatctta caagagaata agactatttg actattccag gtggaatgtg	420
actagatctg gaacgagtaa agcatgcaat gcatcaacag gtggccaatc cttctatagg	480
agcatcaatt ggttgaccaa aaaggaacca gaccttatg acttcaatga aggagcttat	540
gttaataatg aagatggaga catcattttc ttatggggga tccatcatcc gccggacaca	600
aaagagcaga caacctata taaaatgca aacctttga gtagtgttac tactaacact	660
ataaacagaa gctttcaacc aaatattggt cccagaccat tagtaagagg acagcaaggg	720
aggatggatt actattgggg cattctgaaa agaggggaga ctctgaagat caggaccaac	780

ggaaatttaa tcgcacctga atttggctat ctgctcaaag gtgaaagcta cggcagaata 840
 attcaaaaatg aggatataacc catcggaac tgtaacacaa aatgtcaaac atatgcggga 900
 gcaatcaata gcagcaaacc ctttcagaat gcaagtaggc attacatggg agaatgtccc 960
 aaatatgtga agaaggcaag cttgcgactt gcagttgggc ttaggaatac gccttctggt 1020
 gaaccagag gactgtttgg agccattgct ggtttcattg aaggaggatg gtctggaatg 1080
 attgatgggt ggtatggatt tcatcacagc aattcagagg gaacaggaat ggcagctgac 1140
 cagaaatcaa cacaagaagc catcgataag atcaccaata aagtcaacaa tatagttgac 1200
 aagatgaaca gggagtttga agttgtgaat catgagttct ctgaagttga aaaaagaata 1260
 aacatgataa acgataaaat agatgaccaa attgaagatc tttgggctta caatgcagag 1320
 ctcttctgtc tcttagagaa ccagaaaacg ctagacgaac atgattcaa tgtcaaaaac 1380
 ctttttgatg aagtgaaaag gagactgtca gccaatgcaa tagatgctgg gaacgggtgc 1440
 tttgacatac ttcacaaatg cgacaatgag tgtatggaaa ctataaagaa cggaaacttac 1500
 gatcataagg aatatgaaga ggaggtctaa ctagaagga gcaagataaa tggagtaaaa 1560
 ctagaagaga acaccactta caaaattctt agcatttaca gtacagtggc ggccagtctt 1620
 tgcttgcaaa tcctgattgc tggaggttta atcctgggca tgcaaaatgg atctttaga 1680
 tgcattgtct gtatttga 1698

<210> 18

<211> 1363

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 18

atggaaacag tatcactaat gactatacta ctagtagcaa cagcaagcaa tgcagacaaa 60
 atctgcatcg gccaccagtc aacaaactcc acagaaactg tggacacgct aacagaaacc 120
 aatgttctctg tgacacatgc caaagaattg ctccacacag agcacaatgg aatgctgtgt 180
 gcaacaaatc tgggacatcc cctaattctta gacacgtgca ctattgaagg actgatctat 240
 ggtaaccctt cttgtgactt gctgttggga ggaagagaat ggtcctacat cgtcgaaagg 300
 tcatcagctg taaatggaac gtgttaccct gggaatgtag agaacctaga ggaactcagg 360
 acacttttta gttccgctag ttcctaccga agaatccaaa tcttcccaga cacaatctgg 420
 aatgtgactt aactggaac aagcaaagca tgttcagatt cattctacag gagtatgaga 480
 tggctgactc aaaaaagcgg gtcttaccct gttcaagacg ctcaatacac aaataatag 540
 ggaaagagca ttcttttctg gtggggcata catcaccac ccaetgaagc tgcaagaca 600
 aatttgtaca caagaaccga cacaacaaca agcgtgacaa cagaagactt aaataggatc 660

ttcaaaccga tggtagggcc aaggcccctt gtcaatggtc tgcaggggaag aattaattat 720
 tattggtcgg tactaaaacc aggccagaca ctgcgagtaa gatccaatgg gaatctaatt 780
 gctccatggg atggacacat tctttcggga gggagccatg gaagaatcct gaagactgat 840
 ttaaaaagta gtaattgcgt agtgcaatgt cagactgaaa aaggcggctt aaacagtaca 900
 ttgccgttcc acaatatcag taaatatgca tttggaaact gtcccaaata tgttagagtt 960
 aaaagtctca aactggcagt agggttgagg aacgtgcctg ctagatcaag tagaggacta 1020
 ttcggagcca tagctggatt catagaagga ggttggccag gactagtgcg tggttggtat 1080
 ggtttccagc attcaaatga tcaaggggtt ggtattgcgg cagatagggg ttcaactcaa 1140
 aaggcaattg atagaataac aaccaagggtg aataatatag tcgacaaaat gaacaaacaa 1200
 tatgaaataa ttgatcatga attcagttag gttgaaacta ggctcaacat gatcaataat 1260
 aagattgatg accaaataca agacatatgg gcatataatg cagagttgct agtactactt 1320
 gaaaaccaga aaacactcga tgagcatgac gcaaatgtga aga 1363

<210> 19

<211> 1727

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 19

agcaaaaagca ggggtcaciaa tgtacaaagt agtagtaata attgcgctcc ttggagcagt 60
 gaaaggctctt gacagaatct gcctaggaca ccatgcggtt gccaatggaa ccattgtgaa 120
 gacccttaca aatgaacaag aggaagtgac caatgctact gagacggtag agagcacaaa 180
 tttgaataaa ttgtgtatga aaggaagaag ctacaaggac ttgggcaatt gtcacccggg 240
 aggaatggtt ataggaacac ctgtttgtga tccgcacttg accgggacct gggacactct 300
 cattgagcga gagaatgcc a ttgccactg ttatccaggg gcaaccataa atgaagaagc 360
 attgaggcag aaaataatgg aaagtggagg aatcagcaag atgagcactg gcttactta 420
 tgggtcttcc atcacctcag ctgggaccac taaggcatgc atgagaaatg gaggagatag 480
 tttctatgca gagctcaaat ggctagtgtc aaagacaaaag ggacaaaatt tcctcagac 540
 aacaaacacc tatcggaata cggacacagc agaacatctc ataatatggg gaattcatca 600
 cccttccagc acacaggaag aagaatgactt atacggaact cagtactat ctatatcagt 660
 tgagagttct acatatcaga acaactttgt tccagttggt ggggcaagac ctcagggtcaa 720
 tggacaaagt gggcgaattg actttcactg gacactagta cagccgggtg acaacataac 780
 cttctcagac aatggaggtc taatagcacc aagtcgagtt agcaaattaa ctggaagggg 840
 tttgggaatc caatcagaag cgttgataga caacagttgt gaatccaaat gcttttggag 900
 agggggttct ataaatacaa agctcccttt tcaaaatctg tcaccagaa cagtaggtca 960

atgccccaaa tacgtaaadc agaggagttt actgcttgca acagggatga ggaatgtgcc 1020
 agaagtgggtg caggggaaggg gtctgtttgg tgcaatagca gggttcatag aaaacggatg 1080
 ggaaggaatg gtagacggct ggtatggttt cagacaccaa aatgcccagg gcacaggcca 1140
 agctgctgat tacaagagta ctcaagcagc tattgaccaa atcacagga aactgaacag 1200
 gttgattgag aagaccaaca ctgagtttga gtcaatagaa tctgaattca gtgagactga 1260
 gcatcaaatt ggtaacgtca ttaattggac caaagattca ataaccgaca tttggactta 1320
 caacgcagag ctattagtgg caatggagaa tcagcacaca attgacatgg ctgattcaga 1380
 gatgctaaat ctgtatgaaa gggtaagaaa gcaactcaga cagaatgcag aagaagacgg 1440
 aaagggatgt tttgagatat atcatacttg tgatgattcg tgcatggaga gtataaggaa 1500
 caatacttat gaccattcac aatacagaga ggaggctctt ctgaatagac tgaacatcaa 1560
 cccagtgaaa ctttcttcgg ggtacaaaga catcatactt tggtttagct tcggggaatc 1620
 atgctttgtt cttctagccg ttgttatggg tcttgtttcc ttctgcctga aaaatggaaa 1680
 catgcgatgc acaatctgta tttagttaa aacaccttgt ttctact 1727

<210> 20

<211> 1698

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 20

atggagaaaa cactgctatt tgcagctatt ttcctttgtg tgaaagcaga tgagatctgt 60
 atcgggtatt taagcaacaa ctcgacagac aaagttgaca caataattga gaacaatgtc 120
 acggtcacta gctcagtgga actggttgag acagaacaca ctggatcatt ctgttcaatc 180
 aatggaaaac aaccaataag ccttgagat tgttcatttg ctggatggat attaggaaac 240
 cctatgtgtg atgaactaat tggaaagact tcatggtctt acattgtgga aaaacccaat 300
 ccaacaaatg gaatctgtta cccaggaact ttagagagtg aagaagaact aagactgaaa 360
 ttcagtggag ttttagaatt taacaaattc gaagtattca catcaaatgg atggggtgct 420
 gtaaattcag gagtaggagt aaccgctgca tgcaaattcg ggggttctaa ttctttcttt 480
 cgaacatgg tatggctgat acaccaatca ggaacatc ctgtaataaa gagaaccttt 540
 aacaacacca aaggagagaga tgtactgatt gtttgggaa ttcacatcc tgctacactg 600
 acagaacatc aagatctgta taaaaggac agctcctatg tagcagtggg ttcagagacc 660
 tacaacagaa gattcactcc agaaatcaac actaggccca gagtcaatgg acaggccgga 720
 cggatgacat tctactggaa gatagtcaaa ccaggagaat caataacatt cgaatcctaat 780
 ggggcgttcc tagctcctag atatgctttt gagattgtct ctgttgaaa tgggaaactg 840

```

ttcaggagcg aactgaacat tgaatcatgc tctaccaaat gtcaaacaga aataggagga 900
attaatacga acaaaagcct ccacaatggt cacagaaaca ctatcgggga ttgcccgaag 960
tatgtgaatg tcaaatcctt aaagcttgca acaggaccta gaaatgtccc agcaatagca 1020
tcgagaggct tgtttggagc aatagctgga ttcatagaag ggggatggcc tggactgatc 1080
aatggatggt atgggttcca acacaggac gaagaaggaa caggcattgc agcagacaag 1140
gagtcaactc aaaaggaat agaccagata acatccaagg taaataacat cgttgacagg 1200
atgaatacaa actttgagtc tgtgcaacac gaattcagtg aaatagagga aagaataaat 1260
caattatcaa aacacgtaga tgattctgtg gttgacatct ggatcataa tgcacagcct 1320
ctcgttttac ttgaaatga gaagacactg gacctccatg actcaaatgt caggaacctc 1380
catgagaaag tcagaagaat gctaaaggac aatgccaaag atgaggggaa cggatgcttc 1440
accttttacc ataagtgtga caataaatgc attgaacgag ttagaaacgg aacatatgat 1500
cataaagaat tcgaggagga atcaaaaatc aatcgccagg agattgaagg ggtgaaacta 1560
gattctagtg ggaatgtgta taaaactctg tcaatttaca gctgcattgc aagcagtctt 1620
gtattggcag cactcatcat ggggttcatg ttttggcat gcagtaatgg atcatgtaga 1680
tgtaccattt gcatttag 1698

```

<210> 21

<211> 1695

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 21

```

atgaaaaaat tcatcatttt gactactgtc ttggcagcaa gctttgcata tgacaaaatt 60
tgcatgggat accaaaacaa caactcgact gaaacggtaa acacactaag tgaacaaaac 120
gttccgggtg cgcagggtga agaacttgta catcgtggga ttgatccgat cctgtgtgga 180
acggaactag gatcaccact agtgcttgat gactgttcat tagagggctt aatcctaggc 240
aatcccaaat gtgatcttta tttgaatggc agggaatggt catacatagt agagaggccc 300
aaagagatgg aaggagtttg ctatccaggg tcaattgaaa accaggaaga gctaagatct 360
ctgttttctt ccatcaaaaa atatgaaaga gtgaagatgt ttgatttcac caaatggaat 420
gtcacataca ctgggaccag caaggcctgc aataatacat caaaccaagg ctcatctat 480
aggagcatga gatggttgac cttaaatca ggacaatttc cagtccaaac agatgagtac 540
aagaacacca gagattcaga cattgtatc acctgggcca ttcaccacce accaacatct 600
gatgaacaag taaaattata caaaaatcct gatactctct cttcagtcac caccgtagaa 660
atcaatagga gcttcaagcc taatataggg ccaagaccac tcgtgagagg acaacaaggg 720
agaatggatt actactgggc tgttcttaa cctggacaaa cagtcaaat acaaccaat 780

```

ggtaatctta ttgcacctga atatggtcac ttaatcacag ggaatcaca tggcaggata 840
 ctcaagaata atttgcccat gggacagtgt gtgactgaat gtcaattgaa cgaggggtgta 900
 atgaacacaa gcaaaccttt ccagaacct agtaagcact atattgggaa atgccccaaa 960
 tacataccat cagggagttt aaaattggca atagggctca ggaatgtccc acaagttaa 1020
 gatcgggggc tctttggagc aattgcaggt ttcataagaag gcggatggcc agggctagt 1080
 gctggttggc acggatttca gcatcaaaat gcggagggga caggcatagc tgcagacaga 1140
 gacagcacc aaagggaat agacaatat caaacaac tcaacaatgt catcgacaaa 1200
 atgaataaac aatttgaagt ggtgaatcat gagttttcag aagtggaaag cagaataaac 1260
 atgattaatt ccaaaattga tgatcagata actgacatat gggcatacaa tgctgaattg 1320
 cttgtcctat tggaaaatca gaagacatta gatgagcatg acgctaattg aaggaatcta 1380
 catgatcggg tcagaagagt cctgagggaa aatgcaattg acacaggaga cggctgcttt 1440
 gagattttac ataaatgtga caacaattgt atggacacga ttagaaacgg gacatacaat 1500
 cacaaagagt atgaggaaga aagcaaatc gaacgacaga aagtcaatgg tgtgaaactt 1560
 gaggagaatt ctacatataa aattctgagc atctacagca gtgttgctc aagcttagtt 1620
 ctactgctca tgattattgg gggtttcatt ttcgggtgtc aaaatggaaa tgttcgtgtg 1680
 actttctgta tttaa 1695

<210> 22

<211> 1701

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 22

atggctctaa atgtcattgc aactttgaca cttataagtg tatgtgtaca tgcagacaga 60
 atatgctggt ggtatctgag caccaattca tcagaaaggg tcgacacgct ccttgaaaat 120
 ggggtcccag tcaccagctc cattgatctg attgagacaa accacacagg aacatactgt 180
 tctctaaatg gagtcagtcc agtgcatttg ggagattgca gctttgaagg atggattgta 240
 ggaaaccag cctgcaccag caactttggg atcagagagt ggtcatacct gattgaggac 300
 cccgcggccc ctcatgggct ttgctaccct ggagaattaa acaacaatgg tgaactcaga 360
 cacttggtca gtggaatcag gtcattcagt agaacggaat tgatcccacc tacctcctgg 420
 ggggaagtac ttgacggtac aacatctgct tgcagagata acacgggaac caacagcttc 480
 tatcgaat tagtttgggt tataaagaag aatactagat atccagttat cagtaagacc 540
 tacaacaata caacgggaag ggatgtttta gttttatggg gaatacatca cccagtgtct 600
 gtggatgaga caaagactct gtatgtcaat agtgcattat acacactggg ttccaccaag 660

tcttggagcg agaaatataa actagaaaacg ggagtccgac ctggctataa tggacagagg 720
 agctggatga aaatttattg gtctttgata catccagggg agatgattac tttcgagagt 780
 aatggtggat ttttagcccc aagatatggg tacataattg aagaatatgg aaaaggaagg 840
 attttccaga gtcgcatcag aatgtctagg tgcaacacca agtgccagac ttcggttgga 900
 gggataaaca caaacagaac gttccaaaac atcgataaga atgctcttgg tgactgtccc 960
 aaatacataa agtctggcca actcaagcta gccactggac tcagaaatgt gccagctata 1020
 tcgaatagag gattgttcgg agcaattgca gggttcatag aaggaggctg gccaggttta 1080
 atcaatggtt ggtacggttt tcagcatcaa aatgaacagg gaacaggaat agctgcagac 1140
 aaagaatcaa cacagaaagc tatagaccag ataacaacca aaataaataa cattattgat 1200
 aaaatgaatg ggaactatga ttcaattagg ggtgaattca atcaagtga gaagcgtata 1260
 aacatgcttg cagacagaat agatgatgcc gtgacggaca tttggtcata caatgccaaa 1320
 cttcttgat tgctggaaaa tgataaaact ttagatatgc atgatgctaa tgtaaagaat 1380
 ttacatgagc aagtagaag agaattgaag gacaatgcaa ttgacgaagg aatggctgt 1440
 tttgaactcc tcataaatg caatgactcc tgcatggaaa ctataagaaa tggaacgtat 1500
 gaccacactg agtatgcaga ggagtcaaag ttaaagaggc aagaaatcga tgggatcaaa 1560
 ctcaaatcag aagacaacgt ttacaaagca ttatcaatat acagttgcat tgcaagtagt 1620
 gttgtactag taggactcat actctcttct atcatgtggg cctgtagtag tgggaattgc 1680
 cgattcaatg tttgtatata a 1701

<210> 23

<211> 1749

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 23

agcaaaagca ggggaaaatg attgcaactca tattggttgc actggctctg agccacactg 60
 cttattctca gatcacaat gggacaacag gaaaccccat tatatgcttg gggcatcatg 120
 cagtggaaaa cggcacatct gttaaaacac taacagacaa tcacgtagaa gttgtgtcag 180
 ctaaagaatt agttgagacg aaccacactg atgaactgtg cccaagcccc ttgaagcttg 240
 tcgacgggca agactgccac ctcatcaatg gtgcattggg gagtccaggc tgtgaccggt 300
 tgcaggacac cacttgggat gtcttcattg aaaggccac tgcagtagac acatgttattc 360
 cattcgacgt cccagattac cagagtctca gaagcatcct agcaagcagt gggagtttg 420
 agttcatcgc cgaacaattc acctggaatg gtgtcaaagt tgacggatca agcagtgtt 480
 gtttgagggg cggtcgcaac agcttcttct cccgactaaa ctggctaacc aaagcaacaa 540
 atggaaacta tggacctatt aacgtcacta aagaaaatac gggctcttat gtcaggctct 600

atctctgggg agtgcacac ccatcaagcg ataatgagca aacggatctc tacaaggtgg 660
 caacagggag agtaacagta tctaccgct cggaccaaat cagtattggt cccaatatag 720
 gaagtagacc gagggtaagg aatcagagcg gcaggataag catctactgg accctagtaa 780
 acccagggga ctccatcatt ttcaacagta ttgggaatth gattgcacca agaggccact 840
 acaaaaataag caaatctact aagagcacag tgcttaaaaag tgacaaaagg attgggtcat 900
 gcacaagccc ttgcttaact gataaagggt cgatccaaag tgacaaaacct tttcagaatg 960
 tatcaaggat tgctatagga aactgcccga aatatgtaaa gcaaggggcc ctgatgttag 1020
 caactggaat gcgcaacatc cctggcaaac aggcaaaggg cttatttggg gcaattgctg 1080
 gattcattga aatgggttg caaggcctga ttgatgggtg gtatggattc aggcacaaaa 1140
 atgctgaagg aacaggaact gctgcagacc tgaagtcaac tcaggcagcc attgatcaga 1200
 taaatggcaa gctgaacaga ttgatagaga agacaaatga aaaatatcac caaatagaaa 1260
 aggaattcga acaggtgga ggaagaatac aagacctga gaagtacgtt gaggacacta 1320
 agattgattt gtggtcatac aatgctgaat tgctagtac actagagaat cagcacacaa 1380
 tagatgtcac agactccgaa atgaacaagc tttttgaaag agtaagaagg caattaagag 1440
 agaatgcaga agatcaaggc aacggttgtt tcgagatatt ccatcagttg gacaacaatt 1500
 gtatagaaag cattagaaac ggaacttatg accacaacat ctacagggat gaagccatca 1560
 acaatcgaat caaaaataat cctgtcactt tgacgatggg gtacaaggac ataatcctgt 1620
 ggatttcttt ctccatgtca tgctttgtct tcgtggcact gattctggga tttgttctat 1680
 gggcttgtca aaacgggaat atccgatgcc aaatctgtat ataaagaaaa aacacccttg 1740
 tttctactc 1749

 <210> 24
 <211> 1762
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А

 <400> 24
 agcaaaagca ggggatacaa aatgaacact caaatcatcg tcattctagt cctcggactg 60
 tcgatgggtga gatctgacaa gatttgtctc gggcaccatg ccgtagcaaa tgggacaaaa 120
 gtcaacacac taactgagaa aggagtggaa gtggtcaatg ccacggagac agtggagatt 180
 acaggaataa ataaagtgtg cacaaaaggg aagaaagcgg tggacttggg atcttgtgga 240
 atactgggaa ctatcattgg gcctccacaa tgtgactctc atcttaaatt caaagctgat 300
 ctgataatag aaagaagaaa ttcaagtgac atctgttacc cagggaaatt cactaatgag 360
 gaagcactga gacaaataat cagagaatct ggtggaattg acaagagcc aatgggattt 420

agatattcag gaataaaaac agacggggca accagtgcgt gtaagagaac agtgcctct 480
 ttctactcag aatgaaatg gcttttatcc agcaaggcta accaggtgtt cccacaactg 540
 aatcagacat acaggaacaa cagaaaagaa ccagccctaa ttgtttgggg agtacatcat 600
 tcaagttcct tggatgagca aaataagcta tatggagctg ggaacaagct gataacagta 660
 ggaagctcaa aataccaaca atcgttttca ccaagtccag gggacaggcc caaagtgaat 720
 ggtcaggccg ggagatcga ctttcattgg atgctattgg acccagggga tacagtcact 780
 tttaccttca atggtgcatt catagcccca gatagagcca cctttctccg ctctaagcc 840
 ccatcgggag ttgagtacaa tgggaagtca ctgggaatac agagtgatgc acaaattgat 900
 gaatcatgtg aaggggaatg cttctacagt ggagggacaa taaacagccc ttgcccattt 960
 caaaacatcg atagtgggc tgtcgggaagg tgccccagat atgtaaagca atcaagcctg 1020
 ccgctggcct taggaatgaa aaatgtacca gagaaaatac atactagggg actgttcggg 1080
 gcaattgcag gattcatcga gaatggatgg gaaggactca ttgatggatg gtatggattt 1140
 aggcacaaa atgcacaggg gcagggacaa gctgctgact acaagagtac tcaggctgca 1200
 attgaccaga taacagggaa acttaataga ttaattgaaa aaaccaacac acagtttgaa 1260
 ctcatagaca atgagttcac tgaagtggag cagcagatag gcaatgtaat aaactggaca 1320
 agggactcct tgactgagat ctggtcatac aatgctgaac ttctagtagc aatggaaaat 1380
 cagcatacaa ttgaccttgc agattctgaa atgaacaaac tctatgagag agtgagaaga 1440
 cagctaaggg agaatgccga ggaggatgga actggatggt ttgagatttt ccaccgatgt 1500
 gacgatcaat gtatggagag catacgaat aatacttaca atcacactga atatcgacag 1560
 gaagccttac agaataggat aatgatcaat ccggtaaagc ttagtgggtg gtacaaagat 1620
 gtgatactat ggttttagctt cggggcatca tgtgtaatgc ttctagccat tgctatgggt 1680
 cttattttca tgtgtgtgaa aaacgggaat ctgcggtgca ctatctgtat ataattattt 1740
 gaaaaacacc cttgttttca ct 1762

 <210> 25
 <211> 1760
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа А

 <400> 25
 agcaaaagca ggggatattg tcaaaacaac agaatggtga tcaaagtgct ctactttctc 60
 atcgtattgt taagtaggta ttcgaaagca gacaaaatat gcataggata tctaagcaac 120
 aacgccacag acacagtaga cacactgaca gagaacggag ttccagtgac cagctcagtt 180
 gatctcgttg aaacaacca cacaggaaca tactgctcac tgaatggaat cagcccaatt 240
 catcttggtg actgcagctt tgagggatgg atcgtaggaa acccttctctg tgccaccaac 300

atcaacatca gagagtggtc gtatctaatt gaggacccca atgccccca caaactctgc 360
 ttcccaggag agttagataa taatggagaa ttacgacatc tcttcagcgg agtgaactct 420
 tttagcagaa cagaattaat aagtcccaac aaatggggag acattctgga tggagtccacc 480
 gcttcttgcc gcgataatgg ggcaagcagt ttttacagaa atttggctctg gatagtgaag 540
 aataaaaatg gaaaataccc tgcataaaag ggggattaca ataacacaac aggcagagat 600
 gttctagtac tctggggcat tcaccatccg gatacagaaa caacagccat aaacttgtag 660
 gcaagcaaaa acccctacac attagtatca acaaggaat ggagcaaaa atatgaacta 720
 gaaattggca ccagaatagg tgatggacag agaagttgga tgaactata ttggcacctc 780
 atgcgcctcg gagagaggat aatgtttgaa agcaacgggg gccttatagc gccagatac 840
 ggatacatca ttgagaagta cggtagcagga cgaattttcc aaagtggagt gagaatggcc 900
 aaatgcaaca caaagtgtca aacatcatta ggtgggataa acaccaaca aactttccaa 960
 aacatagaga gaaatgctct tggagattgc ccaaagtaca taaagtctgg acagctgaag 1020
 cttgcaactg ggctgagaaa tgtcccatcc gttggtgaaa gaggtttgtt tggtgcaatt 1080
 gcaggcttca tagaaggagg gtggcctggg ctaattaatg gatggtatgg tttccagcat 1140
 cagaatgaac aggggactgg cattgctgca gacaaagcct cactcagaa agcgatagat 1200
 gaaataacaa caaaaattaa caatataata gagaagatga acggaaacta tgattcaata 1260
 agaggggaat tcaatcaagt agaaaagagg atcaacatgc tcgctgatcg agttgatgat 1320
 gcagtaactg acatatggtc gtacaatgct aaacttcttg tactgcttga aaatgggaga 1380
 acattggact tacacgacgc aaatgtcagg aacttacacg atcaggtaaa gagaatattg 1440
 aaaagtaatg ctattgatga aggagatggt tgcttcaatc ttcttcacaa atgtaatgac 1500
 tcatgcatgg aaactattag aaatgggacc tacaatcatg aagattacag ggaagaatca 1560
 caactgaaaa ggcaggaaat tgagggaaata aaattgaagt ctgaagacaa tgtgtataaa 1620
 gtactgtcga tttatagctg cattgcaagc agtattgtgc tggtaggtct catacttgcg 1680
 ttcataatgt gggcatgcag caatggaaat tgccggttta atgtttgtat atagtcggaa 1740
 aaaataccct tgtttctact 1760
 <210> 26
 <211> 1882
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа В
 <400> 26
 agcagaagcg ttgcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60
 gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actgggataa catcgtcaaa ctcacctcat 120

gtggttaaaa ctgccactca aggggaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actaacaaca 180
 acacctacca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacac agaccagagg aaaactatgc 240
 ccaaactggt ttaactgcac agatctggac gtggccctag gcagaccaa atgcatgggg 300
 aacacaccct cgcgaaaagt ctcaatactc catgaagtca aacctgctac atctggatgc 360
 tttctataa tgcacgacag acaaaaaatc agacaactac ctaatcttct cagaggatat 420
 gaaaacatca ggttatcaac cagtaatggt atcaatacag agacggcacc aggaggaccc 480
 tacaaggtgg ggacctcag atcttgccct aacgttgcta atgggaaacgg cttcttcaac 540
 acaatggcct gggttatccc aaaagacaac aacaagacag caataaatcc agtaacagta 600
 gaagtacat acatttgctc agaaggggaa gaccaaatta ctggttgggg gttccactct 660
 gatgacaaaa cccaaatgga aagactctat ggagactcaa atcctcaaaa gttcacctca 720
 tctgccaatg gagtaaccac acattatggt tctcagattg gtggcttccc aatcaaaaca 780
 gaagacgaag ggctaaaaca aagcggcaga atgtgtgttg attacatggt acaaaaacct 840
 ggaaaaacag gaacaattgt ttatcaaaga ggcattttat tgcctcaaaa agtgtgggtgc 900
 gcaagtggca ggagcaaggt aataaaaggg tccttgccct taattggtga agcagattgc 960
 ctccacgaaa agtacgggtg attaaataaa agcaagcctt actacacagg agagcatgca 1020
 aaggccatag gaaattgcc aatatgggtg aaaacaccct tgaagctggc caatggaacc 1080
 aatatagac cgctgcaaaa actatataag gaaagagggt tcttcggagc tattgctggt 1140
 ttcttggaag gaggatggga aggaatgatt gcaggttggc acggatacac atctcatgga 1200
 gcacatggag tggcagtggc agcagacctt aagagtacac aagaagctat aaacaagata 1260
 acaaaaaatc tcaactatct aagtgagcta gaagtaaaaa accttcaaag actaagcggg 1320
 gcaatgaatg agcttcacga cgaataactc gagctagacg aaaaagtgga tgatctaaga 1380
 gctgatacaa taagctcaca aatagagctt gcagtcttgc tttccaacga agggataata 1440
 aacagtgaag atgagcatct cttggcactt gaaagaaaac tgaagaaaat gcttggcccc 1500
 tctgctgtag aaatagggaa tgggtgcttt gaaaccaaac acaaatgcaa ccagacttgc 1560
 ctagacagga tagctgctgg cacctttaat gcaggagatt tttctcttcc cacttttgat 1620
 tcattaaaca ttactgctgc atctttaa atgatgggt tggataatca tactatactg 1680
 ctctactact caactgctgc ttctagcttg gctgtaacat taatgatagc tatcttcatt 1740
 gtctacatgg tctccagaga caatgttctc tgttccatct gtctgtgagg gagattaagc 1800
 cctgtgtttt cctttactgt agtgcctatt tgcttgcac cattacaaag aaacgttatt 1860
 gaaaaatgct cttgttacta ct 1882

<210> 27

<211> 2073
 <212> ДНК
 <213> Вирус гриппа С

<400> 27
 agcagaagca gggggttaat aatgtttttc tcattactct tgggtgtggg cctcacagag 60
 gctgaaaaaa taaagatatg ccttcaaaag caagtgaaca gtagcttcag cctacacaat 120
 ggcttcggag gaaatthgta tgccacagaa gaaaaaagaa tgthtgagct tgthaaagccc 180
 aaagctggag cctctgtctt gaatcaaatg acatggattg gctthtgaga thcaaggact 240
 gacaaaagca attcagctth tcttaggtct gctgatgtht cagcaaaaac tgctgataag 300
 thtctgttht tgtctggthg atctthaatg thgagthgt thggcccacc tgggaagthg 360
 gactacctth accaaggatg tggaaaacat aaagththth atgaaggagth thactggagth 420
 ccacatgctg ctataaathg thacagaaaa aathggactg atathcaact gaaththccag 480
 aaaaacatht atgaathgct thcacaathc cathgcatga gctthgthga thcctthggac 540
 aaaactathc ththacaagth gactgctggg actgcaggaa atthgcaacaa cagctthctta 600
 aaaaatccag cathgtacac acaagaagth aagcctthcag aaaaacaaathg tgggaagaa 660
 aathctgctt ththcacact thcaacccaa ththggaacct atgagthgcaa actgcatctt 720
 gthgctthctt gctaththcat ctathgatagth aaagaagthg acaataaaag aggathgthgac 780
 aactactthc aagthgatct thgathcathh ggaaaagthc thggaggact agataacagth 840
 gthacacctt acacagggaa thctggagac acccaacaa thgcaathgth catgctccag 900
 ctgaaacctg gaagathathc agthagaagc ththcaagath thctththaat gctgaaaga 960
 agthathgct thgacathga agaaaaagga ccagthcactg ctgthccaathc caththgggaa 1020
 aaaggcagag aathctgact thgagthgath caagctthgct thgagcactcc aggthgcatg 1080
 thgatccaaa agcaaaagcc athacathgga gaagctgath atccacathg agathcaagaa 1140
 atgagggagth tgcthgthcag actggactath gaagctagath gcatathcaca atcaggthgth 1200
 gthgaathgaa ccagthcctth thcggagaaa thcctcctthc ththcaaaath thggaagathc 1260
 cctthggctg caaaggaaga athcaththca aaaaatccag atggcctthc aaththccacc 1320
 agthggaaccg athaccactgth aaccaaacct aagagcagaa thththggaath cagathgacctc 1380
 athathgthg thctctththg thgcaathgth gaaacaggaa thggaggctha thctgctthgga 1440
 agthagaaaag aathcaggagth agthgthgaca aaagaathcag thgaaaaagth gththgagaaa 1500
 athggaaathg acatacaaat ththaaathc ththataaata thgcaathgaa aaaaactaaath 1560
 gacagaathh ctcatgathg gcaagccathc agagathctha cththgaaath thgaaathgca 1620
 agathctgaag cththathggg agaaathgga athaathagag cththathgth aggaaathata 1680

agcataggat tacaggaatc tttatgggaa ctagcttcag aaatacaaaa tagagcagga 1740
 gatctagcag ttgaagtctc cccaggttgc tggataattg acaataacat ttgtgatcaa 1800
 agctgtcaaaa attttatttt caagttcaac gaaactgcac ctggtccaac cattccccct 1860
 cttgacacaa aaattgatct gcaatcagat cctttttact ggggaagcag cttgggctta 1920
 gcaataactg ctactatttc attggcagct ttggtgatct ctgggatcgc catctgcaga 1980
 actaaatgat tgagacaatt ttgaaaaatg gataatgtgt tggccaatat tttgtacagt 2040
 tttataaaaa acaaaaatcc ccttgctact gct 2073

<210> 28

<211> 1670

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 28

agatcttcgc tgacacaata tgtataggct accatgcca caactcaacc gacactgttg 60
 acacagtact tgagaagaat gtgacagtga cacactctgt caactactt gaggacagtc 120
 acaatggaaa actatgtcta ctaaaaggaa tagccccact acaattgggt aattgcagcg 180
 ttgccggatg gatcttagga aaccagaat gcgaattact gatttccaag gaatcatggt 240
 cctacattgt agaaacacca aatcctgaga atggaacatg ttaccaggg tatttcgccc 300
 actatgagga actgaggag caattgagtt cagtatcttc atttgagaga ttcgaaatat 360
 tccccaaaga aagctcatgg cccaaccaca ccgtaaccgg agtatcagca tcatgctccc 420
 ataatgggaa aagcagtttt tacagaaatt tgctatggct gacggggaag aatggtttgt 480
 acccaaact gagcaagtcc tatgtaaaca acaagagaa agaagtcctt gtactatggg 540
 gtgttcatca cccgcctaac atagggaaacc aaagggcact ctatcataca gaaaatgctt 600
 atgtctctgt agtgtcttca cattatagca gaagattcac cccagaaata gccaaaagac 660
 ccaaagtaag agatcaggaa ggaagaatca actactactg gactctgctg gaacctgggg 720
 atacaataat atttgaggca aatggaaatc taatagcgcc atgggatgct tttgactga 780
 gtagaggctt tggatcagga atcatcacct caaatgcacc aatggatgaa tgtgatgcga 840
 agtgtcaaac acctcagga gctataaaca gcagtcttcc tttccagaat gtacaccag 900
 tcacaatagg agagtgtcca aagtatgtca ggagtgcaaa attaaggatg gttacaggac 960
 taaggaacat cccatccatt caatccagag gtttgtttgg agccattgcc ggtttcattg 1020
 aaggggggtg gactggaatg gtagatgggt ggtatggta tcatcatcag aatgagcaag 1080
 gatctggcta tgctgcagat caaaaaagta cacaaaatgc cattaacggg attacaaca 1140
 aggtcaattc tgtaattgag aaaatgaaca ctcaattcac agctgtgggc aaagagttca 1200
 acaaatgga aagaaggatg gaaaacttaa ataaaaaagt tgatgatggg tttctagaca 1260

tttggacata taatgcagaa ttgttggttc tactggaaaa tgaaaggact ttggatttcc 1320
 atgactccaa tgtgaagaat ctgtatgaga aagtaaaaag ccaattaaag aataatgcca 1380
 aagaaatagg aaacgggtgt tttgagttct atcacaagtg taacaatgaa tgcattggaga 1440
 gtgtgaaaaa tggtagctat gactatccaa aatattccga agaatcaaag ttaaacaggg 1500
 agaaaattga tggagtgaaa ttggaatcaa tgggagtata ccagattctg gcgatctact 1560
 caactgtcgc cagttccctg gttcttttgg tctccctggg ggcaatcagc ttctggatgt 1620
 gttccaatgg gtctttgcag tgtagaatat gcactaaga gctcaggcct 1670

<210> 29
 <211> 32
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> XmaI-pPlas.c праймер

<400> 29
 agttccccgg gctggtatat ttatatgttg tc 32

<210> 30
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> SacI-ATG-pPlas.r

<400> 30
 aatagagctc cattttctct caagatgatt aattaattaa ttagtc 46

<210> 31
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> SacI-PlasTer.c

<400> 31
 aatagagctc gttaaaatgc ttcttcgtct cctatttata atatgg 46

<210> 32
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> EcoRI-PlasTer.r

<400> 32
 ttacgaattc tccttcctaa ttggtgtact atcatttatc aaagggga 48

<210> 33
 <211> 1711

<212> ДНК

<213> Вирус гриппа А

<400> 33

```

atgaaagcaa aactactggt cctgttatgt acatttacag ctacatatgc agacacaata      60
tgtataggct accatgccaa caactcaacc gacactgttg acacagtact tgagaagaat      120
gtgacagtga cacactctgt caacctactt gaggacagtc acaatggaaa actatgtcta      180
ctaaaaggaa tagccccact acaattgggt aattgcagcg ttgccggatg gatccttagga      240
aaccagaat gcgaattact gatttccaag gaatcatggt cctacattgt agaaacacca      300
aatcctgaga atggaacatg ttaccagggt tatttcgccg actatgagga actgagggag      360
caattgagtt cagtatcttc atttgagaga ttcgaaatat tccccaaaga aagctcatgg      420
cccaaccaca ccgtaaccgg agtatcagca tcatgctccc ataatgggaa aagcagtttt      480
tacagaaatt tgctatggct gacggggaag aatggtttgt acccaaacct gagcaagtcc      540
tatgtaaaca acaaagagaa agaagtcctt gtactatggg gtgttcatca cccgcctaac      600
ataggaacc aaaggccct ctatcataca gaaaatgctt atgtctctgt agtgtcttca      660
cattatagca gaagattcac ccagaaata gccaaaagac ccaaagtaag agatcaggaa      720
ggaagaatca actactactg gactctgctg gaacctgggg atacaataat atttgaggca      780
aatggaatc taatagcgcc atggtatgct tttgactga gtagaggctt tggatcagga      840
atcatcacct caaatgcacc aatggatgaa tgtgatgcga agtgtcaaac acctcagggg      900
gctataaaca gcagtcttcc tttccagaat gtacaccag tcacaatagg agagtgtcca      960
aagtatgtca ggagtgcaaa attaaggatg gttacaggac taaggaacat cccatccatt     1020
caatccagag gtttgtttgg agccattgcc ggtttcattg aaggggggtg gactggaatg     1080
gtagatgggt ggtatgggta tcatcatcag aatgagcaag gatctggcta tgctgcagat     1140
caaaaaagta cacaaaatgc cattaacggg attacaaaca aggtgaattc tgtaattgag     1200
aaaatgaaca ctcaattcac agctgtgggc aaagaattca acaaatgga aagaaggatg     1260
gaaaacttaa ataaaaaagt tgatgatggg tttctagaca tttggacata taatgcagaa     1320
ttgttggttc tactggaaaa tgaaaggact ttggatttcc atgactccaa tgtgaagaat     1380
ctgtatgaga aagtaaaaag ccaattaaag aataatgcca aagaaatagg aaacgggtgt     1440
tttgaattct atcacaagtg taacaatgaa tgcatggaga gtgtgaaaaa tggaacttat     1500
gactatccaa aatattccga agaatcaaag ttaaacaggg agaaaattga tggagtgaaa     1560
ttggaatcaa tgggagtcta tcagattctg gcatctact caactgtcgc cagttccctg     1620
gttcttttgg tctccctggg ggcaatcagc ttctggatgt gttccaatgg gtctttgcag     1680
tgtagaatat gcatctgaga ccagaatttc a                                     1711

```


<210> 34
 <211> 1781
 <212> ДНК
 <213> *Medicago sativa*

<400> 34
 ccaaatcctt aacattcttt caacaccaac aatggcgaaa aacgttgcca ttttcggttt 60
 attgttttct cttcttctgt tggttccttc tcagatcttc gctgaggaat catcaactga 120
 cgctaaggaa tttgttctta cattggataa cactaatttc catgacactg ttaagaagca 180
 cgatttcata gtcgttgaat tctacgcacc ttgggtgaga cactgtaaga agctagcccc 240
 agagtatgag aaggctgctt ctatcttgag cactcacgag ccaccagttg ttttggctaa 300
 agttgatgcc aatgaggagc acaacaaaga cctcgcatcg gaaaatgatg ttaagggatt 360
 cccaaccatt aagattttta ggaatggtgg aaagaacatt caagaataca aaggccccg 420
 tgaagctgaa ggtattgttg agtattttaa aaaacaaagt ggccctgcat ccacagaaat 480
 taaatctgct gatgatgcga ccgcttttgt tggtgacaac aaagttgta ttgtcggagt 540
 tttccctaaa ttttctggtg aggagtacga taacttcatt gcattagcag agaagttgcg 600
 ttctgactat gactttgctc aactttgaa tgccaaacac cttccaaagg gagactcatc 660
 agtgtctggg cctgtgggta ggtattttaa gccattgac gagctctttg ttgactcaaa 720
 ggatttcaat gtagaagctc tagagaaatt cattgaagaa tccagtacc caattgtgac 780
 tgtcttcaac aatgagccta gcaatcacc ttttgttctc aaattcttta actctcccaa 840
 cgcaaaggct atgtgtttca tcaactttac taccgaagg gctgaatctt tcaaaacaaa 900
 ataccatgaa gtggctgagc aatacaaca acagggagtt agctttcttg ttggagatgt 960
 tgagtctagt caaggtgcct tccagtattt tggactgaag gaagaacaag tacctcta 1020
 tattattcag cataatgatg gcaagaagt tttcaaacc aatttggac ttgatcaact 1080
 cccaacttgg ttgaaggcat acaaggatgg caaggttgaa ccatttgcata agtctgaacc 1140
 tattctgaa actaacaacg agcctgttaa agtgggtggt gggcaaacctc ttgaggacgt 1200
 tgttttcaag tctggaaga atgttttgat agagttttat gtccttgggt gtggtcactg 1260
 caagcagttg gctccaatct tggatgaagt tgcctgtctc ttccaaagcg atgctgatgt 1320
 tgttattgca aaactggatg caactgcca cgatatcca accgacacct ttgatgtcca 1380
 aggctatcca accttgact tcaggtcagc aagtggaaaa ctatcacaat acgacgggtg 1440
 taggacaaaag gaagacatca tagaattcat tgaaaagaac aaggataaaa ctgggtgctgc 1500
 tcatcaagaa gtagaacaac caaaagctgc tgctcagcca gaagcagaac aaccaaaga 1560
 tgagctttga aaagtccgc ttggaggata tcggcacaca gtcactctgc ggctttacaa 1620

ctcttttgta tctcagaatc agaagtttagg aaatcttagt gccaatctat ctatttttgc 1680
gtttcatttt atcttttttg tttactctaa tgtattactg aataatgtga gttttggcgg 1740
agtttagtac tggaactttt gtttctgtaa aaaaaaaaaa a 1781

<210> 35
<211> 1027
<212> ДНК
<213> Вирус гриппа А

<400> 35
agcgaaagca ggtagatatt gaaagatgag tcttctaacc gaggtcgaaa cgtacgttct 60
ctctatcatc ccgtcaggcc ccctcaaagc cgagatcgca cagagacttg aagatgtctt 120
tgcagggaag aacaccgatc ttgaggttct catggaatgg ctaaagacaa gaccaatcct 180
gtcacctctg actaagggga ttttaggatt tgtgttcacg ctcaccgtgc ccagtgagcg 240
aggactgcag cgtagacgct ttgtccaaaa tgccttaat gggaacgggg atccaaataa 300
catggacaaa gcagttaaac tgtataggaa gctcaagagg gagataacat tccatggggc 360
caaagaaatc tcaactcagtt attctgctgg tgcacttgcc agttgtatgg gcctcatata 420
caacaggatg ggggctgtga ccaactgaagt gccatttggc ctgggatgtg caacctgtga 480
acagattgct gactcccagc atcgggtctca taggcaaatg gtgacaacaa ccaaccact 540
aatcagacat gagaacagaa tggtttttagc cagcactaca gctaaggcta tggagcaaat 600
ggctggatcg agtgagcaag cagcagaggc catggaggtt gctagtcagg ctaggcaaat 660
ggtgcaagcg atgagaacca ttgggactca tcttagctcc agtgctggtc tgaaaaatga 720
tcttcttgaa aatttgcagg cctatcagaa acgaatgggg gtgcagatgc aacggttcaa 780
gtgatcctct cgctattgcc gcaaatatca ttgggatctt gcacttgata ttgtggattc 840
ttgatcgtct ttttttcaaa tgcatttacc gtcgctttaa atacggactg aaaggagggc 900
cttctacgga aggagtgcc aagtctatga gggagaata tcgaaaggaa cagcagagtg 960
ctgtggatgc tgacgatggt cattttgtca gcatagagct ggagtaaaaa actaccttgt 1020
ttctact 1027

<210> 36
<211> 1788
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> клон 774 A/Brisbane/59/2007

<400> 36
cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
attaattaat catcttgaga gaaaatgaaa gtaaaactac tggctcctggt atgcacattt 120

acagctacat atgcagacac aatatgtata ggctaccatg ctaacaactc gaccgacact 180
 gttgacacag tacttgaaaa gaatgtgaca gtgacacact ctgtcaacct gcttgagaac 240
 agtcacaatg gaaaactatg tctattaaaa ggaatagccc cactacaatt gggtaattgc 300
 agcgttgccg ggtggatcct aggaaacca gaatgcgaat tactgatttc caaggagtca 360
 tggctctaca ttgtagaaaa accaaatcct gagaatggaa catggtacc agggcatttc 420
 gctgactatg aggaactgag ggagcaattg agttcagtat cttcatttga gaggttcgaa 480
 atattcccca aagaagctc atggccaac cacaccgtaa cgggagtgtc agcatcatgc 540
 tcccataatg gggaaagcag tttttacaga aatttgctat ggctgacggg gaagaatggt 600
 ttgtacccaa acctgagcaa gtcctatgca aacaacaaag aaaaagaagt ccttgacta 660
 tggggtgttc atcaccgcc aaacataggt gacccaaaag ccctctatca tacagaaaat 720
 gcttatgtct ctgtagtgtc ttcacattat agcagaaaat tcaccccaga aatagccaaa 780
 agacccaaag taagagatca agaaggaaga atcaattact actggactct gcttgaacc 840
 ggggatacaa taatatgtga ggcaaatgga aatctaatag cgccaagata tgctttcgca 900
 ctgagtagag gctttggatc aggaatcatc aactcaaatg caccaatgga taaatgtgat 960
 gcgaagtgcc aaacacctca gggagctata aacagcagtc ttcctttcca gaacgtacac 1020
 ccagtcacaa taggagagtg tccaaagtat gtcaggagtg caaaattaag gatggttaca 1080
 ggactaagga acatcccac cattcaatcc agaggtttgt ttggagccat tgccggttc 1140
 attgaagggg ggtggactgg aatggtagat ggttggtatg gttatcatca tcagaatgag 1200
 caaggatctg gctatgctgc agatcaaaaa agcacacaaa atgccattaa tgggattaca 1260
 aacaaggtca attctgtaat tgagaaaatg aacctcaat tcacagcagt gggcaaagag 1320
 ttcaacaaat tggaagaag gatggaaaac ttgaataaaa aagttgatga tgggtttata 1380
 gacatttga catataatgc agaactggtg gttctactgg aaaatgaaag gactttggat 1440
 ttccatgact ccaatgtgaa gaatctgtat gagaaagtaa aaagccagtt aaagaataat 1500
 gctaaagaaa taggaaatgg gtgttttgag ttctatcaca agtgtaacga tgaatgcatg 1560
 gagagtgtaa agaatggaac ttatgactat ccaaaatatt ccgaagaatc aaagttaaac 1620
 agggagaaaa ttgatggagt gaaattgga tcaatgggag tctatcagat tctggcgatc 1680
 tactcaacag tcgccagttc tctggttctt ttggtctccc tgggggcaat cagcttctgg 1740
 atgtgttcca atgggtcttt acagtgtaga atatgcatct aagagctc 1788

<210> 37

<211> 1788

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> КЛОН 775 А/Solomon Islands 3/2006

<400> 37

cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
attaattaat catcttgaga gaaaatgaaa gtaaaactac tggtcctggt atgcacattt 120
acagctacat atgcagacac aatatgtata ggctaccatg ccaacaactc aaccgacact 180
gttgacacag tacttgagaa gaatgtgaca gtgacacact ctgtcaacct gcttgaggac 240
agtcacaatg gaaaattatg tctattaaaa ggaatagccc cactacaatt gggtaattgc 300
agcgttgccg gatggatcctt aggaaacca gaatgcgaat tactgatttc cagggaatca 360
tggctctaca ttgtagaaaa accaaatcct gagaatggaa catggtacc agggcatttc 420
gccgactatg aggaactgag ggagcaattg agttcagtat cttcatttga gagattcgaa 480
atattcccca aagaaagctc atggccaac cacaccaca cgggagtac agcatcatgc 540
tcccataatg gggaaagcag tttttacaaa aatttgctat ggctgacggg gaagaatggt 600
ttgtacccaa acctgagcaa gtctatgca aacaacaaag agaaagaagt cttgtacta 660
tggggtgttc atcacccgcc taacataggt gaccaaagg ctctctatca taaagaaat 720
gcttatgtct ctgtagtgc ttacattat agcagaaaat tcacccaga aatagccaaa 780
agaccaaaag taagagatca agaaggaaga atcaactact actggactct acttgaacce 840
ggggatacaa taatatttga ggcaaatgga aatctaatag cgccaagata tgctttcgca 900
ctgagtagag gctttggatc aggaatcctc aactcaaatg caccaatgga tgaatgtgat 960
gcgaagtgcc aaacacctca gggagctata aacagcagtc ttctttcca gaatgtacac 1020
cctgtcacia taggagagtg tccaaagtat gtcaggagtg caaaattaag gatggttaca 1080
ggactaagga acatcccac cattcaatcc agaggtttgt ttggagccat tgccggtttc 1140
attgaagggg ggtggactgg aatggtagat ggttggtag gtatcatca tcagaatgag 1200
caaggatctg gctatgctgc agatcaaaaa agcacacaaa atgccattaa tgggattaca 1260
aacaaggtca attctgtaat tgagaaaatg aacactcaat tcacagctgt gggcaaagag 1320
ttcaacaaat tggaaagaag gatggaaaac ttaataaaaa aagttgatga tgggtttata 1380
gacatttga catataatgc agaattgttg gttctactgg aaaatgaaag gactttggat 1440
ttccatgact ccaatgtgaa gaatctgat gagaaagtaa aaagccaatt aaagaataat 1500
gccaaagaaa taggaaatgg gtgttttgag ttctatcata agtgtaacga tgaatgcatg 1560
gagagtgtaa aaaatggaac ttatgactat ccaaaatatt ccgaagaatc aaagttaaac 1620
agggagaaaa ttgatggagt gaaattggaa tcaatgggag tctatcagat tctggcgatc 1680
tactcaacag tcgccagttc tctggttctt ttggtctccc tgggggcaat cagcttctgg 1740

atgtgttcca atgggtcttt gcagtgtaga atatgcatct gagagctc 1788

<210> 38
 <211> 1791
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> клон 776 of A/Brisbane 10/2007

<400> 38
 cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatgaag actatcattg ctttgageta cttctatgt 120
 ctggttttca ctcaaaaact tcccggaaat gacaacagca cggcaacgct gtgccttggg 180
 caccatgcag taccaaacgg aacgatagtg aaaacaatca cgaatgacca aattgaagtt 240
 actaatgcta ctgagctggt tcagagttcc tcaacagggt aaatatgcga cagtccatcat 300
 cagatccttg atggagaaaa ctgcacacta atagatgctc tattgggaga ccctcagtgt 360
 gatggcttcc aaaataagaa atgggacctt tttgttgaac gcagcaaagc ctacagcaac 420
 tgttaccctt atgatgtgcc ggattatgcc tcccttaggt cactagttgc ctcatccggc 480
 aactggagt ttaacaatga aagtttcaat tggactggag tcaactcaaaa cggacaagc 540
 tctgcttga taaggagatc taataacagt ttctttagta gattgaattg gttgaccac 600
 ttaaaattca aatacccagc attgaacgtg actatgccaa acaatgaaaa atttgacaaa 660
 ttgtacattt ggggggttca ccaccgggt acggacaatg accaaatctt cctgtatgct 720
 caagcatcag gaagaatcac agtctctacc aaaagaagcc aacaaactgt aatcccgaat 780
 atcggatcta gaccagagt aaggaatatc ccagcagaa taagcatcta ttggacaata 840
 gtaaaaccgg gagacatact tttgattaac agcacagga atctaattgc tcctaggggt 900
 tacttcaaaa tacgaagtgg gaaaagctca ataatgagat cagatgcacc cattggcaaa 960
 tgcaattctg aatgcatcac tccaaacgga agcattccca atgacaaacc attccaaaat 1020
 gtaaacagga tcacatacgg ggcctgtccc agatatgtta agcaaacac tctgaaattg 1080
 gcaacagga tgcaaatgt accagagaaa caaactagag gcatatttgg cgcaatcgcg 1140
 ggtttcatag aaaatggttg ggagggaatg gtggatggtt ggtatggttt caggcatcaa 1200
 aattctgagg gaataggaca agcagcagat ctcaaaagca ctcaagcagc aatcgatcaa 1260
 atcaatggga agctgaatag gttgatcggg aaaaccaacg agaaattcca tcagattgaa 1320
 aaagagttct cagaagtcga agggagaatc caggaccttg agaaatatgt tgaggacacc 1380
 aaaatagatc tctggtcata caacgaggag cttcttggtg ccctggagaa ccaacataca 1440
 attgatctaa ctgactcaga aatgaacaaa ctggttgaaa aaacaaagaa gcaactgagg 1500

gaaaatgctg aggatatggg caatggttgt ttcaaaatat accacaaatg tgacaatgcc 1560
 tgcataggat caatcagaaa tggaacttat gaccacgatg tatacagaga tgaagcatta 1620
 aacaaccggt tccagatcaa gggcgttgag ctgaagtcag gatacaaaga ttggatacta 1680
 tggatttcct ttgccatc atgttttttg ctttgtgttg ctttgttggg gttcatcatg 1740
 tgggcctgcc aaaaaggcaa cattaggtgc aacatttgca tttgagagct c 1791

<210> 39

<211> 1791

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> клон 777 A/Wisconsin/67/2005

<400> 39

cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatgaag actatcattg ctttgagcta cattctatgt 120
 ctggttttca ctcaaaaact tcccggaaat gacaacagca cggcaacgct gtgccttggg 180
 caccatgcag taccaaacgg aacgatagtg aaaacaatca cgaatgacca aattgaagtt 240
 actaatgcta ctgagctggt tcagagtcc tcaacagggt gaatatgcga cagtcctcat 300
 cagatccttg atggagaaaa ctgcacacta atagatgctc tattgggaga ccctcagtgt 360
 gatggcttcc aaaataagaa atgggacctt tttgttgaac gcagcaaagc ctacagcaac 420
 tgttaccctt atgatgtgcc ggattatgcc tcccttaggt cactagtgc ctcatccggc 480
 acactggagt ttaacgatga aagtttcaat tggactggag tcaactcaaaa tggaacaagc 540
 tctgcttgca aaaggagatc taataacagt ttctttagta gattgaattg gttgaccac 600
 ttaaaattca aatacccagc attgaacgtg actatgcaa acaatgaaaa atttgacaaa 660
 ttgtacattt ggggggttca ccaccgggt acggacaatg accaaatctt cctgcatgct 720
 caagcatcag gaagaatcac agtctctacc aaaagaagcc acaaaactgt aatcccgaat 780
 atcggatcta gaccagaat aaggaatatc cccagcagaa taagcatcta ttggacaata 840
 gtaaaaccgg gagacatact tttgattaac agcacagga atctaattgc tcctaggggt 900
 tacttcaaaa tacgaagtgg gaaaagctca ataagagat cagatgcacc cattggcaaa 960
 tgcaattctg aatgcatcac tccaaatgga agcattccca atgacaaacc atttcaaaat 1020
 gtaaacagga tcacatatgg ggcctgtccc agatatgta agcaaaacac tctgaaattg 1080
 gcaacagga tgcgaaatgt accagagaaa caaactagag gcatatttgg cgcaatcgcg 1140
 ggtttcatag aaaatggttg ggagggaatg gtggatggtt ggtacggttt caggcatcaa 1200
 aattctgagg gaataggaca agcagcagat ctcaaaagca ctcaagcagc aatcaatcaa 1260

atcaatggga agctgaatag gttgatcggg aaaaccaacg agaaattcca tcagattgaa 1320
 aaagagttct cagaagtaga agggagaatc caggacctcg agaaatatgt tgaggacact 1380
 aaaatagatc tctggtcata caacgcggag cttcttgttg ccctggagaa ccaacataca 1440
 attgatctaa ctgactcaga aatgaacaaa ctgtttgaaa gaacaaagaa gcaactgagg 1500
 gaaaatgctg aggatatggg caatggttgt ttcaaatat accacaaatg tgacaatgcc 1560
 tgcataggat caatcagaaa tggaacttat gacatgatg tatacagaga tgaagcatta 1620
 aacaaccggt tccagatcaa aggcgttgag ctgaagttag gatacaaaga ttggatacta 1680
 tggatttcct ttgccatc atgttttttg ctttgtgttg ctttgttggg gttcatcatg 1740
 tgggcctgcc aaaaaggcaa cattaggtgc aacatttgca tttgagagct c 1791

<210> 40

<211> 1848

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> КЛОН 778 В/Malaysia/2506/2004

<400> 40

cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatgaag gcaataattg tactactcat ggtagtaaca 120
 tccaatgcag atcgaatctg cactgggata acatcgtcaa actcaccaca tgttgcataa 180
 actgctactc aaggggaggt caatgtgact ggtgtaatac cactgacaac aacaccacc 240
 aaatctcatt ttgcaaatct caaaggaaca gaaaccagag ggaaactatg cccaaaatgc 300
 ctcaactgca cagatctgga cgtggccttg ggagaccaa aatgcacggg gaacataccc 360
 tcggcaagag tttcaatact ccatgaagtc agacctgtta catctgggtg ctttcctata 420
 atgcacgaca gaacaaaaat tagacagctg cctaaacttc tcagaggata cgaacatc 480
 aggttatcaa ctcataacgt tatcaatgca gaaaatgcac caggaggacc ctacaaaatt 540
 ggaacctcag ggtcttgccc taacgttacc aatggaaaac gatttttcgc aacaatggct 600
 tgggccgtcc caaaaaacga caacaacaaa acagcaacaa attcattaac aatagaagta 660
 ccatacattt gtacagaagg agaagaccaa attaccgttt gggggttcca ctctgataac 720
 gaaacccaaa tggcaaaact ctatggggac tcaaagcccc agaagttcac ctcatctgcc 780
 aacggagtga ccacacatta cgtttcacag attgggtggct tcccaaatca aacagaagac 840
 ggaggactac cacaaagcgg tagaattggt gttgattaca tggtgcaaaa atctgggaaa 900
 acaggaacaa ttacctatca aagaggtatt ttattgcctc aaaaagtgtg gtgcgcaagt 960
 ggcaggagca aggtaataaa aggatcgttg ctttaattg gagaagcaga ttgcctccac 1020

gaaaaatacgt gtggattaaa caaaagcaag ccttactaca caggggaaca tgcaaaggcc 1080
 ataggaaatt gcccaatatg ggtgaaaaca cccttgaagc tggccaatgg aaccaaatat 1140
 agacctcctg caaaactatt aaaggaaagg ggtttcttcg gagctattgc tggtttctta 1200
 gaaggaggat gggaaaggaat gattgcaggt tggcacggat acacatccca tggggcacat 1260
 ggagtagcgg tggcagcaga ccttaagagc actcaagagg ccataaaca gataacaaaa 1320
 aatctcaact ctttgagtga gctggaagta aagaatcttc aaagactaag cggtgccatg 1380
 gatgaactcc acaacgaaat actagaacta gacgagaaag tggatgatct cagagctgat 1440
 acaataagct cacaaataga actcgcagtc ctgctttcca atgaaggaat aataaacagt 1500
 gaagatgagc atctcttggc gcttgaaaga aagctgaaga aaatgctggg ccctctgct 1560
 gtagagatag ggaatggatg ctttgaaacc aaacacaagt gcaaccagac ctgtctcgac 1620
 agaatagctg ctggtacctt tgatgcagga gaattttctc tccccacttt tgattcactg 1680
 aatattactg ctgcatcttt aatgacgat ggattggata atcatactat actgctttac 1740
 tactcaactg ctgcctccag tttggctgta acattgatga tagctatctt tgttgtttat 1800
 atggtctcca gagacaatgt ttcttgctcc atctgtctat aagagctc 1848

<210> 41
 <211> 1845
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> клон 779 В/Florida/4/2006

<400> 41
 cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatgaag gcaataattg tactactcat ggtagtaaca 120
 tccaatgcag atcgaatctg cactggaata acatcttcaa actcacctca tgtgggtcaaa 180
 acagccactc aaggggaggt caatgtgact ggtgtgatac cactaacaac aacaccaaca 240
 aaatcttatt ttgcaaatct caaaggaaca aggaccagag ggaaactatg cccagactgt 300
 ctcaactgca cagatctgga tgtggctttg ggcagaccaa tgtgtgtggg gaccacacct 360
 tcggcgaagg cttcaatact ccacgaagtc aaacctgtta catccgggtg ctttctata 420
 atgcacgaca gaacaaaaat caggcaacta cccaatcttc tcagaggata tgaaaatatac 480
 aggctatcaa cccaaaacgt catcgatgcg gaaaaggcac caggaggacc ctacagactt 540
 ggaacctcag gatcttgccc taacgctacc agtaagagcg gatttttctg aacaatggct 600
 tgggctgtcc caaaggacaa caacaaaaat gcaacgaacc cactaacagt agaagtacca 660
 tacatttgta cagaagggga agaccaaatc actgtttggg ggttccattc agataacaaa 720

acccaaatga agaacctcta tggagactca aatcctcaaa agttcacctc atctgctaат 780
 ggagtaacca cacactatgt ttctcagatt ggcagcttcc cagatcaaac agaagacgga 840
 ggactaccac aaagcggcag gattgttgtt gattacatga tgcaaaaacc tgggaaaaca 900
 ggaacaattg tctaccaaag aggtgttttg ttgcctcaaa aggtgtggtg cgcgagtggc 960
 aggagcaaag taataaaag gtcttgctt ttaattggtg aagcagattg ccttcatgaa 1020
 aaatacggtg gattaaacia aagcaagcct tactacacag gagaacatgc aaaagccata 1080
 ggaaattgcc caatatgggt gaaaacacct ttgaagctcg ccaatggaac caaatataga 1140
 cctcctgcaa aactatataa gaaaggggt ttcttcggag ctattgctgg tttcctagaa 1200
 ggagatggg aaggaatgat tgcaggctgg cacggataca catctcacgg agcacatgga 1260
 gtggcagtgg cggcggacct taagagtacg caagaagcta taaacaagat aacaaaaaat 1320
 ctcaattctt tgagttagct agaagtaaag aatcttcaaa gactaagtgg tgccatggat 1380
 gaactccaca acgaaatact cgagctggat gagaaagtgg atgatctcag agctgacact 1440
 ataagctcgc aaatagaact tgcagtcttg ctttccaacg aaggaataat aaacagtgaa 1500
 gatgagcatc tattggcact tgagagaaaa ctaaagaaaa tgctgggtcc ctctgctgta 1560
 gagataggaa atggatgctt cgaaaccaaa cacaagtgca accagacctg cttagacagg 1620
 atagctgctg gcacctttaa tgcaggagaa ttttctctcc ccacttttga ttcactgaac 1680
 attactgctg catcttataa tgatgatgga ttggataacc atactatact gctctattac 1740
 tcaactgctg cttctagttt ggctgtaaca ttgatgctag ctatttttat tgtttatatg 1800
 gtctccagag acaacgtttc atgctccatc tgtctataag agctc 1845

<210> 42

<211> 1779

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> клон 780 A/Singapore/1/57

<400> 42

cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatggcc atcatttatac taattctcct gttcacagca 120
 gtgagagggg accaaatatg cattggatac catgccaata attccacaga gaaggtcgac 180
 acaattctag agcggaacgt cactgtgact catgccaagg acattcttga gaagacccat 240
 aacggaaagt tatgcaaact aaacggaatc cctccacttg aactagggga ctgtagcatt 300
 gccggatggc tccttggaaa tccagaatgt gataggcttc taagtgtgcc agaatggctc 360
 tatataatgg agaaagaaaa cccgagagac ggtttgtgtt atccaggcag cttcaatgat 420

tatgaagaat tgaaacatct cctcagcagc gtgaaacatt tcgagaaagt aaagattctg 480
 cccaaagata gatggacaca gcatacaaca actggagggtt cacgggcctg cgcggtgtct 540
 ggtaatccat cattcttcag gaacatggtc tggctgacaa agaaagaatc aaattatccg 600
 gttgccaaag gatcgtacaa caatacaagc ggagaacaaa tgctaataat ttgggggggtg 660
 caccatccca atgatgagac agaacaaaga acattgtacc agaatgtggg aacctatggt 720
 tccgtaggca catcaacatt gaacaaaagg tcaaccccag acatagcaac aaggcctaaa 780
 gtgaatggac taggaagtag aatggagttc tcttggacc tattggatat gtgggacacc 840
 ataaattttg agagtactgg taatctaatt gcaccagagt atggattcaa aatatcgaaa 900
 agaggtagtt cagggatcat gaaaacagaa ggaacacttg agaactgtga gaccaaatgc 960
 caaactcctt tgggagcaat aaatacaaca ttgccttttc acaatgtcca cccactgaca 1020
 ataggtaggt gccccaaata tgtaaaatcg gagaagttgg tcttagcaac aggactaagg 1080
 aatgttcccc agattgaatc aagaggattg tttggggcaa tagctggttt tatagaagga 1140
 ggatggcaag gaatggttga tggttggtat ggataccatc acagcaatga ccagggatca 1200
 gggtagcag cagacaaaga atccactcaa aaggcatttg atggaatcac caacaaggta 1260
 aattctgtga ttgaaagat gaacacccaa tttgaagctg ttgggaaaga gttcagtaac 1320
 ttagagagaa gactggagaa cttgaacaaa aagatggaag acgggtttct agatgtgtgg 1380
 acatacaatg ctgagcttct agttctgatg gaaaatgaga ggacacttga ctttcatgat 1440
 tctaattgca agaactctgta tgataaagtc agaatgcagc tgagagacaa cgtcaaagaa 1500
 ctaggaaatg gatgttttga attttatcac aaatgtgatg atgaatgcat gaatagtgtg 1560
 aaaaacggga cgtatgatta tccaagtat gaagaagagt ctaaaactaaa tagaaatgaa 1620
 atcaaagggg taaaattgag cagcatgggg gtttatcaaa tccttgccat ttatgtctaca 1680
 gtagcagggt ctctgtcact ggcaatcatg atggctggga tctctttctg gatgtgctcc 1740
 aacgggtctc tgcagtgcag gatctgcata tgagagctc 1779

<210> 43

<211> 1794

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> клон 781 A/Anhui/1/2005

<400> 43

cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatggag aaaatagtgc ttcttcttgc aatagtgcagc 120
 cttgttaaaa gtgatcagat ttgcattggt taccatgcaa acaactcgac agagcagggt 180

gacacaataa tggaaaagaa cgttactggt acacatgccc aagacatact ggaaaagaca 240
cacaacggga agctctgcga tctagatgga gtgaagcctc tgattttaag agattgtagt 300
gtagctggat ggctcctcgg aaacccaatg tgtgacgagt tcatcaatgt gccggaatgg 360
tcttacatag tggagaaggc caaccagcc aatgacctct gttaccagc gaatttcaac 420
gactatgaag aactgaaaca cctattgagc agaataaacc attttgagaa aattcagatc 480
atccccaaaa gttcttggtc cgatcatgaa gcctcatcag gggtcagctc agcatgtcca 540
taccagggaa cgcctcctt tttcagaaat gtggtatggc ttatcaaaaa gaacaataca 600
taccacaaca taaagagaag ctacaataat accaaccagg aagatctttt gatactgtgg 660
gggattcatc attctaataa tgcggcagag cagacaaagc tctatcaaaa cccaaccacc 720
tatatttccg ttgggacatc aacactaaac cagagattgg taccaaaaat agctactaga 780
tccaaagtaa acgggcaaag tggaggatg gatttcttct ggacaatttt aaaaccgaat 840
gatgcaatca acttcgagag taatggaaat ttcattgtct cagaatatgc atacaaaatt 900
gtcaagaaag gggactcagc aattgttaaa agtgaagtgg aatattgtaa ctgcaataca 960
aagtgtcaaa ctccaatagc ggcgataaac tctagatgac cattccacaa catacacct 1020
ctcaccatcg gggaatgccc caaatatgtg aatcaaaaca aattagtcct tgcgactggg 1080
ctcagaaata gtcctctaag agaaagaaga agaaaaagag gactatttgg agctatagca 1140
gggtttatag agggaggatg gcagggatg gtagatggtt ggtatgggta ccaccatagc 1200
aatgagcagg ggagtgggta cgcctcagac aaagaatcca ctcaaaaggc aatagatgga 1260
gtcaccaata aggtcaactc gatcattgac aaaatgaaca ctcagtttga ggccgttggg 1320
agggaaatta ataacttaga aaggagaata gagaatttaa acaagaaaat ggaagacgga 1380
ttcctagatg tctggactta taatgctgaa cttctggttc tcatggaaaa tgagagaact 1440
ctagacttcc atgattcaaa tgtcaagaac ctttacgaca aggtccgact acagcttagg 1500
gataatgcaa aggagctggg taacggttgt ttcgagttct atcacaaatg tgataatgaa 1560
tgtatggaaa gtgtaagaaa cggaacgtat gactaccgac agtattcaga agaagcaaga 1620
ttaaaaagag aggaaataag tggagtaaaa ttggaatcaa taggaactta ccaataactg 1680
tcaatttatt caacagttgc gagttctcta gactggcaa tcatggtggc tgggtctatct 1740
ttgtggatgt gctccaatgg gtcggttaca tgcagaattt gcatttaaga gctc 1794

<210> 44

<211> 1797

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> KJIOH 782 A/Vietnam/1194/2004

<400> 44

cactttgtga	gtctacactt	tgattccctt	caaacacata	caaagagaag	agactaatta	60
attaattaat	catcttgaga	gaaaatggag	aaaatagtgc	ttctttttgc	aatagtcagt	120
cttggttaaaa	gtgatcagat	ttgcattggt	taccatgcaa	acaactcgac	agagcaggtt	180
gacacaataa	tggaaaagaa	cgttactggt	acacatgccc	aagacatact	ggaaaagaca	240
cacaatggga	agctctgcca	tctagatgga	gtgaagcctc	taattttgag	agattgtagt	300
gtagctggat	ggctcctcgg	aaacccaatg	tgtgacgagt	tcatcaatgt	gccggaatgg	360
tcttacatag	tggagaaggg	caatccagtc	aatgacctct	gttaccagg	ggatttcaat	420
gactatgaag	aattgaaaca	cctattgagc	agaataaacc	atcttgagaa	aattcagatc	480
atccccaaaa	gttcttggtc	cagtcatgaa	gcctcattgg	gggtcagctc	agcatgtcca	540
taccagggaa	agtcctcctt	tttcagaaat	gtggtatggc	ttatcaaaaa	gaacagtaca	600
tacccaacaa	taaagaggag	ctacaataat	accaaccaag	aagatctttt	ggtactgtgg	660
gggattcacc	atcctaataa	tgcggcagag	cagacaaaagc	tctatcaaaa	cccaaccacc	720
tatatttccg	ttgggacatc	tacactaaac	cagagattgg	taccaagaat	agctactaga	780
tccaaagtaa	acgggcaaag	tgggaaggatg	gagttcttct	ggacaatttt	aaaaccgaat	840
gatgcaatca	acttcgagag	taatggaaat	ttcattgctc	cagaatatgc	atacaaaatt	900
gtcaagaaag	gggactcaac	aattatgaaa	agtgaattgg	aatatggtaa	ctgcaatacc	960
aagtgtcaaa	ctccaatggg	ggcgataaac	tctagcatgc	cattccacaa	tatacacctt	1020
ctcaccatcg	gggaatgccc	caaatatgtg	aatcaaaca	gattagtcct	tgcgactggg	1080
ctcagaataa	gccctcaaag	agagagaaga	agaaaaaaga	gaggattatt	tggagctata	1140
gcaggtttta	tagagggagg	atggcaggga	atggtatgag	gttggtatgg	gtaccaccat	1200
agcaacgagc	aggggagtg	gtacgctgca	gacaaagaat	ccactcaaaa	ggcaatagat	1260
ggagtcacca	ataaggtcaa	ctcgattatt	gacaaaatga	acactcagtt	tgaggccggt	1320
ggaagggaa	ttaacaactt	agaaaggaga	atagagaatt	taaacaagaa	gatggaagac	1380
gggttcctag	atgtctggac	ttataatgct	gaacttctag	ttctcatgga	aaacgagaga	1440
actctagact	ttcatgactc	aaatgtcaag	aacctttacg	acaaggtccg	actacagctt	1500
agggataatg	caaaggagct	gggtaacgg	tgtttcgagt	tctatcataa	atgtgataat	1560
gaatgtatgg	aaagtgtgag	aaacggaacg	tatgactacc	cgcagtattc	agaagaagca	1620
agactaaaaa	gagaggaaat	aagtggagta	aaattggaat	caataggaat	ttaccaataa	1680
ttgtcaattt	attctacagt	ggccagctcc	ctagcactgg	caatcatggt	agctggtcta	1740

tccttatgga tgtgctccaa tgggtcgtta caatgcagaa tttgcattta agagctc 1797

<210> 45
 <211> 1791
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> КЛОН 783 A/Teal/HongKong/W312/97

<400> 45
 cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatgatt gcaatcattg taatagcaat actggcagca 120
 gccgaaagt cagacaagat ctgcattggg tatcatgcc acaattcaac aacacaggta 180
 gatacgatac ttgagaagaa tgtgactgtc acacactcaa ttgaattgct ggaaaatcag 240
 aaggaagaaa gattctgcaa gatattgaac aagcccctc tcgacttaag ggaatgtacc 300
 atagaggggt ggatcttggg gaatcccaa tgcgacctat tgcttggtga tcaaagctgg 360
 tcatacattg tggaaagacc tactgtctca aacgggatct gctaccagg aaccttaaat 420
 gaggtagaag aactgagggc acttattgga tcaggagaaa gggtagagag atttgagatg 480
 tttcccaaaa gcacctggca aggagtgtac accaacagtg gaacaacaag atcctgcctt 540
 tattctactg gtgcgtcttt ctacagaaac ctctatgga taataaaaac caagacagca 600
 gaatatccag taattaaggg aatttacaac aacactggaa cccagccaat cctctatttc 660
 tggggtgtgc atcatcctcc taacaccgac gagcaagata ctctgtatgg ctctggtgat 720
 cgatacgtta gaatgggaac tgaagcatg aattttgcc aagagtcgga aattgcggca 780
 aggctgctg tgaatggaca aagaggcaga attgattatt attggtcggg tttaaaacca 840
 ggggaaacct tgaatgtgga atctaagga aatctaatcg ccccttggtg tgcatacaaa 900
 tttgtcaaca caaatagtaa aggagcctgc ttcaggctcag atttaccaat cgagaactgc 960
 gatgccacat gccagactat tgcaggggtt ctaaggacca ataaaacatt tcagaatgtg 1020
 agtcccctgt ggataggaga atgtcccaa tacgtgaaaa gtgaaagtct gaggcttgca 1080
 actggactaa gaaatgttcc acagattgaa actagaggac tcttcggagc tattgcaggg 1140
 tttattgaag gaggatggac tgggatgata gatgggtggt atggctatca ccatgaaaat 1200
 tctcaagggt caggatatgc agcagacaga gaaagcactc aaaaggctgt aaacagaatt 1260
 acaaataagg tcaattccat catcaacaaa atgaacacac aatttgaagc tgctgatcac 1320
 gaattttcaa atctggagag gagaattgac aatctgaaca aaagaatgca agatggattt 1380
 ctggatggtt ggacatacaa tgctgaactg ttggttcttc ttgaaaacga aagaacacta 1440
 gacatgcatg acgcaaatgt gaagaacctc catgaaaagg tcaaatcaca actaagggac 1500

aatgctacga tcttagggaa tggttgcttt gaattttggc ataagtgtga caatgaatgc 1560
 atagagtctg tcaaaaatgg tacatatgac tatcccaaat accagactga aagcaaatta 1620
 aacaggctaa aaatagaatc agtaaagcta gagaaccttg gtgtgtatca aattcttgcc 1680
 atttatagta cggatcagag cagcctagtg ttggtagggc tgatcatggc aatgggtcctt 1740
 tggatgtggt caaatgggtc aatgcagtgc aggatatgta tataagagct c 1791

<210> 46
 <211> 1803
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> КЛОН 784 A/Equine/Prague/56

<400> 46
 cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
 attaattaat catcttgaga gaaaatgaac actcaaattc taatattagc cacttcggca 120
 ttcttctatg tacgtgcaga taaaatctgc ctaggacatc atgctgtgtc taatggaacc 180
 aaagtagaca cccttactga aaaaggaata gaagttgtca atgcaacaga aacagttgaa 240
 caaacaaca tccttaagat ctgctcaaaa ggaacacaga ctggtgacct tggtaaatgt 300
 ggattactag ggaccgttat tggctctccc caatgtgacc aatttcttga gttctctgct 360
 aatttaatag ttgaagaag ggaaggtaat gacatttgtt atccaggcaa atttgacaat 420
 gaagaaacat tgagaaaaat actcagaaaa tccggaggaa ttaaaaagga gaatatggga 480
 ttcacatata cgggagtga aaccaatgga gagactagcg catgtagaag gtcaagatct 540
 tccttttatg cagagatgaa atggcttcta tccagcacag acaatgggac atttcacaa 600
 atgacaaagt cctacaagaa cactaagaag gtaccagctc tgataatctg gggaatccac 660
 cactcaggat caactactga acagactaga ttatatgga gtgggaataa attgataaca 720
 gtttgaggtt ccaaatacca acaatctttt gtcccaaatc ctggaccaag accgcaaatg 780
 aatggtaaat caggaagaat tgactttcac tggctgatgc tagatcccaa tgatactgtc 840
 actttcagtt ttaatggggc ctttatagca cctgaccgag ccagttttct aagaggtaaa 900
 tctctaggaa tccaaagtga tgcacaactt gacaataatt gtgaagggtga atgctatcat 960
 attggaggta ctataattag caacttgccc tttcaaaaaca ttaatagtag ggcaatcgga 1020
 aatgcccca gatacgtgaa gcagaagagc ttaatgctag caacaggaat gaaaaatggt 1080
 cctgaagctc ctgcacataa acaactaact catcacatgc gcaaaaaaag aggtttatct 1140
 ggtgcaatag caggattcat tgaaaatggg tgggaaggat taatagacgg atgggtatgga 1200
 tataagcatc agaatgcaca aggagaaggg actgctgcag actacaaaag tacacaatct 1260

gctatcaacc aaataaccgg aaaattgaac agactaatag aaaaaaccaa ccagcaattc 1320
gaactaatag ataatgagtt caatgaaata gaaaaacaaa ttggcaatgt tattaactgg 1380
actagagatt ctatcatcga agtatgggtca tataatgcag agttcctcgt agcagtggag 1440
aatcaacaca ctattgatatt aactgactca gaaatgaaca aactatatga aaaggtaaga 1500
agacaactga gagaaaatgc tgaggaagat ggtaatggct gttttgaaat attccaccaa 1560
tgtgacaatg attgcatggc cagcattaga aacaacacat atgaccataa aaaatacaga 1620
aaagaggcaa tacaaaacag aatccagatt gacgcagtaa agttgagcag tggttacaaa 1680
gatataatac tttggtttag cttcggggca tcatgtttct tatttcttgc cattgcaatg 1740
ggctcttgttt tcatatgtat aaaaaatgga aacatgcggt gcactatttg tatataagag 1800
ctc 1803
<210> 47
<211> 1773
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> клон 785 A/HongKong/1073/99
<400> 47
cactttgtga gtctacactt tgattccctt caaacacata caaagagaag agactaatta 60
attaattaat catcttgaga gaaaatggaa acaatatcac taataactat actactagta 120
gtaacagcaa gcaatgcaga taaaatctgc atcggccacc agtcaacaaa ctccacagaa 180
actgtggaca cgctaacaga aaccaatgtt cctgtgacac atgccaaaga attgctccac 240
acagagcata atggaatgct gtgtgcaaca agcctgggac atcccctcat tctagacaca 300
tgcactattg aaggactagt ctatggcaac ccttcttctg acctgctggt gggaggaaga 360
gaatggtcct acatcgtcga aagatcatca gctgtaaatg gaacgtgtta ccctgggaat 420
gtagaaaacc tagaggaact caggacactt ttagttccg ctagtctcta ccaaagaatc 480
caaatcttcc cagacacaac ctggaatgtg acttacctg gaacaagcag agcatgttca 540
ggttcattct acaggagtat gagatggctg actcaaaaga gcggttttta ccctgttcaa 600
gacgcccaat acacaaaata caggggaaag agcattcttt tcgtgtgggg catacatcac 660
cccccacct ataccgagca acaaaattg tacataagaa acgacacaac aacaagcgtg 720
acaacagaag atttgaatag gaccttcaaa ccagtgatag ggccaaggcc ccttgtcaat 780
ggtctgcagg gaagaattga ttattattgg tcggtactaa aaccaggcca aacattgcga 840
gtacgatcca atgggaatct aattgctcca tggatggac acgttctttc aggagggagc 900
catggaagaa tcctgaagac tgatttaaaa ggtggtaatt gtgtagtga atgtcagact 960

gaaaaagggtg gcttaaacag tacattgccca ttccacaata tcagtaaata tgcatttgga 1020
 acctgcccga aatatgtaag agttaatagt ctcaaactgg cagtcgggtct gaggaacgtg 1080
 cctgctagat caagtagagg actatttgga gccatagctg gattcataga aggaggttg 1140
 ccaggactag tcgctggctg gtatggtttc cagcattcaa atgatcaagg ggttggtatg 1200
 gctgcagata gggattcaac tcaaaaggca attgataaaa taacatccaa ggtgaataat 1260
 atagtcgaca agatgaacaa gcaatatgaa ataattgatc atgaatttag tgagggtgaa 1320
 actagactca atatgatcaa taataagatt gatgacccaa tacaagacgt atgggcatat 1380
 aatgcagaat tgctagtact acttgaaaat caaaaaacac tcgatgagca tgatgcgaac 1440
 gtgaacaatc tatataacaa ggtgaagagg gcaactggct ccaatgctat ggaagatggg 1500
 aaaggctggt tcgagctata ccataaatgt gatgatcagt gcatggaac aattcggaac 1560
 gggacctata ataggagaaa gtatagagag gaatcaagac tagaaaggca gaaaatagag 1620
 ggggttaagc tggaatctga gggaaacttac aaaatcctca ccatttattc gactgtcgcc 1680
 tcactctctg tgcttgcaat ggggtttgct gccttcctgt tctgggcat gtccaatgga 1740
 tcttgagat gcaacatttg tatataagag ctc 1773

<210> 48
 <211> 565
 <212> БЕЛОК
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> клонт 774 A/Brisbane/59/2007

<400> 48

Met	Lys	Val	Lys	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Cys	Thr	Phe	Thr	Ala	Thr	Tyr
1				5					10					15	
Ala	Asp	Thr	Ile	Cys	Ile	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Asn	Ser	Thr	Asp	Thr
			20					25					30		
Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His	Ser	Val	Asn
			35				40					45			
Leu	Leu	Glu	Asn	Ser	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Leu	Leu	Lys	Gly	Ile
			50			55					60				
Ala	Pro	Leu	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Ser	Val	Ala	Gly	Trp	Ile	Leu	Gly
65					70					75					80
Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Leu	Leu	Ile	Ser	Lys	Glu	Ser	Trp	Ser	Tyr	Ile
				85					90					95	
Val	Glu	Lys	Pro	Asn	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro	Gly	His	Phe
			100					105					110		
Ala	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Phe
		115					120					125			

034733

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
 130 135 140
 Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Glu Ser Ser Phe
 145 150 155 160
 Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
 180 185 190
 Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Lys Ala Leu Tyr
 195 200 205
 His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
 210 215 220
 Lys Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
 225 230 235 240
 Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
 245 250 255
 Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Ala
 260 265 270
 Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Asn Ser Asn Ala Pro Met
 275 280 285
 Asp Lys Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
 290 295 300
 Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320
 Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
 355 360 365
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
 370 375 380
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 385 390 395 400
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
 405 410 415
 Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
 420 425 430
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 435 440 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460

Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
 465 470 475 480

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
 485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
 500 505 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
 515 520 525

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

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
 545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
 565

<210> 49
 <211> 565
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> клон 775 A/Solomon Islands 3/2006

<400> 49

Met Lys Val Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
 1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
 20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
 35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
 50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
 65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Arg Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
 85 90 95

Val Glu Lys Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly His Phe
 100 105 110

Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
 115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
 130 135 140

Thr Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Glu Ser Ser Phe
 145 150 155 160
 Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
 180 185 190
 Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Leu Tyr
 195 200 205
 His Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
 210 215 220
 Lys Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
 225 230 235 240
 Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
 245 250 255
 Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Ala
 260 265 270
 Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Asn Ser Asn Ala Pro Met
 275 280 285
 Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
 290 295 300
 Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320
 Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
 355 360 365
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
 370 375 380
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 385 390 395 400
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
 405 410 415
 Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
 420 425 430
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 435 440 445
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460
 Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys

034733

165					170					175					
Tyr	Pro	Ala	Leu	Asn	Val	Thr	Met	Pro	Asn	Asn	Glu	Lys	Phe	Asp	Lys
			180					185					190		
Leu	Tyr	Ile	Trp	Gly	Val	His	His	Pro	Gly	Thr	Asp	Asn	Asp	Gln	Ile
		195					200					205			
Phe	Leu	Tyr	Ala	Gln	Ala	Ser	Gly	Arg	Ile	Thr	Val	Ser	Thr	Lys	Arg
	210					215					220				
Ser	Gln	Gln	Thr	Val	Ile	Pro	Asn	Ile	Gly	Ser	Arg	Pro	Arg	Val	Arg
225					230					235				240	
Asn	Ile	Pro	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Tyr	Trp	Thr	Ile	Val	Lys	Pro	Gly
				245					250					255	
Asp	Ile	Leu	Leu	Ile	Asn	Ser	Thr	Gly	Asn	Leu	Ile	Ala	Pro	Arg	Gly
		260						265					270		
Tyr	Phe	Lys	Ile	Arg	Ser	Gly	Lys	Ser	Ser	Ile	Met	Arg	Ser	Asp	Ala
		275					280					285			
Pro	Ile	Gly	Lys	Cys	Asn	Ser	Glu	Cys	Ile	Thr	Pro	Asn	Gly	Ser	Ile
	290					295					300				
Pro	Asn	Asp	Lys	Pro	Phe	Gln	Asn	Val	Asn	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Ala
305					310					315					320
Cys	Pro	Arg	Tyr	Val	Lys	Gln	Asn	Thr	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	Gly	Met
				325					330					335	
Arg	Asn	Val	Pro	Glu	Lys	Gln	Thr	Arg	Gly	Ile	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala
			340					345					350		
Gly	Phe	Ile	Glu	Asn	Gly	Trp	Glu	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly
		355					360					365			
Phe	Arg	His	Gln	Asn	Ser	Glu	Gly	Ile	Gly	Gln	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys
	370					375					380				
Ser	Thr	Gln	Ala	Ala	Ile	Asp	Gln	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu	Asn	Arg	Leu
385					390					395				400	
Ile	Gly	Lys	Thr	Asn	Glu	Lys	Phe	His	Gln	Ile	Glu	Lys	Glu	Phe	Ser
				405					410					415	
Glu	Val	Glu	Gly	Arg	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Lys	Tyr	Val	Glu	Asp	Thr
			420					425					430		
Lys	Ile	Asp	Leu	Trp	Ser	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Glu
		435					440						445		
Asn	Gln	His	Thr	Ile	Asp	Leu	Thr	Asp	Ser	Glu	Met	Asn	Lys	Leu	Phe
	450					455					460				
Glu	Lys	Thr	Lys	Lys	Gln	Leu	Arg	Glu	Asn	Ala	Glu	Asp	Met	Gly	Asn
465					470					475					480
Gly	Cys	Phe	Lys	Ile	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Ala	Cys	Ile	Gly	Ser
				485					490					495	

034733

Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
500 505 510

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
515 520 525

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
530 535 540

Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile
545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 51
<211> 566
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> клон 777 A/Wisconsin/67/2005

<400> 51

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Leu Cys Leu Val Phe Thr
1 5 10 15

Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Gly Ile Cys Asp Ser Pro His Gln Ile Leu Asp Gly Glu Asn Cys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro Gln Cys Asp Gly Phe Gln
85 90 95

Asn Lys Lys Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn
100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val
115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Asn Asp Glu Ser Phe Asn Trp Thr
130 135 140

Gly Val Thr Gln Asn Gly Thr Ser Ser Ala Cys Lys Arg Arg Ser Asn
145 150 155 160

Asn Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr His Leu Lys Phe Lys
165 170 175

Tyr Pro Ala Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Glu Lys Phe Asp Lys
180 185 190

Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Gly Thr Asp Asn Asp Gln Ile
 195 200 205
 Phe Leu His Ala Gln Ala Ser Gly Arg Ile Thr Val Ser Thr Lys Arg
 210 215 220
 Ser Gln Gln Thr Val Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Arg Ile Arg
 225 230 235 240
 Asn Ile Pro Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly
 245 250 255
 Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly
 260 265 270
 Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala
 275 280 285
 Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile
 290 295 300
 Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala
 305 310 315 320
 Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met
 325 330 335
 Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala
 340 345 350
 Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly
 355 360 365
 Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Ile Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
 370 375 380
 Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu
 385 390 395 400
 Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
 405 410 415
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr
 420 425 430
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu
 435 440 445
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
 450 455 460
 Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
 465 470 475 480
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser
 485 490 495
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
 500 505 510

034733

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
515 520 525

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
530 535 540

Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile
545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 52
<211> 585
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> клон 778 В/Malaysia/2506/2004

<400> 52

Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp
1 5 10 15

Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys
20 25 30

Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr
35 40 45

Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Glu Thr
50 55 60

Arg Gly Lys Leu Cys Pro Lys Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val
65 70 75 80

Ala Leu Gly Arg Pro Lys Cys Thr Gly Asn Ile Pro Ser Ala Arg Val
85 90 95

Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile
100 105 110

Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Lys Leu Leu Arg Gly
115 120 125

Tyr Glu His Ile Arg Leu Ser Thr His Asn Val Ile Asn Ala Glu Asn
130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Lys Ile Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn
145 150 155 160

Val Thr Asn Gly Asn Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro
165 170 175

Lys Asn Asp Asn Asn Lys Thr Ala Thr Asn Ser Leu Thr Ile Glu Val
180 185 190

Pro Tyr Ile Cys Thr Glu Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe
195 200 205

034733

His Ser Asp Asn Glu Thr Gln Met Ala Lys Leu Tyr Gly Asp Ser Lys
 210 215 220
 Pro Gln Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val
 225 230 235 240
 Ser Gln Ile Gly Gly Phe Pro Asn Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro
 245 250 255
 Gln Ser Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Ser Gly Lys
 260 265 270
 Thr Gly Thr Ile Thr Tyr Gln Arg Gly Ile Leu Leu Pro Gln Lys Val
 275 280 285
 Trp Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu
 290 295 300
 Ile Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys
 305 310 315 320
 Ser Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys
 325 330 335
 Pro Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr
 340 345 350
 Arg Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile
 355 360 365
 Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His
 370 375 380
 Gly Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu
 385 390 395 400
 Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser
 405 410 415
 Leu Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met
 420 425 430
 Asp Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp
 435 440 445
 Leu Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu
 450 455 460
 Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu
 465 470 475 480
 Glu Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Glu Ile Gly
 485 490 495
 Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp
 500 505 510
 Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asp Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr
 515 520 525
 Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu

530						535										540
Asp	Asn	His	Thr	Ile	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ser	Thr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	
545					550					555					560	
Ala	Val	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Ile	Phe	Val	Val	Tyr	Met	Val	Ser	Arg	
				565					570					575		
Asp	Asn	Val	Ser	Cys	Ser	Ile	Cys	Leu								
			580					585								
<210>	53															
<211>	584															
<212>	БЕЛОК															
<213>	Искусственная последовательность															
<220>																
<223>	клон 779 В/Florida/4/2006															
<400>	53															
Met	Lys	Ala	Ile	Ile	Val	Leu	Leu	Met	Val	Val	Thr	Ser	Asn	Ala	Asp	
1				5					10					15		
Arg	Ile	Cys	Thr	Gly	Ile	Thr	Ser	Ser	Asn	Ser	Pro	His	Val	Val	Lys	
			20					25					30			
Thr	Ala	Thr	Gln	Gly	Glu	Val	Asn	Val	Thr	Gly	Val	Ile	Pro	Leu	Thr	
			35				40					45				
Thr	Thr	Pro	Thr	Lys	Ser	Tyr	Phe	Ala	Asn	Leu	Lys	Gly	Thr	Arg	Thr	
			50				55					60				
Arg	Gly	Lys	Leu	Cys	Pro	Asp	Cys	Leu	Asn	Cys	Thr	Asp	Leu	Asp	Val	
65					70					75					80	
Ala	Leu	Gly	Arg	Pro	Met	Cys	Val	Gly	Thr	Thr	Pro	Ser	Ala	Lys	Ala	
				85					90					95		
Ser	Ile	Leu	His	Glu	Val	Lys	Pro	Val	Thr	Ser	Gly	Cys	Phe	Pro	Ile	
			100					105					110			
Met	His	Asp	Arg	Thr	Lys	Ile	Arg	Gln	Leu	Pro	Asn	Leu	Leu	Arg	Gly	
			115				120					125				
Tyr	Glu	Asn	Ile	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Asn	Val	Ile	Asp	Ala	Glu	Lys	
	130					135					140					
Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Tyr	Arg	Leu	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Cys	Pro	Asn	
145					150					155				160		
Ala	Thr	Ser	Lys	Ser	Gly	Phe	Phe	Ala	Thr	Met	Ala	Trp	Ala	Val	Pro	
				165					170					175		
Lys	Asp	Asn	Asn	Lys	Asn	Ala	Thr	Asn	Pro	Leu	Thr	Val	Glu	Val	Pro	
				180				185					190			
Tyr	Ile	Cys	Thr	Glu	Gly	Glu	Asp	Gln	Ile	Thr	Val	Trp	Gly	Phe	His	
		195					200					205				
Ser	Asp	Asn	Lys	Thr	Gln	Met	Lys	Asn	Leu	Tyr	Gly	Asp	Ser	Asn	Pro	

210						215												220
Gln	Lys	Phe	Thr	Ser	Ser	Ala	Asn	Gly	Val	Thr	Thr	His	Tyr	Val	Ser			
225					230					235					240			
Gln	Ile	Gly	Ser	Phe	Pro	Asp	Gln	Thr	Glu	Asp	Gly	Gly	Leu	Pro	Gln			
				245					250					255				
Ser	Gly	Arg	Ile	Val	Val	Asp	Tyr	Met	Met	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr			
			260					265					270					
Gly	Thr	Ile	Val	Tyr	Gln	Arg	Gly	Val	Leu	Leu	Pro	Gln	Lys	Val	Trp			
		275					280					285						
Cys	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Lys	Val	Ile	Lys	Gly	Ser	Leu	Pro	Leu	Ile			
	290					295					300							
Gly	Glu	Ala	Asp	Cys	Leu	His	Glu	Lys	Tyr	Gly	Gly	Leu	Asn	Lys	Ser			
305					310					315					320			
Lys	Pro	Tyr	Tyr	Thr	Gly	Glu	His	Ala	Lys	Ala	Ile	Gly	Asn	Cys	Pro			
				325					330					335				
Ile	Trp	Val	Lys	Thr	Pro	Leu	Lys	Leu	Ala	Asn	Gly	Thr	Lys	Tyr	Arg			
			340					345					350					
Pro	Pro	Ala	Lys	Leu	Leu	Lys	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala			
		355					360					365						
Gly	Phe	Leu	Glu	Gly	Gly	Trp	Glu	Gly	Met	Ile	Ala	Gly	Trp	His	Gly			
	370					375					380							
Tyr	Thr	Ser	His	Gly	Ala	His	Gly	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys			
385					390				395					400				
Ser	Thr	Gln	Glu	Ala	Ile	Asn	Lys	Ile	Thr	Lys	Asn	Leu	Asn	Ser	Leu			
			405						410					415				
Ser	Glu	Leu	Glu	Val	Lys	Asn	Leu	Gln	Arg	Leu	Ser	Gly	Ala	Met	Asp			
			420					425					430					
Glu	Leu	His	Asn	Glu	Ile	Leu	Glu	Leu	Asp	Glu	Lys	Val	Asp	Asp	Leu			
		435					440					445						
Arg	Ala	Asp	Thr	Ile	Ser	Ser	Gln	Ile	Glu	Leu	Ala	Val	Leu	Leu	Ser			
	450					455					460							
Asn	Glu	Gly	Ile	Ile	Asn	Ser	Glu	Asp	Glu	His	Leu	Leu	Ala	Leu	Glu			
465					470					475				480				
Arg	Lys	Leu	Lys	Lys	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Gly	Asn			
				485					490					495				
Gly	Cys	Phe	Glu	Thr	Lys	His	Lys	Cys	Asn	Gln	Thr	Cys	Leu	Asp	Arg			
			500					505					510					
Ile	Ala	Ala	Gly	Thr	Phe	Asn	Ala	Gly	Glu	Phe	Ser	Leu	Pro	Thr	Phe			
		515					520					525						
Asp	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Ala	Ala	Ser	Leu	Asn	Asp	Asp	Gly	Leu	Asp			
	530					535					540							

Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala
 545 550 555 560

Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp
 565 570 575

Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
 580

<210> 54
 <211> 562
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> клон 780 A/Singapore/1/57

<400> 54

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
 1 5 10 15

Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val Asp
 20 25 30

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
 35 40 45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro
 65 70 75 80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Ser Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu
 85 90 95

Lys Glu Asn Pro Arg Asp Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn Asp
 100 105 110

Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Lys His Phe Glu Lys
 115 120 125

Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly
 130 135 140

Gly Ser Arg Ala Cys Ala Val Ser Gly Asn Pro Ser Phe Phe Arg Asn
 145 150 155 160

Met Val Trp Leu Thr Lys Lys Glu Ser Asn Tyr Pro Val Ala Lys Gly
 165 170 175

Ser Tyr Asn Asn Thr Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val
 180 185 190

His His Pro Asn Asp Glu Thr Glu Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Asn Val
 195 200 205

Gly Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Lys Arg Ser Thr
 210 215 220

Pro Asp Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Leu Gly Ser Arg Met
 225 230 235 240
 Glu Phe Ser Trp Thr Leu Leu Asp Met Trp Asp Thr Ile Asn Phe Glu
 245 250 255
 Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Tyr Gly Phe Lys Ile Ser Lys
 260 265 270
 Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys
 275 280 285
 Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro
 290 295 300
 Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val
 305 310 315 320
 Lys Ser Glu Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
 325 330 335
 Ile Glu Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly
 340 345 350
 Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn
 355 360 365
 Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala
 370 375 380
 Phe Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn
 385 390 395 400
 Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Lys Glu Phe Ser Asn Leu Glu Arg Arg
 405 410 415
 Leu Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp
 420 425 430
 Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu
 435 440 445
 Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met
 450 455 460
 Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe
 465 470 475 480
 Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr
 485 490 495
 Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu
 500 505 510
 Ile Lys Gly Val Lys Leu Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala
 515 520 525
 Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala
 530 535 540

Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile
 545 550 555 560

Cys Ile

<210> 55
 <211> 567
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> клон 781 A/Anhui/1/2005

<400> 55

Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Leu Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
 1 5 10 15
 Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
 20 25 30
 Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
 35 40 45
 Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
 50 55 60
 Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
 65 70 75 80
 Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
 85 90 95
 Glu Lys Ala Asn Pro Ala Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asn Phe Asn
 100 105 110
 Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
 115 120 125
 Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser
 130 135 140
 Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Thr Pro Ser Phe Phe
 145 150 155 160
 Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile
 165 170 175
 Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp
 180 185 190
 Gly Ile His His Ser Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
 195 200 205
 Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
 210 215 220
 Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
 225 230 235 240

Arg Met Asp Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
 245 250 255
 Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
 260 265 270
 Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Val Lys Ser Glu Val Glu Tyr Gly
 275 280 285
 Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser
 290 295 300
 Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
 305 310 315 320
 Tyr Val Lys Ser Asn Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
 325 330 335
 Pro Leu Arg Glu Arg Arg Arg Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala
 340 345 350
 Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly
 355 360 365
 Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu
 370 375 380
 Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile
 385 390 395 400
 Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn
 405 410 415
 Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly
 420 425 430
 Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu
 435 440 445
 Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr
 450 455 460
 Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn
 465 470 475 480
 Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser
 485 490 495
 Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg
 500 505 510
 Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr
 515 520 525
 Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu
 530 535 540
 Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser
 545 550 555 560
 Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

565

<210> 56
 <211> 568
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> клон 782 A/Vietnam/1194/2004

 <400> 56

 Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
 1 5 10 15

 Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
 20 25 30

 Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
 35 40 45

 Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
 50 55 60

 Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
 65 70 75 80

 Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
 85 90 95

 Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn
 100 105 110

 Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
 115 120 125

 Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser
 130 135 140

 Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
 145 150 155 160

 Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
 165 170 175

 Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
 180 185 190

 Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
 195 200 205

 Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
 210 215 220

 Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
 225 230 235 240

 Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
 245 250 255

 Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile

034733

	260		265		270																		
Val	Lys	Lys	Gly	Asp	Ser	Thr	Ile	Met	Lys	Ser	Glu	Leu	Glu	Tyr	Gly								
			275				280					285											
Asn	Cys	Asn	Thr	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Met	Gly	Ala	Ile	Asn	Ser	Ser								
	290					295				300													
Met	Pro	Phe	His	Asn	Ile	His	Pro	Leu	Thr	Ile	Gly	Glu	Cys	Pro	Lys								
305					310					315					320								
Tyr	Val	Lys	Ser	Asn	Arg	Leu	Val	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser								
				325					330					335									
Pro	Gln	Arg	Glu	Arg	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile								
			340					345					350										
Ala	Gly	Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Gln	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr								
		355					360					365											
Gly	Tyr	His	His	Ser	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Lys								
	370					375					380												
Glu	Ser	Thr	Gln	Lys	Ala	Ile	Asp	Gly	Val	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser								
385					390					395				400									
Ile	Ile	Asp	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Glu	Ala	Val	Gly	Arg	Glu	Phe								
				405				410						415									
Asn	Asn	Leu	Glu	Arg	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Met	Glu	Asp								
		420						425					430										
Gly	Phe	Leu	Asp	Val	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Met								
		435					440					445											
Glu	Asn	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Phe	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu								
	450					455					460												
Tyr	Asp	Lys	Val	Arg	Leu	Gln	Leu	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly								
465					470					475				480									
Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Glu	Cys	Met	Glu								
			485					490					495										
Ser	Val	Arg	Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Gln	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ala								
			500					505					510										
Arg	Leu	Lys	Arg	Glu	Glu	Ile	Ser	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Ile	Gly								
		515						520					525										
Ile	Tyr	Gln	Ile	Leu	Ser	Ile	Tyr	Ser	Thr	Val	Ala	Ser	Ser	Leu	Ala								
	530						535				540												
Leu	Ala	Ile	Met	Val	Ala	Gly	Leu	Ser	Leu	Trp	Met	Cys	Ser	Asn	Gly								
545					550					555				560									
Ser	Leu	Gln	Cys	Arg	Ile	Cys	Ile																
				565																			

<210> 57
 <211> 566

034733

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> клон 783 A/Teal/HongKong/W312/97

<400> 57

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

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Val
 20 25 30

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Ile Glu Leu
 35 40 45

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys Lys Ile Leu Asn Lys Ala
 50 55 60

Pro Leu Asp Leu Arg Glu Cys Thr Ile Glu Gly Trp Ile Leu Gly Asn
 65 70 75 80

Pro Gln Cys Asp Leu Leu Leu Gly Asp Gln Ser Trp Ser Tyr Ile Val
 85 90 95

Glu Arg Pro Thr Ala Gln Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Thr Leu Asn
 100 105 110

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

Arg Phe Glu Met Phe Pro Gln Ser Thr Trp Gln Gly Val Asp Thr Asn
 130 135 140

Ser Gly Thr Thr Arg Ser Cys Pro Tyr Ser Thr Gly Ala Ser Phe Tyr
 145 150 155 160

Arg Asn Leu Leu Trp Ile Ile Lys Thr Lys Thr Ala Glu Tyr Pro Val
 165 170 175

Ile Lys Gly Ile Tyr Asn Asn Thr Gly Thr Gln Pro Ile Leu Tyr Phe
 180 185 190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Thr Asp Glu Gln Asp Thr Leu Tyr
 195 200 205

Gly Ser Gly Asp Arg Tyr Val Arg Met Gly Thr Glu Ser Met Asn Phe
 210 215 220

Ala Lys Ser Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Ala Val Asn Gly Gln Arg
 225 230 235 240

Gly Arg Ile Asp Tyr Tyr Trp Ser Val Leu Lys Pro Gly Glu Thr Leu
 245 250 255

Asn Val Glu Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Tyr Lys
 260 265 270

Phe Val Asn Thr Asn Ser Lys Gly Ala Val Phe Arg Ser Asp Leu Pro
 275 280 285

Ile Glu Asn Cys Asp Ala Thr Cys Gln Thr Ile Ala Gly Val Leu Arg
 290 295 300
 Thr Asn Lys Thr Phe Gln Asn Val Ser Pro Leu Trp Ile Gly Glu Cys
 305 310 315 320
 Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg
 325 330 335
 Asn Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350
 Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
 355 360 365
 His His Glu Asn Ser Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Arg Glu Ser
 370 375 380
 Thr Gln Lys Ala Val Asn Arg Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile
 385 390 395 400
 Asn Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Asp His Glu Phe Ser Asn
 405 410 415
 Leu Glu Arg Arg Ile Asp Asn Leu Asn Lys Arg Met Gln Asp Gly Phe
 420 425 430
 Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
 435 440 445
 Glu Arg Thr Leu Asp Met His Asp Ala Asn Val Lys Asn Leu His Glu
 450 455 460
 Lys Val Lys Ser Gln Leu Arg Asp Asn Ala Thr Ile Leu Gly Asn Gly
 465 470 475 480
 Cys Phe Glu Phe Trp His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Ile Glu Ser Val
 485 490 495
 Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Gln Thr Glu Ser Lys Leu
 500 505 510
 Asn Arg Leu Lys Ile Glu Ser Val Lys Leu Glu Asn Leu Gly Val Tyr
 515 520 525
 Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ser Ser Ser Leu Val Leu Val
 530 535 540
 Gly Leu Ile Met Ala Met Gly Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Met
 545 550 555 560
 Gln Cys Arg Ile Cys Ile
 565

<210> 58

<211> 570

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> КЛОИИ 784 A/Equine/Prague/56

<400> 58

Met Asn Thr Gln Ile Leu Ile Leu Ala Thr Ser Ala Phe Phe Tyr Val
 1 5 10 15
 Arg Ala Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr
 20 25 30
 Lys Val Asp Thr Leu Thr Glu Lys Gly Ile Glu Val Val Asn Ala Thr
 35 40 45
 Glu Thr Val Glu Gln Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys Ser Lys Gly Lys
 50 55 60
 Gln Thr Val Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Val Ile Gly
 65 70 75 80
 Pro Pro Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asn Leu Ile Val
 85 90 95
 Glu Arg Arg Glu Gly Asn Asp Ile Cys Tyr Pro Gly Lys Phe Asp Asn
 100 105 110
 Glu Glu Thr Leu Arg Lys Ile Leu Arg Lys Ser Gly Gly Ile Lys Lys
 115 120 125
 Glu Asn Met Gly Phe Thr Tyr Thr Gly Val Arg Thr Asn Gly Glu Thr
 130 135 140
 Ser Ala Cys Arg Arg Ser Arg Ser Ser Phe Tyr Ala Glu Met Lys Trp
 145 150 155 160
 Leu Leu Ser Ser Thr Asp Asn Gly Thr Phe Pro Gln Met Thr Lys Ser
 165 170 175
 Tyr Lys Asn Thr Lys Lys Val Pro Ala Leu Ile Ile Trp Gly Ile His
 180 185 190
 His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gly Ser Gly Asn
 195 200 205
 Lys Leu Ile Thr Val Trp Ser Ser Lys Tyr Gln Gln Ser Phe Val Pro
 210 215 220
 Asn Pro Gly Pro Arg Pro Gln Met Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile Asp
 225 230 235 240
 Phe His Trp Leu Met Leu Asp Pro Asn Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe
 245 250 255
 Asn Gly Ala Phe Ile Ala Pro Asp Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys
 260 265 270
 Ser Leu Gly Ile Gln Ser Asp Ala Gln Leu Asp Asn Asn Cys Glu Gly
 275 280 285
 Glu Cys Tyr His Ile Gly Gly Thr Ile Ile Ser Asn Leu Pro Phe Gln
 290 295 300

Asn Ile Asn Ser Arg Ala Ile Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln
 305 310 315 320
 Lys Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Ala Pro
 325 330 335
 Ala His Lys Gln Leu Thr His His Met Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe
 340 345 350
 Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Leu Ile Asp
 355 360 365
 Gly Trp Tyr Gly Tyr Lys His Gln Asn Ala Gln Gly Glu Gly Thr Ala
 370 375 380
 Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser Ala Ile Asn Gln Ile Thr Gly Lys
 385 390 395 400
 Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Gln Gln Phe Glu Leu Ile Asp
 405 410 415
 Asn Glu Phe Asn Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Asn Val Ile Asn Trp
 420 425 430
 Thr Arg Asp Ser Ile Ile Glu Val Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Phe Leu
 435 440 445
 Val Ala Val Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met
 450 455 460
 Asn Lys Leu Tyr Glu Lys Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu
 465 470 475 480
 Glu Asp Gly Asn Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Gln Cys Asp Asn Asp
 485 490 495
 Cys Met Ala Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asp His Lys Lys Tyr Arg
 500 505 510
 Lys Glu Ala Ile Gln Asn Arg Ile Gln Ile Asp Ala Val Lys Leu Ser
 515 520 525
 Ser Gly Tyr Lys Asp Ile Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys
 530 535 540
 Phe Leu Phe Leu Ala Ile Ala Met Gly Leu Val Phe Ile Cys Ile Lys
 545 550 555 560
 Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile Cys Ile
 565 570

<210> 59

<211> 560

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> клон 785 A/HongKong/1073/99

<400> 59

Met Glu Thr Ile Ser Leu Ile Thr Ile Leu Leu Val Val Thr Ala Ser
 1 5 10 15
 Asn Ala Asp Lys Ile Cys Ile Gly His Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu
 20 25 30
 Thr Val Asp Thr Leu Thr Glu Thr Asn Val Pro Val Thr His Ala Lys
 35 40 45
 Glu Leu Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Ser Leu
 50 55 60
 Gly His Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Val Tyr
 65 70 75 80
 Gly Asn Pro Ser Cys Asp Leu Leu Leu Gly Gly Arg Glu Trp Ser Tyr
 85 90 95
 Ile Val Glu Arg Ser Ser Ala Val Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asn
 100 105 110
 Val Glu Asn Leu Glu Glu Leu Arg Thr Leu Phe Ser Ser Ala Ser Ser
 115 120 125
 Tyr Gln Arg Ile Gln Ile Phe Pro Asp Thr Thr Trp Asn Val Thr Tyr
 130 135 140
 Thr Gly Thr Ser Arg Ala Cys Ser Gly Ser Phe Tyr Arg Ser Met Arg
 145 150 155 160
 Trp Leu Thr Gln Lys Ser Gly Phe Tyr Pro Val Gln Asp Ala Gln Tyr
 165 170 175
 Thr Asn Asn Arg Gly Lys Ser Ile Leu Phe Val Trp Gly Ile His His
 180 185 190
 Pro Pro Thr Tyr Thr Glu Gln Thr Asn Leu Tyr Ile Arg Asn Asp Thr
 195 200 205
 Thr Thr Ser Val Thr Thr Glu Asp Leu Asn Arg Thr Phe Lys Pro Val
 210 215 220
 Ile Gly Pro Arg Pro Leu Val Asn Gly Leu Gln Gly Arg Ile Asp Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Trp Ser Val Leu Lys Pro Gly Gln Thr Leu Arg Val Arg Ser Asn
 245 250 255
 Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Gly His Val Leu Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 His Gly Arg Ile Leu Lys Thr Asp Leu Lys Gly Gly Asn Cys Val Val
 275 280 285
 Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly Gly Leu Asn Ser Thr Leu Pro Phe His
 290 295 300
 Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Thr Cys Pro Lys Tyr Val Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ser Leu Lys Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Arg Ser

034733

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

<210> 60
 <211> 3111
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Конструкция 660 из A/Indonesia/5/2005

<400> 60
 agaggtaccc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagtttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240

aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgtat tagtaattag aatttgggtgt caaatttaat ttgacatttg atcttttct 600
 atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacggtat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggccatctta cattatctaa 840
 atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggagaaaat agtgcttctt 1020
 cttgcaatag tcagtcttgt taaaagtgat cagatttgca ttggttacca tgcaacaat 1080
 tcaacagagc aggttgacac aatcatggaa aagaacgta ctggttacaca tgcccaagac 1140
 atactggaag agacacacaa cgggaagctc tgcgatctag atggagtga gcctctaatt 1200
 ttaagagatt gtagtgtagc tggatggctc ctcggaacc caatgtgtga cgaattcatc 1260
 aatgtaccgg aatggtctta catagtggag aaggccaatc caaccaatga cctctgttac 1320
 ccagggagtt tcaacgacta tgaagaactg aaacacctat tgagcagaat aaaccatttt 1380
 gagaaaattc aatcatccc caaaagttct tggtcgac atgaagcctc atcaggagtt 1440
 agctcagcat gtccatacct gggaggtccc tcctttttta gaaatgtggt atggcttacc 1500
 aaaaagaaca gtacataccc aacaataaag aaaagctaca ataataccaa ccaagaggat 1560
 cttttggtac tgtggggaat tcaccatcct aatgatgagg cagagcagac aaggctatat 1620
 caaaacccaa ccacctatat ttccattggg acatcaacac taaaccagag attggtacca 1680
 aaaatagcta ctagatccaa agtaaaccggg caaagtggaa ggatggagtt cttctggaca 1740
 attttaaac ctaatgatgc aatcaacttc gagagtaatg gaaatttcat tgctccagaa 1800
 tatgcataca aaattgtcaa gaaaggggac tcagcaatta tgaaaagtga attggaatat 1860
 ggtaactgca acaccaagtg tcaactcca atgggggcca taaactctag tatgccattc 1920
 cacaacatac accctctcac catcggggaa tgcccaaat atgtgaaatc aaacagatta 1980
 gtccttgcaa cagggtcag aaatagccct caaagagaga gcagaagaaa aaagagagga 2040
 ctatttggag ctatagcagg ttttatagag ggaggatggc agggaatggt agatggttgg 2100

tatgggtacc accatagcaa tgagcagggg agtgggtacg ctgcagacaa agaatccact 2160
caaaaggcaa tagatggagt caccaataag gtcaactcaa tcattgacaa aatgaacact 2220
cagtttgagg ccggtggaag ggaatttaac aacttagaaa ggagaataga gaatttaaac 2280
aagaagatgg aagacggggt tctagatgtc tggacttata atgccgaact tctggttctc 2340
atggaaaatg agagaactct agactttcat gactcaaatg ttaagaacct ctacgacaag 2400
gtccgactac agcttaggga taatgcaaag gagctgggta acggttgttt cgagttctat 2460
cacaatgtg ataatgaatg tatggaaagt ataagaaacg gaacgtacaa ctatcccgag 2520
tattcagaag aagcaagatt aaaagagag gaaataagt gggtaaaatt ggaatcaata 2580
ggaacttacc aaatactgtc aatttattca acagtggcga gttccctagc actggcaatc 2640
atgatggctg gtctatcttt atggatgtgc tccaatggat cgttacaatg cagaatttgc 2700
atthaagagc tctaagttaa atgcttctt cgtctcctat ttataatag gtttgttatt 2760
gttaattttg ttctttaga agagcttaat taatcgttgt tgttatgaaa tactatttgt 2820
atgagatgaa ctggtgtaat gtaattcatt tacataagt gagtcagaat cagaatgttt 2880
cctccataac taactagaca tgaagacctg ccgcgtacaa ttgtcttata ttgaacaac 2940
taaaattgaa catcttttgc cacaacttta taagtggta atatagctca aatatatggt 3000
caagttcaat agattaataa tggaatatc agttatcgaa attcattaac aatcaactta 3060
acgttattaa ctactaattt tatatcatcc cctttgataa atgatagta a 3111

<210> 61

<211> 3123

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 540 из A/New Caledonia/20/1999

<400> 61

agaggtaacc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt 60
taagttagca agtgtgtaca ttttacttg acaaaaata ttcacctact actgttataa 120
atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
tgacaacaat tttgtgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattggtca 240
aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
aagctacaca aataagggtt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
taccattaga gaatttttgg caagtatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540

aaagttgat tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttctt	600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa	660
ataacgggat attaatccct ccaaaaaaaaa aaacgggat atttactaaa aaatctaagc	720
cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac	780
aatcctgatg agataaccca ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa	840
atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca	900
ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaaag	960
agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggcgaaaaa cgttgcgatt	1020
ttcggcttat tgttttctct tcttgtgttg gttccttctc agatctctgc tgacacaata	1080
tgtataggct accatgcaa caactcaacc gacactgttg acacagtact tgagaagaat	1140
gtgacagtga cacactctgt caacctactt gaggacagtc acaatggaaa actatgtcta	1200
ctaaaaggaa tagccccact acaattgggt aattgcagcg ttgccgatg gatcttagga	1260
aaccagaat gcgaattact gatttccaag gaatcatggt cctacattgt agaaacacca	1320
aatcctgaga atggaacatg ttaccagggt tatttcgccc actatgagga actgaggag	1380
caattgagtt cagtatcttc atttgagaga ttcgaaatat tccccaaaga aagctcatgg	1440
cccaaccaca ccgtaaccgg agtatcagca tcatgctccc ataatgggaa aagcagtttt	1500
tacagaaatt tgctatggct gacggggaag aatggtttgt acccaaacct gagcaagtcc	1560
tatgtaaaca acaagagaa agaagtcctt gtactatggg gtgttcatca cccgcctaac	1620
ataggaacc aaaggcact ctatcataca gaaaatgctt atgtctctgt agtgtcttca	1680
cattatagca gaagattcac ccagaaaata gcaaaaagac ccaaagtaag agatcaggaa	1740
ggaagaatca actactactg gactctgctg gaacctgggg atacaataat atttgaggca	1800
aatggaaatc taatagcgcc atggtatgct tttgactga gtagaggctt tggatcagga	1860
atcatcacct caaatgcacc aatggatgaa tgtgatgcga agtgtcaaac acctcaggga	1920
gctataaaca gcagtcttcc tttccagaat gtacaccag tcacaatagg agagtgtcca	1980
aagtatgtca ggagtgcaaa attaaggatg gttacaggac taaggaacat cccatccatt	2040
caatccagag gtttgtttgg agccattgcc ggtttcattg aaggggggtg gactggaatg	2100
gtagatgggt ggtatgggta tcatcatcag aatgagcaag gatctggcta tgctgcagat	2160
caaaaaagta cacaaaatgc cattaacggg attacaaaca aggtcaattc tgtaattgag	2220
aaaatgaaca ctcaattcac agctgtgggc aaagagttca acaaatgga aagaaggatg	2280
gaaaacttaa ataaaaaagt tgatgatggg tttctagaca tttggacata taatgcagaa	2340

ttgttggttc tactggaaaa tgaaggact ttggatttcc atgactccaa tgtgaagaat 2400
 ctgtatgaga aagtaaaaag ccaattaaag aataatgcca aagaaatagg aaacgggtgt 2460
 tttgagttct atcacaagtg taacaatgaa tgcattggaga gtgtgaaaaa tggtagctat 2520
 gactatccaa aatattccga agaatcaaag ttaaacaggg agaaaattga tggagtgaaa 2580
 ttggaatcaa tgggagtata ccagattctg gcgatctact caactgtcgc cagtccctg 2640
 gttcttttgg tctccctggg ggcaatcagc ttctggatgt gttccaatgg gtctttgcag 2700
 tgtagaatat gcatctaaga gctctaagtt aaaatgcttc ttcgtctcct atttataata 2760
 tggtttgta ttgttaattt tgttcttgta gaagagctta attaatcgtt gttggtatga 2820
 aatactattht gtatgagatg aactgggtgta atgtaattca ttacataag tggagtacga 2880
 atcagaatgt ttcctccata actaactaga catgaagacc tgccgcgtac aattgtctta 2940
 tatttgaaca actaaaattg aacatctttt gccacaactt tataagtggt taatatagct 3000
 caaataatag gtcaagttca atagattaat aatggaaata tcagttatcg aaattcatta 3060
 acaatcaact taacgttatt aactactaat tttatatcat cccctttgat aatgatagt 3120
 аса 3123

<210> 62
 <211> 3088
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Конструкция 774 из A/Brisbane/59/2007

<400> 62
 ctggatatatt tatatgttgt caaataactc aaaaaccata aaagtttaag ttagcaagtg 60
 tgtacattht tacttgaaca aaaatattca cctactactg ttataaatca ttattaaaca 120
 ttagagtaaa gaaatatgga tgataagaac aagagtagtg atatthtgac aacaatthtg 180
 ttgcaacatt tgagaaaatt ttgtgttct ctctthtcat tggtaaaaa caatagagag 240
 agaaaaagga agaggagaa taaaaacata atgtgagtat gagagagaaa gttgtacaaa 300
 agttgtacca aaatagttgt acaaatatca ttgaggaatt tgacaaaagc tacacaaata 360
 agggttaatt gctgtaaata aataaggatg acgcattaga gagatgtacc attagagaat 420
 thttggcaag tcattaaaaa gaaagaataa attatthtta aaattaaaag ttgagtcatt 480
 tgattaaaca tgtgattatt taatgaattg atgaaagagt tggattaaag ttgtattagt 540
 aattagaatt tgggtgcaaa thtaatttga catttgatct thtctatat attgccccat 600
 agagtcagtt aactcattth tatatthcat agatcaaata agagaaataa cggtatatta 660
 atccctccaa aaaaaaaaaa cggtatatth actaaaaaat ctaagccacg taggaggata 720

acaggatccc cgtaggagga taacatccaa tccaaccaat cacaacaatc ctgatgagat 780
aaccactttt aagcccacgc atctgtggca catctacatt atctaaatca cacattcttc 840
cacacatctg agccacacaa aaaccaatcc acatctttat cacccattct ataaaaaatc 900
acactttgtg agtctacact ttgattccct tcaaacacat acaaagagaa gagactaatt 960
aattaattaa tcactctgag agaaaatgaa agtaaaacta ctggctctgt tatgcacatt 1020
tacagctaca tatgcagaca caatatgtat aggctacat gctaacaact cgaccgacac 1080
tgttgacaca gtacttgaaa agaattgtgac agtgacacac tctgtcaacc tgcttgagaa 1140
cagtcacaat ggaaaactat gtctatataa aggaatagcc cactacaat tgggtaattg 1200
cagcgttgcc ggggtgatct taggaaacc agaatgcgaa ttactgattt ccaaggagtc 1260
atggctctac attgtagaaa aaccaaacc tgagaatgga acatgttacc cagggcattt 1320
cgctgactat gaggaactga gggagcaatt gagttcagta tcttcatttg agaggttcga 1380
aatattcccc aaagaaagct catggcccaa ccacaccgta accggagtgt cagcatcatg 1440
ctcccataat ggggaaagca gtttttacag aaatttgcta tggctgacgg ggaagaatgg 1500
tttgtacca aacctgagca agtccatgac aaacaacaaa gaaaaagaag tccttgact 1560
atgggggtgt catcaccgc caaacatagg tgacaaaaag gccctctatc atacagaaaa 1620
tgcttatgtc tctgtagtgt cttcacatta tagcagaaaa ttcaccccag aaatagccaa 1680
aagacccaaa gtaagagatc aagaaggaag aatcaattac tactggactc tgcttgaacc 1740
cggggataca ataataattg aggcaaatg aaatctaata gcgccaagat atgctttcgc 1800
actgagtaga ggctttggat caggaatcat caactcaat gcaccaatgg ataaatgtga 1860
tgcaagtgc caaacacctc agggagctat aaacagcagt cttcctttcc agaactaca 1920
cccagtcaca ataggagagt gtccaaagta tgcaggagt gcaaaattaa ggatggttac 1980
aggactaagg aacatcccat ccattcaatc cagaggtttg tttggagcca ttgccggtt 2040
cattgaaggg ggggtgactg gaatggtaga tggttggtat ggttatcatc atcagaatga 2100
gcaaggatct ggctatgctg cagatcaaaa aagcacacaa aatgccatta atgggattac 2160
aaacaaggtc aattctgtaa ttgagaaaat gaacactcaa ttcacagcag tgggcaaaga 2220
gttcaacaaa ttgaaagaa ggatggaaaa cttgaataaa aaagttgatg atgggtttat 2280
agacatttg acatataatg cagaactgtt gttctactg gaaaatgaaa ggactttgga 2340
tttccatgac tccaatgtga agaactgtga tgagaaagta aaaagccagt taaagaataa 2400
tgctaaagaa ataggaaatg ggtgttttga gttctatcac aagtgtaacg atgaatgcat 2460
ggagagtgt aagaatggaa cttatgacta tccaaaatat tccgaagaat caaagttaaa 2520
caggagaaa attgatggag tgaattgga atcaatggga gtctatcaga ttctggcgat 2580

ctactcaaca gtcgccagtt ctctggttct tttggtctcc ctgggggcaa tcagcttctg 2640
gatgtgttcc aatgggtcctt tacagtgtag aatatgcatc taagagctct aagttaaaat 2700
gcttcttcgt ctccatttta taatatgggtt tgttattggt aattttgttc ttgtagaaga 2760
gcttaattaa tcggtgttgt tatgaaatac tatttgatg agatgaactg gtgtaatgta 2820
atcattttac ataagtgag tcagaatcag aatgtttcct ccataactaa ctagacatga 2880
agacctgccg cgtacaattg tcttatattt gaacaactaa aattgaacat cttttgccac 2940
aactttataa gtgggtaata tagctcaa ataggtcaa gttcaataga ttaataatgg 3000
aaatatcagt tatcgaatt cattaacaat caacttaacg ttattaacta ctaattttat 3060
atcatcccct ttgataaatg atagtaca 3088

<210> 63
<211> 3102
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Конструкция 775 из A/Solomon Islands/3/2006

<400> 63
agaggtagcc cgggctggta ttttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt 60
taagtagca agtgtgtaca ttttacttg acaaaaata ttcacctact actgttataa 120
atcattatta aacattagag taaagaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattggtca 240
aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaataa attgatgaaa gagttggatt 540
aaagttgat tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttcct 600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
ataacggtat ataatcccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
aatcctgatg agataaccca ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag 960
agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgaagtaaa actactggtc 1020

ctgttatgca catttacagc tacatatgca gacacaatat gtataggcta ccatgccaac 1080
 aactcaaccg aactggttga cacagtactt gagaagaatg tgacagtgac aactctgttc 1140
 aacctgcttg aggacagtca caatggaaaa ttatgtctat taaaaggaat agccccacta 1200
 caattgggta attgcagcgt tgccggatgg atcttaggaa acccagaatg cgaattactg 1260
 atttccaggg aatcatggtc ctacattgta gaaaaaccaa atcctgagaa tggaacatgt 1320
 taccagggc atttcgccga ctatgaggaa ctgagggagc aattgagttc agtatcttca 1380
 tttgagagat tcgaaatatt ccccaaagaa agctcatggc ccaaccacac cacaaccgga 1440
 gtatcagcat catgctccca taatggggaa agcagttttt aaaaaattt gctatggctg 1500
 acggggaaga atggtttgta cccaaacctg agcaagtcct atgcaaacaa caaagagaaa 1560
 gaagtccttg tactatgggg tgttcatcac ccgctaaca taggtgacca aagggtcttc 1620
 tatcataaag aaaatgctta tgtctctgta gtgtcttcac attatagcag aaaattcacc 1680
 ccagaaatag ccaaagacc caaagtaaga gatcaagaag gaagaatcaa ctactactgg 1740
 actctacttg aaccgggga tacaataata tttgaggcaa atggaaatct aatagcgcca 1800
 agatatgctt tcgactgag tagaggcttt ggatcaggaa tcatcaactc aaatgcacca 1860
 atggatgaat gtgatgcaa gtgccaaca cctcaggag ctataaacag cagtcttctc 1920
 ttccagaatg tacaccctgt cacaatagga gagtgtccaa agtatgtcag gagtgcaaaa 1980
 ttaaggatgg ttacaggact aaggaacatc ccatccattc aatccagagg tttgtttgg 2040
 gccattgccg gtttcattga aggggggtgg actggaatgg tagatggtt gttatggttat 2100
 catcatcaga atgagcaagg atctggctat gctgcagatc aaaaaagcac acaaaatgcc 2160
 attaatggga ttacaacaa ggtcaattct gtaattgaga aaatgaacac tcaattcaca 2220
 gctgtgggca aagagttcaa caaattgaa agaaggatgg aaaacttaa taaaaaagtt 2280
 gatgatgggt ttatagacat ttggacatat aatgcagaat tgttggttct actgaaaat 2340
 gaaaggactt tggatttcca tgactccaat gtgaagaatc tgtatgagaa agtaaaaagc 2400
 caattaaaga ataatgcaa agaaatagga aatgggtgtt ttgagttcta tcataagtgt 2460
 aacgatgaat gcatggagag tgtaaaaaat ggaacttatg actatccaaa atattccgaa 2520
 gaatcaaagt taaacagga gaaaattgat ggagtgaat tggaatcaat gggagtctat 2580
 cagattctgg cgatctactc aacagtcgcc agttctctgg ttcttttgg ctccctggg 2640
 gcaatcagct tctggatgtg ttccaatggg tctttgcagt gtagaatatg catctgagag 2700
 ctctaagtta aaatgcttct tcgtctccta tttataatat ggtttgttat tgttaatttt 2760
 gttctgttag aagagcttaa ttaatcgttg ttgttatgaa atactatttg tatgagatga 2820

actggtgtaa tgtaattcat ttacataagt ggagtcagaa tcagaatggt tcctccataa 2880
 ctaactagac atgaagacct gccgcgtaca attgtcctat atttgaacaa ctaaaattga 2940
 acatcttttg ccacaacttt ataagtgggt aatatagctc aaatatatgg tcaagttcaa 3000
 tagattaata atggaatat cagttatcga aattcattaa caatcaactt aacgttatta 3060
 actactaatt ttatatcatc ccctttgata aatgatagta ca 3102

 <210> 64
 <211> 3093
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Конструкция 780 из A/Singapore/1/57

 <400> 64
 agaggtacc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagttagca agtgtgtaca tttttacttg acaaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattggtca 240
 aaaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagctacaca aataagggtt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgat tagtaattag aatttggtgt caaatttaat ttgacatttg atcttttctc 600
 atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacggtat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tcccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
 atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggccatcat ttatctaatt 1020
 ctctgttca cagcagtgag aggggaccaa atatgcattg gataccatgc caataattcc 1080
 acagagaag tgcacacaat tctagagcgg aacgtcactg tgactcatgc caaggacatt 1140
 cttgagaaga ccataacg aaagttatgc aaactaaacg gaatccctcc acttgaacta 1200
 ggggactgta gcattgccg atggctcctt ggaatccag aatgtgatag gcttctaagt 1260

gtgccagaat ggtcctatat aatggagaaa gaaaaccgga gagacggttt gtgttatcca	1320
ggcagcttca atgattatga agaattgaaa catctcctca gcagcgtgaa acatttcgag	1380
aaagtaaaga ttctgcccaa agatagatgg acacagcata caacaactgg aggttcacgg	1440
gcctgcgcgg tgtctggtaa tccatcattc ttcaggaaca tggctctggct gacaaagaaa	1500
gaatcaaatt atccggttgc caaaggatcg tacaacaata caagcggaga acaaatgcta	1560
ataatttggg ggggtcacca tcccaatgat gagacagaac aaagaacatt gtaccagaat	1620
gtgggaacct atgtttccgt aggcacatca acattgaaca aaaggtcaac cccagacata	1680
gcaacaaggc ctaaagtgaa tggactagga agtagaatgg agttctcttg gacctattg	1740
gatatgtggg acaccataaa ttttgagagt actggtaatc taattgcacc agagtatgga	1800
ttcaaaatat cgaaaagagg tagttcaggg atcatgaaaa cagaaggaac acttgagaac	1860
tgtgagacca aatgccaac tcctttggga gcaataaata caacattgcc ttttcacaat	1920
gtccaccac tgacaatagg tgagtgcgcc aaatatgtaa aatcggagaa gttggtctta	1980
gcaacaggac taaggaatgt tcccagatt gaatcaagag gattgtttgg ggcaatagct	2040
ggttttatag aaggaggatg gcaaggaatg gttgatggtt ggtatggata ccatcacagc	2100
aatgaccagg gatcagggta tgcagcagac aaagaatcca ctcaaaaggc atttgatgga	2160
atcaccaaca aggtaaatc tgtgattgaa aagatgaaca cccaattga agctgttggg	2220
aaagagttca gtaacttaga gagaagactg gagaactga acaaaaagat ggaagacggg	2280
tttctagatg tgtggacata caatgctgag cttctagtcc tgatggaaaa tgagaggaca	2340
cttgactttc atgattctaa tgtcaagaat ctgtatgata aagtcagaat gcagctgaga	2400
gacaacgtca aagaactagg aaatggatgt tttgaatttt atcacaaatg tgatgatgaa	2460
tgcatgaata gtgtgaaaaa cgggacgtat gattatccca agtatgaaga agagtctaaa	2520
ctaaatagaa atgaaatcaa aggggtaaaa ttgagcagca tgggggttta tcaaatcctt	2580
gccatttatg ctacagtagc aggttctctg tcaactggcaa tcatgatggc tgggatctct	2640
ttctggatgt gctccaacgg gtctctgcag tgcaggatct gcatatgaga gctctaagtt	2700
aaaatgcttc ttcgtctcct atttataata tggtttgta ttgttaattt tgttcttgta	2760
gaagagctta attaatcgtt gttgttatga aatactattt gtatgagatg aactggtgta	2820
atgtaattca tttacataag tggagtcaga atcagaatgt ttcctccata actaactaga	2880
catgaagacc tgccgcgtac aattgtctta tatttgaaca actaaaattg aacatctttt	2940
gccacaactt tataagtggg taatatagct caaatatatg gtcaagttca atagattaat	3000
aatggaata tcagttatcg aaattcatta acaatcaact taacgttatt aactactaat	3060
tttatatcat cccctttgat aatgatagt aca	3093

<210> 65
 <211> 3108
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Конструкция 781 из A/Anhui/1/2005

<400> 65
 agaggtacc cgggctggta tttttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagtttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttggtg ttctctcttt tcattgggtca 240
 aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgat tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttctt 600
 atatatgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacggtat attaatacctt ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataacceca cttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
 atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggagaaaat agtgcttctt 1020
 cttgcaatag tcagccttgt taaaagtgat cagatttgca ttggttacca tgcaaaacaac 1080
 tcgacagagc aggttgacac aataatggaa aagaacgtta ctgttacaca tgcccaagac 1140
 atactggaaa agacacacaa cgggaagctc tgcgatctag atggagtgaa gcctctgatt 1200
 ttaagagatt gtagtgtagc tggatggctc ctcggaaaacc caatgtgtga cgagttcatc 1260
 aatgtgccgg aatggtctta catagtggag aaggccaacc cagccaatga cctctgttac 1320
 ccaggggaatt tcaacgacta tgaagaactg aaacacctat tgagcagaat aaaccatttt 1380
 gagaaaattc agatcatccc caaaagttct tggtcgatc atgaagcctc atcaggggtc 1440
 agctcagcat gtccatacca gggaaacgcc tcctttttca gaaatgtggg atggcttatc 1500
 aaaaagaaca atacataccc aacaataaag agaagctaca ataataccaa ccaggaagat 1560

cttttgatac tgtgggggat tcatcattct aatgatgctg cagagcagac aaagctctat 1620
caaaacccaa ccacctatat ttccgttggg acatcaacac taaaccagag attggtacca 1680
aaaatagcta ctagatccaa agtaaaccggg caaagtggaa ggatggattt cttctggaca 1740
attttaaaac cgaatgatgc aatcaacttc gagagtaatg gaaatttcat tgctccagaa 1800
tatgcataca aaattgtcaa gaaaggggac tcagcaattg taaaagtga agtggaatat 1860
ggtaactgca atacaaagtg tcaaaactcca ataggggcca taaactctag tatgccattc 1920
cacaacatac accctctcac catcggggaa tgcccaaat atgtgaaatc aaacaaatta 1980
gtccttgcca ctgggctcag aaatagtcct ctaagagaaa gaagaagaaa aagaggacta 2040
tttgaggcta tagcagggtt tatagagga ggatggcagg gaatggtaga tggttggtat 2100
gggtaccacc atagcaatga gcaggggagt ggtacgctg cagacaaaga atccactcaa 2160
aaggcaatag atggagtcc caataaggtc aactcgatca ttgacaaaat gaacactcag 2220
tttgaggccg ttggaagga atttaataac ttgaaagga gaatagagaa tttaacaag 2280
aaaatggaag acggattcct agatgtctgg acttataatg ctgaacttct ggttctcatg 2340
gaaaatgaga gaactctaga cttccatgat tcaaatgtca agaaccttta cgacaaggtc 2400
cgactacagc ttagggataa tgcaaaggag ctgggtaacg gttgttctga gttctatcac 2460
aaatgtgata atgaatgtat ggaaagtgtg agaaacggaa cgtatgacta cccgcagtat 2520
tcagaagaag caagattaaa aagagaggaa ataagtggag taaaattgga atcaatagga 2580
acttaccaaa tactgtcaat ttattcaaca gttgcgagtt ctctagcact ggcaatcatg 2640
gtggctggtc tatctttgtg gatgtgctcc aatgggtcgt tacaatgcag aatttgcaat 2700
taagagctct aagttaaaat gcttctctgt ctctattta taatattggt tgttattggt 2760
aattttgttc ttgtagaaga gcttaattaa tcgttggtgt tatgaaatac tatttgatg 2820
agatgaactg gtgtaatgta attcatttac ataagtggag tcagaatcag aatgtttcct 2880
ccataactaa ctagacatga agacctgccg cgtacaattg tcttatattt gaacaactaa 2940
aattgaacat cttttgccac aactttataa gtgggtaata tagctcaaat atatggtaa 3000
gttcaataga ttaataatgg aaatatcagt tatcgaaatt cattaacaat caacttaacg 3060
ttattaacta ctaattttat atcatcccct ttgataaatg atagtaca 3108

<210> 66

<211> 3111

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 782 из A/Vietnam/1194/2004

<400> 66
agaggtacc cgggctggta ttttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
taagttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actggtataa 120
atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240
aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacia 360
aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
aaagttgtag tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttctt 600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
ataacggtag ataatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtag atttactaaa aaatctaagc 720
cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaaag 960
agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggagaaaat agtgcttctt 1020
tttgcaatag tcagtcctgt taaaagtgat cagatttga ttggttacca tgcaaaacaac 1080
tcgacagagc aggttgacac aataatggaa aagaacgta ctggttacaca tgcccaagac 1140
atactggaaa agacacacaa tgggaagctc tgcgatctag atggagtga gcctctaatt 1200
ttgagagatt gtagtgtagc tggatggctc ctcggaaacc caatgtgtga cgagttcatc 1260
aatgtgccgg aatggtctta catagtggag aaggccaatc cagtcaatga cctctgttac 1320
ccaggggatt tcaatgacta tgaagaattg aaacacctat tgagcagaat aaaccatttt 1380
gagaaaatte agatcatccc caaaagttct tggccagtc atgaagctc attgggggtc 1440
agctcagcat gtccatacca gggaaagtc tcctttttca gaaatgtggg atggcttacc 1500
aaaaagaaca gtacataccc aacaataaag aggagctaca ataataccaa ccaagaagat 1560
cttttggtag tgtgggggat tcaccatcct aatgatgagg cagagcagac aaagctctat 1620
caaaacccaa ccacctatat ttccgttggg acatctacac taaaccagag attggtacca 1680
agaatagcta ctgatccaa agtaaacggg caaagtgga ggatggagtt cttctggaca 1740
attttaaac cgaatgatgc aatcaactc gagagtaatg gaaatttcat tgctccagaa 1800

tatgcataca aaattgtcaa gaaaggggac tcaacaatta tgaaaagtga attggaatat 1860
 ggtaactgca ataccaagtg tcaaaactcca atgggggcga taaactctag catgccattc 1920
 cacaatatac accctctcac catcggggaa tgccccaat atgtgaaatc aaacagatta 1980
 gtccttgca ctgggctcag aaatagccct caaagagaga gaagaagaaa aaagagagga 2040
 ttatttgag ctatagcagg ttttatagag ggaggatggc agggaatggt agatggttg 2100
 tatgggtacc accatagcaa cgagcagggg agtgggtacg ctgcagacaa agaatccact 2160
 caaaaggcaa tagatggagt caccaataag gtcaactcga ttattgacaa aatgaacact 2220
 cagtttgagg ccggtggaag ggaatttaac aacttagaaa ggagaataga gaatttaaac 2280
 aagaagatgg aagacgggtt cctagatgtc tggacttata atgctgaact tctagtctc 2340
 atggaaaacg agagaactct agactttcat gactcaaatg tcaagaacct ttacgacaag 2400
 gtccgactac agcttaggga taatgcaaag gagctgggta acggttgttt cgagttctat 2460
 cataaatgtg ataatgaatg tatggaaagt gtaagaaacg gaacgtatga ctaccgag 2520
 tattcagaag aagcaagact aaaaagagag gaaataagtg gagtaaaatt ggaatcaata 2580
 ggaatttacc aatatgtgc aatttattct acagtggcca gctccctagc actggcaatc 2640
 atggtagctg gtctatcctt atggatgtgc tccaatgggt cgttacaatg cagaatttgc 2700
 atttaagagc tctaagtaa aatgcttctt cgtctctat ttataatatg gtttgttatt 2760
 gttaattttg ttctgtaga agagcttaat taatcgttgt tgttatgaaa tactatttgt 2820
 atgagatgaa ctggtgtaat gtaattcatt tacataagtg gagtcagaat cagaatgttt 2880
 cctccataac taactagaca tgaagacctg ccggtacaa ttgtcttata tttgaacaac 2940
 taaaattgaa catcttttgc cacaacttta taagtggta atatagctca aatatatggt 3000
 caagttcaat agattaataa tggaaatc agttatcga attcattaac aatcaactta 3060
 acgttattaa ctactaattt tatatcatcc ccttgataa atgatagtac a 3111

<210> 67

<211> 3105

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 783 из A/Teal/Hong Kong/W312/97

<400> 67

agaggtacc ccggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt 60
 taagttagca agtgtgtaca ttttacttg aacaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgtgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240

aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga	300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacia	360
aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg	420
taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta	480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaa gagttggatt	540
aaagttgtag tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacattg atcttttct	600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa	660
ataacggtat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc	720
cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac	780
aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa	840
atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca	900
ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag	960
agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgattgcaat cattgtaata	1020
gcaatactgg cagcagccgg aaagtcagac aagatctgca ttgggtatca tgccaacaat	1080
tcaacaacac aggtagatac gatacttgag aagaatgtga ctgtcacaca ctcaattgaa	1140
ttgctgghaa atcagaagga agaaagattc tgcaagatat tgaacaaggc ccctctcgac	1200
ttaaggaat gtacataga gggttggatc ttggggaatc cccaatgcga cctattgctt	1260
ggatgatcaa gctggtcata cattgtggaa agacctactg ctcaaaacgg gatctgctac	1320
ccaggaacct taaatgaggt agaagaactg agggcactta ttggatcagg agaaagggta	1380
gagagatttg agatgtttcc ccaaagcacc tggcaaggag ttgacaccaa cagtggaaaca	1440
acaagatcct gcccttattc tactggtgcg tctttctaca gaaacctcct atggataata	1500
aaaaccaaga cagcagaata tccagtaatt aaggaattt acaacaacac tggaaccag	1560
ccaatcctct atttctgggg tgtgcatcat cctcctaaca ccgacgagca agatactctg	1620
tatggctctg gtgatcgata cgttagaatg ggaactgaaa gcatgaattt tgccaagagt	1680
ccggaattg cggcaaggcc tgcgtggaat ggacaaagag gcagaattga ttattattgg	1740
tcggttttaa aaccagggga aacctgaaat gtggaatcta atggaaatct aatcgccct	1800
tggtatgcat acaaatattg caacacaaat agtaaaggag ccgtcttcag gtcagattta	1860
ccaatcgaga actgcgatgc cacatgccag actattgcag gggttctaag gaccaataaa	1920
acatttcaga atgtgagtc cctgtggata ggagaatgtc ccaaatcgt gaaaagttaa	1980
agtctgaggc ttgcaactgg actaagaaat gttccacaga ttgaaactag aggactcttc	2040
ggagctattg cagggtttat tgaaggagga tggactggga tgatagatgg gtggatggc	2100

tatcaccatg aaaattctca agggtcagga tatgcagcag acagagaaa cactcaaaaag 2160
gctgtaaaca gaattacaaa taaggtaaat tccatcatca acaaaatgaa cacacaattt 2220
gaagctgtcg atcacgaatt ttcaaatctg gagaggagaa ttgacaatct gaacaaaaga 2280
atgcaagatg gatttctgga tgtttgaca tacaatgctg aactggtggt tcttcttgaa 2340
aacgaaagaa cactagacat gcatgacgca aatgtgaaga acctacatga aaaggtaaaa 2400
tcacaactaa gggacaatgc tacgatctta gggaatggtt gctttgaatt ttggcataag 2460
tgtgacaatg aatgcataga gtctgtcaaa aatggtacat atgactatcc caaataccag 2520
actgaaagca aattaaacag gctaaaaata gaatcagtaa agctagagaa ccttggtgtg 2580
tatcaaatc ttgccattta tagtacggtc tcgagcagcc tagtggtggt agggctgatc 2640
atggcaatgg gtctttggat gtgttcaaat ggttcaatgc agtgcaggat atgtatataa 2700
gagctctaag ttaaaatgct tcttcgtctc ctatttataa tatggtttgt tattgttaat 2760
tttgttcttg tagaagagct taattaatcg ttgttggtat gaaatactat ttgtatgaga 2820
tgaactgggtg taatgtaatt catttacata agtggagtca gaatcagaat gtttcctcca 2880
taactaacta gacatgaaga cctgccgctg acaattgtct tatatttgaa caactaaaat 2940
tgaacatctt ttgccacaac ttataagtg gtaaatatag ctcaaatata tgggtcaagtt 3000
caatagatta ataatggaaa tatcagttat cgaattcat taacaatcaa cttaacgta 3060
ttaactacta attttatatc atccccttg ataaatgata gtaca 3105

<210> 68

<211> 3087

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 785 из A/Hong Kong/1073/99

<400> 68

agaggtacc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
taagttagca agtgtgtaca tttttacttg acaaaaaata ttcacctact actgttataa 120
atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aatgttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240
aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaat atcattgagg aatttgacaa 360
aagctacaca aataaggggtt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540

aaagttgtat tagtaattag aatttggtgt caaatttaat ttgacatttg atcttttcoct 600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
ataacggtat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggacatccta cattatctaa 840
atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaaag 960
agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tggaaacaat atcactaata 1020
actatactac tagtagtaac agcaagcaat gcagataaaa tctgcatcgg ccaccagtca 1080
acaaactcca cagaaactgt ggacacgcta acagaaacca atgttctctgt gacacatgcc 1140
aaagaattgc tccacacaga gcataatgga atgctgtgtg caacaagcct gggacatccc 1200
ctcattctag acacatgcac tattgaagga ctagtctatg gcaacccttc ttgtgacctg 1260
ctgttgggag gaagagaatg gtctacatc gtcgaaagat catcagctgt aaatggaacg 1320
tgttaccctg ggaatgtaga aaacctagag gaactcagga cacttttttag ttccgctagt 1380
tcctaccaa gaatccaaat ctcccagac acaacctgga atgtgactta cactggaaca 1440
agcagagcat gttcaggttc attctacagg agtatgagat ggctgactca aaagagcggc 1500
ttttaccctg ttcaagacgc ccaatacaca aataacaggg gaaagagcat tcttttcgtg 1560
tggggcatac atcaccacc cacctatacc gagcaaaca atttgtacat aagaaacgac 1620
acaacaaca gcgtgacaac agaagatttg aataggacct tcaaaccagt gatagggcca 1680
aggccccttg tcaatggtct gcaggaaga attgattatt attggtcggc actaaaacca 1740
ggccaaacat tgcgagtacg atccaatggg aatctaattg ctccatggta tggacacggt 1800
ctttcaggag ggagccatgg aagaatcctg aagactgatt taaaaggtgg taattgtgta 1860
gtgcaatgtc agactgaaaa aggtggctta aacagtacat tgccattcca caatatcagt 1920
aaatatgcat ttggaacctg ccccaaatat gtaagagtta atagtctcaa actggcagtc 1980
ggctctgagga acgtgcctgc tagatcaagt agaggactat ttggagccat agctggattc 2040
atagaaggag gttggccagg actagtcgct ggctggtatg gtttccagca ttcaaatgat 2100
caaggggttg gtatggctgc agatagggat tcaactcaa aggcaattga taaaataaca 2160
tccaagggtga ataatatagt cgacaagatg aacaagcaat atgaaataat tgatcatgaa 2220
tttagtgagg ttgaaactag actcaatatg atcaataata agattgatga ccaaatacaa 2280
gacgtatggg catataatgc agaattgcta gtactacttg aaaatcaaaa aacactcgat 2340

gagcatgatg cgaacgtgaa caatctatat aacaaggtga agagggcact gggctccaat 2400
gctatggaag atgggaaag ctgtttcgag ctataccata aatgtgatga tcagtgcattg 2460
gaaacaattc ggaacgggac ctataatagg agaaagtata gagaggaatc aagactagaa 2520
aggcagaaaa tagaggggggt taagctggaa tctgagggaa cttacaaaat cctcaccatt 2580
tattcgactg tcgcctcatc tcttgtgctt gcaatgggggt ttgctgcctt cctgttctg 2640
gccatgtcca atggatcttg cagatgcaac atttgtatat aagagctcta agttaaagt 2700
cttctctgtc tcctatttat aatatggttt gttattgtta attttgttct tgtagaagag 2760
cttaattaat cgttgttgtt atgaaatact atttgtatga gatgaactgg tgtaagttaa 2820
ttcatttaca taagtggagt cagaatcaga atgtttcctc cataactaac tagacatgaa 2880
gacctgccgc gtacaattgt cttatatttg aacaactaaa attgaacatc ttttgccaca 2940
actttataag tggtaatat agctcaaata tatggcaag ttcaatagat taataatgga 3000
aatatcagtt atcgaattc attaacaatc aacttaacgt tattaactac taattttata 3060
tcatcccctt tgataaatga tagtaca 3087

<210> 69

<211> 3105

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> кассета на основе A/Brisbane/10/2007

<400> 69

agaggtaccc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt 60
taagttagca agtgtgtaca ttttacttg acaaaaaata ttcacctact actgttataa 120
atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240
aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatt 420
taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
aaagttgat tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttct 600
atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
ataacgggat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacgggat atttactaaa aaatctaagc 720
cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780

aatcctgatg agataaccca ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa	840
atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca	900
ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag	960
agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgaagactat cattgctttg	1020
agctacattc tatgtctggt tttcactcaa aaacttcccg gaaatgacaa cagcacggca	1080
acgctgtgcc ttgggcacca tgcagtagca aacggaacga tagtgaaaac aatcacgaat	1140
gaccaaattg aagttactaa tgctactgag ctggttcaga gttcctcaac aggtgaaata	1200
tgcgacagtc ctcatcagat ccttgatgga gaaaactgca cactaataga tgctctattg	1260
ggagaccctc agtgtgatgg cttccaaaat aagaaatggg acctttttgt tgaacgcagc	1320
aaagcctaca gcaactgtta cccttatgat gtgccggatt atgcctccct taggtcacta	1380
gttgectcat ccggcacact ggagtttaac aatgaaagt tcaattggac tggagtcaact	1440
caaaacggaa caagctctgc ttgcataagg agatctaata acagtttctt tagtagattg	1500
aattggttga cccacttaaa attcaaatac ccagcattga acgtgactat gccaaacaat	1560
gaaaaatttg acaaattgta catttggggg gttcaccacc cgggtacgga caatgaccaa	1620
atcttctctg atgctcaagc atcaggaaga atcacagtct ctacccaaaag aagccaacaa	1680
actgtaatcc cgaatatcgg atctagacc agagtaagga atatccccag cagaataagc	1740
atctattgga caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaacagcac agggaatcta	1800
attgctccta ggggttactt caaaatacga agtgggaaaa gctcaataat gagatcagat	1860
gcaccattg gcaaatgcaa ttctgaatgc atcactcaa acggaagcat tcccaatgac	1920
aaaccattcc aaaatgtaaa caggatcaca tacggggcct gtcccagata tgттаagcaa	1980
aacactctga aattggcaac agggatgcga aatgtaccag agaaacaaac tagaggcata	2040
tttgccgcaa tcgcgggttt catagaaaat ggttgggagg gaatggtgga tggttggtat	2100
ggtttcaggc atcaaaattc tgaggaata ggacaagcag cagatctcaa aagcactcaa	2160
gcagcaatcg atcaaatcaa tgggaagctg aataggttga tcgggaaaac caacgagaaa	2220
ttccatcaga ttgaaaaaga gttctcagaa gtcgaaggga gaatccagga ccttgagaaa	2280
tatgttgagg acacccaaaat agatctctg tcatacaacg cggagcttct tgttgccctg	2340
gagaaccaac atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaaactggt tgaaaaaaca	2400
aagaagcaac tgagggaaaa tgctgaggat atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac	2460
aatgtgaca atgcctgcat aggatcaatc agaaatggaa cttatgacca cgatgtatac	2520
agagatgaag cattaaacaa ccggttccag atcaagggcg ttgagctgaa gtcaggatac	2580
aaagattgga tactatggat ttcctttgcc atatcatgtt ttttgctttg tgttgctttg	2640

ttggggttca tcatgtgggc ctgccaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga 2700
 gagctctaag ttaaaatgct tcttcgtctc ctatttataa tatggtttgt tattgttaat 2760
 tttgttcttg tagaagagct taattaatcg ttgtttgtat gaaatactat ttgtatgaga 2820
 tgaactggtg taatgtaatt catttacata agtggagtca gaatcagaat gtttcctcca 2880
 taactaacta gacatgaaga cctgcccgct acaattgtct tatattttaa caactaaaat 2940
 tgaacatctt ttgccacaac tttataagtg gttaatatag ctcaaatata tgggtcaagtt 3000
 caatagatta ataatggaaa tatcagttat cgaattcat taacaatcaa cttaacgtta 3060
 ttaactacta attttatatc atcccccttg ataaatgata gtaca 3105

<210> 70

<211> 3105

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> кассета на основе A/Wisconsin/67/2005

<400> 70

agaggtacc cgggctggta tttttatag ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagttagca agtgtgtaca tttttacttg acaaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattgggtca 240
 aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagctacaca aataaggggt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgtat tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttctt 600
 atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacggtat ataatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
 atcacacatt ctccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgaagactat cattgctttg 1020
 agctacattc tatgtctggt tttcactcaa aaacttcccg gaaatgacaa cagcacggca 1080

acgctgtgcc ttgggcacca tgcagtacca aacggaacga tagtgaaaac aatcacgaat 1140
 gaccaaaattg aagttactaa tgctactgag ctggttcaga gttcctcaac aggtggaata 1200
 tgcgacagtc ctcactcagat ccttgatgga gaaaactgca cactaataga tgctctattg 1260
 ggagaccctc agtgtgatgg cttccaaaat aagaaatggg acctttttgt tgaacgcagc 1320
 aaagcctaca gcaactgtta cccttatgat gtgccggatt atgcctccct taggtcacta 1380
 gttgcctcat cgggcacact ggagtttaac gatgaaagtt tcaattggac tggagtcaact 1440
 caaaatgga caagctctgc ttgcaaaagg agatctaata acagtttctt tagtagattg 1500
 aattggttga cccacttaaa attcaaatc ccagcattga acgtgactat gccaaacaat 1560
 gaaaaatttg acaaattgta catttggggg gttcaccacc cgggtacgga caatgaccaa 1620
 atcttctctc atgctcaagc atcaggaaga atcacagtct ctaccaaag aagccaacaa 1680
 actgtaatcc cgaatatcgg atctagacc agaataagga atatccccag cagaataagc 1740
 atctattgga caatagtaaa accgggagac ataacttttga ttaacagcac agggaatcta 1800
 attgctccta ggggttactt caaaatacga agtgggaaaa gctcaataat gagatcagat 1860
 gcaaccattg gcaaatgcaa ttctgaatgc atcactcaa atggaagcat tcccaatgac 1920
 aaaccatttc aaaatgtaaa caggatcaca tatggggcct gtcccagata tgtaagcaa 1980
 aacactctga aattggcaac agggatgcga aatgtaccag agaaacaaac tagaggcata 2040
 tttggcgcaa tcgcggttt catagaaaat ggttgggagg gaatggtgga tggttggtac 2100
 ggtttcaggc atcaaaattc tgaggaata ggacaagcag cagatctcaa aagcactcaa 2160
 gcagcaatca atcaaatcaa tgggaagctg aataggttga tcgggaaaac caacgagaaa 2220
 ttccatcaga ttgaaaaaga gttctcagaa gtagaaggga gaatccagga cctcgagaaa 2280
 tatggtgagg aactaaaat agatctctgg tcatacaacg cggagcttct tgttgccctg 2340
 gagaaccaac atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaaactggt tgaaagaaca 2400
 aagaagcaac tgagggaaaa tgctgaggat atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac 2460
 aatgtgaca atgcctgcat aggatcaatc agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac 2520
 agagatgaag cattaacaa cgggttccag atcaaaggcg ttgagctgaa gtcaggatac 2580
 aaagattgga tactatggat ttcccttgcc atatcatggt ttttgctttg tgttgctttg 2640
 ttggggttca tcatgtgggc ctgccaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga 2700
 gagctctaag ttaaaatgct tcttcgtctc ctatttataa tatggtttgt tattgttaat 2760
 tttgttcttg tagaagagct taattaatcg ttgttgttat gaaatactat ttgtatgaga 2820
 tgaactggtg taatgtaatt catttacata agtggagtca gaatcagaat gtttctcca 2880

taactaacta gacatgaaga cctgccgcgt acaattgtct tatatTTgaa caactaaaat 2940
 tgaacatcctt ttgccacaac tttataagtG gTtaatatag ctcaaatata tggTcaagtt 3000
 caatagatta ataatggaaa tatcagttat cgaaatTcat taacaatcaa cttaacgTta 3060
 ttaactacta attttatatc atccccTTtg ataaatgata gtaca 3105

<210> 71
 <211> 3117
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> кассета на основе A/Equine/Prague/56

<400> 71
 agaggtaccc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata tTcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttgttg ttctctcttt tcattggTca 240
 aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggG agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagTcacaca aataagggtt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgTat tagtaattag aatttgggtgT caaatttaat ttgacatttg atcttttctt 600
 atatatTgcc ccatagagTc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacggTat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggTat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
 atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgaacactca aattctaata 1020
 ttagccactt cggcattcct ctatgtacgt gcagataaaa tctgcctagg acatcatgct 1080
 gtgtctaatg gaaccaaagt agacaccctt actgaaaaag gaatagaagt tgtcaatgca 1140
 acagaaacag ttgaacaaac aaacatccct aagatctgct caaaaggaaa acagactgTt 1200
 gacctggTc aatgtggatt actagggacc gttattgTc ctcccaatg tgaccaattt 1260
 cttgagttct ctgctaattt aatagttgaa agaagggaaG gtaatgacat ttgttatcca 1320

ggcaaatattg acaatgaaga aacattgaga aaaatactca gaaaatccgg aggaattaaa 1380
 aaggagaata tgggatcac atataccgga gtgagaacca atggagagac tagcgcatgt 1440
 agaaggtcaa gatcttcctt ttatgcagag atgaaatggc ttctatccag cacagacaat 1500
 gggacatttc cacaaatgac aaagtcctac aagaacacta agaaggtacc agctctgata 1560
 atctggggaa tccaccactc aggatcaact actgaacaga ctagattata tggaagtggg 1620
 aataaattga taacagtttg gagttccaaa taccaacaat cttttgtccc aaatcctgga 1680
 ccaagaccgc aaatgaatgg tcaatcagga agaattgact ttcactggct gatgctagat 1740
 cccaatgata ctgtcacttt cagttttaat ggggccttta tagcacctga ccgcccagct 1800
 tttctaagag gtaaatctct aggaatccaa agtgatgcac aacttgacaa taattgtgaa 1860
 ggtgaatgct atcatattgg aggtactata attagcaact tgccctttca aaacattaat 1920
 agtagggcaa tcggaaaatg cccagatac gtgaagcaga agagcttaat gctagcaaca 1980
 ggaatgaaaa atgttctga agctcctgca cataaacaac taactcatca catgcccaca 2040
 aaaagagggt tatttgggtc aatagcagga ttcatgaaa atgggtggga aggattaata 2100
 gacggatggt atggatataa gcatcagaat gcacaaggag aagggactgc tgcagactac 2160
 aaaagtacac aatctgctat caaccaaata accggaaaat tgaacagact aatagaaaa 2220
 accaaccagc aattcgaact aatagataat gagttcaatg aaatagaaaa acaaattggc 2280
 aatgttatta actggactag agattctatc atcgaagtat ggcatataa tgcagagttc 2340
 ctctagtagc tggagaatca acacactatt gatttaactg actcagaaat gaacaaacta 2400
 tatgaaaagg taagaagaca actgagagaa aatgctgagg aagatggtaa tggctgtttt 2460
 gaaatattcc accaatgtga caatgattgc atggccagca ttagaaaca cacatatgac 2520
 cataaaaaat acagaaaaga ggcaatacaa aacagaatcc agattgacgc agtaaagttg 2580
 agcagtgggt acaaagatat aatactttgg tttagcttcg gggcatcatg tttcttattt 2640
 cttgccattg caatgggtct tgttttcata tgtataaaaa atggaaacat gcgggtgact 2700
 atttgtatat aagagctcta agttaaaatg cttcttcgtc tcctatttat aatattggtt 2760
 gttattgtta attttgttct tgtagaagag cttaatatc cgttgtgtt atgaaatact 2820
 atttgtatga gatgaactgg tgtaatgtaa ttcatttaca taagtggagt cagaatcaga 2880
 atgtttctc cataactaac tagacatgaa gacctgccgc gtacaattgt cttatatttg 2940
 aacaactaaa attgaacatc ttttgccaca actttataag tggttaatat agctcaaata 3000
 tatggtaag ttcaatagat taataatgga aatatcagtt atcgaaatc attacaatc 3060
 aacttaacgt tattaactac taattttata tcatcccctt tgataaatga tagtaca 3117

<210> 72

<211> 3162
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> кассета на основе В/Malaysia/2506/2004

<400> 72
 agaggtaccc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aatthttgtg ttctctcttt tcattgggtca 240
 aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagttgt accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagctacaca aataaggggtt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgat tagtaattag aatttgggtg caaatthaat ttgacatttg atcttttcct 600
 atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacgggat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacgggat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa 840
 atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgaaggcaat aattgtacta 1020
 ctcatggtag taacatccaa tgcagatcga atctgcaactg ggataacatc gtcaaaactca 1080
 ccacatggtg tcaaaaactgc tactcaaggg gaggtcaatg tgactggtgt aataccactg 1140
 acaacaacac ccaccaaactc tcattttgca aatctcaaag gaacagaaac cagagggaaa 1200
 ctatgcccaa aatgcctcaa ctgcacagat ctggacgtgg ccttgggcag accaaaatgc 1260
 acggggaaca taccctcggc aagagtttca atactccatg aagtcagacc tgttacatct 1320
 ggggtctttc ctataatgca cgacagaaca aaaattagac agctgcctaa acttctcaga 1380
 ggatacgaac atatcaggtt atcaactcat aacgttatca atgcagaaaa tgcaccagga 1440
 ggaccctaca aaattggaac ctcagggtct tgcctaacg ttaccaatgg aaacggattt 1500
 ttcgcaacaa tggcttgggc cgtcccaaaa aacgacaaca acaaaacagc aacaaattca 1560
 ttaacaatag aagtaccata catttgata gaaggagaag accaaattac cgtttggggg 1620

ttccactctg ataacgaaac ccaaatggca aagctctatg gggactcaaa gccccagaag 1680
 ttcacctcat ctgccaacgg agtgaccaca cattacgttt cacagattgg tggcttccca 1740
 aatcaaacag aagacggagg actaccacaa agcggtagaa ttgttgtga ttacatggtg 1800
 caaaaatctg ggaaaacagg aacaattacc tatcaaagag gtatatttatt gcctcaaaaa 1860
 gtgtggtgcg caagtggcag gagcaaggta ataaaaggat cgttgccttt aattggagaa 1920
 gcagattgcc tccacgaaaa atacggtgga ttaacaaaa gcaagcctta ctacacaggg 1980
 gaacatgcaa aggccatagc aaattgccca atatgggtga aaacaccctt gaagctggcc 2040
 aatggaacca aatatagacc tcctgcaaaa ctattaaagg aaaggggttt cttcggagct 2100
 attgctgggt tcttagaagg aggatgggaa ggaatgattg caggttggca cggatacaca 2160
 tcccatgggg cacatggagt agcgggtgca gcagacctta agagcactca agaggccata 2220
 aacaagataa caaaaaatct caactctttg agtgagctgg aagtaaagaa tcttcaaga 2280
 ctaagcggtg ccatggatga actccacaac gaaatactag aactagacga gaaagtggat 2340
 gatctcagag ctgatacaat aagctcacia atagaactcg cagtcctgct ttccaatgaa 2400
 ggaataataa acagtgaaga tgagcatctc ttggcgcttg aaagaaagct gaagaaaatg 2460
 ctgggcccct ctgctgtaga gatagggaaat ggatgctttg aaaccaaaca caagtgcaac 2520
 cagacctgtc tcgacagaat agctgctggt acctttgatg caggagaatt ttctctcccc 2580
 acttttgatt cactgaatat tactgctgca tctttaaagc acgatggatt ggataatcat 2640
 actatactgc tttactactc aactgctgcc tccagtttgg ctgtaacatt gatgatagct 2700
 atctttgctg tttatatggt ctccagagac aatgtttctt gctccatctg tctataagag 2760
 ctctaagtta aaatgcttct tcgtctccta tttataatat ggtttgttat tgttaatttt 2820
 gttctttagt aagagcttaa ttaatcgttg ttgttatgaa atactatttg tatgagatga 2880
 actggtgtaa tgtaattcat ttacataagt ggagtcagaa tcagaatggt tcctccataa 2940
 ctaactagac atgaagacct gccgcgtaca attgtcttat atttgaaca ctaaaattga 3000
 acatcttttg ccacaacttt ataagtgggt aatatagctc aaatatatgg tcaagttcaa 3060
 tagattaata atggaaatat cagttatcga aattcattaa caatcaactt aacgttatta 3120
 actactaatt ttatatcatc ccctttgata aatgatagta ca 3162

<210> 73
 <211> 3159
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> кассета на основе В/Florida/4/2006

<400> 73
 agaggtaccc cgggctggta tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt 60
 taagtttagca agtgtgtaca tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actgttataa 120
 atcattatta aacattagag taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt 180
 tgacaacaat tttgttgcaa catttgagaa aattttggtg ttctctcttt tcattggtca 240
 aaaacaatag agagagaaaa aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga 300
 gaaagttgta caaaagtgtg accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa 360
 aagctacaca aataagggtt aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg 420
 taccattaga gaatttttgg caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta 480
 aaagttgagt catttgatta aacatgtgat tatttaataa attgatgaaa gagttggatt 540
 aaagttgtag tagtaattag aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttctt 600
 atatattgcc ccatagagtc agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa 660
 ataacggtat attaatccct ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc 720
 cacgtaggag gataacagga tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac 780
 aatcctgatg agataaccca cttaagccc acgcatctgt ggccatctta cattatctaa 840
 atcacacatt cttccacaca tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca 900
 ttctataaaa aatcacactt tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag 960
 agaagagact aattaattaa ttaatcatct tgagagaaaa tgaaggcaat aattgtacta 1020
 ctcatggtag taacatccaa tgcagatcga atctgactg gaataacatc ttcaaactca 1080
 cctcatgtgg tcaaaacagc cactcaaggg gaggtcaatg tgactgggtg gataccacta 1140
 acaacaacac caacaaaatc ttattttgca aatctcaaag gaacaaggac cagagggaaa 1200
 ctatgccag actgtctcaa ctgcacagat ctggatgtgg ctttgggcag accaatgtgt 1260
 gtggggacca caccttcggc gaaggcttca ataactccag aagtcaaacc tgttacatcc 1320
 gggtgctttc ctataatgca cgacagaaca aaaatcaggc aactacccaa tcttctcaga 1380
 ggatatgaaa atatcaggct atcaacccaa aacgtcatcg atgcggaaaa ggcaccagga 1440
 ggacctaca gacttggaac ctcaggatct tgcctaacg ctaccagtaa gagcggattt 1500
 ttcgcaacaa tggtctgggc tgtcccaaag gacaacaaca aaaatgcaac gaaccacta 1560
 acagtagaag taccatacat ttgtacagaa ggggaagacc aaatcactgt ttgggggttc 1620
 cattcagata acaaaaccca aatgaagaac ctctatggag actcaaatcc tcaaaagttc 1680
 acctcatctg ctaatggagt aaccacacac tatgtttctc agattggcag cttcccagat 1740
 caaacagaag acggaggact accacaaagc ggcaggattg ttgttgatta catgatgcaa 1800


```

aaacctggga aaacaggaac aattgtctac caaagagggtg ttttgttgcc tcaaaagggtg 1860
tggtgcgcga gtggcaggag caaagtaata aaagggcctc tgcccttaat tggatgaagca 1920
gattgccttc atgaaaaata cgggtggatta acaaaaagca agccttacta cacaggagaa 1980
catgcaaaaag ccataggaag ttgcccataa tgggtgaaaa cacctttgaa gctcgccaat 2040
ggaaccaaat atagacctcc tgcaaaacta ttaaaggaaa ggggtttctt cggagctatt 2100
gctggtttcc tagaaggagg atgggaagga atgattgagc gctggcacgg atacacatct 2160
cacggagcac atggagtggc agtggcggcg gaccttaaga gtacgcaaga agctataaac 2220
aagataacaa aaaatctcaa ttctttgagt gagctagaag taaagaatct tcaaaagacta 2280
agtggtgcca tggatgaact ccacaacgaa atactcgagc tggatgagaa agtggatgat 2340
ctcagagctg aactataag ctcgcaataa gaacttgagc tcttgctttc caacgaagga 2400
ataataaaca gtgaagatga gcatctattg gcaactgaga gaaaactaaa gaaatgctg 2460
ggccctctg ctgtagagat aggaaatgga tgcttcgaaa ccaaacacaa gtgcaaccag 2520
acctgcttag acaggatagc tgctggcacc ttaaatgcag gagaattttc tctccccact 2580
tttgattcac tgaacattac tgctgcatct taaatgatg atggattgga taaccatact 2640
atactgctct attactcaac tgctgcttct agtttgctg taacattgat gctagctatt 2700
tttattgttt atatggtctc cagagacaac gttcatgct ccatctgtct ataagagctc 2760
taagttaaaa tgcttcttcg tctcctattt ataatatggt ttgtattgt taattttggt 2820
cttgtagaag agcttaatta atcgttggtg ttatgaaata ctatttgat gagatgaact 2880
gggtaatgt aattcattta cataagtgga gtcagaatca gaatgtttcc tccataacta 2940
actagacatg aagacctgcc gcgtacaatt gtcttatatt tgaacaacta aaattgaaca 3000
tcttttgcca caactttata agtggttaat atagctcaaa tatatggtca agttcaatag 3060
attaataatg gaaatatcag ttatcgaaat tcattaacaa tcaacttaac gttattaact 3120
actaatttta tatcatcccc ttgataaat gatagtaca 3159

```

```

<210> 74
<211> 565
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> консенсусная SEQ ID NO: 33, 48, 49 и 9

<220>
<221> смеш_признак
<222> (3)..(3)
<223> Хаа может быть Ala или Val

<220>
<221> смеш_признак

```

<222> (52)..(52)
<223> Хаа может быть Asp или Asn

<220>
<221> смеш_признак
<222> (90)..(90)
<223> Хаа может быть Lys или Arg

<220>
<221> смеш_признак
<222> (99)..(99)
<223> Хаа может быть Lys или Thr

<220>
<221> смеш_признак
<222> (111)..(111)
<223> Хаа может быть Tyr или His

<220>
<221> смеш_признак
<222> (145)..(145)
<223> Хаа может быть Val или Thr

<220>
<221> смеш_признак
<222> (157)..(157)
<223> Хаа может быть Glu или Lys

<220>
<221> смеш_признак
<222> (162)..(162)
<223> Хаа может быть Arg или Lys

<220>
<221> смеш_признак
<222> (182)..(182)
<223> Хаа может быть Arg или Lys

<220>
<221> смеш_признак
<222> (203)..(203)
<223> Хаа может быть Asp или Asn

<220>
<221> смеш_признак
<222> (205)..(205)
<223> Хаа может быть Arg или Lys

<220>
<221> смеш_признак
<222> (210)..(210)
<223> Хаа может быть Thr или Lys

<220>
<221> смеш_признак
<222> (225)..(225)
<223> Хаа может быть Arg или Lys

<220>
<221> смеш_признак
<222> (268)..(268)

<223> Хаа может быть Trp или Arg

<220>

<221> смеш_признак

<222> (283)..(283)

<223> Хаа может быть Thr или Asn

<220>

<221> смеш_признак

<222> (290)..(290)

<223> Хаа может быть Gly или Lys

<220>

<221> смеш_признак

<222> (432)..(432)

<223> Хаа может быть Ile или Leu

<220>

<221> смеш_признак

<222> (489)..(489)

<223> Хаа может быть Asn или Asp

<400> 74

Met	Lys	Xaa	Lys	Leu	Val	Leu	Leu	Cys	Thr	Phe	Thr	Ala	Thr	Tyr	
1			5					10					15		
Ala	Asp	Thr	Ile	Cys	Ile	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Asn	Ser	Thr	Asp	Thr
			20					25					30		
Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His	Ser	Val	Asn
			35				40					45			
Leu	Leu	Glu	Xaa	Ser	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Leu	Leu	Lys	Gly	Ile
			50				55				60				
Ala	Pro	Leu	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Ser	Val	Ala	Gly	Trp	Ile	Leu	Gly
65					70					75					80
Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Leu	Leu	Ile	Ser	Xaa	Glu	Ser	Trp	Ser	Tyr	Ile
				85					90					95	
Val	Glu	Xaa	Pro	Asn	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro	Gly	Xaa	Phe
			100					105					110		
Ala	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Phe
			115				120						125		
Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Glu	Ser	Ser	Trp	Pro	Asn	His	Thr
			130				135				140				
Xaa	Thr	Gly	Val	Ser	Ala	Ser	Cys	Ser	His	Asn	Gly	Xaa	Ser	Ser	Phe
145					150					155					160
Tyr	Xaa	Asn	Leu	Leu	Trp	Leu	Thr	Gly	Lys	Asn	Gly	Leu	Tyr	Pro	Asn
			165						170					175	
Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Xaa	Asn	Asn	Lys	Glu	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu
			180					185					190		
Trp	Gly	Val	His	His	Pro	Pro	Asn	Ile	Gly	Xaa	Gln	Xaa	Ala	Leu	Tyr

195					200					205					
His	Xaa	Glu	Asn	Ala	Tyr	Val	Ser	Val	Val	Ser	Ser	His	Tyr	Ser	Arg
	210					215					220				
Xaa	Phe	Thr	Pro	Glu	Ile	Ala	Lys	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu
225					230					235					240
Gly	Arg	Ile	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Gly	Asp	Thr	Ile
				245						250				255	
Ile	Phe	Glu	Ala	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Ala	Pro	Xaa	Tyr	Ala	Phe	Ala
			260					265						270	
Leu	Ser	Arg	Gly	Phe	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Xaa	Ser	Asn	Ala	Pro	Met
		275					280					285			
Asp	Xaa	Cys	Asp	Ala	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Gln	Gly	Ala	Ile	Asn	Ser
	290					295					300				
Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Val	His	Pro	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Cys	Pro
305					310					315					320
Lys	Tyr	Val	Arg	Ser	Ala	Lys	Leu	Arg	Met	Val	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn
				325					330					335	
Ile	Pro	Ser	Ile	Gln	Ser	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe
			340					345						350	
Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His
		355					360					365			
His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Gln	Lys	Ser	Thr
	370					375					380				
Gln	Asn	Ala	Ile	Asn	Gly	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu
385					390					395					400
Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	Lys	Leu
				405					410					415	
Glu	Arg	Arg	Met	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Xaa
			420					425					430		
Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu
		435					440						445		
Arg	Thr	Leu	Asp	Phe	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys
	450					455					460				
Val	Lys	Ser	Gln	Leu	Lys	Asn	Asn	Ala	Lys	Glu	Ile	Gly	Asn	Gly	Cys
465					470					475					480
Phe	Glu	Phe	Tyr	His	Lys	Cys	Asn	Xaa	Glu	Cys	Met	Glu	Ser	Val	Lys
				485					490					495	
Asn	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Lys	Tyr	Ser	Glu	Glu	Ser	Lys	Leu	Asn
			500					505						510	
Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Gly	Val	Lys	Leu	Glu	Ser	Met	Gly	Val	Tyr	Gln
		515					520					525			

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
 530 535 540
 Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
 545 550 555 560
 Cys Arg Ile Cys Ile
 565
 <210> 75
 <211> 565
 <212> БЕЛОК
 <213> Вирус гриппа А
 <400> 75
 Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr
 1 5 10 15
 Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
 20 25 30
 Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
 35 40 45
 Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
 50 55 60
 Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
 65 70 75 80
 Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
 85 90 95
 Val Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
 100 105 110
 Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
 115 120 125
 Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
 130 135 140
 Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe
 145 150 155 160
 Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
 180 185 190
 Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asn Gln Arg Ala Leu Tyr
 195 200 205
 His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
 210 215 220
 Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
 225 230 235 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
 245 250 255
 Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
 260 265 270
 Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met
 275 280 285
 Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
 290 295 300
 Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320
 Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
 355 360 365
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
 370 375 380
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 385 390 395 400
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
 405 410 415
 Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
 420 425 430
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 435 440 445
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460
 Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
 465 470 475 480
 Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
 485 490 495
 Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
 500 505 510
 Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
 515 520 525
 Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
 530 535 540
 Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
 545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 76
<211> 252
<212> БЕЛОК
<213> Вирус гриппа А

<400> 76

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Ile Pro
1 5 10 15
Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
20 25 30
Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Val Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
35 40 45
Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
50 55 60
Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
65 70 75 80
Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Lys Ala
85 90 95
Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
100 105 110
Lys Glu Ile Ser Leu Ser Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
115 120 125
Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
130 135 140
Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
145 150 155 160
Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
165 170 175
Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
180 185 190
Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Gln
195 200 205
Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
210 215 220
Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asn Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
225 230 235 240
Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
245 250

<210> 77
<211> 24
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> pBinPlus.2613.c

<400> 77
aggaaggga gaaagcgaag ggaag 24

<210> 78
<211> 56
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Mut-ATG115.r

<400> 78
gtgccgaagc acgatctgac aacgttgaag atcgctcacg caagaaagac aagaga 56

<210> 79
<211> 52
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Mut-ATG161.c

<400> 79
gttgccagat cgtgcttcgg caccagtaca acgttttctt tcaactgaagc ga 52

<210> 80
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> LC-C5-1.110r

<400> 80
tctcctggag tcacagacag ggtgg 25

<210> 81
<211> 2065
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> кассета 828 от PacI до AscI

<400> 81
ttaattaaga attcgagctc caccgaggaa acctcctcgg attccattgc ccagctatct 60
gtcactttat tgagaagata gtggaagagg aaggtggctc ctacaaatgc catcattggc 120
ataaaggaaa ggccatcgtt gaagatgcct ctgccgacag tgggtccaaa gatggacccc 180
caccacagag gagcatcgtg gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
acccttctc tatataagga agttcatttc attggagag gtattaaaat cttaataggt 360

tttgataaaa gcgaacgtgg ggaaacccga accaaacctt cttctaaact ctctctcatc 420
 tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgcgtgag cgatcttcaa cgttgtcaga 480
 tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaatcaaa gatctctttg 540
 tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcggtgtggt 600
 cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat 660
 tctgtgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggta ttgttgctg 720
 tacttctttc ttcttcttct tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa 780
 acagagtttt cccgtggttt tcgaacttgg agaagattg ttaagcttct gtatattctg 840
 cccaaatttg tcgggcccac ggttttcaca cctcagatac ttggacttat gcttttttgg 900
 atttcagcct ccagaggatga tattgtgcta actcagtctc cagccaccct gtctgtgact 960
 ccaggagata gtgtcagtct ttctgcagg gccagccaaa gtattagcaa caacctacac 1020
 tggtttcaac aaaaatcgca tgagtctcca aggttctca tcaagtatgc ttcccagtec 1080
 atatctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcagt 1140
 atcaacagtg tgaagactga agattttgga atgttttct gtcaacagag taacagctgg 1200
 cctctcacgt tcggtgatgg gacaagctg gagctgaaac gggctgatgc tgcaccaact 1260
 gtatccatct tcccaccatc cagtgagcag ttaacatctg gaggtgcctc agtcgtgtgc 1320
 ttcttgaaca acttctaccc caaagacatc aatgtcaagt ggaagattga tggcagtga 1380
 cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact gatcaggaca gcaaagacag cacctacagc 1440
 atgagcagca ccctcacggt gaccaaggac gagtatgaac gacataacag ctatacctgt 1500
 gagggcactc acaagacatc aacttcacc c attgtcaaga gcttcaacag gaatgagtgt 1560
 tagaggccta ttttctttag tttgaattta ctgttattcg gtgtgcattt ctatgtttgg 1620
 tgagcggttt tctgtgtca gagtgtgttt attttatgta atttaattc tttgtgagct 1680
 cctgttttagc aggtcgtccc ttcagcaagg acacaaaaag attttaattt tattaaaaaa 1740
 aaaaaaaaaa aagaccggga attcgatatc aagcttatcg acctgcagat cgttcaaaca 1800
 tttggcaata aagtttctta agattgaatc ctgttgccgg tcttgcgatg attatcatat 1860
 aatttctggt gaattacggt aagcatgtaa taattaacat gtaatgatg acgttattta 1920
 tgagatgggt ttttatgatt agagtcccgc aattatacat ttaatacgcg atagaaaaca 1980
 aaatatagcg cgcaaactag gataaattat cgcgcgcgggt gtcactatg ttactagatt 2040
 ctagagtctc aagcttcggc gcgcc 2065

<210> 82
 <211> 48

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> SpPDI-НА(Ind) .c

 <400> 82
 gttccttctc agatcttcgc tgatcagatt tgcattggtt accatgca 48

 <210> 83
 <211> 3218
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Конструкция 663 от HindIII до EcoRI

 <400> 83
 aagcttgcta gcggcctcaa tggccctgca ggtcgactct agaggtaccc cgggctggta 60
 tatttatatg ttgtcaaaata actcaaaaac cataaaagtt taagtttagca agtgtgtaca 120
 tttttacttg aacaanaata ttcacctact actgttataa atcattatta aacattagag 180
 taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtcatattt tgacaacaat tttggtgcaa 240
 catttgagaa aatthttggtg ttctctcttt tcattggtca aaaacaatag agagagaaaa 300
 aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga gaaagttgta caaaagttgt 360
 accaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatthgaca aagctacaca aataagggtt 420
 aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg taccattaga gaatthttg 480
 caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tthaaaatta aaagttgagt catttgatta 540
 aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt aaagttgtat tagtaattag 600
 aatthggtgt caaatttaat ttgacatttg atctthttcct atatattgcc ccatagagtc 660
 agthtaactca tthttatatt tcatagatca aataagagaa ataacggtat atthaatcct 720
 ccaaaaaaaa aaaacggtat atthactaaa aatctaaagc cacgtaggag gataacagga 780
 tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac aatcctgatg agataacca 840
 ctthtaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa atcacacatt ctthcacaca 900
 tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca ttctataaaa aatcacactt 960
 tgtgagtcta cactthgatt cccttcaaac acatacaaag agaagagact aatthattaa 1020
 thaatcatct tgagagaaaa tggcgaaaaa cgttgcgatt ttcggttat tgtthttctct 1080
 tcttggttg gthcttctc agatcttcgc tgatcagatt tgcattggtt accatgcaaa 1140
 caatthaca gagcaggttg acacaatcat ggaaaagaac gthactgthta cacatgcca 1200
 agacatactg gaaaagacac acaacgggaa gctctcgat ctagatggag tgaagcctct 1260
 aatthtaaga gattgtagtg tagctggatg gthctcggg aacccaatgt gtgacgaatt 1320

catcaatgta ccggaatggt cttacatagt ggagaaggcc aatccaacca atgacctctg 1380
ttaccaggagg agtttcaacg actatgaaga actgaaacac ctattgagca gaataaacca 1440
ttttgagaaa attcaaatca tccccaaaag ttcttggtcc gatcatgaag cctcatcagg 1500
agtttagctca gcatgtccat acctgggaag tcctccttt tttagaaatg tggtagtgct 1560
tatcaaaaag aacagtacat acccaacaat aaagaaaagc tacaataata ccaaccaaga 1620
ggatcttttg gtactgtggg gaattcacca tcctaataatg gcggcagagc agacaaggct 1680
atatcaaaac ccaaccacct atatttccat tgggacatca aactaaacc agagattggt 1740
acaaaaata gctactagat ccaaagtaa cgggcaaagt ggaaggatgg agttcttctg 1800
gacaatttta aaacctaatg atgcaatcaa ctctgagagt aatggaaatt tcattgctcc 1860
agaatatgca taaaaaattg tcaagaaagg ggactcagca attatgaaaa gtgaattgga 1920
atatggtaac tgcaacacca agtgtcaaac tccaatgggg gcgataaact ctagtatgcc 1980
attccacaac atacaccctc tcaccatcgg ggaatgcccc aaatatgtga aatcaaacag 2040
attagtctt gcaacagggc tcagaaatag ccctcaaaga gagagcagaa gaaaaagag 2100
aggactatth ggagctatag caggttttat agaggaggga tggcaggga tggtagatgg 2160
ttggtatggg taccaccata gcaatgagca ggggagtggg tacgctgcag acaagaatc 2220
cactcaaaag gcaatagatg gaggcaccaa taaggtcaac tcaatcattg acaaatgaa 2280
cactcagttt gaggcogttg gaagggaatt taataactta gaaaggagaa tagagaatth 2340
aaacaagaag atggaagacg ggtttctaga tgtctggact tataatgccc aacttctggt 2400
tctcatggaa aatgagagaa ctctagactt tcatgactca aatgttaaga acctctacga 2460
caaggctccg ctacagctta gggataatgc aaaggagctg ggtaacggtt gtttcgagtt 2520
ctatcacaaa tgtgataatg aatgtatgga aagtataaga aacggaacgt acaactatcc 2580
gcagtattca gaagaagcaa gattaaaaag agaggaaata agtggggtaa aattggaatc 2640
aataggaact taccaaatac tgtcaattta ttcaacagtg gcgagttccc tagcactggc 2700
aatcatgatg gctggtctat ctttatggat gtgctccaat ggatcgttac aatgcagaat 2760
ttgcatttaa gagctctaag ttaaaatgct tcttcgtctc ctatttataa tatggtttgt 2820
tattgttaat tttgttcttg tagaagagct taattaatcg ttgttgttat gaaatactat 2880
ttgtatgaga tgaactgggt taatgtaatt catttacata agtggagtca gaatcagaat 2940
gtttcctcca taactaacta gacatgaaga cctgccgctg acaattgtct tatattttaa 3000
caactaaaat tgaacatctt ttgccacaac ttataagtg gttaatatag ctcaaataa 3060
tggtaagtt caatagatta ataatgaaa tatcagttat cgaaattcat taacaatcaa 3120

cttaacgtta ttaactacta attttatatc atcccccttg ataaatgata gtacaccaat 3180
 taggaaggag catgctcgag gcctggctgg ccgaattc 3218
 <210> 84
 <211> 49
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> SpPDI-H1B.c
 <400> 84
 ttctcagatc ttcgctgaca caatatgtat aggctaccat gctaacaac 49
 <210> 85
 <211> 47
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> SacI-H1B.r
 <400> 85
 cttagagctc ttagatgcat attctacact gtaaagacc attgga 47
 <210> 86
 <211> 3206
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Конструкция 787 от HindIII до EcoRI
 <400> 86
 aagcttgcta gcgccctcaa tggccctgca ggtcgactct agaggtagcc cgggctggta 60
 tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagtt taagttagca agtgtgtaca 120
 tttttacttg aacaaaaata ttcacctact actgttataa atcattatta aacattagag 180
 taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt tgacaacaat tttggtgcaa 240
 catttgagaa aattttggtg ttctctcttt tcattggtca aaaacaatag agagagaaaa 300
 aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga gaaagttgta caaaagttgt 360
 accaaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgaca aagctacaca aataagggtt 420
 aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg taccattaga gaatttttgg 480
 caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta aaagttgagt catttgatta 540
 aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt aaagttgtat tagtaattag 600
 aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttcct atatattgcc ccatagagtc 660
 agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa ataacggtat attaatccct 720
 ccaaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc cacgtaggag gataacagga 780

tccccgtagg	aggataacat	ccaatccaac	caatcacaac	aatcctgatg	agataacca	840
ctttaagccc	acgcatctgt	ggcacatcta	cattatctaa	atcacacatt	cttccacaca	900
tctgagccac	acaaaaacca	atccacatct	ttatcaccca	ttctataaaa	aatcacactt	960
tgtgagtcta	cactttgatt	cccttcaaac	acatacaaag	agaagagact	aattaattaa	1020
ttaatcatct	tgagagaaaa	tggcgaaaaa	cgttgcgatt	ttcggcttat	tgttttctct	1080
tcttgtggtg	gttccttctc	agatcttcgc	tgacacaata	tgtataggct	accatgctaa	1140
caactcgacc	gacactgttg	acacagtact	tgaaaagaat	gtgacagtga	cacactctgt	1200
caacctgctt	gagaacagtc	acaatggaaa	actatgtcta	ttaaaggaa	tagccccact	1260
acaattgggt	aattgcagcg	ttgcccgggtg	gatcttagga	aaccagaat	gcgaattact	1320
gatttccaag	gagtcatggt	cctacattgt	agaaaaacca	aatcctgaga	atggaacatg	1380
ttaccaggg	catttcgctg	actatgagga	actgagggag	caattgagtt	cagtatcttc	1440
at ttgagagg	ttcgaatat	tccccaaaga	aagctcatgg	ccaaccaca	ccgtaaccgg	1500
agtgtcagca	tcatgctccc	ataatgggga	aagcagtttt	tacagaaatt	tgctatggct	1560
gacggggaag	aatggtttgt	acccaaacct	gagcaagtcc	tatgcaaaca	acaagaaaa	1620
agaagtctt	gtactatggg	gtgttcatca	cccgccaaac	ataggtgacc	aaaaggcctt	1680
ctatcataca	gaaaaatgctt	atgtctctgt	agtgtcttca	cattatagca	gaaaattcac	1740
cccagaaata	gccaaaagac	caaagtaag	agatcaagaa	ggaagaatca	attactactg	1800
gactctgctt	gaaccogggg	atacaataat	at ttgaggca	aatggaaatc	taatagcgcc	1860
aagatagct	ttcgactga	gtagaggctt	tggatcagga	atcatcaact	caaatgcacc	1920
aatggataaa	tgtgatgcga	agtgccaaac	acctcagggg	gctataaaca	gcagtcttcc	1980
tttccagaac	gtacaccag	tcacaatagg	agagtgtcca	aagtatgtca	ggagtgcaaa	2040
attaaggatg	gttacaggac	taaggaacat	cccatccatt	caatccagag	gtttgtttgg	2100
agccattgcc	ggtttcattg	aaggggggtg	gactggaatg	gtagatggtt	ggtatggtta	2160
tcatcatcag	aatgagcaag	gatctggcta	tgctgcagat	caaaaaagca	cacaaaatgc	2220
cattaatggg	attacaaaca	aggtcaattc	tgtaattgag	aaaatgaaca	ctcaattcac	2280
agcagtgggc	aaagagtcca	acaattgga	aagaaggatg	gaaaacttga	ataaaaaagt	2340
tgatgatggg	tttatagaca	ttggacata	taatgcagaa	ctgttggttc	tactggaaaa	2400
tgaaaggact	ttggatttcc	atgactcaa	tgtgaagaat	ctgtatgaga	aagtaaaaag	2460
ccagttaaag	aataatgcta	aagaatagg	aatgggtgt	tttgagttct	atcacaagtg	2520
taacgatgaa	tgcatggaga	gtgtaaagaa	tggaacttat	gactatccaa	aatattccga	2580
agaatcaaag	ttaaacaggg	agaaaattga	tggagtgaaa	ttggaatcaa	tgggagtcta	2640

tcagattctg gcgatctact caacagtcgc cagttctctg gttcttttgg tctccctggg 2700
 ggcaatcagc ttctggatgt gttccaatgg gtctttacag tgtagaatat gcatctaaga 2760
 gctctaagtt aaaatgcttc ttcgtctcct atttataata tggtttgta ttgttaattt 2820
 tgttcttgta gaagagctta attaatcgtt gttggtatga aatactattt gtatgagatg 2880
 aactggtgta atgtaattca tttacataag tggagtcaga atcagaatgt ttcctccata 2940
 actaactaga catgaagacc tgccgcgtac aattgtctta tatttgaaca actaaaattg 3000
 aacatctttt gccacaactt tataagtggg taatatagct caaatatag gtcaagttca 3060
 atagattaat aatggaata tcagttatcg aaattcatta acaatcaact taacgttatt 3120
 aactactaat tttatatcat cccctttgat aaatgatagt acaccaatta ggaaggagca 3180
 tgctcgaggc ctggctggcc gaattc 3206

<210> 87
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> H3B-SpPDI.r

<400> 87
 tgtcatttcc ggggaagtttt tgagcgaaga tctgagaagg aacca 45

<210> 88
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> SpPDI-H3B.c

<400> 88
 tctcagatct tcgctcaaaa acttcccgga aatgacaaca gcacg 45

<210> 89
 <211> 23
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> H3 (A-Bri) .982r

<400> 89
 ttgcttaaca tatctgggac agg 23

<210> 90
 <211> 3212
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность`

<220>
 <223> Конструкция 790 от HindIII до EcoRI

<400> 90
aagcttgcta gcggcctcaa tggccttgca ggtcgactct agaggtaccc cgggctggta 60
tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt taagttagca agtgtgtaca 120
tttttacttg acaaaaaata ttcacctact actgttataa atcattatta aacattagag 180
taaagaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt tgacaacaat tttgttgcaa 240
catttgagaa aattttggtg ttctctcttt tcattggtca aaaacaatag agagagaaaa 300
aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga gaaagttgta caaaagttgt 360
acaaaaatag ttgtacaaat atcattgagg aatttgacaa aagctacaca aataagggtt 420
aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg taccattaga gaatttttgg 480
caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta aaagttgagt catttgatta 540
aacatgtgat tatttaataa attgatgaaa gagttggatt aaagttgtat tagtaattag 600
aatttggtgt caaatttaat ttgacatttg atcttttctt atatattgcc ccatagagtc 660
agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa ataacggtat attaatccct 720
ccaaaaaaaa aaaacggtat atttactaaa aaatctaagc cacgtaggag gataacagga 780
tcccctgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac aatcctgatg agataacca 840
ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa atcacacatt cttccacaca 900
tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca ttctataaaa aatcacactt 960
tgtgagtcta cactttgatt cccttcaaac acatacaaag agaagagact aattaattaa 1020
ttaatcatct tgagagaaaa tggcgaaaaa cgttgcgatt ttcggettat tgttttctct 1080
tcttgtggtg gttccttctc agatcttcgc tcaaaaactt cccggaatg acaacagcac 1140
ggcaacgctg tgccttgggc accatgcagt accaaaacgga acgatagtgaa aaacaatcac 1200
gaatgaccaa attgaagtta ctaatgctac tgagctgggt cagagttcct caacaggtga 1260
aatatgagac agtcctcacc agatccttga tggagaaaaa tgcacactaa tagatgctct 1320
attgggagac cctcagtgtg atggcttcca aaataagaaa tgggaccttt ttggtgaacg 1380
cagcaaagcc tacagcaact gttaccctta tgatgtgccc gattatgcct cccttaggtc 1440
actagttgcc tcatccggca cactggagtt taacaatgaa agtttcaatt ggactggagt 1500
cactcaaaaac ggaacaagct ctgcttgcac aaggagatct aataacagtt tcttttagtag 1560
attgaattgg ttgaccact taaaattcaa ataccagca ttgaacgtga ctatgcaaaa 1620
caatgaaaaa tttgacaaat tgtacatttg gggggttcac cacccgggta cggacaatga 1680
ccaaatcttc ctgtatgctc aagcatcagg aagaatcaca gtctctacca aaagaagcca 1740
acaaactgta atcccgaata tcggatctag acccagagta aggaatatcc ccagcagaat 1800

aagcatctat tggacaatag taaaaccggg agacatactt ttgattaaca gcacagggaa 1860
tctaattgct cctagggggtt acttcaaaat acgaagtggg aaaagctcaa taatgagatc 1920
agatgcaccc attggcaaat gcaattctga atgcatcact ccaaaccggaa gcattcccaa 1980
tgacaaacca ttccaaaatg taaacaggat cacatacggg gcctgtccca gatatgttaa 2040
gcaaaacact ctgaaattgg caacagggat gcgaaatgta ccagagaaac aaactagagg 2100
catatttggc gcaatcgcgg gtttcataga aaatgggttg gagggaaatgg tggatggttg 2160
gtatggtttc aggcatacaa attctgaggg aataggacaa gcagcagatc tcaaaaagcac 2220
tcaagcagca atcgatacaa tcaatgggaa gctgaatagg ttgatcggga aaaccaacga 2280
gaaattccat cagattgaaa aagagtcttc agaagtcgaa gggagaatcc aggacctga 2340
gaaatagtgt gaggacacca aaatagatct ctggtcatac aacgcggagc ttcttgttgc 2400
cctggagaac caacatacaa ttgatctaac tgactcagaa atgaacaaac tgtttgaaaa 2460
aacaagaag caactgaggg aaaatgctga ggatatgggc aatgggtgtt tcaaaaata 2520
ccacaaatgt gacaatgcct gcataggatc aatcagaaat ggaacttatg accacgatgt 2580
atacagagat gaagcattaa acaaccggtt ccagatcaag ggcggtgagc tgaagtcagg 2640
atacaagat tggatactat ggatttcctt tgccatatca tgttttttgc tttgtgttgc 2700
tttgttgggg ttcatcatgt gggcctgcc aaaaaggcaac attaggtgca acatttgcac 2760
ttgagagctc taagttaaaa tgcttcttcg tctcctatct ataatatggt ttgttattgt 2820
taattttgtt cttgtagaag agcttaatta atcgttgttg ttatgaaata ctatttgtat 2880
gagatgaact ggtgtaatgt aattcattta cataagtggg gtcagaatca gaatgtttcc 2940
tcataacta actagacatg aagacctgcc gcgtacaatt gtcttatatt tgaacaacta 3000
aaattgaaca tcttttgcca caactttata agtgggtaat atagctcaaa tatatgggtca 3060
agttcaatag attaataatg gaaatatcag ttatcgaat tcattaacaa tcaacttaac 3120
gttattaact actaatttta tatcatcccc tttgataaat gatagtacac caattagga 3180
ggagcatgct cgaggcctgg ctggccgaat tc 3212

<210> 91

<211> 50

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> HBF-SpPDI.r

<400> 91

gttattccag tgcagattcg atcagcgaag atctgagaag gaaccaacac 50

<210> 92

<211> 50
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> SpPDI-HBF.c

<400> 92
 cagatcttcg ctgatcgaat ctgcactgga ataacatctt caaactcacc 50

<210> 93
 <211> 28
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Plaster80r

<400> 93
 caaatagtat ttcataaaca саасgatt 28

<210> 94
 <211> 3269
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Конструкция 798 от HindIII до EcoRI

<400> 94
 aagcttgcta gcgccctcaa tggccctgca ggtcgactct agagggtacc cgggctggta 60
 tatttatatg ttgtcaaata actcaaaaac cataaaagt taagtttagca agtgtgtaca 120
 tttttacttg aacaanaata ttcacctact actgttataa atcattatta aacattagag 180
 taaagaaata tggatgataa gaacaagagt agtgatattt tgacaacaat tttgttgcaa 240
 catttgagaa aattttgttg ttctctctt tctattgtca aaaacaatag agagagaaaa 300
 aggaagaggg agaataaaaa cataatgtga gtatgagaga gaaagttgta caaaagttgt 360
 accaaaatag ttgtacaat atcattgagg aatttgaca aagctacaca aataagggtt 420
 aattgctgta aataaataag gatgacgcat tagagagatg taccattaga gaatttttg 480
 caagtcatta aaaagaaaga ataaattatt tttaaaatta aaagttgagt catttgatta 540
 aacatgtgat tatttaatga attgatgaaa gagttggatt aaagttgtat tagtaattag 600
 aatttgggtg caaatttaat ttgacatttg atcttttctt atatattgcc ccatagagtc 660
 agttaactca tttttatatt tcatagatca aataagagaa ataacggtat attaatccct 720
 ccaaaaaaaaa aaaacgggat atttactaaa aaatctaagc cacgtaggag gataacagga 780
 tccccgtagg aggataacat ccaatccaac caatcacaac aatcctgatg agataacca 840
 ctttaagccc acgcatctgt ggcacatcta cattatctaa atcacacatt cttccacaca 900
 tctgagccac acaaaaacca atccacatct ttatcaccca ttctataaaa aatcacactt 960

tgtgagtcta	cactttgatt	cccttcaaac	acatacaaaag	agaagagact	aattaattaa	1020
ttaatcatct	tgagagaaaa	tggcgaaaaa	cgttgcgatt	ttcggttat	tgttttctct	1080
tcttggttg	gttccttctc	agatcttcgc	tgatcgaatc	tgactggaa	taacatcttc	1140
aaactcacct	catgtggta	aaacagccac	tcaaggggag	gtcaatgtga	ctgggtgat	1200
accactaaca	acaacaccaa	caaaatctta	ttttgcaaat	ctcaaaggaa	caaggaccag	1260
agggaaacta	tgcccagact	gtctcaactg	cacagatctg	gatgtggctt	tgggcagacc	1320
aatgtgtgtg	gggaccacac	cttcggcgaa	ggcttcaata	ctccacgaag	tcaaacctgt	1380
tacatccggg	tgctttccta	taatgcacga	cagaacaaaa	atcaggcaac	tacccaatct	1440
tctcagagga	tatgaaaata	tcaggctatc	aacccaaaac	gtcatcgatg	cggaaaaggc	1500
accaggagga	ccctacagac	ttggaacctc	aggatcttgc	cctaacgcta	ccagtaagag	1560
cggatttttc	gcaacaatgg	cttgggctgt	cccaaaggac	aacaacaaaa	atgcaacgaa	1620
cccactaaca	gtagaagtac	catacatttg	tacagaaggg	gaagaccaa	tactgtttg	1680
ggggttccat	tcagataaca	aaacccaaat	gaagaacctc	tatggagact	caaatcctca	1740
aaagttcacc	tcatctgcta	atggagtaac	cacacactat	gtttctcaga	ttggcagctt	1800
cccagatcaa	acagaagacg	gaggactacc	acaagcggc	aggattgttg	ttgattacat	1860
gatgcaaaaa	cctgggaaaa	caggaacaat	tgtctaccaa	agagggtttt	tgttgctca	1920
aaaggtgtgg	tgccgagtg	gcaggagcaa	agtaataaaa	gggtccttgc	ctttaattgg	1980
tgaagcagat	tgcttcatg	aaaaatacgg	tgattaaac	aaaagcaagc	cttactacac	2040
aggagaacat	gcaaaagcca	taggaaattg	cccaatatgg	gtgaaaacac	ctttgaagct	2100
cgccaatgga	accaaata	gacctctgc	aaaactatta	aaggaaaggg	gtttcttcgg	2160
agctattgct	ggtttcttag	aaggaggatg	ggaaggaatg	attgcaggct	ggcacggata	2220
cacatctcac	ggagcacatg	gagtggcagt	ggcggcggac	cttaagagta	cgcaagaagc	2280
tataaacaag	ataacaaaaa	atctcaattc	tttgagttag	ctagaagtaa	agaatcttca	2340
aagactaagt	ggtgccatgg	atgaactcca	caacgaaata	ctcgagctgg	atgagaaagt	2400
ggatgatctc	agagctgaca	ctataagctc	gcaaatagaa	cttgagctct	tgctttccaa	2460
cgaaggaata	ataaacagtg	aagatgagca	tctattggca	cttgagagaa	aactaaagaa	2520
aatgtgggt	ccctctgctg	tagagatagg	aaatggatgc	ttcgaaacca	aacacaagtg	2580
caaccagacc	tgcttagaca	ggatagctgc	tggcaccttt	aatgcaggag	aattttctct	2640
ccccactttt	gattcactga	acattactgc	tgcatcttta	aatgatgatg	gattggataa	2700
ccatactata	ctgctctatt	actcaactgc	tgcttctagt	ttggctgtaa	cattgatgct	2760

agctattttt attgtttata tggctctccag agacaacggt tcatgctcca tctgtctata 2820
 agagctctaa gttaaaaatgc ttcttctgtct cctatttata atatggtttg ttattgttaa 2880
 ttttgttctt gtagaagagc ttaattaatc gttgttgta tgaataacta tttgtatgag 2940
 atgaactggg gtaatgtaat tcatttacct aagtggagtc agaatacagaa tgtttcctcc 3000
 ataactaact agacatgaag acctgccgag tacaattgtc ttatatttga acaactaaaa 3060
 ttgaacatct tttgccacaa ctttataagt ggtaaatata gctcaaata atggtcaagt 3120
 tcaatagatt aataatggaa atatcagtta tcgaaattca ttaacaatca acttaacggt 3180
 attaactact aattttatat catccccttt gataaatgat agtacaccaa ttaggaagga 3240
 gcatgctcga ggcctggctg gccgaattc 3269

<210> 95
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ApaI-SpPDI.c

<400> 95
 ttgtcgggcc catggcgaaa aacgttgcca ttttcggctt attgt 45

<210> 96
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> StuI-H1 (A-NC) .r

<400> 96
 aaaataggcc tttagatgca tattctacac tgcaaagacc ca 42

<210> 97
 <211> 3079
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Конструкция 580 от PacI до AscI

<400> 97
 ttaattaaga attcgagctc caccgcggaa acctcctcgg attccattgc ccagctatct 60
 gtcactttat tgagaagata gtggaaaagg aagggtggctc ctacaaatgc catcattgcg 120
 ataaaggaaa ggccatcggt gaagatgcct ctgccgacag tggccccaaa gatggacccc 180
 caccacagag gagcatcgtg gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
 attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
 accctctctc tatataagga agttcatttc atttggagag gtattaaaat cttaataggt 360

tttgataaaa gcgaacgtgg ggaaacccga accaaacctt cttctaaact ctctctcatc	420
tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgctgag cgatcttcaa cgttgcaga	480
tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaatcaaa gatctctttg	540
tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcggtgtggt	600
cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat	660
tctgtgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggta ttgttgacctg	720
tacttctttc ttcttcttct tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa	780
acagagtttt cccgtgggtt tcgaacttgg agaagattg ttaagcttct gtatattctg	840
cccaaatttg tcgggcccat ggcgaaaaac gttgcgattt tcggcttatt gttttctctt	900
cttgtgttgg ttccttctca gatcttctgct gacacaatat gtataggcta ccatgccaac	960
aactcaaccg aactgttga cacagtactt gagaagaatg tgacagtgc aactctgtc	1020
aacctacttg aggacagtca caatggaaaa ctatgtctac taaaaggaat agccccacta	1080
caattgggta attgcagcgt tgccggatgg atcttaggaa acccagaatg cgaattactg	1140
atttccaagg aatcatggtc ctacattgta gaaacaccaa atcctgagaa tggaacatgt	1200
taccagggt atttcgccga ctataggaa ctgagggagc aattgagttc agtatcttca	1260
tttgagagat tcgaaatatt ccccaaagaa agctcatggc ccaaccacac cgtaaccgga	1320
gtatcagcat catgtccca taatgggaaa agcagttttt acagaaattt gctatggctg	1380
acggggaaga atggtttgta cccaaacctg agcaagtcct atgtaaaca caaagagaaa	1440
gaagtccttg tactatgggg tgttcatcac ccgcctaaca tagggaacca aagggcactc	1500
tatcatacag aaaatgctta tgtctctgta gtgtcttcac attatagcag aagattcacc	1560
ccagaaatag ccaaagacc caaagtaaga gatcaggaag gaagaatcaa ctactactgg	1620
actctgctgg aacctgggga tacaataata tttgaggcaa atggaaatct aatagcgcca	1680
tggtatgctt ttgactgag tagaggcttt ggatcaggaa tcatcacctc aatgcacca	1740
atggatgaat gtgatcgaa gtgtcaaaca cctcaggag ctataaacag cagtcttct	1800
ttccagaatg tacaccagt cacaatagga gagtgtccaa agtatgtcag gtagtcaaaa	1860
ttaaggatgg ttacaggact aaggacatc ccatccattc aatccagagg tttgtttggga	1920
gccattgccg gtttcattga aggggggtgg actggaatgg tagatgggtg gtatggttat	1980
catcatcaga atgagcaagg atctggctat gctgcagatc aaaaagtac acaaatgcc	2040
attaacggga ttacaacaa ggtcaattct gtaattgaga aaatgaacac tcaattcaca	2100
gctgtgggca aagagttcaa caaattggaa agaaggatgg aaaacttaa taaaaagtt	2160
gatgatgggt ttctagacat ttggacatat aatgcagaat tgttggttct actggaaaat	2220

gaaaggactt tggatttcca tgactccaat gtgaagaatc tgtatgagaa agtaaaaagc 2280
 caattaaaga ataatgccaa agaaatagga aacgggtggt ttgagttcta tcacaagtgt 2340
 aacaatgaat gcatggagag tgtgaaaaat ggtacctatg actatccaaa atattccgaa 2400
 gaatcaaagt taaacagggg gaaaattgat ggagtgaaat tggaatcaat gggagtatac 2460
 cagattctgg cgatctactc aactgtcgcg agttccctgg ttcttttggg ctccctgggg 2520
 gcaatcagct tctggatgtg ttccaatggg tctttgcagt gtagaatatg catctaaagg 2580
 cctattttct ttagtttgaa tttactgtta ttcgggtgtc atttctatgt ttgggtgagcg 2640
 gttttctgtg ctgagagtgt gtttatttta tgtaatttaa tttctttgtg agctcctggt 2700
 tagcaggtcg tcccttcagc aaggacacaa aaagatttta attttattaa aaaaaaaaaa 2760
 aaaaaagacc gggaaattcg tatcaagctt atcgacctgc agatcgttca aacatttggc 2820
 aataaagttt cttaagattg aatcctgttg ccggtcctgc gatgattatc atataatttc 2880
 tgttgaatta cgtaagcat gtaataatta acatgtaatg catgacgtta tttatgagat 2940
 gggtttttat gattagagtc ccgcaattat acatttaata cgcgatagaa aacaaaatat 3000
 agcgcgcaaa ctaggataaa ttatcgcgcg cgggtgtcatc tatgttacta gattctagag 3060
 tctcaagctt cggcgcgccc 3079

<210> 98
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ApaI-H5 (A-Indo).1c

<400> 98
 tgtcggggccc atggagaaaa tagtgcttct tcttgcaat 39

<210> 99
 <211> 37
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> H5 (A-Indo)-StuI.1707r

<400> 99
 aaataggcct ttaaattgcaa attctgcatt gtaacga 37

<210> 100
 <211> 3067
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Конструкция 685 от PacI до AscI

<400> 100
 ttaattaaga attcgagctc caccgcgga acctcctcgg attccattgc ccagctatct 60
 gtcactttat tgagaagata gtgaaaagg aagggtggctc ctacaaatgc catcattgcg 120
 ataaaggaaa ggccatcgtt gaagatgcct ctgccgacag tggteccaaa gatggacccc 180
 caccacagag gagcatcgtg gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
 attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
 acccttctc tatataagga agttcatttc atttgagag gtattaaaa cttaataggt 360
 tttgataaaa gcgaacgtgg gaaaaccga accaaacctt cttctaaact ctctctcatc 420
 tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgcgtgag cgatcttcaa cgttgtcaga 480
 tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaaatcaaa gatctctttg 540
 tggacacgta gtgcgggcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcggtgtggt 600
 cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat 660
 tctgctgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggtt ttgttgctg 720
 tacttctttc ttcttcttct tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa 780
 acagagtttt cccgtggtt tcgaacttgg agaagattg ttaagcttct gtatattctg 840
 cccaaatttg tcgggcccat ggagaaaata gtgcttcttc ttgcaatagt cagtcttgtt 900
 aaaagtgatc agatttgcac tggttaccat gcaacaatt caacagagca ggttgacaca 960
 atcatggaaa agaacgttac tgttacacat gcccaagaca tactggaaaa gacacacaac 1020
 gggaaagctct gcgatctaga tggagtgaag cctctaattt taagagattg tagttagct 1080
 ggatggctcc tcgggaacct aatgtgtgac gaattcatca atgtaccgga atggctctac 1140
 atagtggaga aggccaatcc aaccaatgac ctctgttacc caggagattt caacgactat 1200
 gaagaactga aacacctatt gagcagaata aaccattttg agaaaattca aatcatcccc 1260
 aaaagtctct ggtccgatca tgaagcctca tcaggagtta gctcagcatg tccatacctg 1320
 ggaagtcct ccttttttag aaatgtggtt tggcttatca aaaagaacag tacataccca 1380
 acaataaaga aaagctacaa taataccaac caagaggatc ttttggtact gtggggaatt 1440
 caccatccta atgatcgggc agagcagaca aggtatatac aaaacccaac cacctatatt 1500
 tccattggga catcaacact aaaccagaga ttggtaccaa aaatagctac tagatccaaa 1560
 gtaaacgggc aaagtggaag gatggagttc ttctggacaa ttttaaaacc taatgatgca 1620
 atcaacttcg agagtaatgg aaatttcatt gctccagaat atgcatacaa aattgtcaag 1680
 aaaggggact cagcaattat gaaaagtgaa ttggaatatg gtaactgcaa caccaagtgt 1740
 caaactccaa tggggcgat aaactctagt atgccattcc acaacataca ccctctcacc 1800

atcggggaat gcccacaata tgtgaaatca aacagattag tccttgcaac agggctcaga 1860
 aatagccctc aaagagagag cagaagaaaa aagagaggac tatttgagc tatagcaggt 1920
 tttatagagg gaggatggca gggaaatggta gatggttggg atgggtacca ccatagcaat 1980
 gagcagggga gtgggtacgc tgcagacaaa gaatccactc aaaaggcaat agatggagtc 2040
 accaataagg tcaactcaat cattgacaaa atgaacactc agtttgaggc cgttgggaagg 2100
 gaatttaata acttagaaa gagaatagag aatttaaaca agaagatgga agacgggttt 2160
 ctagatgtct ggacttataa tgccgaactt ctggttctca tggaaaatga gagaactcta 2220
 gactttcatg actcaaatgt taagaacctc tacgacaagg tccgactaca gcttagggat 2280
 aatgcaagg agctgggtaa cgggtgtttc gagttctatc acaaatgtga taatgaatgt 2340
 atgaaagta taagaaacgg aacgtacaac tatccgcagt attcagaaga agcaagatta 2400
 aaaagagagg aaataagtgg ggtaaaattg gaatcaatag gaacttacca aatactgtca 2460
 atttattcaa cagtggcgag ttccctagca ctggcaatca tgatggctgg tctatcttta 2520
 tggatgtgct ccaatggatc gttacaatgc agaatttgca tttaaaggcc tattttcttt 2580
 agtttgaatt tactgttatt cgggtgtgat ttctatgttt ggtgagcggg tttctgtgct 2640
 cagagtgtgt ttattttatg taatttaatt tctttgtgag ctctgttta gcaggctgctc 2700
 ccttcagcaa ggacacaaaa agattttaat ttatttaaaa aaaaaaaaaa aaaagaccgg 2760
 gaattcgata tcaagcttat cgacctgcag atcgttcaaa catttggcaa taaagtttct 2820
 taagattgaa tcctgttgcc ggtcttgcca tgattatcat ataatttctg ttgaattacg 2880
 ttaagcatgt aataattaac atgtaatgca tgacgttatt tatgagatgg gtttttatga 2940
 ttagagtccc gcaattatac atttaatac gtagagaaaa caaaatatag cgcgcaaaact 3000
 aggataaatt atcgcgcgcg gtgtcatcta tgttactaga ttctagagtc tcaagcttcg 3060
 gcgcgccc 3067

 <210> 101
 <211> 3091
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Конструкция 686 от PacI до AscI

 <400> 101
 ttaattaaga attcgagctc caccgcgga acctcctcgg attccattgc ccagctatct 60
 gtcaactttat tgagaagata gtgaaaaag aagggtggctc ctacaaatgc catcattgcg 120
 ataaaggaag ggccatcggt gaagatgcct ctgccgacag tggccccaaa gatggacccc 180
 caccacagag gagcatcggt gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240

attgatgtga	tatctccact	gacgtaagg	atgacgcaca	atcccactat	ccttcgcaag	300
acccttctc	tatataagga	agttcatttc	atgtggagag	gtattaaaat	cttaataggt	360
tttgataaaa	gcgaacgtgg	ggaaacccga	accaaaccct	cttctaaact	ctctctcatc	420
tctcttaaag	caaaacttctc	tcttgtcttt	cttgctgag	cgatcttcaa	cgttgtcaga	480
tcgtgcttcg	gcaccagtac	aacgttttct	ttcactgaag	cgaaatcaaa	gatctctttg	540
tggacacgta	gtgcgcgcc	attaataaac	gtgtacttgt	cctattcttg	tcggtgtggt	600
cttgggaaaa	gaaagcttgc	tggaggctgc	tgttcagccc	catacattac	ttgttacgat	660
tctgctgact	ttcggcgggt	gcaatatctc	tacttctgct	tgacgaggta	ttgttgctg	720
tacttcttct	ttcttcttct	tgctgattgg	ttctataaga	aatctagtat	tttctttgaa	780
acagagtttt	cccgtggttt	tcgaacttgg	agaaagattg	ttaagcttct	gtatattctg	840
cccaaatttg	tcgggcccac	ggcgaaaaac	ggtgcgattt	tcggcttatt	gttttctctt	900
cttgtgttgg	ttccttctca	gatcttcgct	gatcagattt	gcattgggta	ccatgcaaac	960
aattcaacag	agcaggttga	cacaatcatg	gaaaagaacg	ttactgttac	acatgcccaa	1020
gacatactgg	aaaagacaca	caacgggaag	ctctgcgac	tagatggagt	gaagcctcta	1080
atthtaagag	attgtagtgt	agctggatgg	ctcctcggga	acccaatgtg	tgacgaattc	1140
atcaatgtac	cggaatggtc	ttacatagtg	gagaaggcca	atccaaccaa	tgacctctgt	1200
taccagggga	gtttcaacga	ctatgaagaa	ctgaaacacc	tattgagcag	aataaacat	1260
tttgagaaaa	ttcaaatcat	ccccaaaagt	tcttgggtccg	atcatgaagc	ctcatcagga	1320
gtagctcag	catgtccata	cctgggaagt	ccctcctttt	ttagaaatgt	ggtatggctt	1380
atcaaaaaga	acagtacata	cccaacaata	aagaaaagct	acaataatac	caaccaagag	1440
gatcttttgg	tactgtgggg	aattcacat	cctaatgatg	cggcagagca	gacaaggeta	1500
tatcaaaaacc	caaccaccta	tatttccatt	gggacatcaa	cactaaacca	gagattggta	1560
ccaaaaatag	ctactagatc	caaagtaaac	gggcaaagtg	gaaggatgga	gttcttctgg	1620
acaattttta	aacctaatga	tgcaatcaac	ttcgagagta	atggaaattt	cattgctcca	1680
gaatatgcat	acaaaattgt	caagaaagg	gactcagcaa	ttatgaaaag	tgaattggaa	1740
tatggtaact	gcaacaccaa	gtgtcaaaact	ccaatggggg	cgataaaactc	tagtatgcca	1800
ttccacaaca	tacacctctc	caccatcggg	gaatgcccc	aatatgtgaa	atcaaacaga	1860
ttagtctctg	caacagggct	cagaaatagc	cctcaaagag	agagcagaag	aaaaagaga	1920
ggactatttg	gagctatagc	aggttttata	gaggaggat	ggcagggaat	ggtagatggt	1980
tggtatgggt	accacatag	caatgagcag	gggagtgggt	acgctgcaga	caaagaatcc	2040
actcaaaagg	caatagatgg	agtcaccaat	aaggtaact	caatcattga	caaaatgaac	2100

actcagtttg aggccgttgg aagggaatth aataacttag aaaggagaat agagaattta 2160
 aacaagaaga tggaagacgg gtttctagat gtctggactt ataatgccga acttctggtt 2220
 ctcatggaaa atgagagaac tctagacttt catgactcaa atgttaagaa cctctacgac 2280
 aagggtccgac tacagcttag ggataatgca aaggagctgg gtaacgggtg tttcgagttc 2340
 tatcaciaaat gtgataatga atgtatggaa agtataagaa acggaacgta caactatccg 2400
 cagtattcag aagaagcaag attaaaaaga gaggaataa gtggggtaaa attggaatca 2460
 ataggaactt accaaatact gtcaatttat tcaacagtgg cgagttccct agcactggca 2520
 atcatgatgg ctggtctatc tttatggatg tgctccaatg gatcggtaca atgcagaatt 2580
 tgcatttaaa ggcctattht ctttagtttg aatttactgt tattcggtgt gcatttctat 2640
 gtttggtgag cggthttctg tgctcagagt gtgthttatt tatgtaattt aatttctttg 2700
 tgagctoctg ttttagcaggc cgtcccttca gcaaggacac aaaaagattt taattttatt 2760
 aaaaaaaaa aaaaaaaga ccgggaattc gatatcaagc ttatcgacct gcagatcggt 2820
 caaacatttg gcaataaagt ttcttaagat tgaatcctgt tgccggctct gcgatgatta 2880
 tcatataatt tctgttgaat tacgttaagc atgtaataat taacatgtaa tgcagacgt 2940
 tattttatgag atgggtthtt atgattagag tcccgcattt atacatttaa tacgcatag 3000
 aaaacaaaat atagcgcgca aactaggata aattatcgcg cgcgggtgtca tctatgttac 3060
 tagattctag agtctcaagc ttcggcgcgc c 3091

<210> 102
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ApaI-H1B.c

<400> 102
 tgctgggccc atgaaagtaa aactactggt cctgttatgc acatt 45

<210> 103
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> StuI-H2B.r

<400> 103
 aaataggcct ttagatgcat attctacact gtaaagaccc attgga 46

<210> 104
 <211> 3058
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 732 от PacI до AscI

<400> 104

ttaat	taaga	attc	gagctc	cacc	gcg	gaa	acct	cctc	cg	attc	cattgc	ccag	ctatct	60
gtcact	ttat	tgaga	agata	gtgg	aaaag	aagg	tg	ctc	ctacaa	atgc	catc	attg	cg	120
ataa	agaaa	ggcc	atcgtt	gaag	atgc	ctgc	cgac	ag	tggt	cccaa	gatg	gacccc	180	
caccc	acgag	gagc	atcgtg	gaaa	agaag	acgt	tcca	ac	cacg	tctca	aagc	aagt	gg	240
attg	atgtga	tatc	tccact	gacg	taagg	atgac	gcaca	atcc	cactat	cctt	cgca	ag	300	
accct	tctc	tata	taagga	agtt	catttc	attt	ggag	ag	gtatt	aaaat	ccta	atag	gt	360
ttgata	aaaa	gcga	acgtg	gga	aacc	ga	accaa	acctt	ctt	ctaa	act	ctct	ctatc	420
tctct	taaag	caaac	ttctc	tctt	gtctt	ctt	gcgtg	ag	cgat	cttca	cg	ttgt	caga	480
tcgt	gcttcg	gcacc	agtac	aacg	ttttct	ttc	actga	ag	cgaa	atcaa	gat	ctct	ttg	540
tggac	acgta	gtgc	ggcgc	attaa	ataac	gtg	tact	ttgt	cct	attct	tg	cggt	gtg	600
cttgg	gaaa	gaa	agcttgc	tgg	aggctgc	tgt	cagccc	cata	cattac	ttgt	tac	gat	660	
tctg	ctgact	ttc	ggcgggt	gca	atattctc	tact	tctg	ct	tgac	gag	gta	ttgt	gcctg	720
tact	tcttc	ttct	tctct	tgct	gattg	ttct	ataaga	aat	ctag	tat	ttct	ttg	780	
acag	agttt	ccc	gtggtt	tcg	aacttg	aga	aagattg	tta	agct	tct	gtat	attctg	840	
cccaa	atttg	tcg	ggccat	gaa	agtaaaa	ctact	gg	tcc	tg	tatg	cac	attt	acagct	900
acat	atgcag	acaca	aatatg	tat	aggctac	cat	gtaaca	act	cgacc	ga	cact	gtt	gac	960
acag	tacttg	aaa	agaatgt	gac	agtgaca	cact	ctgtca	acct	gcttga	gaac	agtc	ac	1020	
aatg	gaaaac	tat	gtctatt	aaa	aggaata	gccc	cactac	aatt	ggg	taa	ttgc	agc	gtt	1080
gcc	gggtgga	tct	taggaaa	ccc	agaatgc	ga	attactga	ttc	caa	agga	gtc	atg	tcc	1140
tac	attgtag	aaaa	accaaa	tc	tgagaat	gga	acatgtt	acc	cagg	gca	ttc	gct	gac	1200
tat	gaggaac	tg	agggagca	att	gagttca	gtat	cttcat	ttg	agag	gtt	cg	aaat	attc	1260
ccca	agaaa	gct	catggcc	ca	accacacc	gta	accggag	tg	cagcatc	atg	ctccc	at	1320	
aat	gggaaa	gc	agtttta	cag	aaatttg	ctat	ggctga	cg	ggga	agaa	tg	gttt	gtac	1380
cca	acctga	gca	agtccta	tg	caacaac	aa	gaaaaag	aag	tcctt	gt	act	atg	gggt	1440
gtt	catcacc	cg	caa	acat	aggt	gac	caa	aagg	ccctct	at	cata	caga	aaat	1500
gt	ctctgtag	tgt	cttcaca	tt	atagcaga	aa	attcacc	cag	aaatagc	caa	agac	ccc	1560	
aa	agtaagag	at	caagaag	a	agaatcaat	tact	actgga	ct	ctgcttga	acc	cg	gggat	1620	
aca	ataat	tt	gagcaaa	t	ggaatcta	at	agc	caa	gat	atg	cttt	cg	cactgag	1680

agaggctttg gatcaggaat catcaactca aatgcaccaa tggataaatg tgatgcgaag 1740
 tgccaaacac ctcagggagc tataaacagc agtcttcctt tccagaacgt acaccagtc 1800
 acaataggag agtgtccaaa gtatgtcagg agtgcaaaat taaggatggt tacaggacta 1860
 aggaacatcc catccattca atccagaggt ttgtttggag ccattgccgg tttcattgaa 1920
 ggggggtgga ctggaatggt agatggttgg tatggttadc atcatcagaa tgagcaagga 1980
 tctggctatg ctgcagatca aaaaagcaca caaaatgcc aataatgggat tacaacaag 2040
 gtcaattctg taattgagaa aatgaacact caattcacag cagtgggcaa agagttcaac 2100
 aaattgaaa gaaggatgga aaacttgaat aaaaaagttg atgatgggtt tatagacatt 2160
 tggacatata atgcagaact gttggttcta ctggaaaatg aaaggacttt ggatttccat 2220
 gactccaatg tgaagaatct gtatgagaaa gtaaaaagcc agttaagaa taatgctaaa 2280
 gaaataggaa atgggtgttt tgagttctat cacaagtgt aacgatgaatg catggagagt 2340
 gtaaagaatg gaacttatga ctatccaaaa tattccgaag aatcaaagtt aaacagggag 2400
 aaaattgatg gagtgaatg ggaatcaatg ggagtctatc agattctggc gatctactca 2460
 acagtcgcca gttctctggt tcttttggtc tccctggggg caatcagctt ctggatgtgt 2520
 tccaatgggt ctttccagtg tagaatatgc atctaaaggc ctattttctt tagtttgaat 2580
 ttactgttat tcggtgtgca tttctatggt tggtgagcgg ttttctgtgc tcagagtgtg 2640
 tttattttat gtaatttaat ttctttgtga gctcctgttt agcaggtcgt cccttcagca 2700
 aggacacaaa aagattttaa ttttattaaa aaaaaaaaaa aaaaagaccg ggaattcgat 2760
 atcaagctta tcgacctgca gatcgttcaa acatttgcca ataaagttc ttaagattga 2820
 atcctgttgc cggctctgcg atgattatca tataatttct gttgaattac gttaagcatg 2880
 taataattaa catgtaatgc atgacgttat ttatgagatg ggtttttatg attagagtcc 2940
 cgcaattata catttaatac gcgatagaaa acaaaatata gcgcgcaaac taggataaat 3000
 tatcgcgcgc ggtgtcatct atgttactag attctagagt ctcaagcttc ggcgcgcc 3058

<210> 105

<211> 3079

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 733 от PacI до AscI

<400> 105

ttaattaaga attcgagctc caccgcgga aacctcctcgg attccattgc ccagctatct 60

gtcactttat tgagaagata gtggaaaagg aagggtggctc ctacaaatgc catcattgcg 120

ataaaggaaa ggccatcggt gaagatgcct ctgccgacag tggtcacaaa gatggacccc 180

caccacgag gagcatcgtg gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
acccttcctc tatataagga agttcatttc atttggagag gtattaaaat cttaataggt 360
tttgataaaa gcgaacgtgg ggaaacccga accaaacctt cttctaaact ctctctcatc 420
tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgctgag cgatcttcaa cgttgtcaga 480
tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaatcaaa gatctctttg 540
tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcggtgtgg 600
cttgggaaaa gaaagcttg tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat 660
tctgctgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggtg ttgttgctg 720
tacttcttctc ttcttctctc tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa 780
acagagtttt cccgtgggtt tcgaacttgg agaagattg ttaagcttct gtatattctg 840
cccaaatttg tcgggcccac ggcgaaaaac gttgcgattt tcggcttatt gttttctctt 900
cttgtgttgg ttcttctca gatcttctgct gacacaatat gtataggcta ccatgctaac 960
aactcgaccg aactggtga cacagtactt gaaaagaatg tgacagtgc aactctgtc 1020
aacctgcttg agaacagtca caatggaaaa ctatgtctat taaaaggaat agccccacta 1080
caattgggta attgcagcgt tgccgggtgg atcttaggaa acccagaatg cgaattactg 1140
atccaagag agtcatggtc ctacattgta gaaaaacaa atcctgagaa tggaaacatg 1200
taccagggc atttcgctga ctatgaggaa ctgagggagc aattgagttc agtatcttca 1260
tttgagaggt tcgaaatatt ccccaaagaa agctcatggc ccaaccacac cgtaaccgga 1320
gtgtcagcat catgctccca taatggggaa agcagttttt acagaaattt gctatggctg 1380
acggggaaga atggtttgta cccaaacctg agcaagtctt atgcaaaaaa caaagaaaaa 1440
gaagtccttg tactatgggg tgttcatcac ccgcaaaaca taggtgacca aaaggccctc 1500
tatcatacag aaaatgctta tgtctctgta gtgtcttccac attatagcag aaaattcacc 1560
ccagaaatag ccaaaagacc caaagtaaga gatcaagaag gaagaatcaa ttactactgg 1620
actctgcttg aaccggggga tacaataata tttgaggcaa atggaaatct aatagcgcca 1680
agatatgctt tcgactgag tagaggcttt ggatcaggaa tcatcaactc aaatgcacca 1740
atggataaat gtgatgcaa gtgccaaca cctcaggag ctataaacag cagtcttctc 1800
ttccagaacg tacaccagt cacaatagga gagtgcctca agtatgtcag gagtgcaaaa 1860
ttaaggatgg ttacaggact aaggaacatc ccatccattc aatccagagg tttggttgg 1920
gccattgccg gtttcattga aggggggtgg actggaatgg tagatggtg gtatggttat 1980
catcatcaga atgagcaagg atctggctat gctgcagatc aaaaaagcac acaaatgcc 2040

attaatggga ttacaacaa ggtcaattct gtaattgaga aaatgaacac tcaattcaca 2100
 gcagtgggca aagagttcaa caaattggaa agaaggatgg aaaacttgaa taaaaaagtt 2160
 gatgatgggt ttatagacat ttggacatat aatgcagaac tgttggttct actggaaaat 2220
 gaaaggactt tggatttcca tgactccaat gtgaagaatc tgtatgagaa agtaaaaagc 2280
 cagttaaaga ataatgctaa agaaatagga aatgggtggt ttgagttcta tcacaagtgt 2340
 aacgatgaat gcatggagag tgtaaagaat ggaacttatg actatccaaa atattccgaa 2400
 gaatcaaagt taaacagga gaaaattgat ggagtgaat tggaatcaat gggagtctat 2460
 cagattctgg cgatctactc aacagtcgcc agttctctgg ttcttttggg ctccctgggg 2520
 gcaatcagct tctggatgtg ttccaatggg tctttacagt gtagaatatg catctaaagg 2580
 cctattttct ttagtttgaa tttactgtta ttcggtgtgc atttctatgt ttggtagagc 2640
 gttttctgtg ctcagagtgt gtttatttta tgtaatttaa tttctttgtg agctcctggt 2700
 tagcaggctg tcccttcagc aaggacacaa aaagatttta attttattaa aaaaaaaaaa 2760
 aaaaaagacc gggaaatcga tatcaagctt atcgacctgc agatcgttca aacatttggc 2820
 aataaagttt cttaagattg aatcctgttg ccggtcttgc gatgattatc atataatttc 2880
 tgttgaatta cgtaagcat gtaataatta acatgtaatg catgacgtta tttatgagat 2940
 gggtttttat gattagagtc ccgcaattat acatttaata cgcgatagaa aacaaaatat 3000
 agcgcgcaaa ctaggataaa ttatcgcgcg cgggtgtcatc tatgttacta gattctagag 3060
 tctcaagctt cggcgcgcc 3079

<210> 106
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> АраI-НЗВ.с

<400> 106
 ttgtcgggcc catgaagact atcattgctt tgagctacat tctatgtc 48

<210> 107
 <211> 44
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> StuI-НЗВ.г

<400> 107
 aaaataggcc ttcaaatgca aatgttgac ctaatgttgc cttt 44

<210> 108
 <211> 3061

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 735 от PacI до AscI

<400> 108

ttaattaaga attcagctc caccgcgga acctcctcgg attccattgc ccagctatct	60
gtcactttat tgagaagata gtggaagagg aagggtgctc ctacaaatgc catcattgcy	120
ataaaggaaa ggccatcgtt gaagatgcct ctgccgacag tggccccaaa gatggacccc	180
caccacagag gagcatcgtg gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg	240
attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccaactat ccttcgcaag	300
acccttcctc tatataagga agttcatttc atttggagag gtattaaaa cttaataggt	360
tttgataaaa gcgaacgtgg ggaaacccga accaaacctt cttctaaact ctctctcatc	420
tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgcgtgag cgatcttcaa cgttgtcaga	480
tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaatcaaa gatctctttg	540
tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcgggtgggt	600
cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat	660
tctgctgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggta ttgttgctg	720
tacttctttc ttcttcttct tgcctgattg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa	780
acagagtttt cccgtggttt tcgaacttgg agaaagattg ttaagcttct gtatattctg	840
cccaaatttg tcgggcccac gaagactatc attgctttga gctacattct atgtctgggt	900
ttcactcaaa aacttcccgg aaatgacaac agcacggcaa cgctgtgctt tgggcacccat	960
gcagtaccaa acggaacgat agtgaaca atcacgaatg accaaattga agttactaat	1020
gctactgagc tggttcagag ttctcaaca ggtgaaatat gcgacagtcc tcatcagatc	1080
cttgatggag aaaactgcac actaatagat gctctattgg gagacctca gtgtgatggc	1140
ttccaaaata agaaatggga cctttttgtt gaacgcagca aagcctacag caactgttac	1200
ccttatgatg tgccggatta tgctccctt aggtcactag ttgcctcatc cggcacactg	1260
gagtttaaca atgaaagttt caattggact ggagtcactc aaaacggaac aagctctgct	1320
tgcataagga gatctaataa cagtttcttt agtagattga attggttgac ccacttaaaa	1380
ttcaaatacc cagcattgaa cgtgactatg ccaaacaatg aaaaattga caaattgtac	1440
atttgggggg ttcaccaccc gggtaacggac aatgaccaaa tcttcctgta tgctcaagca	1500
tcaggaagaa tcacagtctc taccaaaaga agccaacaaa ctgtaatccc gaatatcgga	1560
tctagaccca gagtaaggaa tatccccagc agaataagca tctattggac aatagtaaaa	1620

ccgggagaca tacttttgat taacagcaca gggaatctaa ttgctcctag gggttacttc 1680
 aaaatacgaag gttgggaaaag ctcaataatg agatcagatg caccattgg caaatgcaat 1740
 tctgaatgca tcactccaaa cggaagcatt cccaatgaca aaccattcca aaatgtaaac 1800
 aggatcacat acggggcctg tcccagatat gttaagcaaa aactctgaa atggcaaca 1860
 gggatgcaaa atgtaccaga gaaacaaact agaggcatat ttggcgcaat cgcgggttc 1920
 atagaaaatg gttgggaggg aatgggtgat gttgggtatg gtttcaggca tcaaaattct 1980
 gaggaatag gacaagcagc agatctcaaa agcactcaag cagcaatcga tcaaatcaat 2040
 ggaagctga ataggttgat cgggaaaacc aacgagaaat tccatcagat tgaaaaagag 2100
 ttctcagaag tcgaaggagg aatccaggac cttgagaaat atgttgagga caccaaaata 2160
 gatctctggt catacaacgc ggagcttctt gttgccttg agaaccaaca tacaattgat 2220
 ctaactgact cagaaatgaa caaactgttt gaaaaaaca agaagcaact gagggaaaat 2280
 gctgaggata tgggcaatgg ttgtttcaaa atataccaca aatgtgaca tgctgcata 2340
 ggatcaatca gaaatggaac ttatgaccac gatgtataca gagatgaagc attaaacaac 2400
 cggttccaga tcaagggcgt tgagctgaag tcaggataca aagattgat actatggatt 2460
 tcctttgcc aatcatgttt ttgctttgt gttgctttgt tggggttcat catgtgggcc 2520
 tgccaaaaag gcaacattag gtgcaacatt tgcatgtgaa ggcctatctt ctttagtttg 2580
 aatttactgt tattcgggtg gcatttctat gtttgggtg cggttttctg tgctcagagt 2640
 gtgtttatct tatgtaattt aatttctttg tgagctcctg ttagcaggt cgtccctca 2700
 gcaaggacac aaaaagattt taattttatt aaaaaaaaa aaaaaaaga ccgggaattc 2760
 gatatcaagc ttatcgacct gcagatcgtt caaacatttg gcaataaagt ttcttaagat 2820
 tgaatcctgt tgccggctct gcgatgatta tcatataatt tctgttgaat tacgttaagc 2880
 atgtaataat taacatgtaa tgcagacgt tatttatgag atgggttttt atgattagag 2940
 tcccgaatt atacatttaa tacgcgatag aaaacaaaat atagcgcgca aactaggata 3000
 aattatcgcg cgcgggtgca tctatgttac tagattctag agtctcaagc ttcggcgcgc 3060
 c 3061
 <210> 109
 <211> 3085
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Конструкция 736, от PacI до AscI
 <400> 109
 ttaattaaga attcgagctc caccgggaa acctcctcgg attcattgc ccagctatct 60

gtcactttat tgagaagata gtggaaaag aaggtggctc ctacaaatgc catcattgcg 120
 ataaaggaaa ggccatcggt gaagatgcct ctgccgacag tggccccaaa gatggacccc 180
 caccacagag gagcatcgtg gaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
 attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
 acccttcctc tatataagga agttcatttc atttggagag gtattaaaat cttaataggt 360
 tttgataaaa gcgaacgtgg gaaaaccga accaaacctt cttctaaact ctctctcacc 420
 tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgcgtgag cgatcttcaa cgttgtcaga 480
 tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaatcaaa gatctctttg 540
 tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcggtgtggg 600
 cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat 660
 tctgctgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggta ttgttgccctg 720
 tacttcttctc ttctctctctc tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa 780
 acagagtttt cccgtggttt tcgaacttgg agaaagattg ttaagcttct gtatattctg 840
 cccaaatttg tcgggcccat ggcgaaaaac gttgcgattt tcggcttatt gtttctctt 900
 cttgtgttgg ttccttctca gatcttcgct caaaaacttc ccggaaatga caacagcacg 960
 gcaacgctgt gccttgggca ccatgcagta ccaaaccgaa cgatagttaa aacaatcacg 1020
 aatgacccaaa ttgaagttac taatgctact gagctggttc agagtccctc aacaggtgaa 1080
 atatgcgaca gtcctcatca gatccttgat ggagaaaact gcacactaat agatgctcta 1140
 ttgggagacc ctcaagtgtga tggcttccaa aataagaaat gggacctttt tgttgaacgc 1200
 agcaaaagcct acagcaactg ttacccttat gatgtgccgg attatgcctc ccttaggtca 1260
 ctagttgcct catccggcac actggagttt aacaatgaaa gtttcaattg gactggagtc 1320
 actcaaaacg gaacaagctc tgcttgcata aggagatcta ataacagttt ctttagtaga 1380
 ttgaattggg tgaccactt aaaattcaaa taccagcat tgaacgtgac tatgccaaac 1440
 aatgaaaaat ttgacaaatt gtacatttgg ggggttcacc acccgggtac ggacaatgac 1500
 caaatcttcc tgtatgctca agcatcagga agaatcacag tctctaccaa aagaagccaa 1560
 caaactgtaa tcccgaatat cggatctaga ccagagtaa ggaatatccc cagcagaata 1620
 agcatctatt ggacaatagt aaaaccggga gacatacttt tgattaacag cacagggaaat 1680
 ctaattgctc ctagggggta cttcaaaata cgaagtggga aaagctcaat aatgagatca 1740
 gatgcacca ttggcaaatg caattctgaa tgcatcactc caaacggaag cattcccaat 1800
 gacaaacat tccaaaatgt aacaggatc acatacgggg cctgtcccag atatgttaag 1860
 caaaacactc tgaattggc aacagggatg cgaatgtac cagagaaaca aactagaggc 1920

atatttggcg caatcgcggg tttcatagaa aatgggtggg agggaatggt ggatggttgg 1980
 tatggtttca ggcatacaaaa ttctgaggga ataggacaag cagcagatct caaaagcact 2040
 caagcagcaa tcgatcaaat caatgggaag ctgaataggt tgatcgggaa aaccaacgag 2100
 aaattccatc agattgaaaa agagttctca gaagtcgaag ggagaatcca ggaccttgag 2160
 aaatatggtg aggacaccaa aatagatctc tggcataca acgcgagct tcttgttgcc 2220
 ctggagaacc aacatacaat tgatcctaact gactcagaaa tgaacaaact gtttgaaaaa 2280
 acaaagaagc aactgaggga aaatgctgag gatatgggca atgggtgttt caaaatatac 2340
 cacaaatgtg acaatgcctg cataggatca atcagaaatg gaacttatga ccacgatgta 2400
 tacagagatg aagcattaaa caaccgggtc cagatcaagg gcggtgagct gaagtcagga 2460
 taaaaagatt ggatactatg gatttccttt gccatatcat gttttttgct ttgtgttgct 2520
 ttgttggggg tcatcatgtg ggcctgcaa aaaggcaaca ttaggtgcaa catttgcat 2580
 tgaaggccta ttttctttag tttgaattta ctgttattcg gtgtgcattt ctatgtttgg 2640
 tgagcgggtt tctgtgctca gagtgtgttt attttatgta atttaatttc tttgtgagct 2700
 cctgttttagc aggtcgtccc ttcagcaagg acacaaaaag attttaattt tattaaaaaa 2760
 aaaaaaaaaa aagaccggga attcgatatac aagcttatcg acctgcagat cgttcaaca 2820
 tttggcaata aagtttctta agattgaatc ctgttgccgg tcttgcgatg attatcatat 2880
 aatttctggt gaattacggt aagcatgtaa taattaacat gtaatgcatg acgttattta 2940
 tgagatgggt ttttatgatt agagtcccgc aattatacat ttaatacgcg atagaaaaca 3000
 aaatatagcg cgcaaactag gataaattat cgcgcgcggg gtcactatg ttactagatt 3060
 ctagagtctc aagcttcggc gcgcc 3085

<210> 110
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> ApI-HBF.c

<400> 110
 ttgtcgggcc catgaaggca ataattgtac tactcatggt agtaac 46

<210> 111
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> StuI-HBF.r

<400> 111

aaaataggcc tttatagaca gatggagcat gaaacgttgt ctctgg 46
 <210> 112
 <211> 3115
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность`
 <220>
 <223> Конструкция 738 от PacI до AscI
 <400> 112
 ttaattaaga attcgagctc caccgaggaa acctcctcgg attccattgc ccagctatct 60
 gtcactttat tgagaagata gtggaagg aaggtggctc ctacaaatgc catcattgcy 120
 ataaagaaa ggccatcggt gaagatgcct ctgccgacag tggccccaaa gatggacccc 180
 caccacagag gagcatcgtg gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
 attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
 acccttcctc tatataagga agttcatttc atttggagag gtattaaaat cttaataggt 360
 tttgataaaa gcgaacgtgg ggaaccgca accaaacctt cttctaaact ctctctcatc 420
 tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgcgtgag cgatcttcaa cgttgtcaga 480
 tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaatcaaa gatctctttg 540
 tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcgggtgtgg 600
 cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat 660
 tctgtgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggta ttgttgctg 720
 tacttctttc ttcttcttct tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa 780
 acagagtttt cccgtgggtt tcgaacttgg agaagattg ttaagcttct gtatattctg 840
 cccaaatttg tcgggcccac gaaggcaata attgtactac tcatggtagt aacatccaat 900
 gcagatcgaa tctgcactgg aataacatct tcaaaactcac ctcatgtggt caaacagcc 960
 actcaagggg aggtcaatgt gactgggtgtg ataccactaa caacaacacc aacaaaatct 1020
 tattttgcaa atctcaaag aacaaggacc agagggaaac tatgcccaga ctgtctcaac 1080
 tgcacagatc tggatgtggt tttgggcaga ccaatgtgtg tggggaccac accttcggcg 1140
 aaggcttcaa tactccacga agtcaaact gttacatccg ggtgctttcc tataatgcac 1200
 gacagaacaa aatcaggca actaccat cttctcagag gatatgaaaa tatcaggcta 1260
 tcaacccaaa acgtcatcga tgcggaagg gcaccaggag gaccctacag acttggaaac 1320
 tcaggatctt gccctaacgc taccagtaag agcggatttt tcgcaacaat ggcttgggct 1380
 gtcccaaagg acaacaacaa aatgcaacg aaccactaa cagtagaagt accatacatt 1440
 tgtacagaag gggaagacca aatcactgtt tgggggttcc attcagataa caaacccaa 1500

atgaagaacc tctatggaga ctcaaatcct caaaagttca cctcatctgc taatggagta 1560
accacacact atgtttctca gattggcagc ttcccagatc aaacagaaga cggaggacta 1620
ccacaaagcg gcaggattgt tgttgattac atgatgcaaa aacctgggaa aacaggaaca 1680
attgtctacc aaagagggtgt tttgttgccct caaaaggtgt ggtgcgagag tggcaggagc 1740
aaagtaataa aagggtcctt gcctttaatt ggtgaagcag attgccttca tgaaaaatac 1800
ggtggattaa acaaaagcaa gccttactac acaggagaac atgcaaaagc cataggaat 1860
tgcccaatat gggtgaaaac acctttgaag ctcgccaatg gaaccaaata tagacctcct 1920
gcaaaaactat taaagaaaag gggtttcttc ggagctattg ctggtttctc agaaggagga 1980
tggaagagaa tgattgcagg ctggcacgga tacacatctc acggagcaca tggagtggca 2040
gtggcgcgcg accttaagag tacgcaagaa gctataaaca agataacaaa aaatctcaat 2100
tctttgagtg agctagaagt aaagaatcct caaagactaa gtggtgccat ggtatgaactc 2160
cacaacgaaa tactcgagct ggatgagaaa gtggatgatc tcagagctga cactataagc 2220
tcgcaaatag aacttgacgt cttgctttcc aacgaaggaa taataaacag tgaagatgag 2280
catctattgg cacttgagag aaaactaaag aaaatgctgg gtccctctgc tgtagagata 2340
ggaaatggat gcttcgaaac caaacacaag tgcaaccaga cctgcttaga caggatagct 2400
gctggcacct ttaatgcagg agaattttct ctcccactt ttgattcact gaacattact 2460
gctgcacctt taaatgatga tggattggat aaccatacta tactgctcta ttactcaact 2520
gctgcttcta gtttgctgt aacattgatg ctgactattt ttattgttta tatggctccc 2580
agagacaacg tttcatgctc catctgtcta taaaggccta ttttctttag tttgaattta 2640
ctgttattcg gtgtgcattt ctatgtttgg tgagcggttt tctgtgctca gagtgtgttt 2700
attttatgta atttaatttc tttgtgagct cctgtttagc aggtcgtccc ttcagcaagg 2760
acacaaaaag attttaattt tattaaaaaa aaaaaaaaaa aagaccggga attcgatatac 2820
aagcttatcg acctgcagat cgttcaaaca tttggcaata aagtttctta agattgaatc 2880
ctgttgccgg tcttgcgatg attatcatat aatttctgtt gaattacgtt aagcatgtaa 2940
taattaacat gtaatgcatg acgttattta tgagatgggt ttttatgatt agagtcccgc 3000
aattatacat ttaatacgcg atagaaaaca aaatatagcg cgcaaaactag gataaattat 3060
cgcgcgcggt gtcactatg ttactagatt ctagagtctc aagcttcggc gcgcc 3115

<210> 113

<211> 3142

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция 739 от PacI до AscI

<400> 113
 ttaattaaga attcgagctc caccgoggaa acctcctcgg attccattgc ccagctatct 60
 gtcactttat tgagaagata gtggaagagg aagggtggctc ctacaaatgc catcattgcg 120
 ataaaggaaa ggccatcggt gaagatgcct ctgccgacag tggccccaaa gatggacccc 180
 caccacagag gagcatcggt gaaaaagaag acgttccaac cacgtcttca aagcaagtgg 240
 attgatgtga tatctccact gacgtaaggg atgacgcaca atcccactat ccttcgcaag 300
 acccttctc tatataagga agttcatttc atttggagag gtattaaaat cttaataggt 360
 tttgataaaa gcgaacgtgg ggaaaccgga accaaacctt cttctaaact ctctctcatc 420
 tctcttaaag caaacttctc tcttgtcttt cttgcgtgag cgatcttcaa cgttgtcaga 480
 tcgtgcttcg gcaccagtac aacgttttct ttcactgaag cgaaatcaaa gatctctttg 540
 tggacacgta gtgcggcgcc attaaataac gtgtacttgt cctattcttg tcgggtgtgg 600
 cttgggaaaa gaaagcttgc tggaggctgc tgttcagccc catacattac ttgttacgat 660
 tctgctgact ttcggcgggt gcaatatctc tacttctgct tgacgaggtg ttgttgctg 720
 tacttcttctc ttcttcttctc tgctgattgg ttctataaga aatctagtat tttctttgaa 780
 acagagtttt ccctgtggtt tcgaaacttg agaagattg ttaagcttct gtatattctg 840
 cccaaatttg tcgggcccat ggcgaaaaac gttgcgattt tcggcttatt gttttctctt 900
 cttgtgttgg ttccttctca gatcttctgct gatcgaatct gcaactggaat aacatcttca 960
 aactcacctc atgtggtcaa aacagccact caaggggagg tcaatgtgac tgggtgtgata 1020
 ccactaacia caacaccaac aaaatcttat tttgcaaatc tcaaaggaac aaggaccaga 1080
 gggaaactat gccagactg tctcaactgc acagatctgg atgtggcttt gggcagacca 1140
 atgtgtgtgg ggaccacacc ttcggcgaag gcttcaatac tccacgaagt caaacctggt 1200
 acatccgggt gcttctctat aatgcacgac agaacaaaaa tcaggcaact acccaatctt 1260
 ctcagaggat atgaaaatat caggctatca acccaaaaac tcatcgatgc ggaaaaggca 1320
 ccaggaggac cctacagact tggaaactca ggatcttgcc ctaacgctac cagtaagagc 1380
 ggatttttctg caacaatggc ttgggctgtc ccaaaggaca acaacaaaaa tgcaacgaac 1440
 ccactaacag tagaagtacc atacatttgt acagaagggg aagacaaaat cactgtttgg 1500
 gggttccatt cagataacia aaccctaatg aagaacctct atgggagctc aaatcctcaa 1560
 aagttcacct catctgctaa tggagtaacc acacactatg tttctcagat tggcagcttc 1620
 ccagatcaaa cagaagacgg aggactacca caaagcgga ggattgttgt tgattacatg 1680
 atgcaaaaac ctgggaaaac aggaacaatt gtctacaaa gaggtgtttt gttgcctcaa 1740
 aagggtgtgg gcgagagtg caggagcaaa gtaataaaag ggtccttgcc tttaatgggt 1800

gaagcagatt gccttcatga aaaatacggg ggattaaaca aaagcaagcc ttactacaca 1860
 ggagaacatg caaaaagccat aggaaattgc ccaatatggg tgaaacacc tttgaagctc 1920
 gccaatggaa ccaaatatag acctcctgca aaactattaa aggaaagggg tttcttcgga 1980
 gctattgctg gtttcctaga aggaggatgg gaaggaatga ttgcaggctg gcacggatac 2040
 acatctcacg gagcacatgg agtggcagtg gcgccggacc ttaagagtac gcaagaagct 2100
 ataaacaaga taacaaaaaa tctcaattct ttgagtgagc tagaagtaaa gaatcttcaa 2160
 agactaagtg gtgccatgga tgaactccac aacgaaatac tcgagctgga tgagaaagtg 2220
 gatgatctca gagctgacac tataagctcg caaatagaac ttgcagtctt gctttccaac 2280
 gaaggaataa taaacagtga agatgagcat ctattggcac ttgagagaaa actaaagaaa 2340
 atgctgggtc cctctgctgt agagatagga aatggatgct tcgaaaccaa acacaagtg 2400
 aaccagacct gcttagacag gatagctgct ggcacctta atgcaggaga attttctctc 2460
 cccacttttg attcactgaa cttactgct gcatctttaa atgatgatgg attggataac 2520
 catactatac tgctctatta ctcaactgct gcttctagtt tggctgtaac attgatgcta 2580
 gctattttta ttgtttatat ggtctccaga gacaacgttt catgctccat ctgtctataa 2640
 aggcctatth tctttagttt gaatttactg ttattcgggtg tgcatttcta tgtttgggta 2700
 gcggttttct gtgctcagag tgtgtttatt ttatgtaatt taatttcttt gtgagctcct 2760
 gtttagcagg tcgtcccttc agcaaggaca caaaaagatt ttaattttat taaaaaaaaa 2820
 aaaaaaaaaag accggaatt cgatatcaag cttatcgacc tgcagatcgt tcaaacattt 2880
 ggcaataaag tttcttaaga ttgaatcctg ttgccggctc tgcgatgatt atcatataat 2940
 ttctgtttaa ttacgttaag catgtaataa ttaacatgta atgcatgacg ttatttatga 3000
 gatgggtttt tatgattaga gtcccgaat tatacattta atacgggata gaaaacaaaa 3060
 tatagcggcg aaactaggat aaattatcgc gcgcggtgtc atctatgtta ctagattcta 3120
 gagtctcaag cttcggcgcg cc 3142

<210> 114
 <211> 1272
 <212> ДНК
 <213> *Medicago sativa*

<400> 114
 atgtttgggc gcggaaccaac aaggaagagt gataacacca aatattacga tattcttggg 60
 gtttcaaaaa gtgctagtga agatgaaatc aagaaagcct atagaaagc agcgaatgaag 120
 aaccatccag ataaggggtg ggatcctgag aagttcaagg agttgggcca agcatatgaa 180
 gtgttgagcg atcctgaaaa gaaagaactg tatgatcaat atggtgaaga tgccttaaa 240

gaaggaatgg ggggaggcgc aggaagctca tttcataatc cgtttgatat tttcgaatca 300
 ttttttggtg caggctttgg tgggtggtgt ccttcacgcg caagaagaca gaagcaagga 360
 gaagatgtgg tgcattctat aaaggtttcc ttggaggatg tgtataacgg cactacaaag 420
 aagctatcac tttctagaa tgcactgtgc tcaaatgta aagggaagg ttcaaaaagt 480
 ggaactgctg gaagtggtt tggatgccag ggcacaggta tgaagattac cagaaggcaa 540
 attggactgg gcatgattca acaaatgcaa cacgtctgtc ctgactgcaa aggaacaggc 600
 gaggtcatta gtgagagaga tagatgccct caatgcaagg gaaacaagat tactcaagaa 660
 aagaaggtgc tggaggtgca tgtgaaaag gggatgcagc agggtcacaa gattgtattc 720
 gaaggacaag ctgatgaagc tcctgataca atcacaggag acatagtttt tgtcttgcaa 780
 gtaaagggac atccgaagtt tccgaggag cgatgatgacc tccacattga acacaatttg 840
 agcttaactg aggctctctg tggcttccag ttaaatgtca cacatcttga tgggaaggcaa 900
 ctattgggtca aatcgaacc cggcgaagtc atcaagccag gtcaacataa agctataaat 960
 gatgagggaa tgccacaaca tggtaggccc ttcatagaagg gacgcctata catcaagttt 1020
 agtgttgatt tcccggattc gggttttctt tccccaaagg aaagcctgga attagaaaag 1080
 atattacctc aaaagacaag caagaacttg tccccaaagg aggtagatga ttgtgaggag 1140
 accaccctgc atgatgtcaa tattgcagag gagatgagtc gaaagaagca acaataccgt 1200
 gaggcataatg atgacgatga tgatgaagat gatgagcact cgcagcctcg ggtgcaatgc 1260
 gctcaacagt ag 1272

<210> 115
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Hsp-40Luz.1c

<400> 115
 atggttgggc gcgaccaac 20

<210> 116
 <211> 31
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Hsp40Luz-SacI.1272r

<400> 116
 agctgagctc ctactgttga gcgattgca c 31

<210> 117
 <211> 36
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Hsp40Luz-Plasto.r

<400> 117
gttggtccgc gcccaaacat tttctctcaa gatgat 36

<210> 118
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Hsp70Ara.lc

<400> 118
atgtcgggta aaggagaag a 21

<210> 119
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Hsp70Ara-SacI.1956r

<400> 119
agctgagctc ttagtcgacc tcctcgatct tag 33

<210> 120
<211> 37
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Hsp70Ara-Plasto.r

<400> 120
tccttctcct ttacccgaca ttttctctca agatgat 37

<210> 121
<211> 4402
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Конструкция R850 от HindIII до EcoRI

<400> 121
aagcttgcac gcctgcaggt cgactctaga ggcaccccg gctggctctgt acattcatct 60
tgccgccttt gcattcactt ggccacaaag agtagagaga aggaagagaa gagcccagac 120
ttcaagaagc gaccttgcaa gtgcactcga gggtcagaaa ctgtatatca tatctatgtg 180
agagaaaggg gaacatttga gatggagtcc atttacttga ggtatactta ttattttgat 240
caataaattt gtatacttct tatttagatc aataaatttg tcattaagct ataatccaaa 300
ataaattacg atcaaatatg caaatgtag ccagtacttg tgttaaactt gatggcatct 360

cttggtttct ttggcaatca catgcctaag aaataaatag tatcatatga ttgtgtttgg 420
 tcagacttca gagtcagatg actctgtttg gataaacagc ttaattaagc gcttatagaa 480
 tatcatatga ttgtgtttgg tcagacttca gagcatctct tggtttctct ggcaatcata 540
 tgcctaagaa ataaatagta tcatatgatt gtgtttggtc agacttcaga gtcagatgac 600
 cctgtttggg taaacagctt aattaagtgc ttatagaata agegcttacc atataagtgc 660
 tttgttacag ttatttctat gaaagtagaa gaaatagtca tattgtttta atataagcta 720
 tcctggagag cttgtggaaa taaccagaaa agaacttatg gacacgtcat gagctgttta 780
 cataagatct ccctaacagt ctcaaaagtg tttatgccag tagataaatt caaataagtc 840
 aatctaaaca gaccctaaat ccattatggt acctatcatt ttagcttatt ccatctttat 900
 taagaatgtc atgagataac ataatgataa cacattatth tgacacaaat gggcagatct 960
 agcaatttaa ctctggagtc ctcaagact gctgttctta cgaagttcac gtccctgaat 1020
 catgttcctg tatggaagcc tgaagacct caaattctaa aagggtggcga taaattgaag 1080
 gtttacaaa tataccctgc gggcttgaca cagaggcaag ctctttatac cttccagttc 1140
 aacggggatg ttgatttcag aagtcacttg gagagcaatc cttgtgcca gtttgaagta 1200
 atttttgtgt agcatatgtt gagctacct caatttaccat gatcacctag cattagctct 1260
 ttcacttaac tgagagaatg aagttttagg aatgagatg accatggagt cggcatggct 1320
 ttgtaatgcc tacctactt tggccaactc atcggggatt tacattcaga aaatatacat 1380
 gacttcaacc atacttaaac ccctttttgt aagataactg aatgttcata tttaatgttg 1440
 ggtgtagtg tttttacttg attatatcca gacagttaca agttggaca caagattgtg 1500
 ggtctgtact gttatttatt ttttttttt ttagcagaaa caccttatct tttgtttcgt 1560
 ttgaatgtag aatgaaaata aaagaaagaa aatataacat catcggccgc gcttgtctaa 1620
 tttcgggcag ttaggatcct ctccggtcac cggaaagttt cagtagaaga aacaaaacac 1680
 cgtgactaaa atgatactat ttttttattt attgtgtttt tcttttttct accggaactt 1740
 tttagaacgg atcccaactc gttccggggc cgctacaact gaaacaaaag aagatatttt 1800
 ctctctcttc agaaatgtaa gttttccttt acagataccc attcaccatt tgattcagat 1860
 gtggtgacta gagataaagc atactaattt gactcttggg aaccataaa gtttatgtta 1920
 tccgtgttct ggaccaatcc acttgggggc ataacctgtg tctatgtgtg gtttggtttc 1980
 cattctgatt tatgoggcga cttgtaattt aaaatctagg aggggcagac attgaacaat 2040
 cccaatattt taataactta tgcaagattt tttttattaa tgagatgatg tgtttgtgac 2100
 tgagattgag tcatacattt cactaagaaa tggttccaag taccaacta tcatgacca 2160

gttgcaaaca tgacgttcgg gagtggtcac tttgatagtt caatttcac ttggcttctt 2220
 attcctttta taattctaatt tcttcttggtg taaactatct catgtattat ttttctttaa 2280
 aatttacatg tcatttatct tgcctcacta actcaatttt gcatataaca atgataagtg 2340
 atattttgac tcacaaaatt tacatcaaatt ttcgacatcg tttattatgt tcattggatg 2400
 attaacaaat ataacaaact ttgcaactaa ttaaccacca actgaatata attaactata 2460
 actgtgaaag tagttaactc atttttatat ttcataagatc aaataagaga aataacggta 2520
 tattaatccc tccaaaaaaa aaaaacggta tatttactaa aaaatctaag ccacgtagga 2580
 ggataacagg atccccgtag gaggataaca tccaatccaa ccaatcacia caatcctgat 2640
 gagataaccc actttaagcc cacgcatctg tggcacatct acattatcta aatcacacat 2700
 tcttccacac atctgagcca cacaaaaacc aatccacatc tttatcacc attctataaa 2760
 aatcacact ttgtgagtct acaactttgat tcccttcaa cacatacaa gagaagagac 2820
 taattaatta attaatactc ttgagagaaa atgtttgggc gggaccaac aaggaagagt 2880
 gataacacca aatattacga tattcttggt gtttcaaaa gtgctagtga agatgaaatc 2940
 aagaaagcct atagaaaggc agcgatgaag aaccatccag ataagggtgg ggatcctgag 3000
 aagttcaagg agttgggcca agcatatgaa gtgttgagcg atcctgaaa gaaagaactg 3060
 tatgatcaat atggtgaaga tgcctttaa gaaggaatgg ggggagcgc aggaagctca 3120
 tttcataatc cgtttgatat tttcgaatca ttttttggtg caggctttgg tgggtggtgt 3180
 ccttcacgcg caagaagaca gaagcaagga gaagatgtgg tgcattctat aaaggtttcc 3240
 ttggaggatg tgtataacgg cactacaaag aagctatcac tttctaggaa tgcactgtgc 3300
 tcaaaatgta aagggaaagg ttcaaaaagt ggaactgctg gaaggtgttt tggatgccag 3360
 ggcacaggta tgaagattac cagaaggcaa attgactgg gcatgattca acaaatgcaa 3420
 cacgtctgtc ctgactgcaa aggaacaggc gaggtcatta gtgagagaga tagatgcct 3480
 caatgcaagg gaaacaagat tactcaagaa aagaaggtgc tggaggtgca tgtggaaaag 3540
 gggatgcagc aggtgcacia gattgtattc gaaggacaag ctgatgaagc tctgatata 3600
 atcacaggag acatagtttt tgtcttgcaa gtaaaggac atccgaagt tccggaggag 3660
 cgtgatgacc tccacattga acacaatttg agcttaactg aggtctctg tggcttccag 3720
 tttaatgtca cacatctga tggaaaggca ctattgtca aatcgaacc cggcgaagtc 3780
 atcaagccag gtcaacataa agctataaat gatgaggaa tgcacaaca tggtaggccg 3840
 ttcatgaagg gacgcctata catcaagttt agtgttgatt tcccggattc gggtttctt 3900
 tccccagcc aaagcctgga attagaaaag atattacctc aaaagacaag caagaacttg 3960
 tcccaaagg aggtagatga ttgtgaggag accaccctgc atgatgtcaa tattgcagag 4020

gagatgagtc gaaagaagca acaataaccgt gaggcataatg atgacgatga tgatgaagat 4080
gatgagcact cgcagcctcg ggtgcaatgc gctcaacagt aggagctcag ctccaatttc 4140
cccgatcggt caaacatttg gcaataaagt ttcttaagat tgaatcctgt tgccgggtctt 4200
gcgatgatta tcatataatt tctgttgaat tacgttaagc atgtaataat taacatgtaa 4260
tgcagtgacgt tatttatgag atgggttttt atgattagag tcccgcaatt atacatttaa 4320
tacgcgatag aaaacaaaat atagcgcgca aactaggata aattatcgcg cgcgggtgtca 4380
tctatgttac tagatcgaat tc 4402

<210> 122

<211> 5086

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция R860 от Hind III до EcoRI

<400> 122

aagcttgcat gcctgcaggt cgactctaga ggatccccgg gctggctctgt acattcatct 60
tgccgccttt gcattcactt ggccacaaaag agtagagaga aggaagagaa gagcccagac 120
ttcaagaagc gaccttgcaa gtgcactcga gggtcagaaa ctgtatatca tatctatgtg 180
agagaaaggg gaacatttga gatggagtcc atttacttga ggtataacta ttattttgat 240
caataaattt gtatacttct tatttagatc aataaatttg tcattaagct ataatccaaa 300
ataaattacg atcaaatatg caaatgttag ccagtacttg tgttaaactt gatggcatct 360
cttggtttct ttggcaatca catgcctaag aaataaatag tatcatatga ttgtgtttgg 420
tcagacttca gagtcagatg actctgtttg gataaacagc ttaattaagc gcttatagaa 480
tatcatatga ttgtgtttgg tcagacttca gagcatctct tggtttctct ggcaatcata 540
tgcctaagaa ataaatagta tcatatgatt gtgtttggtc agacttcaga gtcagatgac 600
cctgtttggg taaacagctt aattaagtgc ttatagaata agcgcctatc atataagtgc 660
ttttgtacag ttatttctat gaaagtagaa gaaatagtca tattgtttta atataagcta 720
tcttgagag cttgtggaaa taaccagaaa agaacttatg gacacgtcat gagctgttta 780
cataagatct ccctaacagt ctcaaaagtg tttatgccag tagataaatt caaataagtc 840
aatctaaaca gaccetaaat ccattatggt acctatcatt ttagcttatt ccatctttat 900
taagaatgtc atgagataac ataatgataa cacattatth tgacacaaat gggcagatct 960
agcaatttaa ctctggagtc ctcaagact gctgttctta cgaagttcac gtccctgaat 1020
catgttctctg tatggaagcc tgaagacct caaattctaa aagggtggca taaattgaag 1080
gtttacaaaa tataccctgc gggcttgaca cagaggcaag ctctttatac cttccagttc 1140

aacggggatg ttgatttcag aagtcacttg gagagcaatc cttgtgccaa gtttgaagta 1200
atTTTTgtgt agcatatggt gagctaccta caatttacat gatcacctag cattagctct 1260
ttcacttaac tgagagaatg aagtttttagg aatgagtatg accatggagt cggcatggct 1320
ttgtaatgcc taccctactt tggccaactc atcggggatt tacattcaga aaatatacat 1380
gacttcaacc atacttaaac ccctttttgt aagataactg aatgttcata tttaatgttg 1440
ggttgttagtg tttttacttg attatatcca gacagttaca agttggacaa caagattgtg 1500
ggtctgtact gttatTTtatt tatttttttt ttagcagaaa caccttatct tttgtttcgt 1560
ttgaatgtag aatgaaaata aaagaaagaa aatataacat catcggccgc gcttgtctaa 1620
tttcgggcag ttaggatcct ctccggtcac cggaaagttt cagtagaaga aacaaaacac 1680
cgtgactaaa atgatactat tattttattt attgtgTTTT tcttttttct accggaactt 1740
tttagaacgg atcccaactc gttccggggc cgctacaact gaaacaaaag aagatatttt 1800
ctctctcttc agaaatgtaa gttttccttt acagataccc attcaccatt tgattcagat 1860
gtggtgacta gagataaagc atactaattt gactcttTga aaccataaa gtttatgtta 1920
tccgtgttct ggaccaatcc acttgggggc ataacctgtg tctatgtgtg gtttggttcc 1980
cattctgatt tatgcggcga cttgtaattt aaaatctagg aggggcagac attgaacaat 2040
cccaatattt taataactta tgcaagattt tttttattaa tgagatgatg tgtttTgtgac 2100
tgagattgag tcatacattt cactaagaaa tggttccaag taccaaaacta tcatgacca 2160
gttgcaaaaca tgacgttcgg gagtggtcac tttgatagtt caatttcatc ttggcttctt 2220
attcctttta taattcTaat tcttcttTgt taaactattt catgtattat ttttctttaa 2280
aatTTacatg tcatttattt tgcctcacta actcaatttt gcatataaca atgataagtg 2340
atattttgac tcacaaaatt tacatcaaat ttcagatcgt tttattatgt tcattggatg 2400
attaacaaat ataacaaact ttgcaactaa ttaaccacca actgaatata attaactata 2460
actgtgaaag tagttaactc atttttatat tTcatagatc aaataagaga aataacggta 2520
tattaatccc tccaaaaaaa aaaaacggta tatttactaa aaaatctaag ccacgtagga 2580
ggataacagg atccccgtag gaggataaca tccaatccaa ccaatcaca caatcctgat 2640
gagataaacc actTTaagcc cacgcatctg tggcacatct acattatcta aatcacacat 2700
tcttccacac atctgagcca cacaaaaacc aatccacatc ttatcacc accctataaa 2760
aaatcacact ttgtgagtct acactttgat tccttcaaa cacatacaaa gagaagagac 2820
taattaatta ataatcatc ttgagagaaa atgtcgggta aaggagaagg accagctatc 2880
ggtatcgatc ttgttaccac ttactcttgc gtcggagtat ggcaacacga cctgtttgag 2940

atcattgcta atgatcaagg aaacagaacc acgccatctt acgttgcttt caccgactcc 3000
gagaggttga tccgtgacgc agctaagaat caggtcgcca tgaaccccggt taacaccggt 3060
ttcgacgcta agaggttgat cggtcgctgt ttctctgaca gctctgttca gagtgacatg 3120
aaattgtggc cattcaagat tcaagccgga cctgccgata agccaatgat ctacgtcgaa 3180
tacaagggty aagagaaaga gttcgcagct gaggagattt cttccatggt tcttattaag 3240
atgctgaga ttgctgagc ttaccttgggt gtcacaatca agaacgccgt tgttacgggt 3300
ccagcttact tcaacgactc tcagcgtcag gctacaaagg atgctggtgt catcgtggt 3360
ttgaacgta tgcgaatcat caacgagcct acagccgccg ctattgccta cggctctgac 3420
aaaaaggcta ccagcgttgg agagaagaat gttcttatct tcgatcttgg tgggtggcact 3480
tttgatgtct ctcttcttac cattgaagag ggtatcttgg aggtgaaggc aactgctggt 3540
gacacccatc ttggtgggga agattttgac aacagaatgg ttaaccactt tgtccaagag 3600
ttcaagagga agagtaagaa ggatatcacc ggtaacccaa gagctcttag gaggttgaga 3660
acttctctgt agagagcga gaggactctt tcttccactg ctcagaccac catcagagatt 3720
gactctctat acgagggtat cgacttctac tccacatca cccgtgctag atttgaggag 3780
ctcaacatgg atctcttcag gaagtgtatg gagccagtgg agaagtgtct tcgtgatgct 3840
aagatggaca agagcactgt tcatgatggt gtccttgggt gtggttctac ccgatatcct 3900
aaggttcagc aattgctcca ggacttcttc aacggcaaag agctttgcaa gtctattaac 3960
cctgatgagg ctgttgccca cgggtgctgt gtcacaggag ctattctcag cgggtgaagga 4020
aacgagaagg ttcaagatct tctattgctc gatgtcactc ctctctccct tggtttgaa 4080
actgccggtg gtgtcatgac cactttgatc ccaaggaaca caacatccc aaccaagaag 4140
gaacaagtct tctccaccta ctcagacaac caacccgggt tggttgatcca ggtgtacgaa 4200
ggagagagag ccagaaccaa ggacaacaac cttcttggtta aatttgagct ctccggaatt 4260
cctccagctc ctcgtgggtg cccccagatc acagtctgct ttgacattga tgccaatggt 4320
atcctcaatg tctctgctga ggacaagacc accggacaga agaacaagat caccatcacc 4380
aatgacaagg gtcgtctctc caaggatgag attgagaaga tggttcaaga ggctgagaag 4440
tacaagtccg aagacgagga gcacaagaag aaggttgaag ccaagaacgc tctcgagaac 4500
tacgcttaca acatgaggaa caccatcaa gacgagaaga ttggtgagaa gctcccggct 4560
gcagacaaga agaagatcga ggattctatt gacgagcga ttcaatggct cgagggtaac 4620
cagttggctg aggctgatga gttcgaagac aagatgaagg aattggagag catctgcaac 4680
ccaatcattg ccaagatgta ccaaggagct ggtgggtgaag ccgggtgctc aggtgcctct 4740
ggatggagc atgatgctcc cctgcttca ggcgggtgctg gacctaagat cgaggaggtc 4800

gactaagagc tcagctcgaa tttccccgat cgttcaaaca tttggcaata aagtttctta 4860
agattgaatc ctgttgccgg tcttgcatg attatcatat aatttctgtt gaattacggt 4920
aagcatgtaa taattaacat gtaatgcatg acgttattta tgagatgggt ttttatgatt 4980
agagtccccg aattatacat ttaatacgcg atagaaaaca aaatatagcg cgcaaacatg 5040
gataaattat cgcgcgcggt gtcactatg ttactagatc gaattc 5086

<210> 123

<211> 9493

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Конструкция R870 от Hind III до Eco RI

<400> 123

aagcttgcac gcttcagagt cgactctaga ggatccccgg gctggctctgt acattcatct 60
tgccgccttt gcattcactt ggcacaaaag agtagagaga aggaagagaa gagcccagac 120
ttcaagaagc gaccttgcaa gtgactcga gggtcagaaa ctgtatatca tatctatgtg 180
agagaaaggg gaacatttga gatggagtcc atttacttga ggtatactta ttattttgat 240
caataaattt gtatacttct tatttagatc aataaatttg tcattaagct ataatccaaa 300
ataaattacg atcaaatatg caaatgtag ccagtacttg tgttaaactt gatggcatct 360
cttggtttct ttggcaatca catgcctaag aataaataag tatcatatga ttgtgtttgg 420
tcagacttca gagtcagatg actctgtttg gataaacagc ttaattaagc gcttatagaa 480
tatcatatga ttgtgtttgg tcagacttca gagcatctct tggtttctct ggcaatcata 540
tgcctaagaa ataaatagta tcatatgatt gtgtttggtc agacttcaga gtcagatgac 600
cctgtttggg taaacagctt aattaagtgc ttatagaata agcgcctatc atataagtgc 660
ttttgtacag ttatttctat gaaagtagaa gaaatagtca tattgtttta atataagcta 720
tcctggagag cttgtggaaa taaccagaaa agaacttatg gacacgtcat gagctgttta 780
cataagatct ccctaacagt ctcaaaagtg tttatgccag tagataaatt caaataagtc 840
aatctaaca gaccctaaat ccattatggg acctatcatt ttagcttatt ccatctttat 900
taagaatgtc atgagataac ataatgataa cacattattt tgacacaaat gggcagatct 960
agcaatttaa ctctggagtc ctcaagact gctgttctta cgaagttcac gtccctgaat 1020
catgttctct tatggaagcc tgaagacct caaattctaa aagggtggcg taaattgaag 1080
gtttacaaaa tataccctgc gggcttgaca cagaggcaag ctctttatac cttccagttc 1140
aacgggatg ttgatttcag aagtcacttg gagagcaatc cttgtgcca gtttgaagta 1200
atttttgtgt agcatatggt gagctaccta caatttcat gatcacctag cattagctct 1260

ttcacttaac tgagagaatg aagttttagg aatgagtatg accatggagt cggcatggct 1320
 ttgtaatgcc taccctactt tggccaactc atcggggatt tacattcaga aaatatacat 1380
 gacttcaacc atacttaaac ccctttttgt aagataactg aatgttcata tttaatgttg 1440
 ggttgtagtg tttttacttg attatatcca gacagttaca agttggacaa caagattgtg 1500
 ggtctgtact gttatttatt tatttttttt ttagcagaaa caccttatct tttgtttcgt 1560
 ttgaatgtag aatgaaaata aaagaaagaa aatataacat catcggccgc gcttgtctaa 1620
 tttcgggcag ttaggatcct ctccggtcac cggaaagttt cagtagaaga aacaaaacac 1680
 cgtgactaaa atgataactat tattttattt attgtgtttt tcttttttct accggaactt 1740
 tttagaacgg atcccaactc gttccggggc cgtacaact gaaacaaaag aagatatttt 1800
 ctctctcttc agaaaatgtaa gttttccttt acagataccc attcaccatt tgattcagat 1860
 gtggtgacta gagataaagc atactaattt gactcttgga aaccataaa gtttatgtta 1920
 tccgtgttct ggaccaatcc acttgggggc ataacctgtg tctatgtgtg gtttggttcc 1980
 cattctgatt tatgcggcga cttgtaattt aaaatctagg aggggcagac attgaacaat 2040
 cccaatattt taataactta tgcaagattt tttttattaa tgagatgatg tgtttgtgac 2100
 tgagattgag tcatacattt cactaagaaa tggttccaag taccaaaacta tcatgacca 2160
 gttgcaaaca tgacgttcgg gagtggtcac tttgatagtt caatttcac tggcttctt 2220
 attcctttta taattcta tcttctgtg taaactattt catgtattat ttttcttaa 2280
 aatttacatg tcatttattt tgcctcacta actcaatttt gcatataaca atgataagtg 2340
 atattttgac tcacaaaatt tacatcaaat ttgcacatcg tttattatgt tcattggatg 2400
 attaacaat ataacaaact ttgcaactaa ttaaccacca actgaatata attaactata 2460
 actgtgaaag tagttaactc atttttatat ttcatagatc aaataagaga aataacggta 2520
 tattaatccc tccaaaaaaa aaaaacggta tatttactaa aaaatctaag ccacgtagga 2580
 ggataacagg atccccgtag gaggataaca tccaatccaa ccaatcacia caatcctgat 2640
 gagataaacc actttaagcc cacgcatctg tggcacatct acattatcta aatcacacat 2700
 tcttccacac atctgagcca cacaaaaacc aatccacatc tttatcacc attctataaa 2760
 aatcacact ttgtgagtct acactttgat tcccttcaaa cacatacaaa gagaagagac 2820
 taattaatta attaatcatc ttgagagaaa atgtcgggta aaggagaagg accagctatc 2880
 ggtatcgatc ttggtaccac ttactcttgc gtcggagtat ggcaacacga ccgtgttgag 2940
 atcattgcta atgatcaagg aaacagaacc acgccatctt acgttgcttt caccgactcc 3000
 gagaggttga tcggtgacgc agctaagaat caggtcgcca tgaaccccgt taacaccgtt 3060

ttcgacgcta agaggttgat cggtcgctcgt ttctctgaca gctctgttca gagtgacatg 3120
 aaattgtggc cattcaagat tcaagccgga cctgcccata agccaatgat ctacgtcgaa 3180
 tacaagggty aagagaaaga gttcgcagct gaggagattt cttccatggt tcttattaag 3240
 atgctgaga ttgctgaggc ttaccttggg gtcacaatca agaacgccgt tgttaccggt 3300
 ccagcttact tcaacgactc tcagcgtcag gctacaaaag atgctgggtg catcgtggt 3360
 ttgaacgtta tgcgaatcat caacgagcct acagccgccg ctattgccta cggctctgac 3420
 aaaaaggcta ccagcgttgg agagaagaat gttcttatct tcgatcttgg tgggtggcact 3480
 tttgatgtct ctcttcttac cattgaagag ggtatctttg aggtgaaggc aactgctggt 3540
 gacacccatc ttggtgggga agatcttgac aacagaatgg ttaaccactt tgtccaagag 3600
 ttcaagagga agagtaagaa ggatatcacc ggaacccaa gagctcttag gaggttgaga 3660
 acttctctgt agagagcgaa gaggactctt tcttccactg ctcagaccac catcagagatt 3720
 gactctctat acgaggggat cgacttctac tccaccatca cccgtgctag atttgaggag 3780
 ctcaacatgg atctcttcag gaagtgtatg gagccagttg agaagtgtct tcgtgatgct 3840
 aagatggaca agagcactgt tcatgatgtt gtccttgttg gtggttctac ccgtatccct 3900
 aaggttcagc aattgctcca ggacttcttc aacggcaaag agctttgcaa gtctattaac 3960
 cctgatgagg ctgttgccca cgggtgctgct gtccagggag ctattctcag cgggtgaagga 4020
 aacgagaagg ttcaagatct tctattgctc gatgtcactc ctctctccct tggtttgaa 4080
 actgccggtg gtgtcatgac cactttgatc ccaaggaaca caaccatccc aaccaagaag 4140
 gaacaagtct tctccaccta ctcagacaac caaccgggtg tgttgatcca ggtgtacgaa 4200
 ggagagagag ccagaaccaa ggacaacaac cttcttggtg aatttgagct ctccggaatt 4260
 cctccagctc ctcgtgggtg ccccagatc acagtctgct ttgacattga tgccaatggt 4320
 atcctcaatg tctctgctga ggacaagacc accggacaga agaacaagat caccatcacc 4380
 aatgacaagg gtcgtctctc caaggatgag attgagaaga tggttcaaga ggctgagaag 4440
 tacaagtccg aagacgagga gcacaagaag aaggttgaag ccaagaacgc tctcgagaac 4500
 tacgcttaca acatgaggaa caccatcaa gacgagaaga ttggtgagaa gctcccggct 4560
 gcagacaaga agaagatcga ggattctatt gagcaggcga ttcaatggct cgagggtaac 4620
 cagttggctg aggtgatga gttcgaagac aagatgaagg aattggagag catctgcaac 4680
 ccaatcattg ccaagatgta ccaaggagct ggtgggtgaag ccggtgttcc aggtgcctct 4740
 ggtatggacg atgatgctcc ccctgcttca ggcgggtgctg gacctaatg cgaggaggct 4800
 gactaagagc tcagctcgaa tttccccgat cgttcaaaca tttggcaata aagtttctta 4860
 agattgaatc ctgttgccgg tcttgcatg attatcatat aatttctggt gaattacggt 4920

aagcatgtaa taattaacat gtaatgcatg acgttattta tgagatgggt ttttatgatt 4980
agagtccgc aattatacat ttaatacgcg atagaaaaca aaatatagcg cgcaaactag 5040
gataaattat cgcgcgcggt gtcatctatg ttactagatc gaattcgtaa tcatggtcac 5100
agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgg ggctggctg tacattcatc ttgccgcctt 5160
tgcattcact tggccacaaa gagtagagag aaggaagaga agagcccaga cttcaagaag 5220
cgaccttgca agtgcaactc agggtcagaa actgtatatc atatctatgt gagagaaagg 5280
ggaacatttg agatggagtc catttacttg aggtatactt attattttga tcaataaatt 5340
tgtatacttc ttatttagat caataaattt gtcattaagc tataatccaa aataaattac 5400
gatcaaatat gcaaatgtta gccagtactt gtgttaaact tgatggcatc tcttggtttc 5460
tttggcaatc acatgcctaa gaaataaata gtatcatatg attgtgtttg gtcagacttc 5520
agagtcagat gactctgttt ggataaacag cttaatlaag cgcttataga atatcatatg 5580
attgtgtttg gtcagacttc agagcatctc ttggtttctc tggcaatcat atgcctaaga 5640
aataaatagt atcatatgat tgtgttttgt cagacttcag agtcagatga ccctgtttgg 5700
gtaaacagct taattaagtg cttatagaat aagcgcttat catataagtg cttttgtaca 5760
gttatttcta tgaaagtaga agaaatagtc atattgtttt aatataagct atcctggaga 5820
gcttgtggaa ataaccagaa aagaacttat ggacacgtca tgagctgttt acataagatc 5880
tccctaacag tctcaaaagt gtttatgcca gtagataaat tcaataaagt caatctaac 5940
agaccctaaa tccattatgg tacctatcat tttagcttat tccatcttta ttaagaatgt 6000
catgagataa cataatgata acacattatt ttgacacaaa tgggcagatc tagcaattta 6060
actctggagt cctcaagac tgctgttctt acgaagtca cgtccctgaa tcatgttctt 6120
gtatggaagc ctgaaagacc tcaaattcta aaagggtggc ataaattgaa ggtttacaaa 6180
atataccctg cgggcttgac acagaggcaa gctctttata ccttcagtt caacggggat 6240
gttgatttca gaagtcaact ggagagcaat ccttggtcca agtttgaagt aatttttgtg 6300
tagcatatgt tgagctacct acaatttaca tgatcaccta gcattagctc tttcactta 6360
ctgagagaat gaagttttag gaatgagtat gaccatggag tcggcatggc tttgtaatgc 6420
ctaccctact ttggccaact catcggggat ttacattcag aaaatataca tgacttcaac 6480
catacttaaa cccctttttg taagataact gaatgttcat atttaatgtt gggttgtagt 6540
gtttttactt gattatatcc agacagttac aagttggaca acaagattgt gggctctgtac 6600
tgttatttat ttattttttt tttagcagaa acaccttacc ttttgtttcg tttgaatgta 6660
gaatgaaat aaaagaaaga aatataaca tcatcgccg cgcttgtcta atttcgggca 6720

gttaggatcc tctccggtca ccggaagtt tcagtagaag aaacaaaaca ccgtgactaa 6780
 aatgatacta ttattttatt tattgtgttt ttcttttttc taccggaact ttttagaacg 6840
 gatcccaact cgttcggggg ccgctacaac tgaacaaaa gaagatattt tctctctctt 6900
 cagaaatgta agttttcctt tacagatacc cattcaccat ttgattcaga tgtggtgact 6960
 agagataaag catactaatt tgactcttgg aaaccataa agtttatgtt atccgtgttc 7020
 tggaccaatc cacttggggg cataacctgt gtctatgtgt ggtttggttt ccattctgat 7080
 ttatgcgggc acttgaatt taaaatctag gaggggcaga cattgaacaa tcccaatatt 7140
 ttaataactt atgcaagatt tttttatta atgagatgat gtgtttgtga ctgagattga 7200
 gtcatacatt tcactaagaa atggttccaa gtaccaaact atcatgacc agttgcaaac 7260
 atgacgttcg ggagtgggtca ctttgatagt tcaatttcat cttggcttct tattcctttt 7320
 ataattctaa ttcttcttgt gtaaactatt tcatgtatta tttttcttta aaatttcat 7380
 gtcatttatt ttgcctcact aactcaattt tgcatataac aatgataagt gatattttga 7440
 ctcaaaaaat ttacatcaaa ttctgacatc gtttattatg ttcatggat gattaacaaa 7500
 tataacaaac tttgcaacta attaaccacc aactgaatat aattaactat aactgtgaaa 7560
 gtagttaact ctttttata ttcatagat caaataagag aaataacggt atattaatcc 7620
 ctcaaaaaaa aaaaaacggt atatttacta aaaaatctaa gccacgtagg aggataacag 7680
 gatccccgta ggaggataac atccaatcca accaatcaca acaatcctga tgagataacc 7740
 cactttaagc ccacgcatct gtggcacatc tacattatct aaatcacaca ttcttcaca 7800
 catctgagcc acacaaaaac caatccacat ctttatcacc cattctataa aaaatcacac 7860
 tttgtgagtc tacactttga ttcccttcaa acacatacaa agagaagaga ctaattaatt 7920
 aattaatcat cttgagagaa aatgtttggg cgcggaccaa caaggaagag tgataacacc 7980
 aaatattacg atattcttgg tgtttcaaaa agtgctagtg aagatgaaat caagaaagcc 8040
 tatagaaagg cagcgatgaa gaaccatcca gataagggtg gggatcctga gaagttcaag 8100
 gagttgggcc aagcatatga agtgttgagc gatcctgaaa agaaagaact gtatgatcaa 8160
 tatggtgaag atgcccttaa agaaggaatg gggggaggcg caggaagctc atttcataat 8220
 ccgtttgata ttttcaatc attttttggg gcaggctttg gtggtggtgg tccttcacgc 8280
 gcaagaagac agaagcaagg agaagatgtg gtgcattcta taaaggtttc cttggaggat 8340
 gtgtataacg gcactacaaa gaagctatca ctttctagga atgcactgtg ctcaaaatgt 8400
 aaagggaaag gttcaaaaag tggaactgct ggaagggtgt ttggatgcca gggcacaggt 8460
 atgaagatta ccagaaggca aattggactg ggcattgatc acaaatgca acacgtctgt 8520
 cctgactgca aaggaacagg cgaggtcatt agtgagagag atagatgccc tcaatgcaag 8580

ggaaacaaga ttactcaaga aaagaagggtg ctggagggtgc atgtggaaaa ggggatgcag 8640
 cagggtcaca agattgtatt cgaaggacaa gctgatgaag ctctgatac aatcacagga 8700
 gacatagttt ttgtcttgca agtaaaggga catccgaagt ttcggagga gctgatgcag 8760
 ctccacattg aacacaattt gagcttaact gaggtctctt gtggcttcca gtttaatgct 8820
 acacatcttg atggaaggca actattggtc aaatogaacc cggcggaagt catcaagcca 8880
 ggtcaacata aagctataaa tgatgaggga atgccacaac atggtaggcc gttcatgaag 8940
 ggacgcctat acatcaagtt tagtgttgat ttcccggatt cgggttttct tcccccaagc 9000
 caaagcctgg aattagaaaa gatattacct caaagacaa gcaagaactt gtcccaaaag 9060
 gaggtagatg attgtgagga gaccaccctg catgatgtca atattgcaga ggagatgagt 9120
 cgaaagaagc aacaataccg tgaggcatat gatgacgatg atgatgaaga tgatgagcac 9180
 tcgagcctc ggggtcaatg cgctcaacag taggagctca gctcgaattt ccccgatcgt 9240
 tcaaacattt ggcaataaag tttcttaaga ttgaatcctg ttgccgtct tcgcatgatt 9300
 atcatataat ttctgttgaa ttacgttaag catgtaataa ttaacatgta atgcatgagc 9360
 ttatttatga gatgggtttt tatgattaga gtcccgcaat tatacattta atacgcgata 9420
 gaaaacaaaa tatagcgcgc aaactaggat aaattatcgc gcgcgggtgc atctatgtta 9480
 ctagatcgaa ttc 9493

<210> 124
 <211> 34
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> supP19-plasto.r

<400> 124
 ccttgatag ctcgttccat tttctctcaa gatg 34

<210> 125
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> supP19-1c

<400> 125
 atggaacgag ctatacaagg 20

<210> 126
 <211> 32
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> SupP19-SacI.r

<400> 126
 agtcgagctc ttactcgctt tctttttcga ag 32

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нуклеиновая кислота для экспрессии гемагглютинаина (НА) вируса гриппа типа А в растении, включающая последовательность нуклеотидов, кодирующую НА вируса гриппа типа А, оперативно связанную с регуляторным элементом, который активен в растении, причем указанный регуляторный элемент содержит промотор, который активен в растении, и энхансер вируса мозаики коровьего гороха (СРМV), при этом экспрессия нуклеиновой кислоты приводит к увеличению образования НА вируса гриппа типа А по сравнению с образованием НА вируса гриппа типа А, кодируемым контрольной нуклеиновой кислотой, не содержащей энхансер СРМV.

2. Нуклеиновая кислота для экспрессии гемагглютинаина (НА) вируса гриппа типа В в растении, включающая последовательность нуклеотидов, кодирующую НА вируса гриппа типа В, оперативно связанную с регуляторным элементом, который активен в растении, причем указанный регуляторный элемент содержит промотор, который активен в растении, и энхансер вируса мозаики коровьего гороха (СРМV), при этом экспрессия нуклеиновой кислоты приводит к увеличению образования НА вируса гриппа типа В по сравнению с образованием НА вируса гриппа типа В, кодируемым контрольной нуклеиновой кислотой, не содержащей энхансер СРМV.

3. Нуклеиновая кислота по п.1 или 2, где НА вируса гриппа типа А или типа В содержит нативный или ненативный сигнальный пептид.

4. Нуклеиновая кислота по п.3, где ненативный сигнальный пептид представляет собой сигнальный пептид протеиндисульфидизомеразы.

5. Нуклеиновая кислота по п.1, где НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н4, Н5, Н6, Н7, Н8, Н9, Н10, Н11, Н12, Н13, Н14, Н15 и Н16.

6. Нуклеиновая кислота по п.1, где НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н5, Н6, Н7 и Н9.

7. Нуклеиновая кислота по п.1, где последовательность нуклеотидов, кодирующая НА вируса гриппа, идентична на 70-100% последовательности нуклеотидов, выбранной из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47.

8. Способ получения вирусоподобных частиц (ВЧ) вируса гриппа в растении, включающий:

а) введение нуклеиновой кислоты по любому из пп.1-7 в растение или его часть путем трансформации с получением трансгенного растения или обеспечение трансгенного растения или его части, содержащей нуклеиновую кислоту по любому из пп.1-7; и

б) инкубирование трансгенного растения или его части в условиях, подходящих для экспрессии нуклеиновой кислоты с получением ВЧ; и

с) сбор трансгенного растения или его части и очистку ВЧ, причем ВЧ содержат НА вируса гриппа и по меньшей мере один липид растительного происхождения.

9. Способ по п.8, где указанная на стадии (а) нуклеиновая кислота пригодна для временной экспрессии в растении.

10. Способ по п.8, где указанная на стадии (а) нуклеиновая кислота пригодна для стабильной экспрессии в растении.

11. Способ по любому из пп.8-10, где на стадии (а) в растение вводят вторую нуклеиновую кислоту, включающую последовательность нуклеотидов, кодирующую по меньшей мере один белок-шаперон.

12. Способ по п.11, где белки-шапероны выбирают из Hsp40 и Hsp70.

13. Способ по п.8, где размер ВЧ находится в диапазоне 80-300 нм.

14. Растение, содержащее нуклеиновую кислоту по любому из пп.1-7.

15. Растение по п.14, дополнительно содержащее нуклеиновую кислоту, включающую последовательность нуклеотидов, кодирующую по меньшей мере один белок-шаперон, оперативно связанную с регуляторным элементом.

16. Растение по п.15, где белки-шапероны выбирают из Hsp40 и Hsp70.

17. Вирусоподобная частица (ВЧ), полученная способом по п.8, содержащая НА вируса гриппа типа А или НА вируса гриппа типа В и по меньшей мере один липид растительного происхождения.

18. Вирусоподобная частица по п.17, где НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н4, Н5, Н6, Н7, Н8, Н9, Н10, Н11, Н12, Н13, Н14, Н15 и Н16.

19. Вирусоподобная частица по п.18, где НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н5, Н6, Н7 и Н9.

20. Вирусоподобная частица по п.17, где НА вируса гриппа типа А или НА вируса гриппа типа В содержит N-гликаны или модифицированные N-гликаны, специфичные для растений.

21. Вирусоподобная частица по п.20, где НА вируса гриппа типа А выбран из Н1, Н2, Н3, Н4, Н5,

H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 и H16.

22. Вирусоподобная частица по п.21, где НА вируса гриппа типа А выбран из H1, H2, H3, H5, H6, H7 и H9.

23. Композиция для индуцирования иммунитета против вируса гриппа типа А или вируса гриппа типа В у субъекта, содержащая эффективную дозу ВЧ по п.17 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Способ индуцирования иммунитета против вируса гриппа типа А или вируса гриппа типа В у субъекта, включающий введение композиции по п.23.

25. Способ по п.24, где указанную композицию вводят субъекту перорально, внутривенно, интраназально, внутримышечно, внутривенно или подкожно.

26. Композиция для индуцирования иммунитета против вируса гриппа типа А или вируса гриппа типа В у субъекта, содержащая эффективную дозу ВЧ по п.20 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Способ индуцирования иммунитета против вируса гриппа типа А или вируса гриппа типа В у субъекта, включающий введение композиции по п.26.

28. Способ по п.27, где указанную композицию вводят субъекту перорально, внутривенно, интраназально, внутримышечно, внутривенно или подкожно.

29. Нуклеиновая кислота для экспрессии гемагглютинина (НА) вируса гриппа в растении, включающая последовательность нуклеотидов SEQ ID NO: 97, 100, 101, 104, 105, 108, 109, 112 или 113, кодирующую НА вируса гриппа, и регуляторный элемент, который активен в растении, содержащий промотор, который активен в растении, и энхансер вируса мозаики коровьего гороха (CPMV).

30. Способ получения вирусоподобных частиц (ВЧ) вируса гриппа в трансгенном растении, включающий:

а) введение нуклеиновой кислоты по п.29 в растение или его часть путем трансформации с получением трансгенного растения;

б) инкубирование трансгенного растения или его части в условиях, подходящих для экспрессии нуклеиновой кислоты с получением ВЧ; и

в) сбор трансгенного растения или его части и очистку ВЧ, причем ВЧ содержат НА вируса гриппа и по меньшей мере один липид растительного происхождения.

31. Применение ВЧ по любому из пп.17-19 для получения сыворотки, содержащей антитела, специфичные против НА вируса гриппа.

32. Поликлональное антитело, полученное с использованием ВЧ по любому из пп.17-22.

33. Растительный экстракт, содержащий ВЧ, полученные способом по любому из пп.8-13 или 30.

34. Растение или растительная клетка, содержащая ВЧ, полученные способом по любому из пп.8-13 или 30.

35. Применение растительного экстракта по п.33 для индукции иммунитета к вирусу гриппа типа А или вирусу гриппа типа В у субъекта.

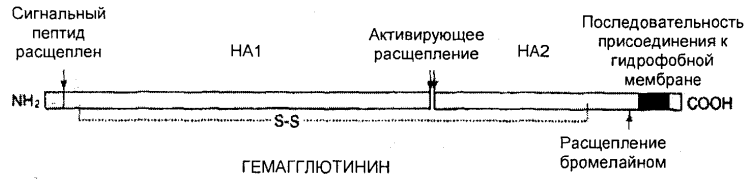
36. Применение по п.35, где растительный экстракт подходит для перорального введения.

37. Пищевая добавка, содержащая собранные ткани растения по п.34.

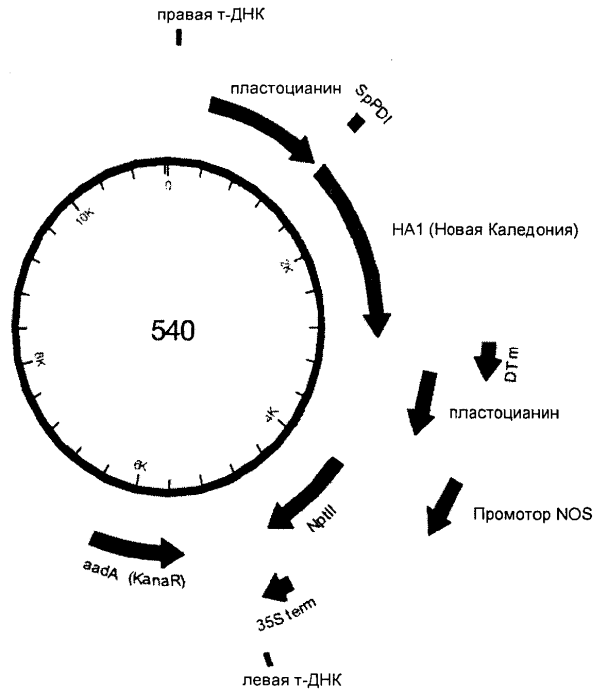
```
AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATA
AAAGTTTAAAGTTAGCAAGTGTGTACATTTTACTTGAACAAAAATTTACCTAC
TACTGTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAAC
AAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTTGTT
GTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGAGGGAG
AATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACAAA
ATAGTTGTACAAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAATAAGGGTT
AATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAAT
TTTTGGCAAGTCATTAAGAAAGAAATAAATTTTAAAAATTAAGTTGAG
TCATTTGATTAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAG
TTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCT
ATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTATATTTTATAGATCAAATAA
GAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAAGGGTATATTTACTAAA
AAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCA
ATCCAACCAATCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTAAAGCCACGCATC
TGTGGCAGATCTACATTAATAATCASCATCTTCCACACATCTGAGCCACA
CAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTTCTATAAAAAATCACAATTTGTGAG
TCTACATTTGATTCCTTCAAACACATACAAAGAGAGAGACTAATTAATTAAT
TAATCATCTTGAGAGAAAATGGCGAAAACGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTT
TCTCTTCTGTGTTGGTTCCTTCTCAGATCT
```

```
GAGCTCTAAGTTAAATGCTTCTTCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTG
TTAATTTGTTCTTGTGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAACTATT
TGATGAGATGAACCTGGTGAATGTAATCATTACATAAGTGGAGTCAGAATC
AGAATGTTTCCCTACATAACTAGACATGAAGACCTGCCGCTACAATGTC
TTATATTTGAACAATAAATGAACATCTTTGCCACAATTTATAAGTGGTTA
ATATAGCTCAAAATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGAAATATCAGTTA
TCGAAATCATTAAACAATCAACTAACGTTATTAACACTAATTTATATCATCC
CTTTGATAAATGATAGTACA
```

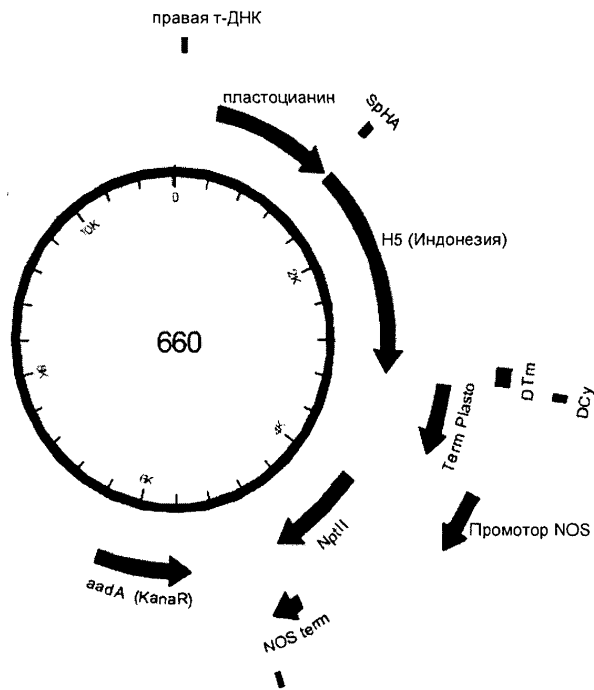
Фиг. 1А



ГЕМАГГЛУТИНИН
Фиг. 1В

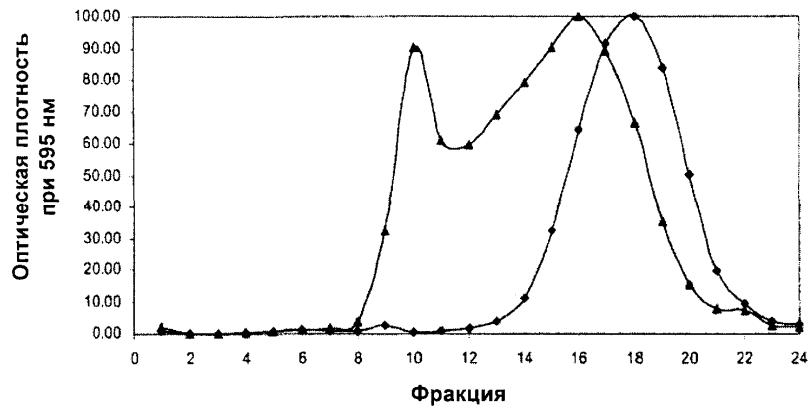


Фиг. 2А

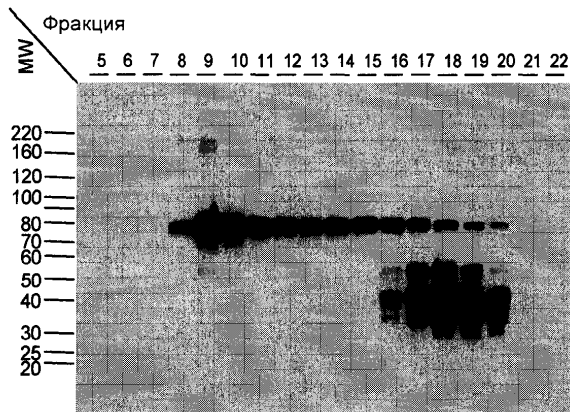


Фиг. 2В

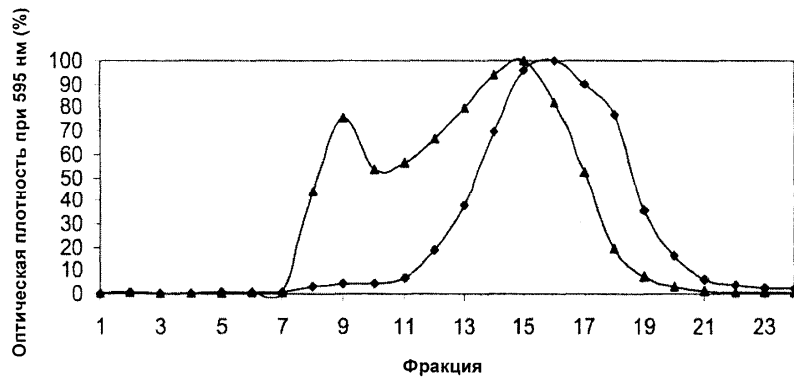
034733



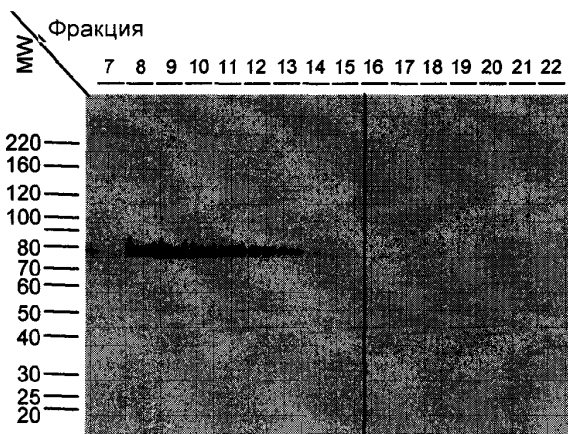
Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 3С



Фиг. 3D

SEQ ID NO.1

AGATCTTCGCTGACACAATATGTATAGGCTACCATGCCAACAACTCAACCGACACTGTTGACACAGTAC
TTGAGAAGAAATGTGACAGTGACACACTCTGTCAACCTACTTGAGGACAGTCACAATGGAAACATATGTCT
ACTAAAAGGAATAGCCCCACTACAATTTGGGTAATTGCAGCGTTGCCGGATGGATCTTAGGAAACCCAGA
ATGCCAAATTAAGTATTTCCAAGGAATCATGGTCCCTACATTTGATAGAAAACCCAAATCCTGAGAATGGAAACA
TGTTACCCAGGGTATTTCCCGGACTATGAGGAACTGAGGGAGCAATTTGAGTTACAGTATCTTCAATTTGAG
AGATTCGAAATATTTCCCAAGAAAGCTCATGGCCCAACCAACCGTAACCGGAGTATCAGCATCATGC
TCCCATAATGGGAAAAGCAGTTTTTACAGAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAGAAATGGTTTGTACCCA
AACCTGAGCAAGTCCATGTAAACAACAAGAGAAAGTCCCTTGACTATGGGGTGTTCATCACCCG
CCTAACATAGGGAAACCAAGGGCACTCTATCATACAGAAAATGCTTATGTCTGTAGTGTCTTACATT
ATAGCAGAAGATTCACCCAGAAATAGCCAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAGGAAGGAAGAAATCAACT
ACTACTGGACTCTGCTGGAACCTGGGGATACAATAATTTGAGGCAAAATGGAAATCTAATAGCGCCAT
GGTATGCTTTTGCAGTGAAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCACCTCAAAATGCACCAATGGATGAAT
GTGATGCCAAGTGTCAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCTTCCAGAAATGTACACCCAG
TCACAATAGGAGAGTGTCAAAGTATGTCAAGGAGTCAAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGAACA
TCCCATCCATTCAATCCAGAGTTTGTGGAGCCATTGCCGGTTTCATTGAAGGGGGGTGGACTGGAA
TGGTAGATGGGTGGTATGGTTATCATCATCAGAAATGAGCAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAA
GTACACAAAATGCCATTAACGGGATTAACAACAAGGTCATTTCTGTAATTTGAGAAAATGAAACACTAAT
CACAGCTGTGGGCAAGAGTTCAACAATTTGGAAGAAAGGATGGAAAATTAATAAAAAAAGTTGATGAT
GGTTTTCTAGACATTTGGACATAATGCAGAAATTTGGTTCTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATT
TCCATGACTCCAATGTGAAGAACTGTATGAGAAAATGAAAAGCCAAATTAAGAAATAATGCCAAAGAAAT
AGGAAACGGGTGTTTTGAGTTCTATCACAAGTGAACAATGAATGCATGGAGAGTGTGAAAAATGGTAC
CTATGACTATCCAAAATTTCCGAAGAATCAAAGTTAAACAGGGAGAAAATTTGATGGAGTGAATTTGAA
TCAATGGGAGTATACTAAGAGCTCAGGCCT

Фиг. 4А

SEQ ID NO. 2

GGTACCTATGACTATCCAAAATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACAGGGAGAAAATTTGATGGAGTGAAT
TGGAAATCAATGGGAGTATACCAAGATTTGGCGATCTACTCAACTGTCGCCAGTTCCCTGGTTCTTTGGT
CTCCCTGGGGCAATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAATGGGTCTTTCAGTGTAGAATATGCATCTAAGA
GCTCAGGCCT

Фиг. 4В

HA0 из H1

AGATCTTCGCTGACACAATATGTATAGGCTACCATGCCAACAACTCAACCGACACTGTTGACA
CAGTACTTGAGAAGAATGTGACAGTGACACACTCTGTCAACCTACTTGAGGACAGTCACAATG
GAAAATCTATGTCTACTAAAAGGAATAGCCCCACTACAATTTGGGTAATTGCAGCGTTGCCGGAT
GGATCTTAGGAAACCCAGAAATGCGAATTAAGTATTTCAAGGAATCATGGTCCATACATTTGTAG
AAACACCAAAATCCTGAGAATGGAACATGTTACCCAGGGTATTTCCCGGACTATGAGGAACTGA
GGGAGCAATTTGAGTTCAAGTATCTTCAATTTGAGAGATTCGAAATATTTCCCAAGAAAGCTCAT
GGCCCAACCAACCCGTAACCGGAGTATCAGCATCATGCTCCCAATAATGGGAAAAGCAGTTTTT
ACAGAAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAGAATGGTTTTGTACCCAAACCTGAGCAAGTCTATG
TAAACAACAAGAGAAAAGTCCCTTGTACTATGGGTGTTTATCACCCGCCTAACATAGGGA
ACCAAGGGCACTCTATCATACAGAAAATGCTTATGTCTGTAGTGTCTTACATTAATAGCAG
AAGATTTACCCAGAAATAGCCAAAAGCCCAAGTAAGAGATCAGGAAGGAAGAATCAACTA
CTACTGGACTCTGCTGGAACCTGGGGATACAATAATTTGAGGCAAAATGGAATCTAATAGC
GCCATGGTATGCTTTTGCAGTGAAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCACCTCAATGCAC
AATGGATGAATGTGATGCCAAGTGTCAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCCCTT
CCAGAATGTACACCCAGTCACAATAGGAGAGTGTCCAAAGTATGTCAAGGAGTGCAAAATTAAG
GATGTTACAGGACTAAGGAACATCCATCCATTCATCCAGAGTTTGTGGAGCCATTGC
CGGTTTCAATGAAGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGGTGGTATGGTTATCATCATCAGA
ATGAGCAAGGATCTGGCTATGCTGAGATCAAAAAGTACACAAAATGCCATTAACGGGATTA
CAAACAAGTCAATTTCTGTAATTTGAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCTGTGGGCAAGAGT
TCAACAATTTGGAAGAAGGATGGAACCTTAAATAAAAAAGTTGATGATGGTTTTCTAGACAT
TTGGACATAATAATGCAGAAATTTGGTTTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATTTCATGAC
TCCAATGTGAAGAATCTGTATGAGAAAATGAAAAGCCAAATTAAGAAATAATGCCAAAGAAATAG
GAAACGGGTGTTTTGAGTTCTATCACAAGTGAACAATGAATGCATGGAGAGTGTGAAAATG
GTACCTATGACTATCCAAAATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACAGGGAGAAAATTTGATGGAG
TGAATTTGGAATCAATGGGAGTATACCAAGATTTGGCGATCTACTCAACTGTCGCCAGTTCCC
TGGTTCTTTTGGTCTCCCTGGGGCAATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAATGGGTCTTTGCAAT
GTAGAATATGCATCTAAGAGCTCAGGCCT

Фиг. 5

SEQ ID NO. 3

AAAGCTTATGGAGAAAATAGTGCTTCTTCTTGAATAGTCAGTCTTGTAAAAGTGATCAGATTTGCATTGG
 TTACCATGCAAAACAATCAACAGAGCAGGTTGACACAATCATGGAAAAGAACGTTACTGTTACACATGCC
 CAAGACATACTGGAAAAGACACACAACGGGAAGCTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTAATTTTA
 AGAGATTGTAGTGTAGCTGGATGGCTCCTCGGGAACCCAATGTGTGACGAATTCATCAATGTACCGGAA
 TGGTCTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAACCAATGACCTCTGTTACCCAGGGAGTTTCAACGACTAT
 GAAGAAGTGAACACCTATTGAGCAGAATAAACCAATTTTGGAGAAAATCAAATCATCCCAAAAGTCTTGG
 TCCTCGATCATGAAGCCTCATCAGGAGTTAGCTCAGCATGTCCATACCTGGGAAGTCCCTCTTTTTTGA
 AATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAGTACATACCCAACAATAAAGAAAAGCTACAATAATACCAACCA
 AGAGGATCTTTTGGTACTGTGGGGAATTCACCATCCTAATGATGCGGAGAGCAGACAAAGGCTATATCA
 AAACCCAAACCACTATATTTCCATTGGGACATCAACACTAAACCAAGAGATTGGTACCAAAAATAGCTACT
 AGATCCAAAGTAAACGGGCAAGTGGAAAGGATGGAGTTCTTCTGGACAATTTAAAACCTAATGATGCAA
 TCAACTTCGAGAGTAATGAAAATTTCAATTGCTCCAGAATATGCATACAAAATTTGCAAGAAAAGGGGACT
 AGCAATTATGAAAAGTGAATTGGAATATGGTAACTGCAACACCAAGTGTCAAACCTCAAATGGGGCGATA
 AACTCTAGTATGCCATTCCACAACATACACCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAAAATATGTGAAATCAA
 ACAGATTAGTCTTGGCAACAGGGCTCAGAAATAGCCCTCAAAGAGAGAGCAGAAGAAAAAGAGAGGAC
 TATTTGGAGCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGATGGCAGGGGAATGTAGATGGTTGGTATGGGTACC
 ACCATGCAATGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGACGACAAGAATCCACTCAAAGGCAATAGATGGA
 GTCACCAATAAGGTCAACTCAATCATTGACAAAATGAACACTCAGTTTGAGGCCGTTGGAAAGGGAATTTA
 ATAACCTAGAAAAGGAGAATAGAGAATTTAAACAAGAAGATGGAAGACGGGTTTCTAGATGTCTGGACTTA
 TAATGCCGAACCTTCTGGTTCTCATGGAAAATGAGAGAAGTCTAGACTTTTCATGACTCAAAATGTTAAGA
 CTTCTAGCACAAGTCCGACTACAGCTTAGGGATAATGCAAAGGAGCTGGGTAAACGGTTGTTTCGAGTTC
 TATCACAATGTGATAATGAATGTATGGAAGTATAAGAAAACGGAACSTACAACATATCCGAGTATTCAG
 AAGAAGCAAGATTAAGAAAAGAGAGGAAAATAAGTGGGTAATAATGGAAATCAATAGGAACCTTACCAAACT
 GTCAATTTATTCAACAGTGGCGAGTCCCTAGCACTGGCAATCATGATGGCTGTCTATCTTTATGGATG
 TGCTCCAATGGATCGTTACAATGCAGAATTTGCATTTAAGAGCTC

Фиг. 6

SEQ ID NO. 4

5'-GTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTС-3'

Фиг. 7A

SEQ ID NO. 5

5'-GCAAGAAGAAGCACTATTTTCTCCATTTTCTCTCAAGATGATTA-3'

Фиг. 7B

SEQ ID NO. 6

5'-TTAATCATCTTGAGAGAAAATGGAGAAAATAGTGTCTTCTTTC-3'

Фиг. 7C

SEQ ID NO. 7

5'-ACTTTGAGCTCTTAAATGCAAAATCTGCATTGTAACGA-3'

Фиг. 7D

последовательность пептида HA1 (SEQ ID No:9)

MKAKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLLEDShNGKLCLLKGIAPLQ
LGNCsvAGWILGNPECELLISKESWSYIVETPNPENGTCYPGYFADYEELREQLSSVSSFERFEIFPK
ESSWPNHTVTGVSASCSHNGKSSFYRNLLWLTGKNGLYPNLSKSYVNNKEKEVLVWGVHHPNI
GNQRALYHTENAYVSVSSHYSRRFTPEIAKRPKVRDQEGRINYWTLLPEGDTIIFeANGNLIAPIWY
AFALSRGFGSGIITSNAPMDECDAKCQTPQGAINSSLPFQNVHPVTIGECPKYVRSAKLRMVTGLRNI
PSIQSRGLFGAIAAGFIEGGWVGMDGWYGYHHQNEQSGSYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMN
TQFTAVGKEFNKLERRMENLNKKVDDGFLDIWITYNAELLVLENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
NNAKEIGNGCFEFYHKCNNECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVA
SSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRIC*

Фиг. 8A

последовательность пептида HA5 (SEQ ID No: 10)

MEKIVLLLAIVLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCDLGVKPLILR
DCSVAGWLLGNPMCEDEFINPEWSYIVEKANPTNDLCYPGFSFNDYEELKHLISRINHFEKIQIIPKSS
WSDHEASSGVSSACPYLGSFSFRNVVWLKKNSTYPTIKKSYNNNTNQEDLLVLWGIHHPNDAAEQ
TRLYQNPPTYISIGTSTLNQRLVPKIATRSKVNQGSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEAYKI
VKKGDSAIMKSELEYGNCNTKQCTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSRLVLTGLRNSPQR
ESRRKKRGLFGAIAAGFIEGGWVGMDGWYGYHHSNEQSGSYAADKSTQKIDGVTNKVNSIIDK
MNTQFEAVGREFNLERRIENLNKKMEDGFLDWITYNAELLVLMENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQLK
QLRDNAKELNGCFEFYHKCDNECMESIRNGTYNYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQILSIYST
VASSLALAIMMAGLSLWMCNSGLQCRIC*

Фиг. 8B

Подтип Н7 (SEQ ID NO:11)

>ВНВ940420|gb:AF071776|символ: НА|наименование:предшественник гемагглютинина

|Организм: I Вирус гриппа А/куры/Нью-Йорк/1995 | хромосома:4|подтип:Н7|хозяин:птицы

GACAAAATATGTCTTGGGCACCATGCTGTGGCAAATGGAACAAAAGTGAACACATTAACAGAGAGGGGGA
TTGAAGTAGTGAACGCCACAGAGACGGTGGAAACTGCGAATATCAAGAAAATATGTATTCAGGGAAAAG
GCCAACAGATCTGGGACAATGTGGACTTCTAGGAACCCТААТAGGACCTCCCAATGTGATCAATTCCTG
GAGTTTTACTCTGATTTGATAATTGAGCCAAAGAGAAGGAACCGATGTGTCTATCCCGTAAATTCACAA
ATGAGAATCACTGAGGCAGATCCTTCGAGGGTCAGGAGGAATTGATAAGGAGTCAATGGGTTTCACTTA
TAGTGGAAATGAAGACCAATGGAGCGACAAGTGCCTGCAAAAGATCAGGTTCTTTTCTATGCAGAGATG
AAGTTTTCCTCGAATTCAGACAATGCGGCATTCCTCAATGACAAAAGTCTATAGAAATCCCAAGAA
ACAAAACAGCTCTGATAATTTGGGGAGTTTCACTCACTCGGTTAGCGAGCAGACAAACTCTATGG
AAGTGGAAAACAAGTTGATAACAGTAGGAAGCTCAAAATACCAGCAATCATTCACCCCAAGTCCGGGAGCA
CGCCCAAGTGAATGGACAATCAGGGAGAATCGATTTTCACTGGCTACTCCTTGATCCCAATGACACAG
TGACSTTCACTTCAATGGGGCATTTCATAGCCCTGACAGGGCAAGTTCTTTAGAGGAGAATCACTAGG
AGTCCAGAGTGTGTTCTCTGGATTCTAGTTGTGGAGGGGATTGCTTTCACAGTGGGGGTACGATAGT
AGTTCCTGATTCAAAACATCAACCTAGAACTGTGGGGAGATGCCCTCGGTATGTCAAAACAGACAA
GCCTCSTTTGGCTACAGGAATGAGAAATGTCCAGAGAATCCAAAGCCAGAGGCCTTTTGGAGCAAT
TGTTGGATTCTAGAGAATGGATGGGAGGGTCTCATCGATGGATGGTATGGTTTCAGACATCAAAATGCA
CAAGGGGAAGGAAGTGCAGCTGACTCAAAAGCAACCAATCTGCAATAGATCAGATCAGGGCAAAATGA
ATCGTGTGATTGACAAAACAAATCAGCAAGTTTGAAGTGTAGACAATGAGTTCAATGAGATAGAACAACA
AATAGGAAATGTCAATTAATGGACACGAGACGCAATGACTGAGGATGGTTCGATATAATGCTGAGCTTGT
GTGGCAATGGAAAATCAGCATACAAATAGATCTTGGGACTCAGAAATGAAACAACTTTATGAGCGTGTCA
GAAAACAACTAAGGGAGAATGCTGAAGAAGATGGAAGTGGATGTTTGGAGATATCCATAAGTGTGATGA
TCAGTGCATGGAGAGCATAAGGAACAACACTTATGACCACTCAATACAGAACAGAGTCAATGCAGAAAT
AGAATACAGATAGCCAGTGAATTTAGTAGTGGATCAAAAGACATAATCTTATGGTTTACGCTCGGGG
CATCATGTTTCTCTCTAGCCGTTGTAATGGGATTGGTTTCAATTTGCATAAAGAAATGGAACATGCG
GTGCACCATTGTATATAA

Фиг. 9

Подтип Н2 (SEQ ID NO:12)

>gi|408516|gb|L11132.1|FLADE88HA

Ген гемагглютинина (НА) вируса гриппа А (А/чайки обыкновенные/Делавэр/677/88 (H2N8)),

полный cds

AGCAAAAGCAGGGGTTATACCATAGACAACCAAGGCAAGACAATGGCCATCATTTATCTAATCTTCTG
TTCACAGCAGTGAGAGGGGACCAAAATATGCATTGGATACCATTCCAACAATTCACAGAAAAGGTTGACA
CAATCTAGAGAGAATGTCACTGTGACTCACGCTGAGGACATCTTGAGAAGACTCACAAATGGGAAGTT
ATGCAAACTAAATGGAATCCCTCCACTTGAATTAAGGATTCAGCATTGCCGGATGGCTCCTTGGGAAT
CCAGAAATGTGATATACTTCTAACTGTGCCAGAATGGTCAATACATAATAGAAAAGAAAATCCAAGGAACG
GCTTGTGCTACCCAGGCAGTTTCAATGATTATGAAGAAATGAAGCATCTTATCAGCAGCGTGACACATTT
TGAGAAGTAAAGATTTGCCAGAAATGAATGGACACAGCATACAACAACCTGGAGGTTACACAGGCTTGC
GCAGACTATGGTGGTCCCTCATTCTCCGGAACATGGTCTGGTTGACAAAAGAAAGGTCGAATTTATCCAA
TTGCCAAAAGATCTTACAACAATACAAGTGGGGAACAAATGCTGATCATTTGGGGATACATCACCCCAA
TGATGAAGTGAACAAGAGCATTGTATCAGAATGTGGGACSTATGTGTGAGTAGGAACATCAACACTG
AACAAAAGATCATCCCCAGAAATAGCAACAAGACCTAAAGTGAATGGACAAGGAGGAGAAATGGAATTTCT
CGTGGACTATCTAGATATATGGGACACAATAAATTTGAGAGTACTGGCAATCTAATTCACCCAGAATA
TGGTTTCAAAATATCCAACGAGGTAGTTCAGGGATCATGAAAACAGAAAGGAAAACCTTGAACCTGCGAG
ACCAAGTGCACAACTCCTTTGGGAGCAATAAATACAACATACCCCTTTCACAATATCCACCCACTGACCA
TTGGTGAAGTCCCAAAATATGTAATAATCGGAAGATTAGTCTTAGCAACAGGACTAAGAAAACGTCCTCA
GATTGAGTCAAGGGGATTGTTTGGGGCAATAGCTGGTTTATAGAGGTTGGATGGCAAGGAATGGTTGAT
GGTTGGTATGGTATCATCAGCAATGACCAAGGATCTGGGTATGCAGCAGACAAGAAATCCACTCAAA
AGGCAATGATGGAATCACCACAAGGTAATTTCTGTGATCGAAAAGATGAACACCCCAATTCGGAGCTGT
TGGAAAAGAAATTCAGTAACCTGGAGAGAAGACTGGAGAACTTGAATAAAAAGATGGAGGACGGATTTCTA
GATGTGTGGACATACAATGCCGAGCTCTAGTTCTAATGGAAAATGAGAGGACACTTGACTTTCATGATT
СТААТGTCААГААТСТААТGATAAAGTCAAGTCAACTGAGAGCAATGCAAAAGAACTAGGGAATGG
ATGTTTGAATTTATCACAATGTGATGATGAATGCAATGAACAGTGTGAAGAAATGGGACATATGATTTAT
TCCAAGTATGAAGAGGAGTCAAATAAACAGGACTGAAATCAAGGGGTAAATTTAGCAATATGGGGG
TTTATCAAATCCTTCCATCTATGCTACAGTAGCAGGTTCCCTGCTCACTGGCAATCATGATAGCTGGAT
TTCTATATGGATGTCTCAACGGGCTCTGCAATGCAGAACTGCAATATGATCATCAGTCAATTTGTAAT
TAAAACACCCCTTGTCTACT

Фиг. 10А

Подтип Н5 (SEQ ID NO:15)

>ВНВ95002.9|gb:AF501235|Символ:НА|Наименование:гемагглютинин|Организм:Вирус гриппа А/Аутки/Шанхай/1/2000|Сегмент:4|Подтип:Н5|Хозяин:птицы

ATGGAGAAAATAGTCTTCTTCTTGCААТАGTCAGTCTTGTТAAAGTGATCAGATTTGCATTTGGTTACC
 ATGСАААСАСТCGACAGAGCAGGTTGACACAATAATGGAAAAGAACGTTACTGTTACACATGCCCAAGA
 САТАСТGGAAAAGACACACAACGGGAACTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTСТААТТТGAGAGAT
 TGTAGTGTAGCTGGATGGCTCCTCGGAAACCTATGTGTGACGAATTCATCAATGTGCGGGAATGGTCTT
 ACATAGTGGAGAAGGCCAGTCCAGCCAATGACCTCTGTTACCCAGGGGATTTCAACGACTATGAAGAACT
 GAAACACCTATTGAGCAGAATAAACCACTTTGAGAAAATTCAGATCATCCCAAAAGTCTTTGGTCCAAT
 CATGAAGCCTCATCAGGGGTGAGCGCAGCATGTCCATACCATGGGAAGCCTCCTTTTTCAGAAATGTGG
 TATGGCTTATCAAAAAGAACAGTGCATACCCACAATAAAGAGGAGCTACAATAATACCAACCAAGAGA
 TCTTTTGGTACTGTGGGGGATTCACCATCCTAATGATGCGGCAGAGCAGACAAAAGCTCTATCAAAACCCA
 ACCACCTATATTTCCGTTGGAAACATCAACACTAAAACAGAGATTTGGTCCCAAAAATAGTACTAGATCCA
 AAGTAAACGGGCAAGTGAAGAATGGAGTCTTCTGGACAATTTAAAGCCGAATGATGCCATAAATTT
 CGAGAGTAATGGAAATTCATTGCTCCAGAATATGCATACAAAATGTCAAGAAGGGGACTCAGCAAT
 ATGAAAAGTGAATGGAAATGGTAACTGCAACACCAAGTGTCAACTCCAATGGGGCGATAAACTCTA
 GTATGCCATTCACACAACATACACCCTCTCACAACTCGGGGAATGCCCAAAATATGGAATCAAAACAGATT
 AGTCTTGCAGCTGGACTCAGAAATACCCCTCAAGAGATAGAAGAAGAAAAAGAGAGGACTATTTGGA
 GCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGATGGCAAGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGGTACCACCATAGCA
 ATGAGCAGGGGAGTGGATACGCTGCAGACAAGAATCCTCAAAAGGCAATAGATGGAGTACCATAAA
 GGTCAACTCGATCATTGACAAAATGAACACTCAGTTTGAAGCGGTTGGAAGGGAATTTAATAACTTAGAA
 AGGAGGATAGAAAATTTAAACAAGAAGTGAAGACGGATTCCTAGATGTCTGGACTTATAATGCTGAAC
 TTCTGGTTCTCATGGAAAATGAGAGAACTCTAGACTTTCATGATTCAAATGTCAAGAACCTTTACAACAA
 GGTCCGACTACAGCTTAGGGATAATGCAAGGAGCTGGGTAATGGTTGTTTCGAGTTCTATCACAATGT
 GATAATGAATGTATGGAAAGTGTAAAAACGGGACGTATGACTACCCGAGTATTCAGAAGAAGCAAGAC
 TAAACAGAGAGGAAATAAGTGGAGTAAAATGGAAATCAATGGGAACCTTACCAATACTGTCAATTTATTC
 AACAGTGGCGAGTTCCCTAGCACTGGCAATCATGGTAGCTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCCAATGGG
 TCGTTACAATGCAGAAATTTGCATTTAA

Фиг. 10D

Подтип Н6 (SEQ ID NO:16)

>ВНВ104.9778|gb:DQ021667|Символ:НА|Наименование:гемагглютинин|Организм:Вирус гриппа А/шилохвосты/Техас/82818.9/02|Сегмент:4|Подтип:Н6|Хозяин:птицы

ATGATTGCAATCATTGTAATAGCGATACTGGCAGCAGCCGAAAAGTCAAGACATCTGCATTTGGGTATC
 ATGCCAACAAATTCACAACACAGGTGGATACGATACTTGAGAAGAATGTAACCGTCAACACACTCAGTTGA
 ATTGCTGGAGAATCAGAAAGGAAGAAAGATTTGCAAGATCTTGAACAAGGCCCTCTCGACSTAAGGGA
 TGCCACATAGAGGGTTGGATCTTGGGGAATCCCAATGCGATCTGTTGCTTGGTGACCAAGCTGGTCAAT
 ATATAGTGGAAAGACCTACTGCCAAAATGGGATATGCTACCCAGGAGCTTTGAATGAGGTAGAAGAACT
 GAAAGCATTTATCGGATCAGGAGAAAGGGTAGAGAGATTTGAGATGTTCCCAAAAGCACATGGGCAGGG
 GTAGACACCAGCAGTGGGGTAAACAAAAGCTTGTCTTATAATAGTGGTTCATCTTTCTACAGAAAACCTCC
 TATGGATAATAAAGACCAAGTCAAGCAGCGTATCCAGTAATTAAGGGAACCTACAGCAACACTGGAACCA
 GCCAATCCTCTATTTCTGGGGTGTGCACCATCCTCCTGACACCAATGAGCAAAATACTCTGTATGGCTCT
 GCGATCGGTATGTTAGGATGGGAACCTGAGAGCATGAATTTGCCAAGAGCCCAAGAAATGCGGCAAGAC
 CCGCTGTGAATGGCCAAAGAGTTCGAATGATTTACTGGTCTGTTTTAAAACAGGAGAAACCTTGAA
 TGTGGAATCTAATGGAAATCTAATCGCTCCTTGGTATGCATACAAATTTGTCAACACAAATAAAGGGA
 GCCGTCTCAAGTCAAATTTACCAATCGAGAATTCGATGCCACATGCCAGACTATTCAGGAGTCCATAA
 GGACCAATAAAACATTTCAAGATGTGAGCCCTCTGTGGATAGGAGAAATGCCCAAGTATGTGAAAAGTGA
 AAGTCTAAGGCTTCTACTGGACTAAGAAATGTTCCACAGATTTGAAACAGAGGGCTTTTCGGAGCTATC

Фиг. 10E

Подтип Н8 (SEQ ID NO:17)

>gi|221317|dbj|D90304.1 IFLAГАН8N4 Вирус гриппа А (А/индейка/Онтарио/6118/68(Н8N4)) ген предшественника гемагглютини́на, полная код. посл.

ATGGAAAAATTCATCGCAATAGCAACCTTGGCGAGCACAATGCATACGATAGGATATGCATTGGGTACC
AATCAAAACAACTCCACAGACACAGTGAACACTCTCATAGAACAAGATGTACCAGTCACCCAAACAATGGA
GCTCGTGGAAACAGAGAAACATCCCGCTTATGTAACTGATTTAGGTGCCCATTTGGAAGTGGAGAC
TGCAAGATTGAGGCAGTAATCTATGGAAACCCAAAGTGTGACATCCATCTGAAGGATCAAGGTTGGTCAT
ACATAGTGGAGAGGCCAGCGCACCAAGAGGATGTGTTACCCTGGATCTGTGAAAAATCTAGAAGAACT
GAGGTTTGTCTTCCAGTGTGCATCTTACAAGAGAATAAGACTATTTGACTATTCAGGTGGAATGTG
ACTAGATCTGGAACGAGTAAAGCATGCAATGCATCAACAGGTGGCCAATCCTCTATAGGAGCATCAAT
GGTTGACCAAAAAGGAACACAGACTTATGACTTCAATGAAGGAGCTTATGTTAATAATGAAGATGGAGA
CATCATTTTCTTATGGGGATCCATCATCCGCGGACACAAAAGAGCAGACAACACTATATAAAAATGCA
AACACTTTGAGTAGTGTACTACTAACACTATAAACAGAAAGCTTTCAACCAAATATTGGTCCCAGACCAT
TAGTAAGAGGACAGCAAGGGAGGATGGATTACTATTGGGGCATTCTGAAAAGAGGGGAGACTCTGAAGAT
CAGGACCAACGGAAATTTAATCGCACCTGAATTTGGCTATCTGCTCAAAGGTGAAGACTACGGCAGAATA
ATTCAAATGAGGATATACCCATCGGGAAGTGTAAACAATAATGTCAAACATATGCGGGAGCAATCAATA
GCAGCAACCCCTTTCAGAATGCAAGTAGGCATTACATGGGAGAATGTCCCAAATATGTGAAGAGGCAAG
CTTGGACTTGCAGTTGGGCTTAGGAATACGCCTTCTGTTGAACCCAGAGGACTGTTGGAGCCATTGCT
GGTTTCATTGAAGGAGGATGGTCTGGAATGATTGATGGGTGGTATGGATTTCATCACAGCAATTCAGAGG
GAACAGGAATGGCAGCTGACCAAGAAATCAACACAAGAAGCCATCGATAAGATCACCAATAAAGTCAACAA
TATAGTTGACAAGATGAACAGGGAGTTTGAAGTTGTGAATCATGAGTTCTCTGAAGTTGAAAAAAGAATA
AACATGATAAACGATAAAAATAGATGACCAAAATGAAGATCTTTGGGCTTACAATGCAGAGCTCCTTGTGC
TCTTAGAGAACCAGAAACGCTAGACGAAACATGATTCCAATGTCAAAAACCTTTTGTGAAAGTGAAGAA
GAGACTGTCAAGCAATGCAATAGATGCTGGAAACGTTGCTTTGACATACTTCAAAATGCGACAATGAG
TGATGGAACATATAAAGAACGGAACTTACGATCATAAGGAATATGAAGAGGAGGCTAAACTAGAAAGGA
GCAAGATAAATGGAGTAAACTAGAAGAGAACCACCTTACAATAATCTTAGCATTTACAGTACAGTGGC
GGCCAGTCTTGTCTGGCAATCCTGATGCTGGAGGTTAATCCTGGGCATGCAAAATGGATCTTGTAGA
TGCATGTTCTGTATTGA

Фиг. 10F

Подтип Н9 (SEQ ID NO:18)

>ВНВ954 830|gb:АМО87218|Символ:НА|Наименование:гемагглютинин|Организм:Вирус гриппа А /Аутки-широконоски/Иран/G54/03|Сегмент:4|Подтип:Н9 Хозяин:птицы

ATGGAAACAGTATCACTAATGACTATACTACTAGTAGCAACAGCAAGCAATGCAGACAAAATCTGCATCG
GCCACCAGTCAACAACTCCACAGAAACTGTGGACACGCTAACAGAAACCAATGTTCTCTGTGACATATGC
CAAAGAATTGCTCCACACAGAGCACAATGGAATGCTGTGTGCAACAAATCTGGGACATCCCTAATCTTA
GACACGTGCATATTGAAGGACTGATCTATGGTAACCCCTTCTGTGACTTGTGTTGGGAGGAAGAGAAT
GGTCTACATCGTCGAAAGGTCATCAGCTGTAATGGAACGTTTACCCCTGGGAATGTAGAGAACCTAGA
GGAACCTCAGGACACTTTTGTAGTCCGCTAGTTCCTACCGAAGAATCCAAATCTTCCAGACACAATCTGG
AATGTGACTTACACTGGAAACAAGCAAGCATGTTCCAGATTCATTTACAGGAGTATGAGATGGCTGACTC
AAAAAGCGGGTCTTACCCTGTTCAAGACGCTCAATACACAATAATATGGGAAAGAGCATCTTTTCTGT
GTGGGGCATACTACCCACCCACTGAAGCTGCACAGACAAAATTTGTACACAAGAACCGACACAACAACA
AGCGTGACAACAGAAGACTTAAATAGGATCTTCAAACCGATGGTAGGGCCAAGGCCCTTGTCAATGGTC
TGCAGGGAAGAATTAATTAATATGTTGCTCGTACTAAAACAGGCCAGACACTGCGAGTAAAGTCCAATGG
GAATCTAATTGCTCCATGGTATGGACACATCTTTGGGAGGGAGCCATGGAAGAATCTGAAGACTGAT
TTAAAAAGTAGTAATTGCGTAGTGCATGTGCAACTGAAAAGGGCGGCTTAAACAGTACATGCCCGTTCC
ACAATATCAGTAAATAATGCAATTTGAAACTGTCCCAAAATATGTTAGAGTTAAAAGTCTCAAATGGCAGT
AGGTTGAGGAACGTCCTGCTAGATCAAGTAGAGGACTATTCGGAGCCATAGCTGGATTCATAGAAGGA
GGTTGGCCAGGACTAGTGCCTGGTTGGTATGGTTCCAGCATTCAAATGATCAAGGGGTTGGTATTGCGG
CAGATAGGATTCAACTCAAAGGCAATGATAGAATAACAACCAAGGTGAATAATATAGTCGACAAAAT
GAACAAACAATATGAAATAATGATCATGAATTCAGTGAAGTTGAAAAGTGGCTCAACATGATCAATAAT
AAGATTGATGACCAATAACAAGACATATGGGCATATAATGCAAGTTGCTAGTACTACTTGAACCAAGGA
AAACACTCGATGAGCATGACGCAAAATGTGAAGA

Фиг. 10G

Подтип Н10 (SEQ ID NO:19)

>gi | 324365|gb|M21647.1|FLAMS84HA Вирус гриппа А (А/куры/Германия/Н/1949(Н10N7))
ген прешественника гемагглютинина, полная код. посл.

```
AGCAAAAGCAGGGGTACAATGTACAAAGTAGTAGTAATAATTGCGCTCTGGAGCAGTGAAAGGCTTT
GACAGAATCTGCCTAGGACACCATTGCGGTTGCCAATGGAACCCATTGTGAAGACCCCTTACAATGAACAAG
AGGAAGTGACCAATGCTACTGAGACGGTAGAGAGCACAATTTGAATAAATTTGTATGAAGGAAGAAG
CTACAAGGACTTGGGCAATGTCAACCGGTAGGAATGTTGATAGGAACACCCCTTTTGTATCCGCACTTG
ACCGGGACCTGGGACACTCTCATTGAGCGAGAGAATGCCATTGCCCACTGTTATCCAGGGGGCAACATAA
ATGAAGAAGCATTGAGGCAGAAAATAATGAAAGTGGAGGAATCAGCAAGATGAGCAGTGGCTTCACCTTA
TGGGTCTTCCATCACCTCAGCTGGGACCACTAAGGCATGCATGAGAAATGGAGGAGATAGTTTCTATGCA
GAGCTCAATGGCTAGTGTCAAAGACAAGGGGACAAAATTTCCCTCAGACAACAAACACCTATCGGAATA
CGGACACAGCAACAATCTCATAATATGGGGAATTCATCACCCCTTCCAGCACACAGGAAAAGAAATGACTT
ATACGGAACTCAGTCACTATCTATATCAGTTGAGAGTTCACATATCAGAACAACCTTTGTTCCAGTTGTT
GGGGCAAGACCTCAGGTCAATGGACAAGTGGGGCAATGACTTTCAGTGGACACTAGTACAGCCGGGTG
ACAACATAACCTTTCAGACAATGGAGGTCTAATAGCACCAAGTCGAGTTAGCAAAATTAAGTGGAAAGGGA
TTTGGGAATCCAATCAGAAGCGTTGATAGACAACAGTTTGAATCCAATGCTTTTGGAGAGGGGGTCTCT
ATAAATACAAGCTCCCTTTTCAAAATCTGTCAACCCAGAACAGTAGGTCAATGCCCAAAATACGTAATAT
AGAGGAGTTTACTGCTTCAACAGGGATGAGGAATGTCCAGAAAGTGGTGCAGGGAAGGGGTCTGTTGG
TGCATAGCAGGGTTCATAGAAAACGGATGGGAAGGAATGGTAGCCGGCTGGTATGGTTTACAGACCCAA
AATGCCAGGGCACAGGCCAAGCTGTGATTACAAGAGTACTCAAGCAGCTATGACCAAAATCACAGGGA
AAGTGAACAGGTTGATTGAGAAGCAACACTGAGTTTGAATCAGTCAATAGAAATCGAATTCAGTGAAGTGA
GCATCAAAATTTGTAACGTCATTAATGGACCAAAAGATTCAATAACCCAGCATTTGGACTTACAAACGAGAG
CTATTACTGGCAATGGAGAATCAGCACACAATGACATGGTGTATCAGAGATGCTAAATCTGTATGAAA
GGGTAAGAAAAGCAACTCAGACAGAAATGCAGAAGAAGCAGGAAAGGGATGTTTTGAGATATATCATACTTG
TGATGATTCGTGCATGGAGAGTATAAGGAACAATACTTATGACCAATCACAATACAGAGAGGAGGCTCTT
CTGAATAGACTGAACTCAACCCAGTGAACCTTCTCGGGGTACAAGACATCATACTTTGTTAGCTT
TCGGGGAAATCATGCTTTGTTCTTCTAGCCGTTGTTATGGGTCTTGTTTTCTTCTGCCTGAAAAATGGAAA
CATGCGATGCACAATCTGATTTAGTTAAAAACACCTTGTCTTACT
```

Фиг. 10H

Подтип Н11 (SEQ ID NO:20)

>gi|221307|dbj|D90306.1|FLAНАН1N Вирус гриппа А (А/утки/Англия/56(Н11N6)) ген
прешественника гемагглютинина, полная код. посл.

```
ATGGAGAAAACACTGCTATTTCAGCTATTTTCTTTGTTGAAAGCAGATGAGATCTGTATCGGGTATT
TAAGCAACAACCTCGACAGACAAGTTGACACAATAATTGAGAACAATGTCAAGGTCAGTACTAGCTCAGTGGG
ACTGGTTGAGACAGAACACACTGGATCATTCTGTTCAATCAATGGAAAAACAACCAATTAAGCCTTGGAGAT
TGTTCAATTTGCTGGATGGATATTAGGAAACCCCTATGTGTGATGAACTAATGGAAAGACTTCTAGGCTT
ACATTTGGAAAAACCAATCCAACAATGGAATCTGTTACCCAGGAACCTTAGAGAGTGAAGAAGAACT
AAGACTGAAATTCAGTGGAGTTTGAATTTAACAAATTCGAAGTATTCACATCAATGGATGGGGTGTCT
GTAATTCAGGAGTAGGAGTAACCGCTGCATGCAAAATTCGGGGGTTCAATCTTTCTTTCGAAAACATGG
TATGGCTGATACACCAATCAGGAACATATCTGTAATAAGAGAACCTTTAACACACCAAAAGGGAGAGA
TGACTGATGTTTGGGGAATTCATCATCTGCTACACTGACAGAACATCAAGATCTGTATAAAAAGGC
AGCTCCTATGTAGCAGTGGGTTCAAGACCTACAACAGAAATTCATCCAGAAATCAACACTAGGCCA
GAGTCAATGGACAGGCCGGACGGATGACATCTACTGGAAGATAGTCAAACCCAGGAGAAATCAATAACATT
CGAATCAATGGGGCGTTCCTAGCTCCTAGATATGCTTTTGAATTTGCTCTGTTGGAAATGGGAAACTG
TTCAGGAGCGAACTGAACATTCATCATGCTCTACCAAAATGCAACAGAAATAGGAGGAATTAATACGA
ACAAAAGCTTCCACAATGTTCAAGAAAACACTATCGGGGATGCCCCAAGTATGTGAATGTCAATCTT
AAAGCTTGAACAGGACCTAGAATGTCCAGCAATAGCATCGAGAGGCTTGTTTGGAGCAATAGCTGGA
TTCATAGAAAGGGGATGGCCCTGGACTGATCAATGGATGGTATGGGTTCACACAGGGACGAGAAGGAA
CAGGCATTTGCAGCAGACAAGGAGTCAACTCAAAGGCAATAGACCAGATAACATCCAAGGTAAATAACAT
CGTTGACAGGATGAATACAACCTTTGAGTCTGTGCAACACGAATTCAGTGAATAGAGGAAAGAAATAAAT
CAATTAACAACACGTAGATGATTCTGTGGTTGACATCTGGTCAATAAATGCACAGCTTCTCGTTTTAC
TTGAAAATGAGAAGACTGGACCTCCATGACTCAAAATGTGAGGAACCTCCATGAGAAAGTCAGAAGAAAT
GCTAAAGGCAATGCCAAGATGAGGGGAACCGGATGCTTCACTTTTACCATAAGTGTGCAATAAATGC
ATTGAACGAGTTGAAAACGGACATATGATCATAAAGAAATTCGAGGAGGAATCAAAAATCAATCGCCAGG
AGATTGAAGGGGTGAACTAGATTCTAGTGGGAATGTGATAAAATACTGTCAATTTACAGCTGCATGCA
AAGCAGTCTGTATTTGGCAGCCTCATCATGGGGTTCATGTTTGGGCATGCAATGGATCATGTGATA
TGTAACCAATTCATTTAG
```

Фиг. 10I

Подтип Н12 (SEQ ID NO:21)

>gi|221309|dbj|D90307.1|FLAНАН12N Вирус гриппа А (А/utki/Альберта/60/76(Н12N5)) ген предшественника гемагглютинина, полная код. посл.

ATGGAAAAATTCATCATTTTGAGTACTGTCTTGGCAGCAAGCTTTCATATGACAAAAATTTGCATTGGAT
 ACCAAAAACAACCTCGACTGAAACGGTAAACACACTAAGTGAACAAAACGTTCCGGTGACGCAGGTGGA
 AGAАСТТGTACATCGTGGGATТGATCCGATCCTGTGTGGAACGGAACTAGGATCACCACCTAGTGCTTGAT
 GACTGTTCAATAGAGGGTCTAATCCTAGGCAATCCCAAATGTGATCTTTATTTGAATGGCAGGGAATGGT
 CATACATAGTAGAGGGCCAAAAGAGATGGAAGGAGTTTGTATCCAGGGTCAATTGAAAACCAGGAAGA
 GCTAAGATCTCTGTTTCTTCCATCAAAAAATATGAAAGAGTGAAGATGTTTGATTTACCAAATGGAAT
 GTCACATACACTGGGACCAGCAAGGCCTGCAATAATACATCAAACCAAGGCTCATTCTATAGGAGCATGA
 GATGGTTGACCTTAAAATCAGGACAATTTCCAGTCCAAACAGATGAGTACAAGAACACCAGAGATTCAGA
 CATGTATTCACCTGGGCCATTCACCACCACCAACATCTGATGAACAAGTAAAATТATACAAAAATCCT
 GATACCTCTCTTCCAGTACCACCGTAGAAATCAATAGGAGCTTCAAGCCTAATATAGGGCCAGACCAC
 TCGTGAGAGGACAACAAGGGAGAATGGATТАCTACTGGGCTGTCTTAAACCTGGACAАACAGTCAAAAT
 АСААССААТGGTAACTTTATTCACCTGAAATATGGTCACTTAAATCACAGGGAAATCAGATGGCAGGATA
 CTCAGAAATAATTTGCCCATGGGACAGTGTGACTGAAATGTCAATTGAACGAGGGTGAATGAACACAA
 GCAAACTTTCCAGAACACTAGTAAAGCACTATATGGGAAATGCCCAAAATACATACCATCAGGGAGTTT
 AAAATGGCAATAGGGCTCAGGAATGTCCCACAAGTTCAGATCCGGGGCTCTTTGGAGCAATTCAGAGT
 TTCAATAGAAAGCGGATGGCCAGGGCTAGTGGCTGGTTGGTACGGATTCAGCATCAAAATGGCAGGGGA
 CAGGCATAGCTGCAGACAGAGACAGCACCCAAAGGGCAATAGACAATATGCAAAACAAACTCAACAATGT
 CATCGCAAAAATGAATAACAATTTGAAGTGGTGAATCATGAGTTTTCAAGAGTGGAAAGCAGAAATAAAC
 ATGATTAATTCAAAATТGATGATCAGATAACTGACATATGGGCATACAATGCTGAATGCTTGCTCCTAT
 TGAAAAATCAGAAGACATTAGATGAGCATGACGCTAATGTAAGGAATCTACATGATCGGGTCAGAAGAT
 CCTGAGGGAAAATGCAATТGACACAGGAGACGGCTGCTTTGAGATTTTACATAAATGTGACAACAATGT
 ATGGACACGATTAGAAACGGGACATACAATCACAAGAGTATGAGGAAGAAAGCAAAATCGAACGCAGACA
 AAGTCAATGGTGTGAAACTTGAGGAGAATТCACAТАААААТТCTGAGCATCTACAGCAGTGTTCCTC
 AAGCTTAGTТCТАCTGCTCATGATТATGGGGTTTCATTTTCGGGTTCAAAAТGGAATGTTCGTTGT
 ACTTTCTGTATTTAA

Фиг. 10J

Подтип Н13 (SEQ ID NO:22)

>gi|221311|dbj|D90308.1|FLAНАН13N Вирус гриппа А (А/чайки/Мэриленд/704/77(Н13N6)) ген предшественника гемагглютинина, полная код. посл.

ATGGCTСТААТGTCAТTГСАСТTТGACACTTATAAGTGTATGTGTACATGCAGACAGAATATGCGTGG
 GGATCTGAGCACCААТTCATCAGAAAGGGTCGACACGCTCCTTGAААТGGGGTCCCAGTCACCAGCTC
 CATТGATCTGATТGAGACAАACCACACAGGAACATACTGTCTСТААТGGAGTCAGTCCAGTGCATTTG
 GGAGATTCGACCTTTGAAGGATGGATТGAGGAАACCAGCCTGCACCAGCAACTTTGGGATCAGAGAGT
 GGTCACTCCTGATТGAGGACCCCGGGCCCTCATGGGCTTTGCTACCTGGAGAATТAAACAACAATGG
 TGAАСТCAGACACTTGTTCAGTGGAAATCAGTCAТTCAGTAGAACGGAAATGATCCCACTACCTCCTGG
 GGGGAAGTACTTGACGGTACAACATCTGCTTGACAGAGATAACACGGGAACCAACAGCTTCTATCGAAAT
 TAGTТTGGTTTATAAAGAAGAACTAGATATCCAGTTATCAGTAAGACCTACAACAATACACCGGAAG
 GGATGTTTТAGTTTATGGGAAATACATCACCAGTGTCTGTGGATGAGACAАAGACTCTGTATGTCAAT
 AGTGTCCATACACACTGGTTTCCACCAAGTCTTGGAGCGAGAAATATAAACTAGAAACGGGAGTCCGAC
 CTGGCTATAATGGACAGAGGAGCTGGATGAAAATТTATТGGCTTTGATACATCCAGGGGAGATGATTAC
 TTTСGAGAGTAAТGGTGGATTTTТAGCCCAAGATATGGGTACATAATТGAAGAATATGGAAAAGGAAGG
 ATTTTCCAGAGTCGCATCAGAATGTCTAGGTGCAACACCAAGTGCAGACTTCGGTTGGAGGGATAACA
 СААCAGAACGTTTCCAAAACATCGATAAGAATGCTCTTGGTACTGTCCAAATACATAAAGTCTGGCCA
 ACTCAAGCTAGCCACTGGACTCAGAAATGTCCAGCTATATCGAATAGAGGATТGTTCCGGAGCAATGCA
 GGGTTСATAGAAAGGAGCTGGCCAGGTTTAAТCAATGGTTGGTACGGTTTTCAGCATCAAAATGAACAGG
 GAACAGGAATAGCTGCAGACAАAGAAТCAACACAGAAAGCTATAGACCAGATAACCAAAATAAAATAA
 CATТАТТGATAAAATGAATGGGAATATGATТCAATTAGGGTGAATТCAATCAAGTТGAGAAGCGGTATA
 AACATGCTTGACAGACAGAAATAGATGATGCCGTGACGGACATTTGGTCATACAATGCCAAACTTCTTGAT
 TGCTGGAAAATGATAAACTTTAGATATGCATGATGCTAATТAAAGAATТTACATGAGCAAGTACGAAG
 AGAATТGAAGGACAATGCAATТGACGAAGGAAATGGCTGTTTGAACCTTCCATAAAATGCAATGACTCC
 TGСATGGAACTATAAGAAATGGAACTGATGACCACACTGAGTATGCAGAGGAGTCAAGTТAAAGAGGC
 AAGAАATCGATGGGATCAAACTCAAAТCAGAAGACAACGTTTACAАAGCATТTCAATATACAGTТGCAT
 TGCAAGTAGTGTТАCTAGTAGACTCATACTCTTTTCATCATGTGGCCCTGATAGTGGGAATТGC
 CGATТCAATGTTTGTATATAA

Фиг. 10K

Подтип Н14 (SEQ ID NO:23)

>gi|324045|gb|M35997.1|FLAH1424 грипп А/кряквы/Гурьев/263/82 ген гемагглютинина подтипа Н14

AGCAAAAGCAGGGGAAAATGATTGCACTCATATGGTTGCACTGGCTCTGAGCCACACTGCTTATTCTCA
GATCACAATGGGACAACAGGAAACCCCATTTATATGCTTGGGGCATCATGCAGTGGAAAACGGCACATCT
GTTAAAACASTAACAGACAATCACGTTAGAAAGTTGTGTGTCAGCTAAAGAATTAGTTGAGACGAACCACACTG
ATGAACTGTGCCAAGCCCTTGAAGCTTGTGACGGGCAAGACTGCCACCTCATCAATGGTGCATTGGG
GAGTCCAGGCTGTGACCGTTTGCAGGACACCCTTGGGATGTCTTCATTGAAAGGCCACTGCAGTAGAC
ACATGTTATCCATTCGACGTCACAGATTACCAGAGTCTCAGAAGCATCCTAGCAAGCAGTGGGAGTTTGG
AGTTCATCGCCGAACAATTCACCTGGAATGGTGTCAAAGTTGACGGATCAAGCAGTGTCTGTTTGAGGGG
CGGTGCAACAGCTTCTTCTCCCGACTAAACTGGCTAACCAAGCAACAATGGAACTATGGACCTATT
AACGTCACTAAAGAAAATACGGGCTCTTATGTCAGGCTCTATCTCTGGGGAGTGCATACCCCATCAAGCG
ATAATGAGCAACGGATCTCTACAAGTGGCAACAGGGAGAGTAAACAGTATCTACCCGCTCGGACCAAT
CAGTATTGTTCCCAATATAGGAAGTAGACCAGGGTAAGGAATCAGAGCGGCAGGATAAGCATCTACTGG
ACCCTAGTAAACCCAGGGGACTCCATCATTTTCAACAGTATTGGGAATTTGATTGCACCAAGAGGCCACT
ACAAAATAAGCAATCTACTAAGAGCACAGTGTCTAAAAGTGACAAAAGGATTGGGTGATGCACAAGCCC
TTGCTTAACTGATAAAGGTTGATCCAAAGTGACAAACCTTTTTCAGAAATGATCAAGGATTGCTATAGGA
AACTGCCCGAAATATGTAAGCAAGGGTCCCTGATGTTAGCAACTGGAATGCGCAACATCCCTGGCAAC
AGGCAAGGGCTTATTTGGGGCAATTGCTGGATTCATTGAAAATGGTTGGCAAGGCCTGATTGATGGGTG
GTATGGATTCAGGCACCAAAATGCTGAAGGAACAGGAATGCTGCAGACCTGAAAGTCAACTCAGGCAGCC
ATTGATCAGATAAATGGCAAGCTGAACAGATTGATAGAGAAGACAAATGAAAAATATACCAAAATAGAAA
AGGAATTCGAACAGGTGGAAGGAAGTACAAGACCTTGAGAAGTACGTTGAGGACACTAAGATTGATTT
GTGGTCATACAATGCTGAATTGCTAGTAGCCTAGAGAATCAGCACACAATAGATGTCACAGACTCCGAA
ATGAACAGCTTTTGAAGAGTAAGAAGGCAATTAAGAGAGAATGCAGAAGATCAAGGCAACGGTTGTT
TCGAGATATCCATCAGTGTGACAACAATGATAGAAAAGCATTAGAAAACGGAACCTTATGACCACAACAT
CTACAGGGATGAAGCCATCAACAATCGAATCAAAAATAATCCTGTCACTTTGACGATGGGGTACAAGGAC
ATAATCCTGTGGATTTCTTCTCCATGTCATGCTTGTCTTCGTGGCACTGATTCTGGGATTTGTTCTAT
GGGCTGTCAAAACGGGAATATCCGATGCCAAATCTGTATATAAAGAAAAAACCCCTTGTCTTACTC

Фиг. 10L

Подтип H15 (SEQ ID NO:24)

>gi|1226068|gb|L43916.1|FLАНЕМАС грипп А/утки/Австралия/341/83 (H15N8) мРНК
гемагглютинина, полная код. посл.

AGCAAAAGCAGGGGATACAAAATGAACACTCAAATCATCGTCATTCTAGTCCTCGGACTGTCGATGGTGA
GATCTGACAAGATTTGTCTCGGGCACCATGCCGTAGCAAATGGGACAAAAGTCAACACACTAACTAGAA
AGGAGTGGAAAGTGGTCAATGCCACGGAGACAGTGGAGATTACAGGAATAAATAAAGTGTGCACAAAAGGG
AAGAAAGCGGTGGACTTTGGATCTTGTGAATACTGGGAACATCATTTGGGCCCCACAATGTGACTCTC
ATCTTAAATTCAAAGCTGATCTGATAATAGAAAAGAAGAAATCAAGTGACATCTGTTACCCAGGGAAAT
CACTAATGAGGAAGCACTGAGACAATAATCAGAGAATCTGGTGAATGCACAAAGAGCCAATGGGATTT
AGATATTAGGAATAAAAAACAGACGGGGCAACCAGTGCCTGTAAGAGAACAGTGTCTCTTTCTACTCAG
AAATGAAATGGCTTTTATCCAGCAAGGCTAACCCAGGTGTCCCACTGAATCAGACATACAGGAACAA
CAGAAAAGAACCCAGCCCTAATGTTTGGGGAGTACATCATTCAGTTCCTGGATGAGCAAAAATAGCTA
TATGGAGCTGGGAACAGCTGATAACAGTAGGAAGCTCAAAAATACCAACAATCGTTTTACCAAGTCCAG
GGGACAGGCCAAAAGTGAATGGTCAAGCCGGGAGGATCGACTTTCATTGGATGCTATTGGACCCAGGGGA
TACAGTCACTTTTACSTTCAATGGTGCATTCATAGCCCCAGATAGAGCCACCTTTCTCCGCTAATGGC
CCATCGGGAGTTGAGTACAATGGGAAGTCACTGGGAATACAGAGTGTGCACAAATGTGAAATCATGTG
AAGGGAAATGCTTCTACAGTGGAGGACAATAAACAGCCCTTTGCCATTTCAAAACATCGATAGTTGGGC
TGTCCGAAGGTGCCCAGATATGTAAGCAATCAAGCCTGCCGCTGGCCTTAGGAATGAAAAATGTACCA
GAGAAAATACATACTAGGGACTGTTCGGTGCATTCAGGATTCATCGAGAATGGATGGGAAGGACTCA
TTGATGGATGGTATGGATTTAGGCATCAAAATGCACAGGGGCAGGAAACAGTGTGACTACAAGAGTAC
TCAGGCTGCAATTTGACCAGATAACAGGAACTTAATAGATTAATTAAGAAAACCAACACAGTTTGA
CTCATAGCAATGAGTTCAGTGAAGTGGAGCAGCAGATAGGCAATGTAATAAAGTGGCAAGGGACTCCT
TGACTGAGATCTGGTCAATCAATGCTGAATCTAGTAGCAATGGAAAATCAGCATACAATGACTTGC
AGATTTGAAATGAACAACTCTATGAGAGAGTGAAGACAGCTAAGGGGAAATGCCAGGAGGATGGGA
ACTGGATGTTTTGAGATTTCCACCAGTGTGACGATCAATGTATGGAGAGCATAAGAAATAACTTACA
ATCACAATGAATATCGACAGGAAGCCTTACAGAATAGGATAATGATCAATCCGGTAAAGCTTAGTGGTGG
GTACAAAAGATGTGATACTATGGTTAGCTTCGGGGCATCATGTGTAATGCTTCTAGCCATGCTATGGGT
CTTATTTTCAATGTTGTGAAAAACGGGAATCTCGGGTGCACATCTGTATATAATTTTGAAAAACAC
CTTGTCTACT

Фиг. 10M

Подтип H16 (SEQ ID NO:25)

>gi|56425020|gb|AY684891.1|Вирус гриппа А (А/ чайки обыкновенные/Швеция/5/99(H16N3))
ген гемагглютинина (HA), полная код. посл.

AGCAAAAGCAGGGGATATTTCAAACAACAGAAATGGTGATCAAAGTGTCTACTTTCTCATCGTATTGT
TAAAGTAGTATTCGAAAGCAGACAAAATATGCATAGGATATCTAAGCAACACGCCACAGACACAGTAGA
CACACTGACAGAGAACGGAGTTCAGTACCCAGTCACTGATCTCGTTGAAACAAACCACACAGGAACA
TACTGCTCACTGAATGGAAATCAGCCCAATCATCTTGGTCACTGCAGCTTTGAGGGATGGATCGTAGGAA
ACSTTCTGTGCCACCAACATCAACATCAGAGAGTGGTGTATCTAATTTGAGGACCCCAATGCCCCAA
CAAATCTGCTTCCAGGAGAGTTAGATAAATAATGGAGAATTACGACATCTCTTACGCGGAGTGAATCT
TTTAGCAGAACAGAATTAATAAGTCCCAACAATGGGGAGACATTTGGATGGAGTCAACGCTTCTTGGC
GGGATAATGGGGCAAGCAGTTTTCAGAAAATTTGGTCTGGATAGTGAAGAATAAATAATGGAAAATACCC
TGTCATAAAGGGGATTAACAATAACAACAGGACAGAGATGTTCTAGTACTTGGGGCATTCACCATCCG
GATACAGAAAACAACAGCCATAAACTTGTACGCAAGCAAAAACCCCTACACATTAGTATCAACAAGGAAT
GGAGCAAAAAGATTAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAA
TTGGCACCCTCATGCGCCCTGGAGAGAGGATAATGTTTGAAGCAACGGGGCCCTTATAGCGCCAGATA
GGATACATCATTTGAGAAGTACGGTACAGGACGAATTTCCAAAAGTGGAGTGAAGTGGCCAAATGCAACA
CAAAAGTGTCAAACTCATAGTGGGATAAACCAACAACAACTTCCAAAACATAGAGAGAAATGCTCT
TGGAGATTGCCAAAGTACATAAAGTCTGGACAGCTGAAGCTTGCACCTGGGCTGAGAAAATGTCCCATCC
GTTGGTGAAGAGGTTTGTTTGGTGCATTCAGGCTTCATAGAAGGAGGGTGGCCTGGGCTAATTAATG
GATGGTATGGTTTCCAGCATCAGAAATGAACAGGGGACTGGCATTGCTGCAGACAAAAGCCTCCACTCAGAA
AGCGATAGATGAAATAACAACAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
AGAGGGGAATCAATCAAGTAGAAAAGAGGATCAACATGCTCCGCTGATCGAGTTGATGATGCAGTAACTG
ACATATGGTCTGTAATGCTAACTTCTTGTACTGCTTGAATAATGGGAGAACATTTGGACTTACACGACGC
AAATGTCCAGGAATTAACAGATCAGGTCAAGAGAATATGAAAAGTAAATGCTATTGATGAAGGAGATGGT
TGCTTCAATCTTCTCAAAATGTAATGACTCATGCATGAAAATATAGAAAATGGGACCTACATCATG
AAGATTACAGGGAAGAAATCAAACTGAAAAGCCAGGAAATTTGAGGGAATAAATAAAGTCTGAAGACAA
TGTGATAAAGTACTGTGATTTATAGCTGCATTCAGAGCAGTATTGTGCTGGTAGCTCATACTGGC
TTCATAATGTGGGCATGCACAAATGGAAATGCCGGTTAATGTTTGTATATAGTCGGAAAAAATACCCCT
TGTCTACT

Фиг. 10N

Грипп В (SEQ ID NO:26)

>gi|325175|gb|K00423.1|FLBГАЗО Грипп В/Ли/40, гемагглютинин (сегм. 4), полный сегмент

AGCAGAAGCGTTGCATTTTСТААТАТССАСАААТГААГГСААТААТГТАСТАТСТСАТGGTAGTAAСAT
ССААТGCAGATCGAATCTGCACTGGGATAACATCGTCAAACSTACCTCATGTGGTTAAAACSTGCCACTCA
AGGGGAAGTCAATGTGACTGGTGTGATACCAСТААСААСАСАССТACCAAAATCTCATTTTGCАААТСТС
AAAGGAACACAGACCAGAGGAAAACSTATGCCAAAACSTGTTTAACTGCACAGATCTGGACSTGGCCSTAG
GCAGACCAAAATGCATGGGGAACACACCCSTCCGCAAAAGTCTCAATACTCCATGAAGTCAAACSTGTAC
ATCTGATGCTTTCCСТААТГАТGCAGACAGAAСААААТСАGACAACSTACCTATCTTCTCAGAGGATAT
GAAAACATCAGGTTATCAACCAGTAAТГТТАСААТАСАGAGACGGCACCAGGAGGACSTACAAGGTGG
GGACCTCAGGATCTTGCCTAACGTTGСТААТGGGAACGGCTTCTTCAACACAATGGCTTGGGTTATCCC
AAAAGACAACAAGACAGCAATAAATCCAGTAAСAGTGAAGTACCATACATTTGTTTCAAGAGGGAA
GACCAAAATCTGTTTGGGGTTCACSTCTGATGACAAAACCAAAATGGAAGACTCTATGGAGACTCAA
ATCTTCAAAGTTCACSTCATCTGCCAATGGAGTAAСCACAATATGTTTCTCAGATTGGTGGCTTCCC
AAATCAAACAGAAAGACGAAGGGCTAAAACAAGCGGCAGAAТГТТGTGATTACATGGTACAААААССТ
GGAAAACAGGAACAATTTGTTTACAAGAGGCATTTTATTGCCTCAAAAAGTGTGGTGCAGTGGCA
GGAGCAAGGTAAATAAAGGGTCTTGCCTTAAТTGGTGAAGCAGATTGCCTCCACGAAAAGTACGGTGG
ATTAAATAAAGCAAGCCTTACTACACAGGAGAGCATGCAAGGCCATAGGAAATGGCCAAATAGGGTG
AAAACACCTTGAAGCTGGCCAATGGAACCAATATAGACCCCTGCAAAACTATTAAGGAAAAGGTT
TCTTGGAGCTATGTCTGGTTCTTGGAGGGAGGATGGGAAGGAATGATTGCAGGTTGGCACGGATACAC
ATCTCATGGAGCAGATGGAGTGGCAGTGGCAGCAGACCTTAAAGATACACAAGAAGCTATAAACAAGATA
ACAAAATCTCAACTATTTAAGTGAAGTAGAAGTAAAААССТTCAAAGACTAAGCGGAGCAATGAATG
AGCTTCCAGCAGAAATCTCGAGTAGACGAAAAGTGGATGATCTAAGAGCTGATACAATAAGTCSACA
ATAGAGCTTGCAGTCTTGCCTTCCAAСGAAGGGATAATAAACAGTGAAGATGAGCATCTCTTGGCCTT
GAAAGAAAACSTGAAGAAAATGCTTGGCCCTTGTGTAGAAAATAGGGAATGGGTGCTTGAACCAAAAC
ACAAATGCAACCAGACTTGCCTAGACAGGATAGCTGTGGCACSTTTAATGCAGGAGATTTTCTCTTCT
CASTTTTGATTCAATAAACATTACTGCTGCATCTTAAATGATGATGGCTTGGATAATCATACTATCTG
CTCTACTACTCAACTGCTGTCTTAGCTTGGCTGTAACATTAATGATAGTATCTTCATTTGTCTACATGG
TCTCCAGAGACAATGTTCTTGTTCATCTGTCTGTGAGGGAGATTAAGCCCTGTGTTTCCSTTTACTGT
AGTGCTCATTTGCTTGCACCAATTACAAGAAACSTTATTGAAAATGCTCTTGTACTACT

Фиг. 100

Грипп С (SEQ ID NO:27)

>gi|325317|gb|M17868.1|FLCHAJO Грипп С/Йоханнесбург/66

РНК гемагглютинин-эстеразы (сегм. 4), полная код. посл.

AGCAGAAGCAGGGGGTTAATAATGTTTTCTCATTACTCTTGGTGTGGGCCTCACAGAGGCTGAAAAA
TAAAGATATGCCTTCAAAAGCAAGTGAACAGTAGCTTCAGCCTACACAATGGCTTCGGAGGAAATTTGTA
TGCCACAGAAAGAAAAAGAAATGTTTGAAGTGTAAAGCCCAAAGCTGGAGCCCTGTCTTGAATCAAAGT
ACATGGATTGGCTTTGGAGATTCAAGGACTGACAAAAGCAATTCAGCTTTTCCTAGGCTGCTGATGTTT
CAGCAAAAACSTGCTGATAAGTTTCGTTTTTGTCTGGTGGATCCTTAAТTGTGAGTATGTTTGGCCACC
TGGGAAGGTAGACTACCTTTACCAAGGATGTGGAAAACATAAAGTTTTTATGAGGAGTAACTGGAGT
CCACATGCTGCTATAAATTTGTACAGAAAАААТTGGACTGATATCAAACSTGAATTTCCAGAAAACATTT
ATGAATTTGGCTTCACAATCAGATTGCATGAGCTTGGTGAATGCCTTGGACAAAACSTATTCTTTACAAAGT
GACTGCTGGGACTGCAGGAAATGCAACAACAGCTTCTTAAAAAATCCAGCATTGTACACACAAGAGTC
AAGCCTTCAAGAAAACAAATGTGGGAAGAAAATCTTGTCTTCTTCACTTCCAACCAATTTGGAACCT
ATGAGTGCAAAACSTGCATCTTGTGGCTTCTGCTATTTCATCTATGATAGTAAAGAAAGTACAAATAAAG
AGGATGTGACAACSTACTTTCAAGTATCTATGATTCATTTGGAAAAGTCGTTGGAGGACTAGATAACAGG
GTATCACCTTACACAGGGAATCTGGAGACACCCCAACAATGCAATGTGACATGCTCCAGCTGAAACCTG
AAGATATTCAAGTAAAGAGCTTCCAAAGATTCTTTAATGCCTGAAAGAAAGTTATTGCTTTGACATGAA
AGAAAAGGACCAGTCACTGCTTCCAATCCTTTGGGAAAAGGCAGAGAATCTGACTATGCAAGTGGAT
ATCCATGGAGATCAAGAAATGAGGGAGTTGCTGTGAGGACTGGACTATGAAGCTAGATGCATATCACA
ATCAGGGTGGTGAATGAAACAGTCTTTTACGGAGAAATACCTCTTCTCCCAAATTTGGAAGATGC
CSTTTGGCTGCAAAAGGAAAGTCCATTCSSAAAATCCCAGATGGCCTTCAATTTCCACAGTGGAAACCG
ATACCACTGTAACCAACCTAAGAGCAGAAATTTTGGAAATCGATGACCTCATTTATGGTGTGCTTTGT
TGCAATCGTTGAAAACAGGAATGGAGGCTATCTGTTGGAAGTAGAAAAGAAATCAGGAGGAGGCTGACACA
AAAGAACTAGCTGAAAAGGGTTTGGAGAAATGGAAAATGACATACAATTTAAAATCTCTATAAATA
TCGCAATAGAAAACSTAAATGACAGAAATTTCTCATGATGAGCAAGCCATCAGAGATCTAACTTTAGAAAT
TGAAAATGCAAGATCTGAAGCTTTATTTGGGAGAATGGGAATAAAGAGCCTTATTGGTAGGAAATATA
AGCATAGGATTACAGGAATCTTTATGGGAACSTAGCTTCAAGAAATAACAATAAGAGCAGGAGATCTAGCAG
TTGAAGTCTCCCAAGTTGCTGGATAATGACAAATAACATTTGTGATCAAAGCTGTCAAATTTTATTTT
CAAGTTCAACGAAAACSTGCACCTGTTCCAACCTTCCCCCTTGGACAAAАААТTGAТСТCAATCAGAT
CCTTTTACTGGGGAAGCAGCTTGGGCTTAGCAATAACTGCTACTATTTCATTTGGCAGCTTTGGTATCT
CTGGGATCGCCATCTGCAGAACTAAATGATGAGACAATTTTGAAAAATGGATAATGTGTGGTCAATAT
TTTGTACAGTTTTATAAAAACCAAAATCCCTTGTCTACTGCT

Фиг. 10P

SEQ ID NO: 29

5'-AGTTCCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTC-3'

Фиг. 10Q

SEQ ID NO: 30

5'-AATAGAGCTCCATTTTCTCTCAAGATGATTAATTAATTAATAGTC-3'

Фиг. 10R

034733

SEQ ID NO: 31

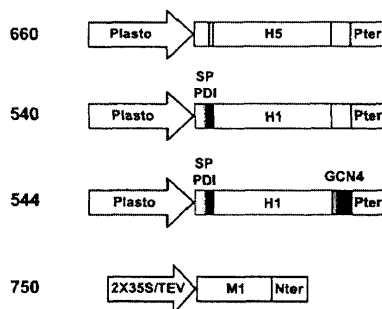
5'-AATAGAGCTCGTTAAAATGCTTCTTCGTCTCCTATTTATAATATGG-3'

Фиг. 10S

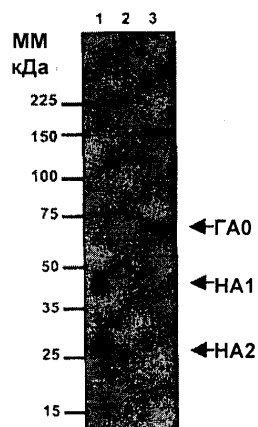
SEQ ID NO: 32

5'-
TTACGAATTCCTTCCTTAATTGGTGTACTATCATTATCAAAGGGGA-3'

Фиг. 10Г



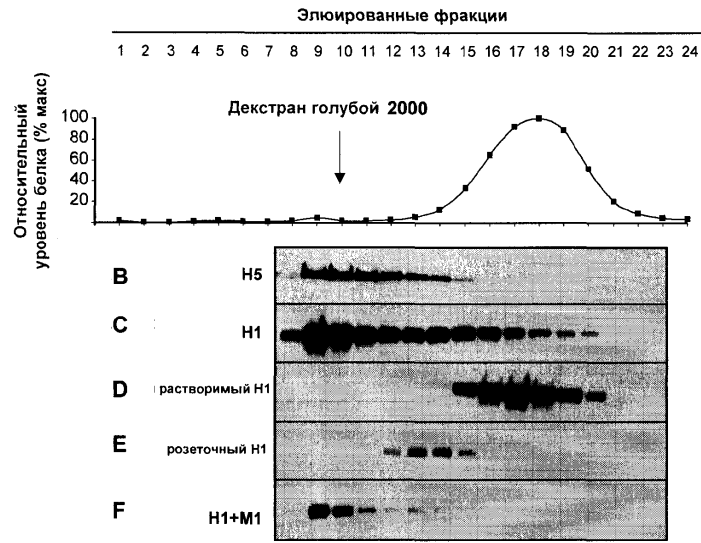
Фиг. 11



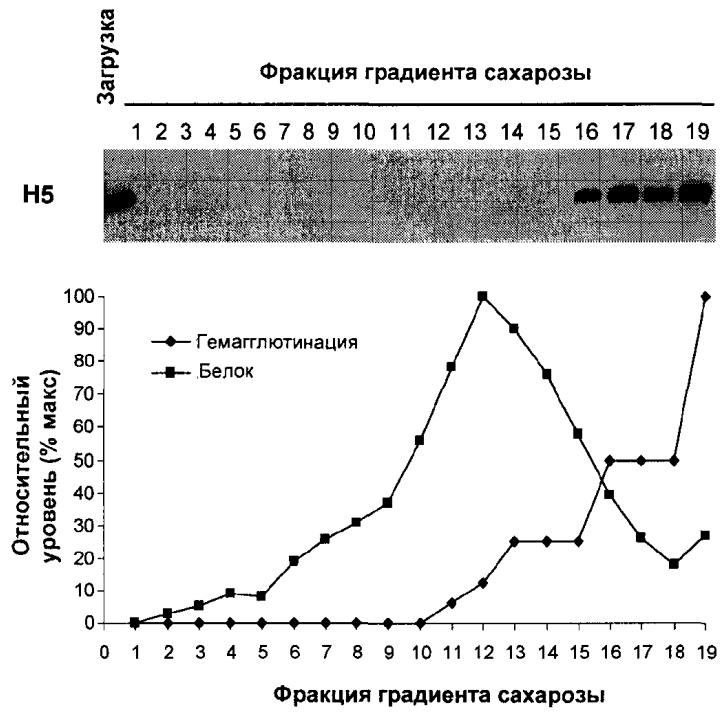
- 1 — Товарный Н5 (А/Вьетнам/1203/2004) (750 нг)
2 — Экстракт белка из листьев - имитация (37,5 мкг)
3 — Экстракт белка из листьев инфильтрованного R660 растения (37,5 мкг)

Фиг. 12

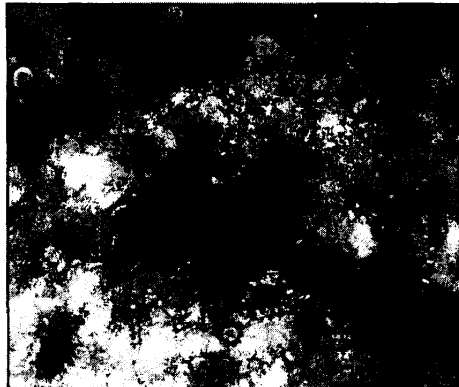
A



Фиг. 13

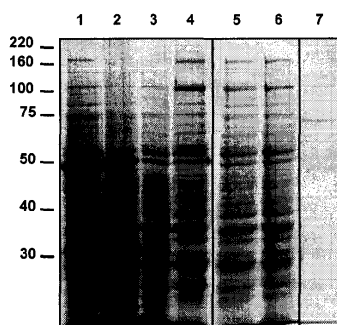


Фиг. 14А

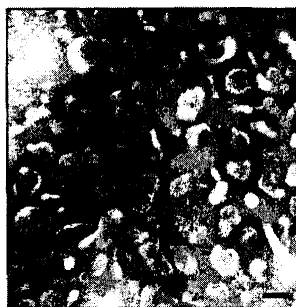


Фиг. 14В

034733



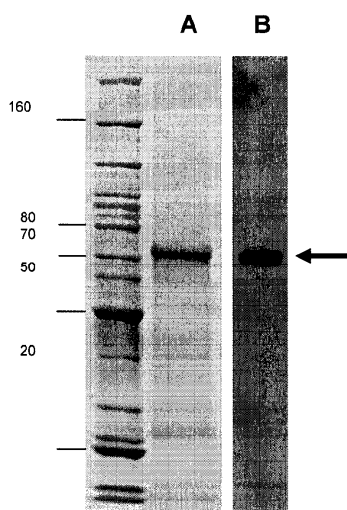
Фиг. 15А



Фиг. 15В



Фиг. 15С



Фиг. 15D

SEQ ID NO: 33

ATGAAAGCAAACACTACTGGTCCTGTTATGTACATTTACAGCTACATATGCAGA
CACAATATGTATAGGCTACCATGCCAACAACTCAACCGACACTGTTGACACAG
TACTTGAGAAGAATGTGACAGTGACACACTCTGTCAACCTACTTGAGGACAGT
CACAATGGAAAATATGTCTACTAAAAGGAATAGCCCCACTACAATTGGGTAA
TTGCAGCGTTGCCGGATGGATCTTAGGAAACCCAGAATGCGAATTACTGATTT
CCAAGGAATCATGGTCCTACATTGTAGAAACACCAAATCCTGAGAATGGAACA
TGTTACCCAGGGTATTTCCGCCACTATGAGGAACTGAGGGAGCAATTGAGTTC
AGTATCTTCATTTGAGAGATTCGAAATATTTCCCAAAGAAAGCTCATGGCCCA
ACCACACCGTAACCGGAGTATCAGCATCATGCTCCATAATGGGAAAAGCAGT
TTTTACAGAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAGAATGGTTTGTACCCAAACCT
GAGCAAGTCCCTATGTAACAACAAGAGAAAGAAGTCCCTGTACTATGGGGTG
TTCATACCCGCCTAACATAGGGAACCAAGGGCCCTCTATCATAAGAAAAT
GCTTATGTCTCTGTAGTGTCTTACATTATAGCAGAAGATTCACCCAGAAAAT
AGCCAAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAGGAAGGAAGAATCAACTACTACTGGA
CTCTGTGGAACCTGGGGATACAATAATTTGAGGCAAAATGGAATCTAATA
GCGCCATGGTATGCTTTTGCCTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCAC
CTCAAATGCACCAATGGATGAATGTGATGCGAAGTGTCAAACACCTCAGGGAG
CTATAAACAGCAGTCTTCCCTTTCCAGAATGTACACCCAGTCACAATAGGAGAG
TGTCCAAAGTATGTCCAGGAGTGCAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGAA
CATCCCATCCATTCATCCAGAGGTTTGTGGAGCCATTGCCGGTTTCATTG
AAGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGGTGGTATGGTTATCATCATCAGAAT
GAGCAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAGTACACAAAATGCCATTAA
CGGGATTACAACAAGGTGAATTTCTGTAATTGAGAAAATGAACACTCAATTCA
CAGCTGTGGGCAAAGAATCAACAATTTGAAAGAAGGATGGAAAACCTAAAT
AAAAAGTTGATGATGGGTTCTAGACATTTGGACATATAATGCAGAATTGTT
GGTTCTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTGAAGA
ATCTGTATGAGAAAGTAAAAGCCAATTAAGAATAATGCCAAAGAAAATAGGA
AACGGGTGTTTTGAATTCATACAAGTGAACAATGAATGCATGGAGAGTGT
GAAAAATGGAACCTATGACTATCCAAAATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACA
GGGAGAAAATGATGGAGTGAATTTGAATCAATGGGAGTCTATCAGATTCTG
GCGATCTACTCAACTGTCCGCAGTCCCTGGTCTTTTGGTCTCCCTGGGGGC
AATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAATGGGTCTTTGCAGTGTAGAATATGCATCT
GAGACCAGAATTTCA

Фиг. 16

SEQ ID NO: 34

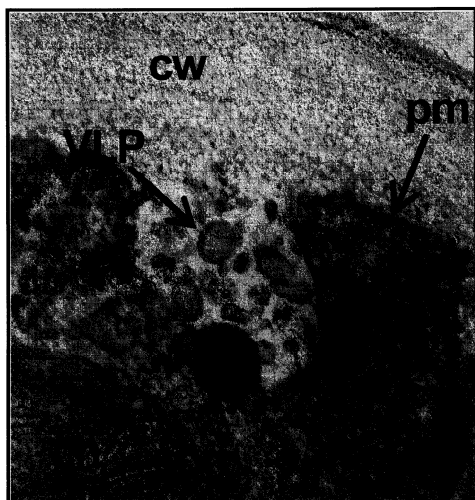
CCAAATCCTTAACATCTTTCAACACCAACAATGGCGAAAAACGTTGCGATT
 TTCGGTTTATTGTTTTCTCTTCTGTTGGTTCCTTCTCAGATCTTCGCTG
 AGGAATCATCAACTGACGCTAAGGAATTTGTTCTTACATTGGATAACACTAA
 TTTCCATGACACTGTTAAGAAGCAGATTCATCGTTCGTTGAATTTACGCA
 CCTGGTGTGGACACTGTAAGAAGCTAGCCCCAGAGTATGAGAAGGCTGCTT
 CTATCTTGAGCACTCAGAGCCACCAGTGTGTTGGCTAAAGTTGATGCCAA
 TGAGGAGCAACAAGACCTCGCATCGGAAAATGATGTTAAGGGATTCCCA
 ACCATTAAGATTTTTAGGAATGGTGGAAAGAACATTCAAGAATACAAAGGTC
 CCGTGAAGCTGAAGTATTGTTGAGTATTGAAAAACAAGTGGCCCTGC
 ATCCACAGAAATTAATCTGCTGATGATGCGACCGCTTTTGTGGTGACAAC
 AAAGTTGTTATTGTCGGAGTTTTCCCTAAATTTTCTGGTGAGGAGTACGATA
 ACTTCATTGCATTAGCAGAGAAGTTGCGTCTGACTATGACTTTGCTCAGAC
 TTTGAATGCCAAACACCTTCCAAGGGGAGACTCATCAGTGTCTGGGCCTGTG
 GTTAGGTTATTTAAGCCATTTGACGAGCTCTTGTGACTCAAAGGATTTCA
 ATGTAGAAGCTCTAGAGAAATTCATTGAAGAATCCAGTACCCCAATTGTGAC
 TGCTTTCAACAATGAGCCTAGCAATCACCTTTTGTGTCAAATTTCTTTAAC
 TCTCCCAACGCAAAGGCTATGTTGTTCACTACTTACTACCGAAGGTGCTG
 AATCTTTCAAACAATAACCATGAAGTGGCTGAGCAATACAAACAACAGGG
 AGTTAGCTTCTTGTGGAGATGTTGAGTCTAGTCAAGGTGCCTTCCAGTAT
 TTTGGACTGAAGGAAGAACAAGTACCTCTAATTATTATTCAGCATAATGATG
 GCAAGAAGTTTTCAAACCAATTGGAACCTTGATCAACTCCAACCTTGTT
 GAAGGCATACAAGGATGGCAAGGTTGAACCATTTGTCAAGTCTGAACCTATT
 CCTGAAACTAACAACGAGCCTGTTAAAGTGGTGGTGGGCAAACCTCTTGAGG
 ACGTTGTTTTCAAGTCTGGGAAGAATGTTTTGATAGAGTTTTATGCTCCTTG
 GTGTGGTCACTGCAAGCAGTTGGCTCCAATCTTGGATGAAGTTGCTGTCTCA
 TTCCAAAGCGATGCTGATGTTGTTATTGCAAACTGGATGCAACTGCCAACG
 ATATCCCAACCGACACCTTTGATGTCCAAGGCTATCCAACCTTGTACTTCAG
 GTCAGCAAGTGGAAAACATACAAATACGACGGTGGTAGGACAAAGGAAGAC
 ATCATAGAATTCATTGAAAAGAACAAGGATAAACTGGTGTCTCATCAAG
 AAGTAGAACACCAAAGCTGCTGCTCAGCCAGAAGCAGAACAACCAAAGA
 TGAGCTTTGAAAAGTTCGCTTGGAGGATATCGGCACACAGTCATCTGCGGG
 CTTTACAACCTTTTGTATCTCAGAATCAGAAGTTAGGAAATCTTAGTGCCA
 ATCTATCTATTTTGGCTTTCATTTTATCTTTTGGTTTACTCTAATGTAT
 ACTGAATAATGTGAGTTTTGGCGGAGTTTAGTACTGGAACCTTTGTTTCTGT
 AAAAAAAAAAAAA

Фиг. 17

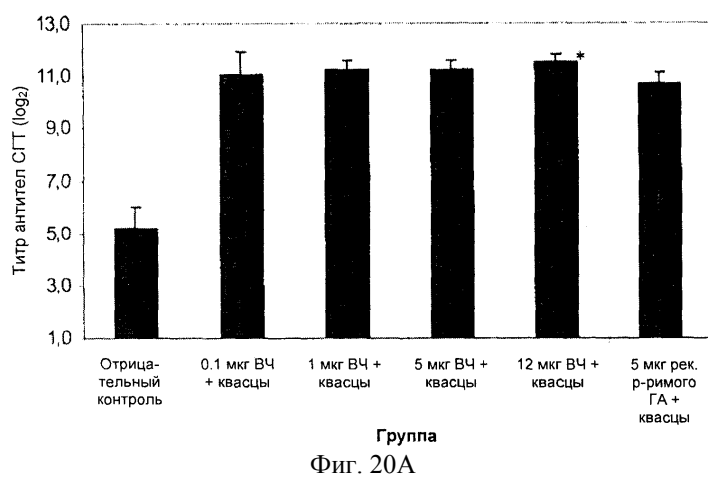
SEQ ID NO: 35

AGCGAAAGCAGGTAGATATTGAAAGATGAGTCTTCTAACCGAGGTGAAACGTAC
 GTTCTCTCTATCATCCCGTCAGGCCCTCAAAGCCGAGATCGCACAGAGACTTG
 AAGATGTCTTTGCAGGGAAGAACACCGATCTTGAGGTTCTCATGGAATGGCTAAA
 GACAAGACCAATCTGTACCTCTGACTAAGGGGATTTTAGGATTTGTGTTACG
 CTCACCGTGCCAGTGAGCGAGGACTGCAGCGTAGACGCTTTGTCCAAAATGCC
 TTAATGGGAACGGGATCCAAATAACATGGACAAGCAGTTAACTGTATAGGAA
 GCTCAAGAGGGAGATAACATTCATGGGGCCAAAGAAATCTCACTCAGTTATTCT
 GCTGGTGCACCTGCCAGTTGTATGGCCCTCATATACAACAGGATGGGGCTGTGA
 CCACTGAAGTGGCATTGCGCTGGTATGTGCAACCTGTGAACAGATTGCTGACTC
 CCAGCATCGGTCTCATAGGCAATGGTGACAACAACCAACCCACTAATCAGACAT
 GAGAACAGAATGGTTTTAGCCAGCACTACAGCTAAGGCTATGGAGCAAAATGGCTG
 GATCGAGTGAGCAAGCAGCAGAGGCCATGGAGGTTGCTAGTCAGGCTAGGCAAA
 TGGTCAAGCGATGAGAACCATTGGGACTCATCTAGCTCCAGTGTGCTGAAA
 AATGATCTTCTTGAATAATTTGCAGGCCATCAGAAAACGAATGGGGTGCAGATGC
 AACGGTTCAAGTGATCCTCTCGCTATTGCCGCAATATCATTGGGATCTTGCACT
 TGATATTGTGGATTCTTGATCGCTTTTTTTCAAATGCATTTACCGTCGCTTTAA
 ATACGGACTGAAAGGAGGGCCTTCTACGGAAGGAGTGCCAAAGTCTATGAGGGAA
 GAATATCGAAAGGAACAGCAGAGTGTGGATGCTGACGATGGTCAATTTGTCA
 GCATAGAGCTGGAGTAAAAAATACTCTGTTTCTACT

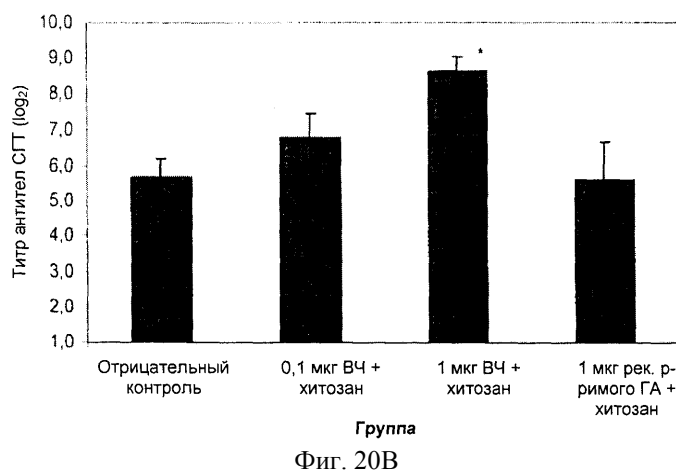
Фиг. 18



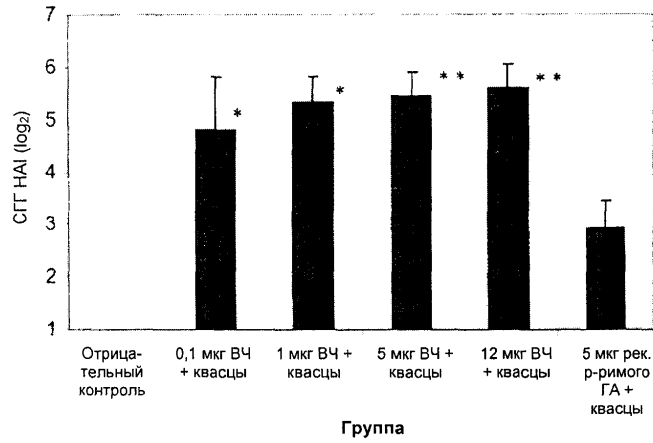
Фиг. 19



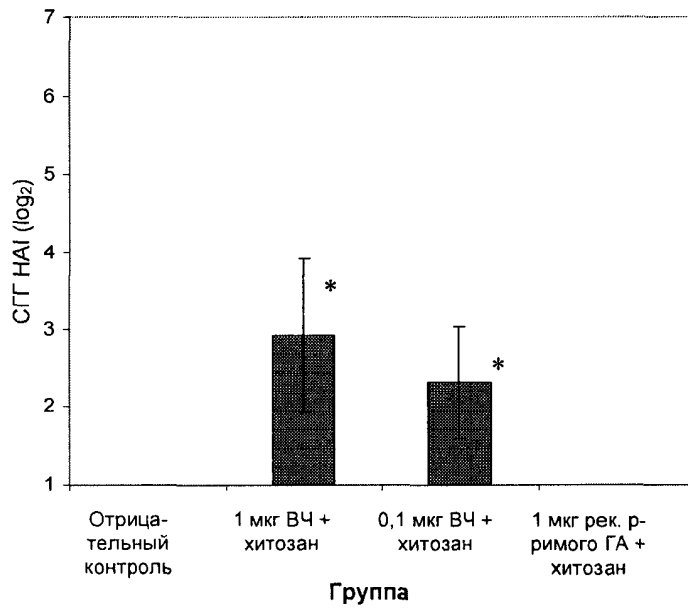
Фиг. 20А



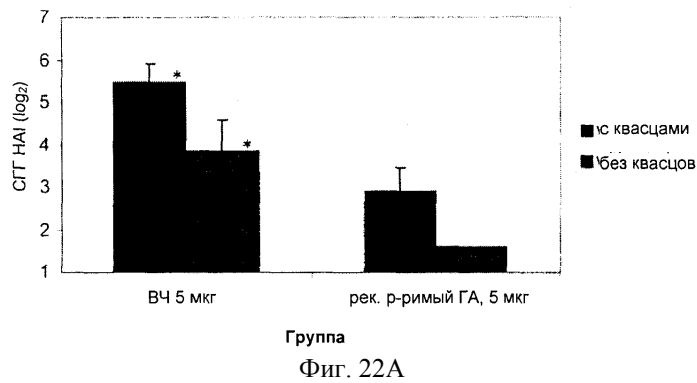
Фиг. 20В



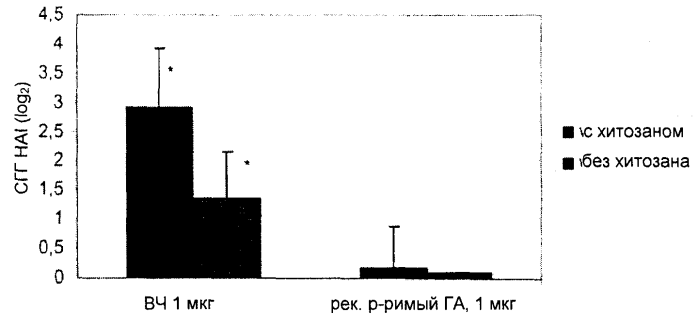
Группа
Фиг. 21А



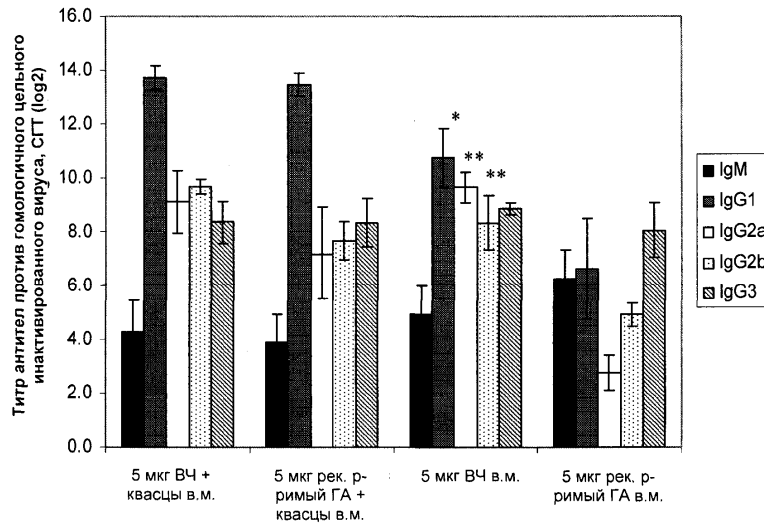
Группа
Фиг. 21В



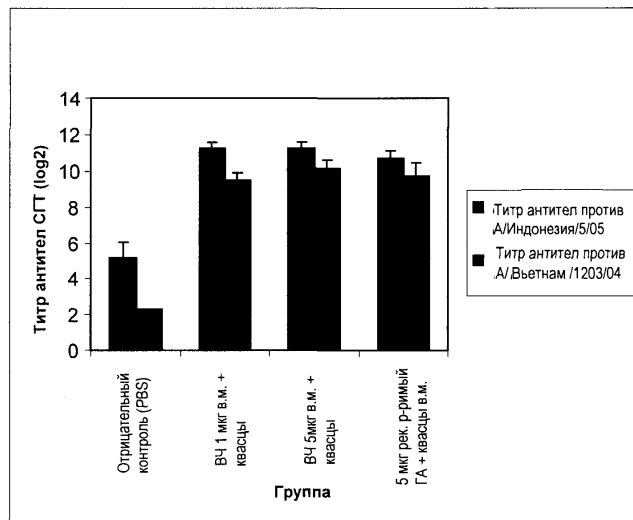
Группа
Фиг. 22А



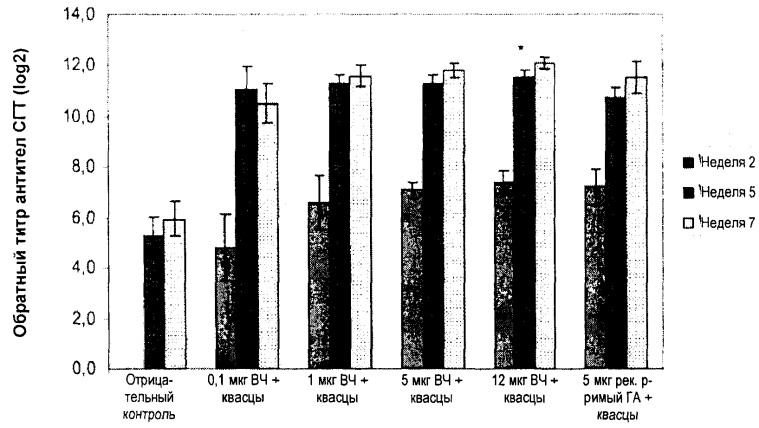
Группа
Фиг. 22В



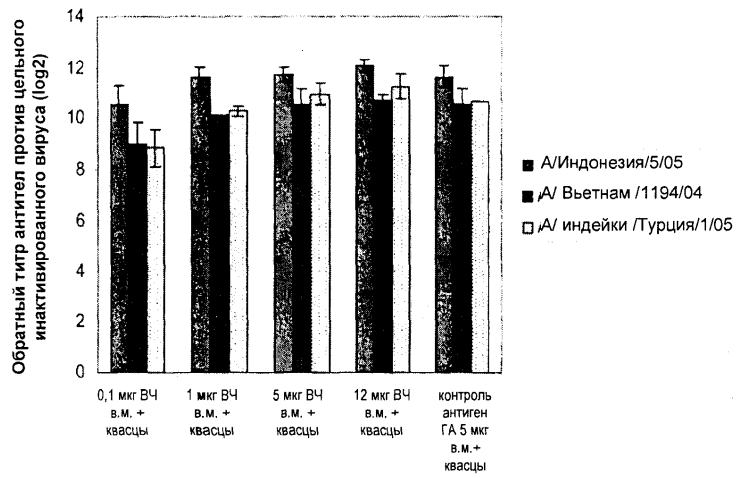
Группа
Фиг. 23А



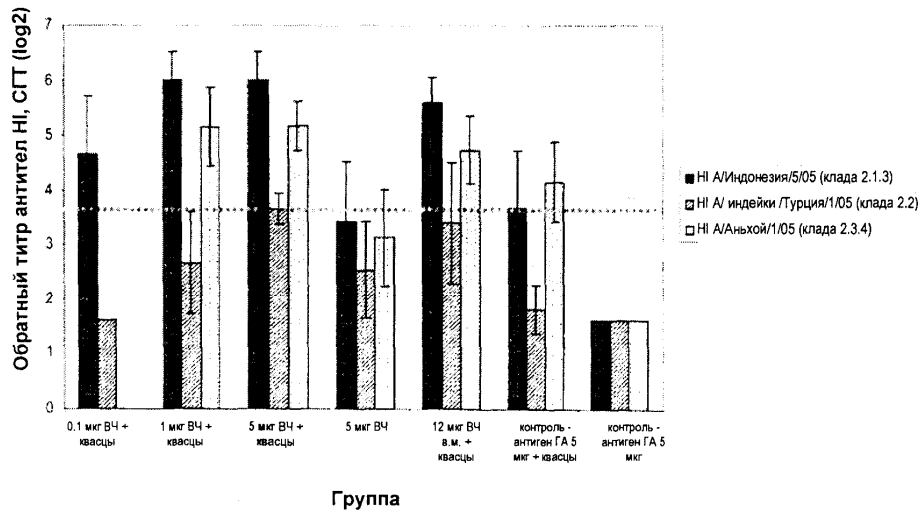
Фиг. 23В



Группа
Фиг. 24

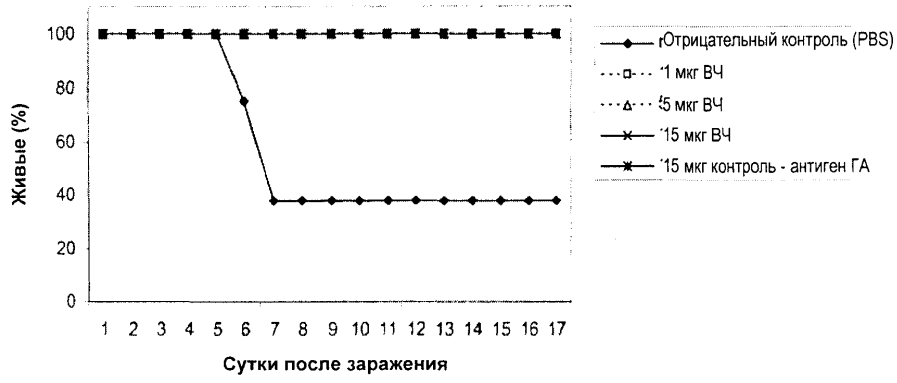


Группа
Фиг. 25А

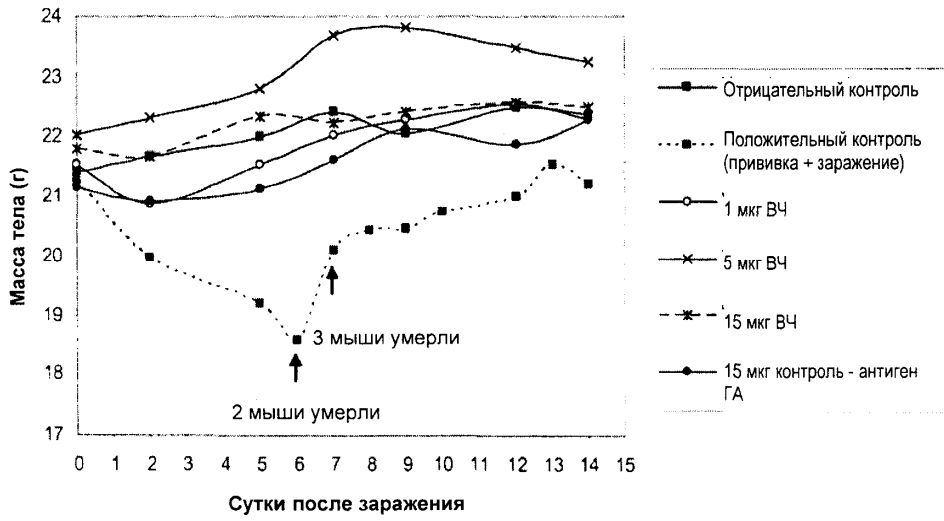


Все величины <10 условно приняты за 5 (1,6 в ед. log₂) и считаются отрицательными

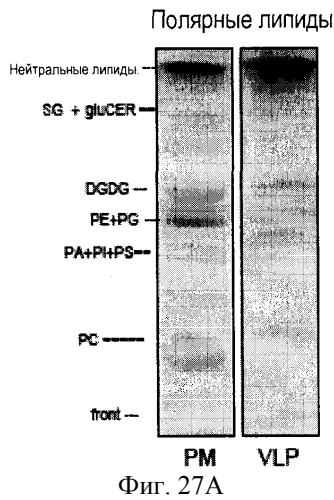
Фиг. 25В



Фиг. 26А

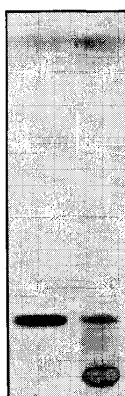


Фиг. 26В



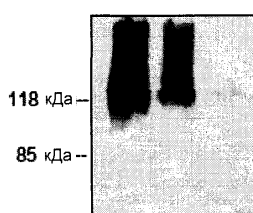
034733

Нейтральные
липиды



ситостерол VLP

Фиг. 27B



PM_L PM_{8y2} VLP

Фиг. 27C

SEQ ID NO: 36

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAGAGAAGAGA
CTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAAAGTAAAACTACTGGTCC
TGTTATGCACATTTACAGCTACATATGCAGACACAATATGTATAGGCTACCAT
GCTAACAACTCGACCGACACTGTTGACACAGTACTTGAAAAGAATGTGACAG
TGACACACTCTGTCAACCTGCTTGAGAACAGTCACAATGGAAAACCTATGTCT
ATTTAAAAGGAATAGCCCCACTACAATTGGGTAATTGCAGCGTTGCCGGGTG
GATCTTAGGAAACCCAGAATGCGAATTACTGATTTCCAAGGAGTCATGGTCC
TACATTGTAGAAAACCAAATCCTGAGAATGGAACATGTTACCCAGGGCATT
TCGCTGACTATGAGGAACTGAGGGAGCAATTGAGTTCAGTATCTTCATTTGA
GAGGTTCGAAATATTTCCCAAAGAAAGCTCATGGCCCAACCACACCGTAACC
GGAGTGTGAGCATCATGCTCCATAATGGGGAAAGCAGTTTTTACAGAAATT
TGCTATGGCTGACGGGGAAGAATGGTTTGTACCCAAACCTGAGCAAGTCCCT
ATGCAAAACAACAAAGAAAAGAAGTCCCTTGTAATGAGGAGTTCATCACCC
GCCAAACATAGGTGACCAAAGGCCCTCTATCATACAGAAAATGCTTATGTC
TCTGTAGTGTCTTCACATTAAGCAGAAAATTCACCCAGAAATAGCCAAAAG
ACCCAAAGTAAGAGATCAAGAAGGAAGAATCAATTACTACTGGACTCTGCTT
GAACCCGGGGATACAATAATTTGAGGCAAATGGAATCTAATAGCGCCAA
GATATGCTTTTCGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCAACTCAA
TGCACCAATGGATAAATGTGATGCGAAGTGCCAAACACCTCAGGGAGCTATA
AACAGCAGTCTTCTTTCCAGAACGTACACCCAGTCACAATAGGAGAGTGTG
CAAAGTATGTCAGGAGTGCAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGAACAT
CCCATCCATTCAATCCAGAGGTTTGTGGAGCCATTGCCGTTTCATTGAA
GGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGTTATCATCATCAGAAT
GAGCAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAGCACACAAAATGCCATTA
ATGGGATTACAAACAAGGTCAATTCTGTAATTGAGAAAATGAACACTCAATTC
ACAGCAGTGGGCAAAGAGTTCAACAAATTGAAAGAAGGATGGAAAACCTTG
AATAAAAAGTTGATGATGGGTTTATAGACATTTGGACATATAATGCAGAACT
GTTGGTTCTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTG
AAGAATCTGTATGAGAAAAGTAAAAGCCAGTTAAAGAATAATGCTAAAGAAAT
AGGAAATGGGTGTTTTGAGTTCTATCACAAGTGAACGATGAATGCATGGAG
AGTGTAAGAATGGAACCTTATGACTATCCAAAATATTCGGAAGAATCAAAGTT
AAACAGGGGAGAAAATTGATGGAGTGAAATTTGGAATCAATGGGAGTCTATCAG
ATTCTGGCGATCTACTCAACAGTCGCCAGTTCTCTGGTTCTTTTGGTCTCCC
TGGGGCAATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAATGGGTCTTTACAGTGTAGAAT
ATGCATCTAAGAGCTC

Фиг. 28

SEQ ID NO: 37

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAGACT
AATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAATGAAAGTAAAACTACTGGTCCTGTTA
TGCACATTTACAGCTACATATGCAGACACAATATGTATAGGCTACCATGCCAACA
ACTCAACCGACACTGTTGACACAGTACTTGAGAAGAATGTGACAGTGACACACT
CTGTCAACCTGCTTGAGGACAGTCACAATGGAAAATTATGTCTATTAAGGAAT
AGCCCACTACAATTGGTAATTGCAGCGTTGCCGGATGGATCTTAGGAAACCC
AGAATGCCGAATFACTGATTTCCAGGGAATCATGGTCCTACATTGTAGAAAAACCA
AATCCTGAGAATGGAACATGTTACCCAGGGCATTTCGCCGACTATGAGGAACTG
AGGGAGCAATTGAGTTCAGTATCTTCATTTGAGAGATTTCGAAATATCCCAAAG
AAAGTCATGGCCCAACCACACCACAACCGGAGTATCAGCATCATGCTCCCAT
ATGGGGAAAGCAGTTTTTACAAAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAAGAATGGTTT
GTACCCAAACCTGAGCAAGTCCTATGCAAACAACAAGAGAAAGAAAGTCCTTGTA
CTATGGGGTGTTCATCACCCGCTAACATAGGTGACCAAAGGGCTCTCTATCAT
AAAGAAAATGCTTATGTCTCTGTAGTGTCTTACATTATAGCAGAAAATTCACCCC
AGAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAAGAGATCAAGAAGGAAGAATCAACTACTAC
TGGACTCTACTTGAACCCGGGGATAACAATAATTTGAGGCAAATGGAAATCTAA
TAGCGCCAAGATATGCTTTTCGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCA
ACTCAAATGCACCAATGGATGAATGTGATGCGAAGTGCCAAACACCTCAGGGAG
CTATAAACAGCAGTCTTCCTTTCCAGAATGTACACCCTGTACAAATAGGAGAGTG
TCCAAAGTATGTCAGGAGTGCAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGAACAT
CCCATCCATTCAATCCAGAGGTTTGTGGAGCCATTGCCGGTTTCATTGAAGG
GGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGTTATCATCATCAGAATGAGCA
AGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGCACAAAAATGCCATTAATGGGATT
ACAAACAAGGTCAATTCTGTAATTGAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCTGTGG
GCAAAGAGTTCAACAAATGGAAAGAAGGATGGAAAATTAATAAAAAAGTTGA
TGATGGGTTTATAGACATTTGGACATATAATGCAGAATTGTTGGTTCTACTGGAA
AATGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTGAAGAATCTGTATGAGAAAG
TAAAAAGCCAATTAAGAATAATGCCAAAGAAATAGGAAATGGGTGTTTTGAGTT
CTATCATAAGTGAACGATGAATGCATGGAGAGTGTAATAAATGGAACCTTATGAC
TATCCAAAATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACAGGGAGAAAATTTGATGGAGTGA
AATTGGAATCAATGGGAGTCTATCAGATTCTGGCGATCTACTCAACAGTCGCCAG
TTCTCTGGTTCTTTTGGTCTCCCTGGGGGCAATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAAT
GGGTCTTTCAGTGTAGAATATGCATCTGAGAGCTC

Фиг. 29

SEQ ID NO: 38

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAGA
CTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAAGACTATCATTGCTTTGAG
CTACATTCTATGTCTGGTTTTCACTCAAAAACCTCCCGGAAATGACAACAGCA
CGGCAACGCTGTGCCTTGGGCACCATGCAGTACCAAACGGAACGATAGTGA
AAACAATCACGAATGACCAAATTGAAGTTACTAATGCTACTGAGCTGGTTGAG
AGTTCCTCAACAGGTGAAATATGCGACAGTCTCATCAGATCCTTGATGGAG
AAAACGACACTAATAGATGCTCTATTGGGAGACCCTCAGTGTGATGGCTT
CCAAAATAAGAAATGGGACCTTTTTGTTGAACGCAGCAAAGCCTACAGCAACT
GTTACCCTTATGATGTGCCGGATTATGCCTCCCTTAGGTCACTAGTTGCCTCA
TCCGGCACACTGGAGTTTAAACAATGAAAGTTTCAATTGGACTGGAGTCACTCA
AAACGGAACAAGCTCTGCTTGCATAAGGAGATCTAATAACAGTTTCTTTAGTA
GATTGAATTGGTTGACCCACTTAAAATTCAAATACCCAGCATTGAACGTGACT
ATGCCAAACAATGAAAAATTTGACAAATTGTACATTTGGGGGGTTCCACCACC
GGGTACGGACAATGACCAAATCTTCTGTATGCTCAAGCATCAGGAAGAATC
ACAGTCTCTACCAAAGAAGCCAACAACTGTAATCCCGAATATCGGATCTAG
ACCCAGAGTAAGGAATATCCCCAGCAGAATAAGCATCTATTGGACAATAGTAA
AACCGGGAGACATACTTTTGATTAACAGCACAGGGAATCTAATTGCTCCTAG
GGGTTACTTCAAAATACGAAGTGGGAAAAGCTCAATAATGAGATCAGATGCA
CCCATTGGCAAATGCAATTCTGAATGCATCACTCCAAACGGAAGCATTCCCAA
TGACAAACCATTCCAAATGTAAACAGGATCACATACGGGGCCTGTCCGAGA
TATGTTAAGCAAAACACTCTGAAATTGGCAACAGGGATGCGAAATGTACCAG
AGAAACAACACTAGAGGCATATTTGGCGCAATCGCGGGTTTCATAGAAAATGG
TTGGGAGGGAATGGTGGATGGTTGGTATGGTTTCAGGCATCAAAATCTGAG
GGAATAGGACAAGCAGCAGATCTCAAAGCACTCAAGCAGCAATCGATCAAA
TCAATGGGAAGCTGAATAGGTTGATCGGGAAAACCAACGAGAAATTCCATCA
GATTGAAAAAGAGTTCTCAGAAGTCGAAGGGAGAATCCAGGACCTTGAGAAA
TATGTTGAGGACACCAAAATAGATCTCTGGTCATACAACCGGGAGCTTCTTGT
TGCCCTGGAGAACC AACATACAATTGATCTAACTGACTCAGAAATGAACAAAC
TGTTTGAAAAACAAGAAGCAACTGAGGGAAAATGCTGAGGATATGGGCAA
TGGTTGTTTCAAAATATACCACAAATGTGACAATGCCTGCATAGGATCAATCA
GAAATGGAACCTTATGACCACGATGTATACAGAGATGAAGCATTAAACAACCG
GTTCCAGATCAAGGGCGTTGAGCTGAAGTCAGGATACAAAGATTGGATACTA
TGGATTTCTTTGCCATATCATGTTTTTGTCTTTGTGTTGCTTTGTTGGGGTTC
ATCATGTGGCCTGCCAAAAGGCAACATTAGGTGCAACATTTGCATTTGAG
AGCTC

Фиг. 30

SEQ ID NO: 39

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAG
ACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAAAGACTATCATTGCTTTG
AGTACATTCTATGTCTGGTTTTCACTCAAAAACCTCCCGGAAATGACAACA
GCACGGCAACGCTGTGCCTTGGGCACCATGCAGTACCAAACGGAACGATA
GTGAAAACAATCACGAATGACCAAATTGAAGTTACTAATGCTACTGAGCTG
GTTCAGAGTTCCTCAACAGGTGGAATATGCGACAGTCCTCATCAGATCCTT
GATGGAGAAAACCTGCACACTAATAGATGCTCTATTGGGAGACCCCTCAGTGT
GATGGCTTCCAAAATAAGAAATGGGACCTTTTTGTTGAACGCAGCAAAGCC
TACAGCAACTGTTACCCTTATGATGTGCCGGATTATGCCTCCCTTAGGTCA
CTAGTTGCCTCATCCGGCACACTGGAGTTTAAACGATGAAAGTTTCAATTGG
ACTGGAGTCACTCAAAATGGAACAAGCTCTGCTTGCAAAAAGGAGATCTAAT
AACAGTTTCTTTAGTAGATTGAATTGGTTGACCCACTTAAAATTCAAATACC
CAGCATTGAACGTGACTATGCCAAAACAATGAAAAATTTGACAAATTGTACAT
TTGGGGGGTTCACCACCCGGGTACGGACAATGACCAAATCTTCTGCATG
CTCAAGCATCAGGAAGAATCACAGTCTCTACCAAAAAGAACCAACAAACTG
TAATCCCGAATATCGGATCTAGACCCAGAATAAGGAATATCCCAGCAGAA
TAAGCATCTATTGGACAATAGTAAAACCGGGAGACATACTTTTGATTAACAG
CACAGGGAATCTAATTGCTCCTAGGGGTTACTTCAAAATACGAAGTGGGAA
AAGCTCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGGCAAATGCAATTCTGAATG
CATCACTCCAAATGGAAGCATTCCAATGACAAACCAATTTCAAAATGTAAAC
AGGATCACATATGGGGCCTGTCCCAGATATGTTAAGCAAAACACTCTGAAA
TTGGCAACAGGGATGCGAAAATGTACCAGAGAAAACAAACTAGAGGCATATTT
GGCGCAATCGCGGGTTTCATAGAAAATGGTTGGGAGGGAATGGTGGATGG
TTGGTACGGTTTCAGGCATCAAAATCTGAGGGAATAGGACAAGCAGCAGA
TCTCAAAAAGCACTCAAGCAGCAATCAATCAATCAATGGGAAGCTGAATAG
GTTGATCGGGAAAACCAACGAGAAATTCATCAGATTGAAAAAGAGTTCTC
AGAAGTAGAAGGGAGAATCCAGGACCTCGAGAAATATGTTGAGGACACTAA
AATAGATCTCTGGTCATACAACGCGGAGCTTCTTGTGGCCCTGGAGAACCA
ACATACAATTGATCTAACTGACTCAGAAATGAACAAACTGTTTGAAGAACA
AAGAACTGAGGGAAAATGCTGAGGATATGGGCAATGTTGTTTCAAAA
ATATACCACAAATGTGACAATGCCTGCATAGGATCAATCAGAAATGGAACCT
ATGACCATGATGTATACAGAGATGAAGCATTAACAACCGGTTCCAGATCA
AAGGCGTTGAGCTGAAGTCAGGATACAAAGATTGGATACTATGGATTTCT
TTGCCATATCATGTTTTTGTGTTGCTTTGTTGGGGTTCATCATGTG
GGCCTGCCAAAAGGCAACATTAGGTGCAACATTTGCATTTGAGAGCTC

Фиг. 31

SEQ ID NO: 40

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGA
GACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAATGAAGGCAATAATTGTAC
TACTCATGGTAGTAACATCCAATGCAGATCGAATCTGCACTGGGATAACAT
CGTCAAACCTCACCACATGTTGTCAAACCTGCTACTCAAGGGGAGGTCAAT
GTGACTGGTGTAAATCCACTGACAACAACACCCACCAAATCTCATTGCA
AATCTCAAAGGAACAGAAACCAGAGGGAAACTATGCCCAAATGCCTCAA
CTGCACAGATCTGGACGTGGCCTTGGGCAGACCAAAATGCACGGGGAAC
ATACCCTCGGCAAGAGTTTCAATACTCCATGAAGTCAGACCTGTTACATCT
GGGTGCTTTCTATAATGCACGACAGAACAATAATTAGACAGCTGCCTAAA
CTTCTCAGAGGATACGAACATATCAGGTTATCAACTCATAACGTTATCAAT
GCAGAAAATGCACCAGGAGGACCCACAAAATTGGAACCTCAGGGTCTTG
CCCTAACGTTACCAATGGAACGGATTTTTCGCAACAATGGCTTGGGCCG
TCCCAAAAACGACAACAACAACAACAGCAACAATTCATTAACAATAGAAG
TACCATACATTTGTACAGAAGGAGAAGACCAAATTACCGTTTGGGGTTC
CACTCTGATAACGAAACCCAAATGGCAAAGCTCTATGGGGACTCAAAGCC
CCAGAAGTTCACCTCATCTGCCAACGGAGTGACCACACATTACGTTTCAC
AGATTGGTGGCTTCCCAAATCAAACAGAAGACGGAGGACTACCACAAAGC
GGTAGAATTGTTGTTGATTACATGGTGCAAAAATCTGGGAAAACAGGAAC
AATTACCTATCAAAGAGGTATTTTATTGCCTCAAAAAGTGTGGTGCGCAAG
TGGCAGGAGCAAGGTAATAAAAGGATCGTTGCCTTTAATTGGAGAAGCAG
ATTGCCTCCACGAAAATACGGTGGATTAACAAAAGCAAGCCTTACTACA
CAGGGGAACATGCAAAGGCCATAGGAAATTGCCAATATGGGTGAAAACA
CCCTTGAAGCTGGCCAATGGAACCAAATATAGACCTCTGCAAAAATTA
AAGGAAAGGGTTTCTTCGGAGCTATTGCTGGTTTCTTAGAAGGAGGATG
GGAAGGAATGATTGCAGGTTGGCACGGATACACATCCCATGGGGCACAT
GGAGTAGCGGTGGCAGCAGACCTTAAGAGCACTCAAGAGGCCATAAACA
AGATAACAAAAATCTCAACTCTTTGAGTGAGCTGGAAGTAAAGAATCTTC
AAAGACTAAGCGGTGCCATGGATGAACTCCACAACGAAATACTAGAATA
GACGAGAAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGATACAATAAGCTCACAATAGA
ACTCGCAGTCCTGCTTTCCAATGAAGGAATAATAACAGTGAAGATGAGC
ATCTCTTGGCGCTTGAAAGAAAGCTGAAGAAAATGCTGGGCCCTCTGCT
GTAGAGATAGGGAATGGATGCTTTGAAACCAAACACAAGTGAACCAGAC
CTGTCTCGACAGAATAGCTGCTGGTACCTTTGATGCAGGAGAATTTCTCT
CCCCACTTTTGATTCACTGAATATTACTGCTGCATCTTTAAATGACGATGG
ATTGGATAATCATACTATACTGCTTTACTACTCAACTGCTGCCTCCAGTTT
GGCTGTAACATTGATGATAGCTATCTTTGTTGTTTATATGGTCTCCAGAGA
CAATGTTTCTGCTCCATCTGTCTATAAGAGCTC

Фиг. 32

SEQ ID NO: 41

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAA
GAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAAGGCAATAATT
GTACTIONCATGGTAGTAACATCCAATGCAGATCGAATCTGCACTGGAA
TAACATCTTCAAACCTCACCTCATGTGGTCAAACAGCCACTCAAGGGGA
GGTCAATGTGACTGGTGTGATACCACTAACAACAACCAACAAAATCT
TATTTTGCAAACTCAAAGGAACAAGGACCAGAGGGAAACTATGCCCA
GACTGTCTCAACTGCACAGATCTGGATGTGGCTTTGGGCAGACCAATG
TGTGTGGGGACCACACCTTCGGCGAAGGCTTCAATACTCCACGAAGTC
AAACCTGTTACATCCGGGTGCTTTCCTATAATGCACGACAGAACAAAA
TCAGGCAACTACCCAATCTTCTCAGAGGATATGAAAATATCAGGCTATC
AACCCAAAACGTCATCGATGCGGAAAAGGCACCAGGAGGACCCCTACA
GACTTGGAACCTCAGGATCTTGCCTAACGCTACCAGTAAGAGCGGAT
TTTTCGCAACAATGGCTTGGGCTGTCCCAAAGGACAACAACAAAAAT
CAACGAACCCACTAACAGTAGAAGTACCATACATTTGTACAGAAGGGG
AAGACCAAATCACTGTTTGGGGTTCATTTCAGATAACAAAACCCAAAT
GAAGAACCTCTATGGAGACTCAAATCTCAAAGTTTACCTCATCTGCT
AATGGAGTAACCACACACTATGTTTCTCAGATTGGCAGCTTCCCAGATC
AAACAGAAGACGGGAGGACTACCACAAAGCGGCAGGATTGTTGTTGATT
ACATGATGCAAAAACCTGGGAAAACAGGAACAATTGTCTACCAAAGAG
GTGTTTTGTTGCCTCAAAGGTGTGGTGC GCGAGTGGCAGGAGCAAA
GTAATAAAAGGGTCTTGCCTTTAATTGGTGAAGCAGATTGCCTTCATG
AAAAATACGGTGGATTAACAAAAGCAAGCCTTACTACACAGGAGAACA
TGCAAAAGCCATAGGAAATGGCCAATATGGGTGAAAACACCTTTGAA
GCTCGCCAATGGAACCAAATATAGACCTCCTGCAAAACTATTAAGGAA
AGGGGTTTCTTCGGAGCTATTGCTGGTTTCTAGAAAGGAGGATGGGAA
GGAATGATTGCAGGCTGGCACGGATACACATCTCACGGAGCACATGG
AGTGGCAGTGGCGGGACCTTAAGAGTACGCAAGAAGCTATAAACAA
GATAACAAAAATCTCAATTCTTTGAGTGAGCTAGAAGTAAAGAATCTT
CAAAGACTAAGTGGTGCCATGGATGAACTCCACAACGAAATACTCGAG
CTGGATGAGAAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGACACTATAAGCTCGCAA
ATAGAACTTGCACTTGGCTTTCACGAAGGAATAATAACAGTGAAG
ATGAGCATCTATTGGCACTTGAGAGAAAATAAAGAAAATGCTGGGTC
CCTCTGCTGTAGAGATAGGAAATGGATGCTTCGAAACCAAACACAAGT
GCAACCAGACCTGCTTAGACAGGATAGCTGCTGGCACCTTAAATGCAG
GAGAATTTTCTCTCCCCACTTTTGATTCACTGAACATTAAGTCTGCATCT
TTAAATGATGATGGATTGGATAACCATACTATACTGCTCTATTACTCAAC
TGCTGCTTCTAGTTTGGCTGTAACATTGATGCTAGCTATTTTTATTGTTT
ATATGGTCTCCAGAGACAACGTTTCATGCTCCATCTGTCTATAAGAGCT
C

Фиг. 33

SEQ ID NO: 42

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAGAGAA
GAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGGCCATCATTTA
TCTAATTCTCCTGTTTACAGCAGTGAGAGGGGACCAAATATGCATTGG
ATACCATGCCAATAATTCCACAGAGAAGGTCGACACAATTCTAGAGCG
GAACGTCACTGTGACTCATGCCAAGGACATTCTTGAGAAGACCCATAA
CGGAAAGTTATGCAAATAACGGAATCCCTCCACTTGAAGTAGGGGA
CTGTAGCATTGCCGGATGGCTCCTTGAAATCCAGAATGTGATAGGCT
TCTAAGTGTGCCAGAATGGTCTATATAATGGAGAAAAGAAAACCCGAG
AGACGGTTTGTGTTATCCAGGCAGCTTCAATGATTATGAAGAATTGAAA
CATCTCCTCAGCAGCGTGAACATTTGAGAAAAGTAAAGATTCTGCCC
AAAGATAGATGGACACAGCATACAACAACCTGGAGGTTTACGGGCCTG
CGCGGTGTCTGGTAATCCATCATTCTTCAGGAACATGGTCTGGCTGAC
AAAGAAAGAATCAAATTTATCCGGTTGCCAAAGGATCGTACAACAATAC
AAGCGGAGAACAAATGCTAATAATTTGGGGGGTGCACCATCCCAATGA
TGAGACAGAACAAGAACATTGTACCAGAATGTGGGAACCTATGTTTC
CGTAGGCACATCAACATTGAACAAAAGGTCAACCCCAGACATAGCAAC
AAGGCCATAAGTGAATGGACTAGGAAGTAGAATGGAGTTCTCTTGGAC
CCTATTGGATATGTGGGACACCATAAATTTTGGAGTACTGGTAATCTA
ATTGCACCAGATATGGATTCAAAATATCGAAAAGAGGTAGTTTCAGGG
ATCATGAAAACAGAAGGAACACTTGAGAACTGTGAGACCAAATGCCAA
ACTCCTTTGGGAGCAATAAATACAACATTGCCTTTTACAATGTCCACC
CACTGACAATAGGTGAGTGCCCCAAATATGTAATTCGGAGAAGTTGG
TCTTAGCAACAGGACTAAGGAATGTTCCCCAGATTGAATCAAGAGGAT
TGTTTGGGGCAATAGCTGGTTTTATAGAAGGAGGATGGCAAGGAATG
GTTGATGGTTGGTATGGATACCATCACAGCAATGACCAGGGATCAGG
GTATGCAGCAGACAAAAGAAATCCACTCAAAAGGCATTTGATGGAATCAC
CAACAAGGTAAATTTCTGTGATTGAAAAGATGAACACCCAATTTGAAGCT
GTTGGGAAAGAGTTCAGTAACCTTAGAGAGAAGACTGGAGAAGTTGAAC
AAAAAGATGGAAGACGGGTTTCTAGATGTGTGGACATACAATGCTGAG
CTTCTAGTTCTGATGGAAAATGAGAGGACACTTGACTTTTATGATTCTA
ATGTCAAGAATCTGTATGATAAAGTCAGAATGCAGCTGAGAGACAACG
TCAAAGAACTAGGAAATGGATGTTTTGAATTTTATCACAATGTGATGA
TGAATGCATGAATAGTGTGAAAACGGGACGTATGATTATCCCAAGTA
TGAAGAAGAGTCTAAACTAAATGAAATGAAATCAAAGGGGTAAAATTG
AGCAGCATGGGGTTTTATCAAATCCTTGCCATTTATGCTACAGTAGCA
GGTTCTCTGTCACTGGCAATCATGATGGCTGGGATCTCTTTCTGGATG
TGCTCCAACGGGTCTCTGCAGTGCAGGATCTGCATATGAGAGCTC

Фиг. 34

SEQ ID NO: 43

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAG
AGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGGAGAAAATAGTGCT
TCTTCTTGCAATAGTCAGCCTTGTTAAAAGTGATCAGATTTGCATTGGTTA
CCATGCAAAACAACCTCGACAGAGCAGGTTGACACAATAATGGAAAAGAAC
GTTACTGTTACACATGCCCAAGACATACTGGAAAAGACACACAACGGGA
AGCTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTGATTTTAAGAGATTGTAGT
GTAGCTGGATGGCTCCTCGGAAACCCAATGTGTGACGAGTTCATCAATG
TGCCGGAATGGTCTTACATAGTGGAGAAGGCCAACCAGCCAATGACCT
CTGTTACCCAGGGAATTTCAACGACTATGAAGAAGTGAACACCTATTGA
GCAGAATAAACCATTTTGAGAAAATTCAGATCATCCCCAAAAGTCTTGG
TCCGATCATGAAGCCTCATCAGGGGTCAGCTCAGCATGTCCATACCAGG
GAACGCCCTCCTTTTTGAGAAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAAT
ACATACCCAACAATAAAGAGAAGCTACAATAATACCAACCAGGAAGATCT
TTTGATACTGTGGGGGATTTCATCATTCTAATGATGCGGCAGAGCAGACAA
AGCTCTATCAAAACCCAACCACCTATATTTCCGTTGGGACATCAACACTA
AACCAGAGATTGGTACCAAAAATAGCTACTAGATCCAAAGTAAACGGGCA
AAGTGAAGGATGGATTTCTTCTGGACAATTTTAAAACCGAATGATGCAA
TCAACTTCGAGAGTAATGGAAATTTTATTGCTCCAGAATATGCATACAAA
ATTGTCAAGAAAGGGGACTCAGCAATTTTAAAAGTGAAGTGAATATGG
TAACTGCAATACAAAGTGTCAAACCTCAATAGGGGCGATAAACTCTAGTA
TGCCATTCCACAACATACACCCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAAATAT
GTGAAATCAAACAAATAGTCCTTGCGACTGGGCTCAGAAATAGTCCTCT
AAGAGAAAGAAGAAGAAAAGAGGACTATTTGGAGCTATAGCAGGGTTT
ATAGAGGGAGGATGGCAGGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGGTACCAC
CATAGCAATGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGCAGACAAAGAATCCACTC
AAAAGGCAATAGATGGAGTCACCAATAAGGTCAACTCGATCATTGACAAA
ATGAACACTCAGTTTGAGGCCGTTTGAAGGGAATTTAATAACTTAGAAAAG
GAGAATAGAGAATTTAAACAAGAAAATGGAAGACGGATTCTAGATGTCT
GGACTTATAATGCTGAACCTTCTGGTTCTCATGGAAAATGAGAGAACTCTA
GACTTCCATGATTCAAATGTCAAGAACCTTTACGACAAGGTCCGACTACA
GCTTAGGGATAATGCAAAGGAGCTGGGTAACGGTTGTTTCGAGTTCTAT
CACAAATGTGATAATGAATGTATGAAAAGTGTAAAGAAACGGAACGTATGA
CTACCCGCAGTATTCAGAAGAAGCAAGATTTAAAAGAGAGGAAATAAGT
GGAGTAAAATGGAATCAATAGGAACTTACCAATACTGTCAATTTATTCA
ACAGTTGCGAGTTCTCTAGCACTGGCAATCATGGTGGCTGGTCTATCTTT
GTGGATGTGCTCCAATGGGTCGTTACAATGCAGAATTTGCATTTAAGAGC
TC

Фиг. 35

SEQ ID NO: 44

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGA
GACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAATGGAGAAAATAGTGCTTC
TTTTTGAATAGTCAGTCTTGTTAAAAGTGATCAGATTTGCATTGGTTACCA
TGCAAACAACCTCGACAGAGCAGGTTGACACAATAATGGAAAAGAACGTTA
CTGTTACACATGCCAAGACATACTGGAAAAGACACACAATGGGAAGCTC
TGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTAATTTTGGAGAGATTGTAGTGTAGCT
GGATGGCTCCTCGGAAACCCAATGTGTGACGAGTTCATCAATGTGCCGGA
ATGGTCTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAGTCAATGACCTCTGTTACC
CAGGGGATTTCAATGACTATGAAGAATTGAAACACCTATTGAGCAGAATAA
ACCATTTTGGAAAAATTCAGATCATCCCCAAAAGTTCTTGGTCCAGTCATG
AAGCCTCATTGGGGGTCAGCTCAGCATGTCCATACCAGGGAAAAGTCCTCC
TTTTTCAGAAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAGTACATACCCAACA
ATAAAGAGGAGCTACAATAATACCAACCAAGAAGATCTTTTGGTACTGTGG
GGGATTCACCATCCTAATGATGCGGCAGAGCAGACAAAAGCTCTATCAAAA
CCCAACCACCTATATTTCCGTTGGGACATCTACACTAAACCAGAGATTGGT
ACCAAGAATAGCTACTAGATCCAAAGTAAACGGGCAAAGTGGAAGGATGG
AGTTCTTCTGGACAATTTTAAAACCGAATGATGCAATCAACTTCGAGAGTA
ATGGAAATTTCAATTGCTCCAGAATATGCATACAAAATTGTCAAGAAAAGGG
ACTCAACAATTATGAAAAGTGAATTGGAATATGGTAACTGCAATACCAAGT
GTCAAACCTCAATGGGGCGATAAACTCTAGCATGCCATTCCACAATATAC
ACCCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAAATATGTGAAATCAAACAGATTA
GTCCTTGGGACTGGGCTCAGAAATAGCCCTCAAAGAGAGAGAAGAAGAAA
AAAGAGAGGATTTTGGAGCTATAGCAGTTTTATAGAGGGAGGATGGC
AGGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGGTACCACCATAGCAACGAGCAGGG
GAGTGGGTACGCTGCAGACAAAGAATCCACTCAAAGGCAATAGATGGAG
TCACCAATAAGGTCAACTCGATTATTGACAAAATGAACACTCAGTTTGAGG
CCGTTGGAAAGGGAATTTAACAACCTTAGAAAGGAGAATAGAGAATTTAAACA
AGAAGATGGAAGACGGGTTCTAGATGTCTGGACTTATAATGCTGAACCT
CTAGTTCTCATGGAAAACGAGAGAACTCTAGACTTTTCATGACTCAAATGTC
AAGAACCTTTACGACAAGGTCCGACTACAGCTTAGGGATAATGCAAAGGA
GCTGGGTAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCATAAATGTGATAATGAATGTAT
GGAAAAGTGAAGAAACGGAACGTATGACTACCCGCAGTATTCAGAAGAAG
CAAGACTAAAAAGAGAGGAAATAAGTGGAGTAAAATTGGAATCAATAGGA
ATTTACCAAATATTGTCAATTTATTCTACAGTGGCCAGCTCCCTAGCACTG
GCAATCATGGTAGCTGGTCTATCCTTATGGATGTGCTCCAATGGGTCGTT
ACAATGCAGAATTTGCATTTAAGAGCTC

Фиг. 36

SEQ ID NO: 45

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGA
GACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGATTGCAATCATTGTAA
TAGCAATACTGGCAGCAGCCGGAAAAGTCAGACAAGATCTGCATTGGGTAT
CATGCCAACAAATCAACAACACAGGTAGATACGATACTTGAGAAGAATGT
GACTGTACACACTCAATTGAATTGCTGGAAAATCAGAAGGAAGAAAGAT
TCTGCAAGATATTGAACAAGGCCCTCTCGACTTAAGGGAATGTACCATA
GAGGGTTGGATCTTGGGGAATCCCAATGCGACCTATTGCTTGGTGATCA
AAGCTGGTCATACATTGTGAAAGACCTACTGCTCAAAACGGGATCTGCT
ACCCAGGAACCTTAAATGAGGTAGAAGAACTGAGGGCACTTATTGGATCA
GGAGAAAGGGTAGAGAGATTTGAGATGTTTCCCAAAGCACCTGGCAAG
GAGTTGACACCAACAGTGGAACAACAAGATCCTGCCCTTATTCTACTGGT
GCGTCTTTCTACAGAAACCTCCTATGGATAATAAAAAACCAAGACAGCAGA
ATATCCAGTAATTAAGGGAATTTACAACAACACTGGAACCCAGCCAATCCT
CTATTTCTGGGGTGTGCATCATCCTCCTAACACCGACGAGCAAGATACTC
TGTATGGCTCTGGTGATCGATACGTTAGAATGGGAACTGAAAGCATGAAT
TTTGCCAAGAGTCCGGAAAATTGCGGCAAGGCCTGCTGTGAATGGACAAA
GAGGCAGAAATGATTATTGGTTCGGTTTTAAACCAGGGGAAACCTTG
AATGTGGAATCTAATGGAATCTAATCGCCCTTGGTATGCATACAAATTT
GTCAACACAAATAGTAAAGGAGCCGTCTTCAGGTCAAGTTTACCAATCGA
GAACTGCGATGCCACATGCCAGACTATTGCAGGGGTTCTAAGGACCAATA
AAACATTTCAGAATGTGAGTCCCCTGTGGATAGGAGAATGTCCCAAATAC
GTGAAAAGTGAAAAGTCTGAGGCTTGCAACTGGACTAAGAAATGTTCCACA
GATTGAAACTAGAGGACTCTTCGGAGCTATTGCAGGGTTTTATTGAAGGAG
GATGGACTGGGATGATAGATGGGTGGTATGGCTATCACCATGAAAATTCT
CAAGGGTCAGGATATGCAGCAGACAGAGAAAAGCACTCAAAAGGCTGTAA
ACAGAATTACAAATAAGGTCAATTCATCATCAACAAAATGAACACACAAT
TTGAAAGTGTGATCACGAATTTCAAATCTGGAGAGGAGAATTGACAAT
CTGAACAAAAGAATGCAAGATGGATTTCTGGATGTTTGGACATACAAATGC
TGAAGTGTGGTTCTTCTTGAACGAAAGAACACTAGACATGCATGACG
CAAATGTGAAGAACCTACATGAAAAGGTCAAATCACAACCTAAGGGACAAT
GCTACGATCTTAGGGAATGGTTGCTTTGAATTTTGGCATAAGTGTGACAAT
GAATGCATAGAGTCTGTCAAAAATGGTACATATGACTATCCCAAATACCAG
ACTGAAAGCAAATTAACAGGCTAAAAATAGAATCAGTAAAGCTAGAGAAC
CTTGGTGTATCAAATCTTGCCATTTATAGTACGGTATCGAGCAGCCTA
GTGTTGGTAGGGCTGATCATGGCAATGGGTCTTTGGATGTGTTCAAATGG
TTCAATGCAGTGCAGGATATGTATATAAGAGCTC

Фиг. 37

SEQ ID NO: 46

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGA
GACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAACACTCAAATCTAA
TATTAGCCACTTCGGCATTCTTCTATGTACGTGCAGATAAAATCTGCCTAG
GACATCATGCTGTGTCTAATGGAACCAAAGTAGACACCCTTACTGAAAA
GGAATAGAAGTTGTCAATGCAACAGAAACAGTTGAACAAACAAACATCCC
TAAGATCTGCTCAAAGGAAAAACAGACTGTTGACCTTGGTCAATGTGGAT
TACTAGGGACCGTTATTGGTCCTCCCAATGTGACCAATTTCTTGAGTTCT
CTGCTAATTTAATAGTTGAAAGAAGGGAAGGTAATGACATTTGTTATCCAG
GCAATTTGACAATGAAGAAACATTGAGAAAAATACTCAGAAAAATCCGGA
GGAATTAAGGAGAATATGGGATTCACATATACCGGAGTGAGAACCAA
TGGAGAGACTAGCGCATGTAGAAGGTCAAGATCTTCTTTTATGCAGAGA
TGAAATGGCTTCTATCCAGCACAGACAAATGGGACATTTCCACAAATGACA
AAGTCTACAAGAACACTAAGAAGGTACCAGCTCTGATAATCTGGGGAA
CCACCCTCAGGATCAACTACTGAACAGACTAGATTATATGGAAGTGGGA
ATAAATTGATAACAGTTTGGAGTTCCAAATACCAACAATCTTTGTCCCAA
ATCCTGGACCAAGACCGCAAATGAATGGTCAATCAGGAAGAATTGACTTT
CACTGGCTGATGCTAGATCCCAATGATACTGTCACTTTTCAGTTTTAATGGG
GCCTTTATAGCACCTGACCGCGCCAGTTTTCTAAGAGGTAAATCTCTAGG
AATCCAAAGTGATGCACAACCTTGACAATAATTGTGAAGGTGAATGCTATCA
TATTGGAGGTACTATAATTAGCAACTTGCCCTTTCAAACATTAATAGTAG
GGCAATCGGAAAATGCCCCAGATACGTGAAGCAGAAGAGCTTAATGCTA
GCAACAGGAATGAAAAATGTTCTGAAGCTCCTGCACATAAACAACACTAAC
TCATCACATGCGCAAAAAAGAGGTTTTATTTGGTGAATAGCAGGATTCAT
TGAAAATGGGTGGGAAGGATTAATAGACGGATGGTATGGATATAAGCATC
AGAATGCACAAGGAGAAGGGACTGCTGCAGACTACAAAAGTACACAATCT
GCTATCAACCAAATAACCGGAAAATTGAACAGACTAATAGAAAAACCAAC
CAGCAATTCGAACATAAGATAATGAGTTCAATGAAATAGAAAAACAATT
GGCAATGTTATTAACCTGGACTAGAGATTCTATCATCGAAGTATGGTCATAT
AATGCAGAGTTCCTCGTAGCAGTGGAGAATCAACACACTATTGATTTAACT
GACTCAGAAATGAACAACTATATGAAAAGGTAAGAAGACAACACTGAGAGA
AAATGCTGAGGAAGATGGTAATGGCTGTTTTGAAATATTCCACCAATGTG
ACAATGATTGCATGGCCAGCATTAGAAACAACACATATGACCATAAAAAAT
ACAGAAAAGAGGCAATACAAAACAGAATCCAGATTGACGCAGTAAAGTTG
AGCAGTGGTTACAAAGATATAATACTTTGGTTAGCTTCGGGGCATCATG
TTTCTTTTTCTTGCCATTGCAATGGGTCTTGTTCATATGTATAAAAAAT
GAAAACATGCGGTGCACTATTTGTATATAAGAGCTC

Фиг. 38

SEQ ID NO: 47

CACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGA
 GACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGGAAACAATATCACTAA
 TAACTATACTACTAGTAGTAACAGCAAGCAATGCAGATAAAAATCTGCATCG
 GCCACCAGTCAACAACTCCACAGAACTGTGGACACGCTAACAGAAACC
 AATGTTCTGTGACACATGCCAAAGAATTGCTCCACACAGAGCATAATGGA
 ATGCTGTGTGCAACAAGCCTGGGACATCCCCTCATTCTAGACACATGCAC
 TATTGAAGGACTAGTCTATGGCAACCCCTTCTTGTGACCTGCTGTTGGGAG
 GAAGAGAATGGTCCTACATCGTCTGAAAGATCATCAGCTGTAAATGGAACG
 TGTTACCCTGGGAATGTAGAAAACCTAGAGGAACTCAGGACACTTTTTAGT
 TCCGCTAGTTCTACCAAAGAATCCAAATCTTCCAGACACAACCTGGAAT
 TGACTTACACTGGAACAAGCAGAGCATGTTCAAGTTTATTCTACAGGAG
 TATGAGATGGCTGACTCAAAGAGCGGTTTTTACCCTGTTCAAGACGCC
 AATACACAAATAACAGGGGAAAGAGCATTCTTTTCGTGTGGGGCATACT
 CACCCACCCACCTATACCGAGCAAACAATTTGTACATAAGAAACGACACA
 ACAACAAGCGTGACAACAGAAGATTTGAATAGGACCTTCAAACCAAGTGATA
 GGGCCAAGGCCCTTGTCAATGGTCTGCAGGGAAGAATTGATTATTATTG
 GTCGGTACTAAAACCAGGCCAAACATTCGAGTACGATCCAATGGGAATC
 TAATTGCTCCATGGTATGGACACGTTCTTTCAGGAGGGAGCCATGGAAGA
 ATCCTGAAGACTGATTTAAAAGGTGGTAATTGTGTAGTGAATGTCAGACT
 GAAAAAGGTGGCTTAAACAGTACATTGCCATTCCACAATATCAGTAAATAT
 GCATTTGGAACCTGCCCAAATATGTAAGAGTTAATAGTCTCAAACCTGGCA
 GTCGGTCTGAGGAACGTGCCTGCTAGATCAAGTAGAGGACTATTTGGAGC
 CATAGCTGGATTATAGAAGGAGGTTGGCCAGGACTAGTCGCTGGCTGG
 TATGGTTTCCAGCATTCAAATGATCAAGGGGTTGGTATGGCTGCAGATAG
 GGATTCAACTCAAAGGCAATTGATAAAAATAACATCCAAGGTGAATAATAT
 AGTCGACAAGATGAACAAGCAATATGAAATAATTGATCATGAATTTAGTGA
 GGTTGAAACTAGACTCAATATGATCAATAATAAGATTGATGACCAAATACA
 AGACGTATGGGCATATAATGCAGAATTGCTAGTACTACTTGAAAAATCAAAA
 AACACTCGATGAGCATGATCGCAACGTGAACAATCTATAACAAGGTGA
 AGAGGGCACTGGGCTCCAATGCTATGGAAGATGGGAAAGGCTGTTTCGA
 GCTATACCATAAATGTGATGATCAGTGCATGGAAACAATTCGGAACGGGA
 CCTATAATAGGAGAAAGTATAGAGAGGAATCAAGACTAGAAAGGCAGAAA
 ATAGAGGGGGTTAAGCTGGAATCTGAGGGAACCTTACAAAATCCTCACCAT
 TTATTCGACTGTCGCCTCATCTCTTGTGCTTGAATGGGGTTTGTGCTCCT
 CCTGTTCTGGCCATGTCCAATGGATCTTGCAGATGCAACATTTGTATATA
AGAGCTC

Фиг. 39

SEQ ID NO: 48

MKVKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLENSH
 NGKLCLLKGIAPLQLGNCSVAGWILGNPECELLISKESWSYIVEKPNPENGT
 CYPGHFADYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHTVTGVSASCSHNGESSF
 YRNLWLTGKNGLYPNLSKSYANNKEKEVLVWGVHPPNIGDQKALYHTEN
 AYVSVSSHYSRKFTPEIAKRPKVRDQEGRINYWTLLPEGDTIIFEANGNLIAP
 RYAFALSRFGSGIINSNAPMDKCDKQTPQGAINSSLPFQNVHPVTIGCEP
 KYVRSAKLRMVTGLRNIPSIQSRGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNE
 QGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKLERMENLNK
 KVDDGFIDIWTYNAELLVLENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQKLNNAKEIGNG
 CFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAI
 YSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGLQCRICI

Фиг. 40А

SEQ ID NO: 49

MKV/KLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLED
 SHNGKLCLLKGIAPLQLGNCSVAGWILGNPECELLISRESWSYIVEKPNPENGT
 CYPGHFADYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHTTTGVSASCSHNGESSF
 KNLLWLTGKNGLYPNLSKSYANNKEKEVLVWGVHPPNIGDQQRALYHKENA
 YVSVSSHYSRKFTPEIAKRPKVRDQEGRINYWTLLPEGDTIIFEANGNLIAPR
 YAFALSRFGSGIINSNAPMDECDKQTPQGAINSSLPFQNVHPVTIGCEPK
 YVRSAKLRMVTGLRNIPSIQSRGLFGAIAAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQ
 GSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKLERMENLNK
 VDDGFIDIWTYNAELLVLENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQKLNNAKEIGNG
 FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIY
 STVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGLQCRICI

Фиг. 40В

SEQ ID NO: 50

MKTIIALSYILCLVFTQKLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTIVKTITNDQIEVTN
 ATELVQSSSTGEICDSPHQILDGENCTLIDALLGDPQCDGFQNKKWDLFVE
 RSKAYSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFNNEFSNWTGVTQNGTSSA
 CIRRSNNSFFSRLNWLTHLKFYKYPALNVTMPNNEKFDKLYIWGVHHPGTD
 NDQIFLYAQASGRITVSTKRSQQTVIPNIGSRPRVRNIPSRISYIWTIVKPGDI
 LLINSTGNLIAPRGYFKIRSGKSSIMRSDAPIGKCNSECITPNGSIPNDKPFQ
 NVNRITYGACPRYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIFGAIAGFIENGWEG
 MVDGWYGFRRHQNSEGIGQAADLKSTQAADQINGKLNRLIGKTNEKFHQIE
 KEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMKNLF
 EKTKKQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNN
 RFQIKGVELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVALLGFIMWACQKGNIRCNICI

Фиг. 41А

SEQ ID NO: 51

MKTIIALSYILCLVFTQKLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTIVKTITNDQIEVTN
 ATELVQSSSTGGICDSPHQILDGENCTLIDALLGDPQCDGFQNKKWDLFVE
 RSKAYSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFNDEFSNWTGVTQNGTSSA
 CKRRSNNSFFSRLNWLTHLKFYKYPALNVTMPNNEKFDKLYIWGVHHPGTD
 NDQIFLHAQASGRITVSTKRSQQTVIPNIGSRPRIRNIPSRISYIWTIVKPGDI
 LLINSTGNLIAPRGYFKIRSGKSSIMRSDAPIGKCNSECITPNGSIPNDKPFQ
 NVNRITYGACPRYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIFGAIAGFIENGWEG
 MVDGWYGFRRHQNSEGIGQAADLKSTQAAINQINGKLNRLIGKTNEKFHQIE
 KEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMKNLF
 ERTKKQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNN
 RFQIKGVELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVALLGFIMWACQKGNIRCNICI

Фиг. 41В

SEQ ID NO: 52

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKATQGEVNVTVIPLTTTPTKS
 HFANLKGTRTRGKLCPCLNCTDLDVALGRPKCTGNIP SARVSILHEVRPVT
 SGCFFIMHDRTKIRQLPKLLRGYEHIRLSTHNVINAENAPGGPYKIGTSGSCP
 NVTNGNGFFATMAWAVPKNDNKTATNSLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHS
 DNETQMAKLYGDSKPKFTSSANGVTTHYVSQIGGFPNQTEDGGLPQSGRI
 VVDYMMQKSGKTGTITYQRGILLPQKWWCASGRSKVIKGSPLIGEADCLHE
 KYGGLNKSPPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPKLANGTKYRPPAKLLKERGF
 GAIAGFLEGGWEGMIAGWGHYTSHGAGVAVAADLKSTQEAINKITKNLNS
 LSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDL RADTISSQIELAVLLSNEGII
 SEDEHLLALERKLLKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFDAGE
 FSLPTFDSL NITAASLND DGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFVYMVSRD
 NVSCSICL

Фиг. 42А

SEQ ID NO: 53

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKATQGEVNVTVIPLTTTPTKS
 YFANLKGTRTRGKLCPCDNCTDLDVALGRPMC VGTTPSAKASILHEVKPVT
 SGCFFIMHDRTKIRQLPNLLRGYENIRLSTQNVDAEKAPGGPYRLGTSGSC
 PNATSKSGFFATMAWAVPKDNNKNATNPLTVEVPYICTEGEDQITVWGFHS
 DNKTQMKNL YGDSNPQKFTSSANGVTTHYVSQIGSFPDQTEDGGLPQSGRI
 VVDYMMQKPGKTGTIVYQRGVLLPQKWWCASGRSKVIKGSPLIGEADCLH
 EKYGGLNKSPPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPKLANGTKYRPPAKLLKERGF
 FGAIAAGFLEGGWEGMIAGWGHYTSHGAGVAVAADLKSTQEAINKITKNLNS
 LSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDL RADTISSQIELAVLLSNEGII
 NSEDEHLLALERKLLKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFNAG
 EFSLPTFDSL NITAASLND DGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFVYMVSRD
 NVSCSICL

Фиг. 42В

SEQ ID NO: 54

MAIYLILLFTAVRGDQICIGYHANNSTEKVDILERNVTVTHAKDILEKTHNGKLC
 KLNGIPPELGDCSIAGWLLGNPECDRLLSVPEWSYIMEKENPRDGLCYPGSF
 NDYEELKHLSSVKHFVKILPKDRWTQHTTTGSRACAVSGNPSFFRNMV
 WLTKKESNYPVAKGSYNNTSGEQMLIIVGVHHPNDETEQRTLYQNVGTYSV
 GTSTLNKRSTPDIAIRPKVNLGSRMEFSWTLDMWDTINFESTGNLIAPEYGF
 KISKRGSSGIMKTEGLENCETKCQTPGAINTTLPFHNVHPLTIGECPKYVKSE
 KLVLATGLRNVQIESRGLFGAIAAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNDQSGSYA
 ADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMNTQFEAVGKEFSNLERRLENLNKKMEDGFL
 DVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGNGCFEFY
 HKCDDCEMNSVKNGTYPKYEEESKLNREIKGVKLSMGMVYQILAIYATVAG
 SLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI

Фиг. 43А

SEQ ID NO: 55

MEKIVLLLAIVSLVKSQDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGK
 LCDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPWEWSYIVEKANPANDLCYPG
 NFNDEELKHLSSRINHFEKIIPKSSWSDHEASSGVSSACPYQGTSPFFRNVV
 WLIKKNNTYPTIKRSYNNTNQEDLLVLWGIHHSNDAAEQTKLYQNPTTYISVGT
 S TLNQRLVPKIATRSKVNQSGRMDFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVK
 KGDSAIVKSEVEYGNCNTKCQTPIGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKS NLVL
 ATGLRNSPLRERRRRKRGLFGAIAAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYA
 ADKESTQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQFEAVGREFNLERRIENLNKKMEDGFL
 DVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNVAKELGNGCFEFYH
 KCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQILSIYSTVASSL
 ALAIMVAGLSLWMCNSNGSLQCRICI

Фиг. 43В

SEQ ID NO: 56

MEKIVLLFAIVSLVKSQDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGK
 CDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPWEWSYIVEKANPVNDLCYPGDF
 NDYEELKHLSSRINHFEKIIPKSSWSSHEASLGVSSACPYQGKSSFFRNVVWLI
 KKNSTYPTIKRSYNNTNQEDLLVLWGIHHPNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLN
 QRLVPRIATRSKVNQSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKG
 D STIMKSELEYGNCNTKCQTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKS NRLVLATG
 LRNSPQRERRRRKRGLFGAIAAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYAAD
 KESTQKAIDGVTNKVNSIIDKMNTQFEAVGREFNLERRIENLNKKMEDGFLDV
 WTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNVAKELGNGCFEFYHKC
 DNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGIYQILSIYSTVASSLALAI
 MVAGLSLWMCNSNGSLQCRICI

Фиг. 44А

SEQ ID NO: 57

MAIIVIAIAAAGKSDKICIGYHANNSTTQVDTILEKNVTVTHSIELLENQKEERFCK
 ILNKAPLDRECTIEGWILGNPQC DLLLGDQSWSYIVERPTAQNGICYPGTLNEV
 EELRALIGSGERVERFEMFPQSTWQGVDTNSGTTTRSCPYSTGASFYRNLLWIIK
 TKTAEYPIKGIYNNGTQPILYFWGVHHPNTDEQDTLYGSGDRYVRMGTESM
 NFAKSP EIAARPAVNGQRGRIDYYWSVLKPGETLNVESNGNLIAPWYAYKFVNT
 NSKGAVFRSDLPIENC DATCQTIAGVLR TNKTFQNVSP LWIGECPKYVKSESLRL
 ATGLRNVQIETRGLFGAIAAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHENSQSGSYAADRES
 TQKAVNRITNKVNSIINKMNTQFEAVDHEFSNLERRIDNLNKRMQDGFLDVWTY
 NAELLVLENER TLDMDANVKNLHEKVKSQLRDNATILGNGCFEFWHKCDNEC
 IESVKNGTYPKYQTESKLNRLKIESVKLENLGVYQILAIYSTVSSSLVLVGLIMA
 MGLWMCNSGSMQCRICI

Фиг. 44В

SEQ ID NO: 58

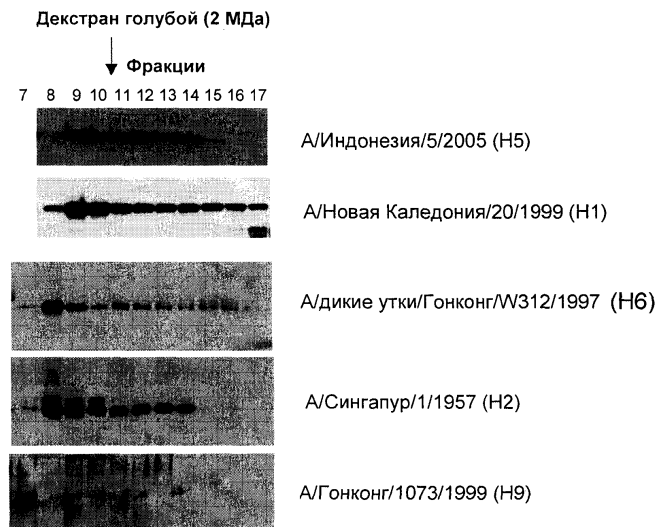
MNTQILILATSAFFYVRADKICLGHHAHSVNGTKVDLTLEKGIENVNATETVEQT
 NIPKICSKGKQTVDLGQCGLLGTVIGPPQCDQFLEFSANLIVERREGNDICYPG
 KFDNEETLRKILRKSGGIKENMGFTYTGVRTNGETSACRRSRSSFYAEMKW
 LLSSTDNGTFPQMTKSYKNTKKVPALIIWGIHHSGSTTEQTRLYGSGNKLITV
 WSSKYQQSFVNPNGPRPQMNGQSGRIDFHWLMLDPNDTVTFSFNGAFIAPD
 RASFLRGKSLGIQSDAQLDNNCEGECYHIGGTIISNLPFQNIINSRAIGKCPRYV
 KQKSLMLATGMKNVPEAPAHKQLTHHMRKKRGLFGAIAGFIENGWEGLIDG
 WYGYKHQNAQGEGETAADYKSTQSAINQITGKLNRLIEKTNQQFELIDNEFNEI
 EKQIGNVINWTRDSIIEVWSYNAEFLVAVENQHTIDLTDSEMKNLYEKVRRQL
 RENAEEEDGNGCFEIFHQCDNDCMASIRNNTYDHKKYRKEAIQNRIDAVKLS
 SGYKDIIWFSFGASCFLFLAIAMGLVFICIKNGNMRCTICI

Фиг. 45А

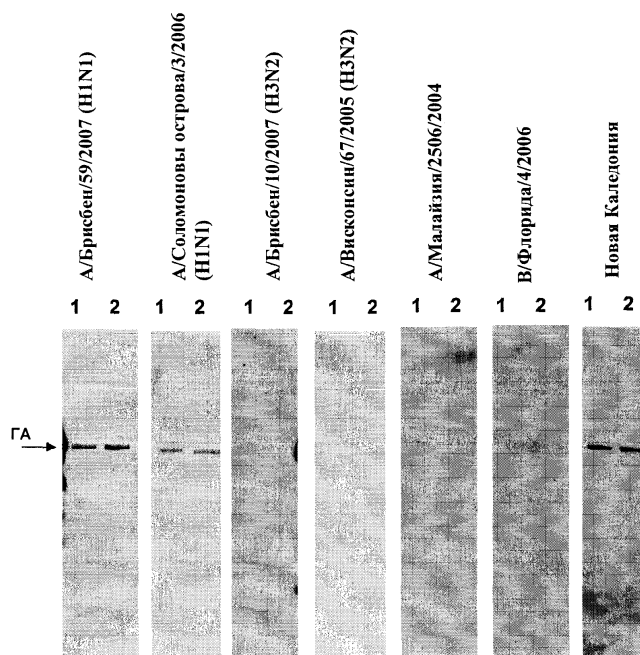
SEQ ID NO: 59

METISLITILLVVTASNADKICIGHQSTNSTETVDLTETNVPVTHAKELLHTEHN
 GMLCATSLGHPLILDCTIEGLVYGNPSCDLLLGGREWSYIVERSSAVNGTCY
 PGNVENLEELRTLFSASSYQRIQIFPDTTWNVTYTGTSRACSGSFYRSMRW
 LTQKSGFYPVQDAQYTNNRKSILFVWGIHHPPTYTEQTNLYIRNDTTTSTVT
 EDLNRFTKPVIGPRPLVNLQGRIDYYWSVLKPGQTLRVRNNGNLIAPWYGH
 VLSGGSHGRILKTDLKGNCVWQCQTEKGLNSTLPFHNISKYAFGTCPKYV
 RVNSLKLAVGLRNVPARSSRGLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHSNDQG
 VGMAADRSTQKAIDKITSKVNIVDKMNKQYEIIDHEFSEVETRLNMINNKID
 DQIQDVWAYNAELLVLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGSNAMEDGKG
 CFELYHKCDDQCMETIRNGTYNRRKYREESRLERQKIEGVKLESEGTYKILTI
 YSTVASSLVLAMGFAAFLWAMSNNGSCRCNICI

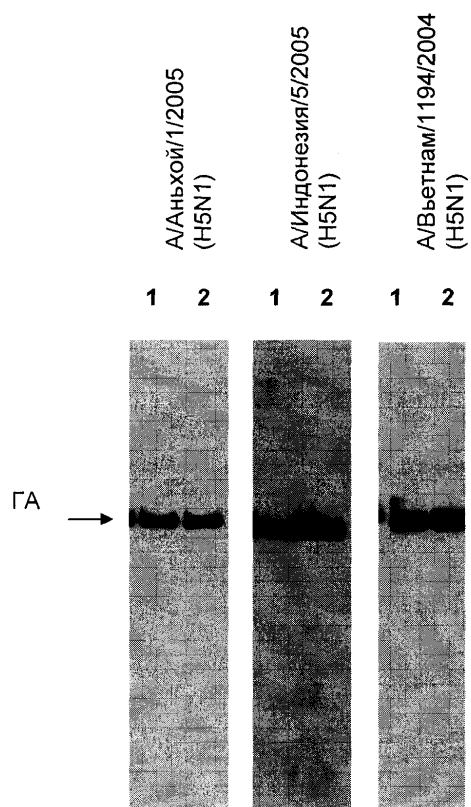
Фиг. 45В



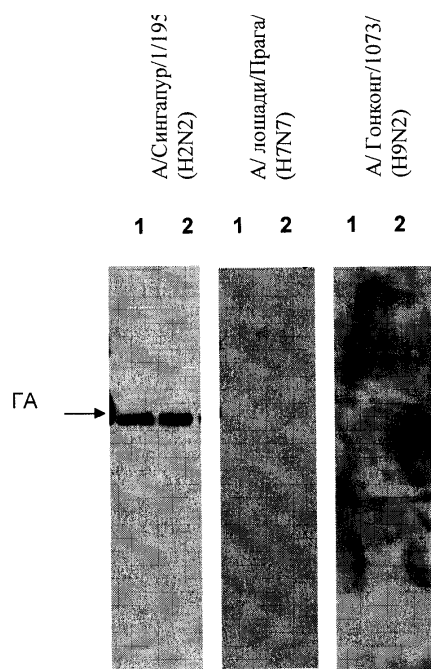
Фиг. 46



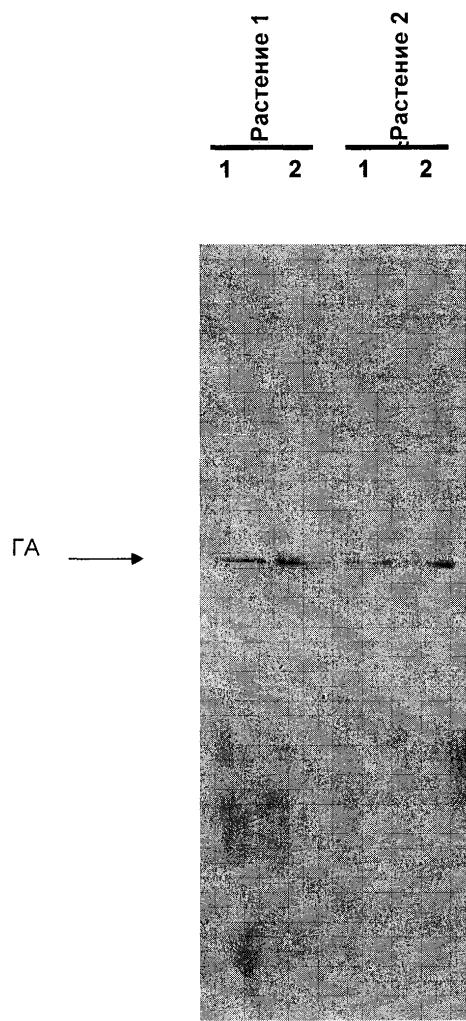
Фиг. 47



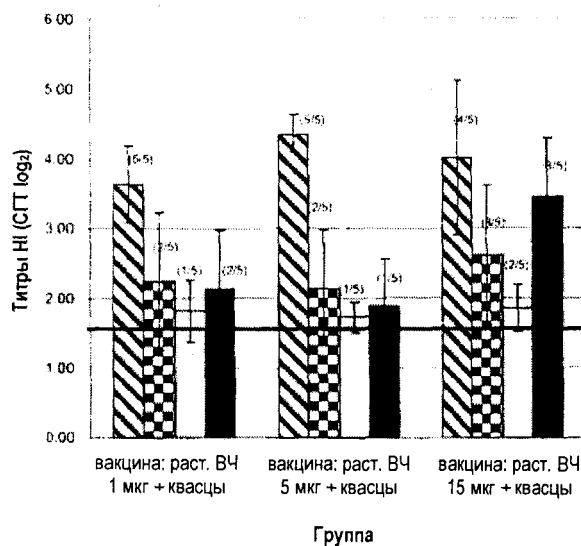
Фиг. 48А



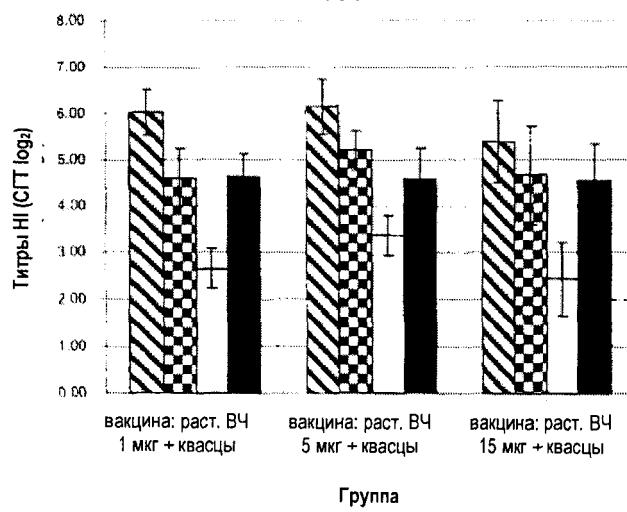
Фиг. 48В



Фиг. 49



Фиг. 50А



Фиг. 50В

SEQ ID NO: 60

H5 из А/Индонезия/5/2005 (конструкция # 660)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTAAGTT
 AGCAAGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATAAAC
 ATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCA
 ACATTTGAGAAAATTTTGTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAA
 GAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACAAAATAG
 TTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAATTGCTGTAATAAAA
 TAAGGATGAGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTCAATAAAAAGAAAGAAT
 AAATATTTTTAAATTAAGGTTGAGTCATTTGATTAAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAA
 GAGTTGGATTAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTAATTTGACATTTGATCTTTT
 CCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATTTTCATAGATCAAATAAGAGAAAATA
 CGGTATATTAATCCCTCCAAAAAACAACGGTATATTTACTAAAAAATCTAAGCCACGTAGGAG
 GATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACACAATCCTGATGAGATA
 ACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACATTTATCTAAATCACACATTTCTCCACACAT
 CTGAGCCACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGT
 CTACACTTTGATTCCTTCAAACACATACAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATCATCTTGA
 GAGAAAATGGAGAAAATAGTCTTCTTCTTGCATAGTCAGTCTTTGTTAAAAGTGATCAGATTTGC
 ATTTGGTTACCATGCAACAATTAACAAGAGCAGGTTGACACAATCATGGAAGAACGTTACTGT
 TACACATGCCAAGACATACTGGAAGACACACAACGGGAAGCTCTGCGATCTAGATGGAGTG
 AAGCCTCTAATTTAAGAGATTGTAGTGTAGCTGGATGGCTCCTCGGGAACCAATGTGTGACGA
 ATTCATCAATGTACCGGAATGGTCTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAACCAATGACCTCTGTT
 ACCGAGGGAGTTCAACGACTATGAAGAAGTGAACACCTATTGAGCAGAAATAACCATTTTGAG
 AAAATTCAAATCATCCCAAAAGTTCTTGGTCCGATCATGAAGCCTCATCAGGAGTTAGCTCAGC
 ATGTCCATACCTGGGAAGTCCCTCCTTTTTAGAAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAGTA
 CATACCAACAATAAAGAAAAGCTACAATAATCCAACCAAGAGGATCTTTGGTACTGTGGGGA
 ATTCACCATCCTAATGATGCGGCAGAGCAGACAAGGCTATATCAAAAACCAACCACTATATTTTC
 CATTGGGACATCAACACTAAACCAGAGATTGGTACCAAAAATAGCTACTAGATCCAAAGTAAACG
 GGCAAAGTGAAGGATGGAGTTCTTCTGGACAATTTAAAACCTAATGATGCAATCACTTCGAG
 AGTAATGGAATTTCAATGCTCCAGAATATGCATACAAAATTGTCAAGAAAAGGGGACTCAGCAATT
 ATGAAAAGTGAATTTGGAATATGGTAACGTCAACACCAAGTGTCAAACCTCAATGGGGGCGATAAA
 CTCTAGTATGCCATTCACAACATACACCCTCTACCATCGGGGAATGCCCAAAATATGTGAAAT
 CAAACAGATTAGTCTTGAACAGGGCTCAGAAATAGCCCTCAAAGAGAGAGCAGAAGAAAAA
 GAGAGGACTATTTGGAGCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGATGGCAGGGAATGGTAGATGGT
 TGGTATGGGTACCACATAGCAATGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGCAGACAAGAAATCCACTC
 AAAAGGCAATAGATGGAGTCACCAATAAGGTCAACTCAATCATTGACAAAATGAACACTCAGTTT
 GAGGCCGTTGGAAGGGAATTTAATAACTTAGAAAGGAGAATAGAGAATTTAAACAAGAAGATGGA
 AGACGGGTTTCTAGATGTCTGGACTTATAATGCCGAATCTTGGTTCTCATGGAATAAGAGAGAA
 CTCTAGACTTTTCTGACTCAAAATGTTAAGAACCTTACGACAAGGTCCGACTACAGCTTAGGGAT
 AATGCAAAAGGAGCTGGGTAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCACAAATGTGATAATGAATGTATGGA
 AAGTATAAGAAACGGAACGTACAACATCCGCAGTATTCAGAAGAAGCAAGATTAAGAAAGAGAGG
 AAATAAGTGGGGTAAAATTTGGAATCAATAGGAACCTACCAAACTGTCAATTTATTCAACAGTGG
 CGAGTTCCCTAGCACTGGCAATCATGATGGCTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCAATGGATCG
 TTACAATGCGAATTTGCATTTAAGAGCTCTAAGTTAAAATGCTTCTTCGTCTCCTATTTATAATAT
 GGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTTGTAGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTGTTATGAAATACTAT
 TTGTATGAGATGAACTGGTGTATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCC
 TCCATAACTAAGTACATGAAGACCTGCCGCTACAATTTGTCTTATTTGAAACAATAAAATTTG
 AACATCTTTTCCACAACCTTTATAAGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGAT
 AATAATGGAATATCAGTTATCGAAATTCATTAACAATCAACTAACGTTATTAACCTACTAATTTTAT
 ATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 51

SEQ ID NO: 61

H1 из А/Новая Каледония/20/1999 (конструкция # 540)

AGAGGTACCCCGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAAGTT
 AGCAAGTGTGTACATTTTTACTTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTTATAATCATTATTTAAAC
 ATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTGACAACAATTTGTTGCA
 ACATTTGAGAAAAATTTGTTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAA
 GAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACAAAATAG
 TTGTACAAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAAATAAGGGTTAATTGCTGTAAATAAA
 TAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTCATTAAGAAGAAAGAA
 TAAATTTATTTTAAATTTAAAGTTGAGTCAATTTGATTAACCATGTGATTATTTAATGAATTTGATGAA
 AGAGTTGGATTAAAGTTGTATTAGTAATTAAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTT
 TCCTATATATTGCCCATAGAGTCACTTAACCTATTTTATATTTTCATAGATCAAATAAGAGAAATA
 ACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAACAACCGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGA
 GGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAACAATCCTGTGATGAGA
 TAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCAGTCTACATTATCTAAATCACACATTTCTCCACAC
 ATCTGAGCCACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGA
 GTCTACACTTTGATTCCTTCAAACACATACAAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATGATGGA
 GAGAGAAAATGGCGAAAAAGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTTTCTCTTCTGTGTTGGTTCTT
 CTCAGATCTTCGCTGACACAATATGTATAGGCTACCATGCCAACAACTCAACCCGACTGTTGAC
 ACAGTACTTGAGAAGAATGTGACAGTGACACACTCTGTCAACCTACTTGAGGACAGTCACAATG
 GAAAATCTGTCTACTAAAAGGAATAGCCCACTACAATTTGGGTAATTCAGCGTTGCCGGATG
 GATCTTAGGAAACCCAGAATGCGAATTAATGATTTCCAAGGAATCATGGTCTACATTGTAGAAA
 CACCAATCCTGAGAATGGAACATGTTACCCAGGGTATTTGCGCCGACTATGAGGAACTGAGGGA
 GCAATTTGAGTTCAATCTTTGAGAGATTGAAAATTTCCCAAGAAAGCTCATGGCCCA
 ACCACACCGTAACCGGAGTATCAGCATCATGCTCCATAATGGGAAAAGCAGTTTTACAGAAAT
 TTGCTATGGCTGACGGGGAAGAATGGTTTTGTACCCAAACCTGAGCAAGTCCATGTAAAACA
 AAGAGAAAGAAAGTCCCTGTACTATGGGGTTCATCACCCGCCAATACATAGGGAACCAAGGGC
 ACTCTATCATAAGAAAATGCTTATGTCTGTAGTGTCTTACATTATAGCAGAAGATTCCACC
 AGAAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAGGAAGGAAGAATCAACTACTGGACTCTG
 CTGGAACCTGGGGATACAATAATTTGAGGCAATGGAATCTAATAGCGCCATGGTATGCTTT
 TGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCACCTCAAATGGACCAATGGATGAATGTGAT
 GCGAAGTGTCAAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCTTTCCAGAATGTACACCCAG
 TCACAATAGGAGAGTGTCCAAAGTATGTGAGGAGTGCAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAG
 GAACATCCCATCCATTCAATCCAGAGGTTTTGTTGGAGCCATTGCCGGTTTTCAATGAAGGGGG
 TGGACTGGAATGGTAGATGGGTGGTATGGTTATCATCATCAGAATGAGCAAGGATCTGGCTATG
 CTGCAGATCAAAAAGTACACAAAATGCCATTAACGGGATTACAAAACAAGGTCATTTCTGTAAT
 GAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCTGTGGGCAAGAGTTCAACAAAATGGAAAGAAGGATGG
 AAACTTAAATAAAAAAGTTGATGATGGGTTTCTAGACATTTGGACATATAATGCAGAATTTGG
 TTCTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTGAAGAATCTGTATGAGAAA
 GTAAAAAGCCAAATTAAGAATAATGCCAAAGAAATAGGAAACGGGTGTTTTGAGTTCTATCACA
 GTGTAACAATGAATGCATGGAGAGTGTGAAAAATGGTACCTATGACTATCCAAAATATCCGAAG
 AATCAAAGTTAAACAGGGGAGAAAATGATGGAGTGAATTTGGAATCAATGGGAGTATACCAGATT
 CTGGCGATCTACTCAACTGTCCGCGATTCCTGTTCTTTTGGTCTCCCTGGGGCAATCAGCT
 TCTGGATGTGTCCAAATGGGTCTTGCAGTGTAGAATATGCATCTAAGAGCTTAAGTAAAATG
 CTTCTTCGTCTCTATTTATAATATGGTTTTGTTATTTGTTAATTTGTTCTTGTAGAAGAGCTTAAT
 AATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACCTGGTGAATGTAATTCATTTACATAAG
 TGGAGTCAGAATCAGAATGTTCCCTCCATACTAAGACTAGACATGAAGACCTGCCGCGTACAATTG
 TCTTATATTTGAACAATAAAATGAACATCTTTTCCACAACTTTATAAGTGGTTAATATAGCTCA
 AATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATATCAGTTATCGAAATTCATTAACAATCAAC
 TTAACGTTATTAACCTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 52

SEQ ID NO: 62

Н1 из А/Брисбен/59/2007 (конструкция #774)

CTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCAATAAAAGTTTAAAGTTAGCAAGTGTGTACAT
 TTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAAT
 ATGGATGATAAGAAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTTT
 GTTGTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGGGGAGAATAAAAAACA
 TAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGA
 GGAATTTGACAAAAGCTACACAATAAGGGTTAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGA
 GAGATGTACCATTAGAAATTTTGGCAAGTCATTAAGAAAGAAAGAAATAAATTTATTTTAAAAATTA
 AAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGT
 ATTAGTAATTAGAAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCCATA
 GAGTCAGTTAACTCATTTTATATTTTATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCC
 AAAAAAAAAAACGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCCGTA
 GGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACG
 CATCTGTGGCACATCTACATTTAATCAACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACC
 AATCCACATCTTTATCAACCCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCTC
 AAACACATACAAAAGAGAAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAAGAAAGTAAACT
 ACTGGTCTGTTATGCACATTTACAGCTACATATGCAGACACAATATGTATAGGCTACCATTCTAA
 CAACTCGACCGACACTGTTGACACAGTACTGAAAAGAATGTGACAGTGACACACTGTGCAACC
 TGCTTGAGAACAGTCACAATGGAAAACTATGTCTATTAAGAAAGAAATAGCCCACTACAAATGGGT
 AATTGCAGCGTTGCCGGGTGGATCTTAGGAAACCCAGAATGCGAATTAAGTTTCCAAGGAGTC
 ATGGTCCCTACATTGTAGAAAAACCAATCCTGAGAATGGAACATGTTACCAGGGCATTTCGCTG
 ACTATGAGGAAGTGAAGGAGCAATTGAGTTCAGTATCTTCATTGAGAGGTTGCAAAATATCCCC
 AAAGAAAGCTCATGGCCCAACACACCGTAACCCGGAGTGTGACGATCATGCTCCCATAAATGGGG
 AAAGCAGTTTTTACAGAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAGAATGGTTTTGACCCAAACCTGAGC
 AAGTCCATGCAACAACAAGAAAAAGAAAGTCTTGTACTATGGGGTGTTCATCACCCGCCAAA
 CATAGGTGACCAAAAGGCCCTCTATCATACAGAAAATGCTTATGTCCTGTAGTGTCTTCACATTA
 TAGCAGAAAAATCCCCAGAAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAAGAAGGAAGAATCA
 ATTACTACTGGACTCTGCTGAACCCGGGGATACAATAATTTGAGGCAATGGAATCTAATAG
 CGCCAAGATATGCTTTGCGACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCAACTCAATGCACCA
 ATGGATAAATGTGATGCGAAGTGCCAAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCCTTTCCA
 GAACGTACACCCAGTCACAATAGGAGAGTGTCCAAAGTATGTCAGGAGTGCAAAATTAAGGATG
 GTTACAGGACTAAGGAACATCCCATCCATTCAATCCAGAGGTTTGTGGAGCCATTGCCGGTTT
 CATTGAAGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGTTATCATCATCAGAATGAGCAA
 GGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGCACAAAAATGCCATTAATGGGATTACAACAAGGT
 CAATCTGTAATTGAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCAGTGGGCAAGAGTTCAACAATTTGG
 AAAGAAGGATGAAAACTTGAATAAAAAAGTTGATGATGGGTTTATAGACATTTGGACATAAATG
 CAGAAGCTGTTGGTTCTACTGGAATAAGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTGAAGAA
 CTGTATGAGAAAGTAAAAAGCCAGTTAAAGAATAATGCTAAAGAAATAGGAAATGGGTGTTTGGAG
 TTCTATCACAAGTGTAAACGATGAATGCATGGAGAGTGTAAAGAATGGAACCTATGACTATCCAAA
 TATTCGGAAGAAATCAAGTTAAACAGGGAGAAAAATGATGGAGTGAATTTGGAATCAATGGGAGT
 CTATCAGATTTGGCGATCTACTCAACAGTCCCGAGTTCTCTGGTTCTTTGGTCTCCCTGGGGG
 CAATCAGCTTCTGGATGTGTTCAATGGTCTTTACAGTGTAGAATATGCATCTAAGAGCTCTAA
 GTTAAAAATGCTTCTGCTCCTATTTATAATATGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTTGTAGAAGA
 GCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGATGAGATGAACTGGTGAATGTAATTCATT
 TACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCTCCATAACTAACTAGACATGAAGACCTGCCGG
 TACAATTTGCTTATTTGAACAATAAAATGAACATCTTTGCCACAACCTTAAAGTGGTAAAT
 ATAGCTCAAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATATCAGTTATCAGAAATTCATTA
 CAATCAACTAACGTTATTAACCTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 53

SEQ ID NO: 63

H1 из A/Соломоновы Острова/3/2006 (H1N1) (конструкция # 775)

AGAGGTACCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTA
 AGTTAGCAAGTGTGTACATTTTACTTGAACAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCAT
 TATTAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAAC
 AATTTTGTGCAACATTTGAGAAAATTTTGTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAG
 AGAGAGAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAGTTGTAC
 AAAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAAATTTGACAAAAGCTACACAAATA
 AGGGTTAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGACCATTAGAGAAATTT
 TTGGCAAGTCATTAAGAAAGAATAAATATTTTTAAAATTAAGTTGAGTCATTTGATTA
 AACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGATTTAGTAATTAGAAT
 TTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAA
 CTCATTTTTATATTCATAGATCAAATAAGAGAAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAA
 AAAAACGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGG
 AGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCAC
 GCATCTGTGGCAGATCTACATTATCTAAATCACACATTTCCACACATCTGAGCCACACAA
 AAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTG
 ATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAA
 TGAAGTAAACTACTGGTCTGTTATGCACATTTACAGCTACATATGCAGACACAATATGT
 ATAGGCTACCATGCAACAACTCAACCGACACTGTTGACACAGTACTTGAGAAGAAATGTGA
 CAGTGACACACTCTGTCAACTGCTTGAGGACAGTCACAATGGAATAATATGTCTATTA
 GGAATAGCCCCACTACAATTGGGTAATTGCAGCGTTGCCGGATGGATCTTAGGAAACCCA
 GAATCGAATTAAGTATTTCCAGGGAATCATGGTCTACATTGTAGAAAAACCAATCCTGA
 AATGGAACATGTTACCCAGGGCATTTCGCCACTATGAGGAAGTGAAGGAGCAATGAG
 TTCAGTATCTTCATTGAGAGATTCGAAATATTCCCAAAGAAAGCTCATGGCCCAACACACA
 CCACAAACGGGATATCAGCATCATGCTCCCAATATGGGGAAAGCAGTTTTTACAAAAATTT
 GCTATGGCTGACGGGAAGAAATGGTTTGTACCAACCTGAGCAAGTCCATGCAAAACAA
 CAAAGAGAAAGAAGTCTTGTACTATGGGGTGTTCATCACCCGCTAACATAGGTGACCAA
 AGGGCTCTCTATCATAAAGAAATGCTTATGTCTCTGTAGTGTCTTCACATTATACGAGAAA
 ATTCACCCAGAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAAGAAGGAAGAAATCACTAC
 TACTGGACTCTACTTGAACCCGGGATACAATAATTTGAGGCAAAATGGAAATCTAATAGC
 GCCAAGATATGCTTTCGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCAACTCAAAATGCA
 CCAATGGATGAATGTGATGCGAAGTCCAAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTC
 CTTTCCAGAATGTACACCCTGTCACAATAGGAGAGTGTCCAAAGTATGTCAGGAGTGCAAA
 ATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGAACATCCCATCCATTCAATCCAGAGTTTTGTTTGGGA
 GCCATTGCCGTTTCATTGAAGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGTTAT
 CATCATCAGAATGAGCAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGCACAAAAATGCCA
 TTAATGGGATTACAACAAGGTCAATCTGTAAATTTGAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCT
 GTGGGCAAAGAGTTCAACAATTTGAAAGAAGGATGAAAACCTTAAATAAAAAAGTTGATG
 ATGGGTTTATAGACATTTGGACATATAATGCAGAATTTGTTGGTTCTACTGGAAAAATGAAAGG
 ACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTGAAGAAATCTGTATGAGAAAATGAAAAGCCAAATTA
 GAATAATGCCAAAGAAATAGGAAATGGGTGTTTTGAGTTCTATCATAAGTGAACGATGAAT
 GCATGGAGAGTGTAAAAATGGAACCTTATGACTATCCAAAATATTTCCGAAGAAATCAAAGTTA
 AACAGGGAGAAAAATGATGGAGTGAATTTGGAATCAATGGGAGTCTATCAGATTTCTGGCGA
 TCTACTCAACAGTCGCCAGTTCTCTGGTTCTTTTGGTCTCCCTGGGGCAATCAGTCTCTG
 GATGTGTTCCAATGGGCTTTGCAAGTGTAGAATATGCATCTGAGAGCTCTAAGTTAAATGTC
 TTCTTCGTCTCCTATTTATAATATGGTTTTGTTATTGTTAATTTTGTCTTGTAGAAAGAGCTTAA
 TTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAAGTGGTGAATGTAATTCATTTA
 CATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCCTCCATAACTAACTAGACATGAAGACCTGCCG
 CGTACAATTTGCTTTATATTTGAACAACATAAAATGAACATCTTTGCCACAACCTTATAAGTG
 GTTAATATAGCTCAAAATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATAATCAGTTATCGA
 AATTCATTAACAATCAACTAACGTTATTAACACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATG
 ATAGTACA

Фиг. 54

SEQ ID NO: 64

H2 из A/Сингапур/1/57 (H2N2) (конструкция # 780)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAA
 GTTAGCAAGTGTGTACATTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAAATCATTTAT
 TAAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTGACACAACATTT
 TGTTGCAACATTTGAGAAAAATTTGTTGTTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAG
 AAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTG
 TACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAAT
 TGCTGTAAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTC
 ATTA AAAAGAAAGAAATAAATTTATTTTAAAATTAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATT
 ATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAAT
 TTAATTTGACATTTGATCTTTTCCATATATTTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATT
 TCATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAA AAAACGGTATATTT
 ACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATC
 CAACCAATCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTAAAGCCACGCATCTGTGGCACATCT
 ACATTATCTAAATCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTA
 TCACCCATTTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACA
 AAGAGAAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAATGGCCATCATTTTATCTAATT
 TCCTGTTTACAGCAGTGAGAGGGGACCAAATATGCATTGGATACCATGCCAATAATTCACA
 GAGAAGGTGACACAAATCTAGAGCGGAACGTCACTGTGACTCATGCCAAGGACATTTTGA
 GAAGACCCATAACGGAAAGTTATGCAAACTAAACGGAAATCCCTCCACTTGAAC TAGGGGACT
 GTAGCATTGCCGGATGGCTCCTTGGAAATCCAGAATGTGATAGGCTTCTAAGTGTGCCAGAA
 TGGTCTATATAATGGAGAAAGAAAACCCGAGAGACGGTTTGTGTTATCCAGGCAGCTTCAA
 TGATTATGAGAATTGAAACATCTCCTCAGCAGCGTGAACATTTGAGAGAAAGTAAAGATTCT
 GCCCAAAGATAGATGGACACAGCATACAACA ACTGGAGTTTACGGGCTGCGCGGTGTCT
 GGTAATCCATCATTTCTCAGGAACATGGTCTGGCTGACAAAAGAAAGAAATCAAATTTATCCGGT
 GCCAAAAGGATCGTACAACAATACAAGCGGAGAACAATGCTAATAATTTGGGGGTGCACCA
 TCCCAATGATGAGACAGAACAAGAACATTTGTACCAGAATGTGGGAACCTATGTTTCCGTAG
 GCACATCAACATTTGAACAAAAGGTCAACCCAGACATAGCAACAAGGCCTAAAGTGAATGGA
 CTAGGAAGTAGAATGGAGTTCTCTTGGACCCTATTGGATATGTGGGACACCAATAAATTTGAG
 AGTACTGGTAATCTAATTCACCCAGAGTATGGATTCAAAATATCGAAAAGAGGTAGTTCAAGG
 ATCATGAAAACAGAAGGAACACTTGAGAACTGTGAGACCAAATGCCAACTCCTTTGGGAGC
 AATAAATACAACATTTGCCTTTTTACAATGTCCACCCACTGACAATAGGTGAGTGCCCCAAATA
 TGTA AATCGGAGAAGTTGGTCTTAGCAACAGGACTAAGGAATGTTCCCCAGATTGAATCAA
 GAGGATTTGTTTGGGGCAATAGCTGGTTTTATAGAAGGAGGATGGCAAGGAATGGTTGATGGT
 TGGTATGGATACCATCACAGCAATGACCAGGGATCAGGGTATGCAGCAGACAAAGAATCCAC
 TCAAAAGGCATTTGATGGAATCACCAACAAGGTAATTTCTGTGATTGAAAAGATGAACACCCA
 ATTTGAAGCTGTTGGGAAAGAGTTCACTAAGTTAGAGAGAAGACTGGAGAACTTGAACAAAA
 GATGGAAAGACGGTTTTCTAGATGTGTGGACATACAATGCTGAGCTTCTAGTTCTGATGGAAA
 ATGAGAGGACACTTGACTTTTCAATGATTCTAATGTCAAGAATCTGTATGATAAAGTCAGAATGC
 AGCTGAGAGACAACGTCAAAAGAACTAGGAATGGATGTTTTGAATTTATCACAAATGTGATG
 ATGAATGCATGAATAGTGTGAAAAACGGGACGTATGATTATCCCAAGTATGAAGAAGAGTCTA
 AACTAAATAGAAATGAAATCAAAGGGTAAAATTTGAGCAGCATGGGGTTTTATCAAATCCTTG
 CCATTTATGCTACAGTAGCAGGTTCTCTGTCACTGGCAATCATGATGGCTGGGATCTCTTTCT
 GGATGTGCTCCAACGGGTCTCTGCAGTGCAGGATCTGCATATGAGAGCTCTAAGTTAAAATG
 CTCTTCTGCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTTGTAGAAGAGCTTAA
 TTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACTGGTGTAAATGTAATTCATTTACA
 TAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCCTCCATAACTAAGTATGACATGAAGACCTGCCGGTA
 CAATTTGCTTATATTTGAACAACATAAATTTGAACATCTTTGCCACAACCTTTAAGTGGTTAAT
 ATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATATCAGTTATCGAAATTCAT
 TAACAATCAACTAACGTTATTAACATACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 55

SEQ ID NO: 65

H5 из А/Аньхой/1/2005 (H5N1) (конструкция # 781)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAAG
TTAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATT
AAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAAACAATTTT
GTTGCAACATTTGAGAAAATTTTGTGTTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGA
AAAAGGAAGAGGGGAGAATAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAGTTGT
ACCAAAATAGTTGTACAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAATT
GCTGTAAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTGGCAAGTCA
TTAAAAAGAAAGAATAAATATTTTTAAAAATTAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTAT
TTAATGAATTGATGAAAAGATTGGATTAAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTA
ATTTGACATTTGATCTTTTCCATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATTTTCAT
AGATCAAAATAAGAGAAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAAGAAACGGTATATTTACTA
AAAAATCTAAGCCAGTAGGAGGATAACAGGATCCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAAC
CAATCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTAAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACAT
TATCTAAATCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCAC
CCATTCATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAAGA
GAAGAGACTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGGAGAAAATAGTCTTCTTCTTGC
AATAGTCAGCCCTGTTAAAAGTGATCAGATTTGCATTGGTTACCATGCAAAACAACCGACAGA
GCAGGTTGACACAATAATGGAAGAAGGCAACCCAGCCAATGACCTCTGTTACCCAGGGAAATTTCAACGA
GACACACAACGGGAAGCTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTGATTTTAAAGAGATTGTA
GTGTAGCTGGATGGCTCCTCGGAAACCCAAATGTGTGACGAGTTTCATCAATGTGCCGGAATGG
TCTTACATAGTGGAGAAGGCCAACCAGCCAATGACCTCTGTTACCCAGGGAAATTTCAACGA
CTATGAAGAAGTGAACACCTATTGAGCAGAATAAACCAATTTTGAGAAAATTCAGATCATCCCC
AAAAGTTCTTGGTCCGATCATGAAGCCTCATCAGGGGTGAGCTCAGCATGTCCATACCAGGG
AACGCCCTCCTTTTTCAGAAATGGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAAATACATACCCAACAATA
AAGAGAAGCTACAATAATACCAACCGAAGATCTTTTGATACTGTGGGGGATTCATCATTCT
AATGATGCGGACAGAGCAGACAAAGCTCATCAAAACCCAAACCACTATATTTCCGTTGGGACA
TCAACACTAAACCCAGAGATTGGTACCAAAAATAGCTACTAGATCCAAAGTAAACGGGCAAGT
GGAGGATGGATTTCTCTGGACAATTTAAAACCGAATGATGCAATCAACTCGAGAGTAAT
GGAAATTTCAATGCTCCAGAATATGCATACAAAATGTCAAGAAAGGGGACTCAGCAATTTGTT
AAAAGTGAAGTGAATATGGTAAGTCAATACAAAGTGTCAAACTCCAATAGGGGCGATAAAC
TCTAGTATGCCATTCACAAACATACCCCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAAAATATGTGAAA
TCAACAATAATAGTCTTGGGCTCAGAAAATAGTCCCTCTAAGAGAAAGAAGAAGAAAA
AGAGGACTATTTGGAGCTATAGCAGGGTTTATAGAGGGAGGATGGCAGGGAATGGTAGATGG
TTGGTATGGGTACCACCATAGCAATGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGCAGACAAAAGAAATCCA
CTCAAAAGGCAATAGATGGAGTACCAATAAGGTCAACTCGATCATTGACAAAATGAACACTC
AGTTTGAGGCCCTTGGAAAGGGAATTTAATAACTTAGAAAGGAGAATAGAGAATTTAAAACAAGA
AAATGGAAGACGGATTCTAGATGTCTGGACTTATAATGCTGAACCTCTGGTCTCATGGAAA
ATGAGAGAAGTCTAGACTTCCATGATTCAAATGTCAAGAACCTTACGACAAGTCCGACTAC
AGCTTAGGGATAATGCAAAAGGAGCTGGGTAAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCACAATGTGATA
ATGAATGTATGGAAGTGTAAAGAACGGAACTGATGACTACCCGCAGTATTCAGAAGAAGCAA
GATTA AAAAGAGAGGAAATAAGTGGAGTAAAATTTGGAATCAATAGGAACTTACCAAACTACTGT
CAATTTATTCAACAGTTGCGAGTTCTTAGCACTGGCAATCATGTTGGCTGGTCTATCTTTGT
GGATGTGCTCCAATGGGTCTTACAATGCAGAATTTGCATTTAAGAGCTCTAAGTTAAAATGCT
TTCTTCGCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTTGTAGAAGAGCTTAAT
AATCGTTGTTGTTATGAATACTATTTGTATGAGATGAAGTGGTGAATGTAATTCATTTACATA
AGTGGAGTCAAGATCAGAAATGTTTCTCCATAACTAACTAGACATGAAGACCTGCCGCGTACA
ATTTGCTTATATTTGAACAACATAAAATGAACATCTTTGCCACAACCTTATAAGTGGTTAATAT
AGCTCAAAATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATATCAGTTATCGAAATTCATTAA
CAATCAACTAACGTTATTAACCTACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 56

SEQ ID NO: 66

H5 из A/Вьетнам/1194/2004 (H5N1) (конструкция # 782)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAAG
TTAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATT
AAACATTTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTT
GTTGCAACATTTGAGAAAATTTTGTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGA
AAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAGTTGT
ACCAAAATAGTTGTACAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAATAAAGGGTTAATT
GCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTCA
TTAAAAAGAAAAGAAATAAATTTTAAAAATTTAAAGTTGAGTCATTTTGATTAACATGTGATTAT
TTAATGAATTTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTA
ATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTTATATTTTCA
AGATCAAAATAAGGAAAAAACCAGTATATTAAATCCCTCCAAAAAACAACCGGTATATTTACTA
AAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAAC
CAATCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCCACGCATCTGTGGCAGATCTACAT
TATCTAAATCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCAC
CCTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAGTCAATGACCTCTGTTACCCAGGGGATTTCAATGACT
GAAGAGACTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGGAGAAAATAGTGCTTCTTTTTGC
AATAGTCAGTCTTTGTTAAAAAGTGATCAGATTTGCATTGGTTACCATGCAAAACAACCGACAGA
GCAGGTTGACACAATAATGGAAAAGAACGTTACTGTTACACATGCCCAAGACATACTGAAAAA
GACACACAATGGGAAGCTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTAATTTTGAGAGATTGTAG
TGAGCTGGATGGCTCCTCGAAAACCAATGTGTGACGAGTTCAATGTGCCGGGAATGGT
CTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAGTCAATGACCTCTGTTACCCAGGGGATTTCAATGACT
ATGAAGAATTGAAACACCTATTGAGCAGAATAAACCAATTTTGAGAAAATTCAGATCATCCCCAA
AAGTTCTTGGTCCAGTCAATGAAGCCTCATTGGGGGTACAGTCAAGCATGTCCATACCAGGGAA
AGTCCCTCTTTTTCAGAAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAGTACATACCCAACAATAAA
GAGGAGCTACAATAATACCAACCAAGAAGATCTTTTGGTACTGTGGGGGATTACCATCCTAA
TGATCGGGCAGAGCAGACAAAAGCTCTATCAAAACCAACCACTATATTTCCGTTGGGACATC
TACATAAACCCAGAGATTGGTACCAAGAATAGCTACTAGATCCAAAGTAAACGGGCAAGTGG
AAGGATGGAGTCTTCTGGACAATTTAAAAACCGAATGATGCAATCAACTTCGAGAGTAATGG
AAATTTCAATGCTCCAGAATATGCATACAAAATTTGCAAGAAAGGGGACTCAACAATTTAGAAA
AGTGAATTTGAAATATGGTAACCTGCAATACCAAGTGTCAAACCTCAATGGGGCGATAAACTCT
AGCATGCCATTCCACAATATACACCCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAATATGTGAAATCA
AACAGATTAGTCTTGGCAGCTGGGCTCAGAAAATAGCCCTCAAGAGAGAGAGAAGAAGAAAAA
GAGAGGATTATTTGGAGCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGATGGCAGGGAATGGTAGATG
GTTGGTATGGGTACCACCATAGCAACGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGCAGACAAAAGAAC
CACTCAAAAAGGCAATAGATGGAGTCAACCAATAGGTCAACTCGATTATTGACAAAATGAACAC
TCAGTTTTGAGGCCGTTGGAAGGGAATTTAACAACCTTAGAAAAGGAGAATAGAGAATTTAAACAA
GAAGATGGAAGACGGGTTCTAGATGTCTGGACTTATAATGCTGAACTTCTAGTTCTCATGGA
AAACGAGAGAACTCTAGACTTTTCATGACTCAAATGTCAAGAACCTTTACGACAAGGTCGGACT
ACAGCTTAGGGATAATGCAAGGAGCTGGGTAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCATAAATGTGA
TAATGAATGTATGAAAAGTGAAGAAAACGGAACGTATGACTACCCGCAATTCAGAGAAGC
AAGACTAAAAAGAGAGGAAATAAGTGGAGTAAATTTGGAATCAATAGGAATTTACCAAAATTTG
TCAATTTTATCTACAGTGGCCAGCTCCCTAGCACTGGCAATCATGGTAGCTGGTCTATCCTTA
TGGATGTGCTCCAATGGGTCGTTACAATGCAGAAATTTGCATTTAAGAGCTCTAAGTTAAATG
CTTCTTCGTCCTTATTTATAAATAGGTTTGTATTGTTAATTTGTTCTTGTAGAAGAGCTTAA
TTAATCGTTTGTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACTGGTGAATGTAATTCATTTACA
TAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCCTCCATAACTAAGTACATGAAGACCTGCCGCGTA
CAATTTGCTTATATTTGAACAACATAAAATTTGAACATCTTTTCCACAACCTTTATAAGTGGTTAAT
ATAGTCAAAATATGGTCAAGTTCATAGATTAATAATGAAATATCAGTTATCGAAATTCATT
AACAATCAACTTAACGTTATTAACATACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATGATACA

Фиг. 57

SEQ ID NO: 67

Н6 из А/дикие утки/Гонконг/W312/97 (H6N1) (конструкция # 783)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTA
 AGTTAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAAATTTACCTACTACTGTTATAAATCAT
 TATTAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATTTTTGACAACA
 ATTTTGTGCAACATTTGAGAAAATTTGTTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGA
 GAGAGAAAAGGAGAGGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGATGAGAGAGAAAGTTGTACA
 AAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAA
 GGGTTAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAAATTTT
 TGGCAAGTCATTA AAAAGAAAAGAAATAAATTTTTAAAAATTAAGTTGAGTCATTTGATTAA
 ACATGTGATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGATTAGTAATAGAATT
 TGGTGTCAAATTAATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAAC
 TCATTTTTATATTTTCATAGATCAAATAAGAGAAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAAA
 AAACGGTATATTTACTAAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAG
 GATAACATCCAATCCAACCAATCACACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGC
 ATCTGTGGCACAATCTACATTAATCTAAATCACACATTTCCACACATCTGAGCCACACAAAA
 ACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACATTTGAT
 TCCCTTCAAAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATG
 ATTGCAATCATTGTAATAGCAATACTGGCAGCAGCCGAAAGTCAGACAAGATCTGCATTG
 GGTATCATGCCAACAAATCAACAACACAGGTAGATACGATACTTGAGAAGAATGTGACTGT
 CACACACTCAATTAATTGCTGGAAAATCAGAAGGAAGAAAGATTCTGCAAGATATTGAACA
 AGGCCCTCTCGACTTAAGGGAATGTACCATAGAGGGTTGGATCTTGGGGAATCCCCAAAT
 GCGACCTATTGCTTGGTGATCAAAGCTGGTCATACATTGTGGAAAGACCTACTGCTCAAAA
 CGGGATCTGCTACCCAGGAACCTTAAATGAGGTAGAAGAACTGAGGGCACTTATTGGATCA
 GGAGAAAGGTTAGAGAGATTTGAGATGTTTCCCAAAGCACCTGGCAAGGAGTTGACACC
 AACAGTGGAAACAACAAGATCCTGCCCTTATTTACTGGTGGCTTTTCTACAGAAACCTCCT
 ATGGATAATAAAAAACCAAGACAGCAGAATATCCAGTAATTAAGGGAATTTACAACAACACTG
 GAACCCAGCCAATCCTCTATTTCTGGGGTGTGCATCATCTCTAACACCCAGCAGCAAGA
 TACTCTGTATGGCTCTGGTGATCGATACGTTAGAATGGGAACTGAAAGCATGAATTTTGCCA
 AGATCCGGAAATTTCCGGCAAGGCCCTGCTGTGAATGGACAAGAGGCAGAAATTTGATTATTA
 TTGGTCGGTTTTAAACCAGGGGAAACCTTGAATGTGGAATCTAATGGAATCTAATCGCC
 CCTTGGTATGCATACAAATTTGTCAACACAATAGTAAAGGAGCCGTCTTCAGTCCAGATTT
 ACCAATCGAGAACTGCCATGCCACATGCCAGACTATTGCAGGGTTCTAAGGACCAATAAA
 ACATTTCAGAATGTGAGTCCCTGTGGATAGGAGAATGTCCCAAATACGTGAAAAGTGAAA
 GTCTGAGGCTTGAACCTGGACTAAGAAATGTTCCACAGATTGAAACTAGAGGACTCTTCGG
 AGCTATTGCAGGGTTTATTGAAGGAGGATGGACTGGGATGATAGATGGGTGGTATGGCTAT
 CACCATGAAAATTTCTAAGGGTCAGGATATGCAGCAGACAGAGAAGCACTCAAAAGGCTG
 TAAACAGAAATCAAAATAAGGTCAATTCATCATCAACAAAATGAACACACAATTTGAAGCTG
 TCGATCACGAATTTTCAAATCTGGAGAGGAGAATTGACAATCTGAACAAAAGAAATGCAAGAT
 GGATTTCTGGATGTTTGGACATACAATGCTGAACCTGTTGTTCTTCTTGAACGAAAGAAC
 ACTAGACATGCATGACGCAAAATGTGAAGAACCTACATGAAAAGGTCAAATCACAACAAAGG
 GACAATGCTACGATCTTAGGGAATGGTTGCTTTGAATTTTGGCATAAGTGTGACAATGAATG
 CATAGAGTCTGTCAAAAATGGTACATATGACTATCCCAAATACCAGACTGAAAAGCAAAATTA
 ACAGGCTAAAAATAGAATCAGTAAAGCTAGAGAACCTTGGTGTGTATCAAATCTTGCCATT
 TATAGTACGGTATCGAGCAGCCTAGTGTGGTAGGGCTGATCATGGCAATGGGCTTTTGGGA
 TGTGTTCAAATGGTTCAATGCAGTGCAGGATATGTATATAAGAGCTCTAAGTTAAATGCTT
 CTTCGCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTTTGTAAGAGCTTAAT
 AATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACCTGGTGAATGTAATTCATTTACA
 TAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCTCCATAACTAAGTACATGAAGACCTGCCGCG
 TACAATGTCTTATTTGAACAACATAAAATGAACATCTTTGCCACAACCTTATAAGTGGTT
 AATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGAAAATATCAGTTATCGAAAT
 TCATTAACAATCAACTAACGTTATTAACACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATA
 GTACA

Фиг. 58

SEQ ID NO: 68

H9 из А/Гонконг/1073/99 (H9N2) (конструкция # 785)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAA
GTTAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTA
TTAAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAAT
TTTGTGCAACATTTGAGAAAATTTTGTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAG
AGAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAG
TTGTACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAATAAGGGT
TAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCA
AGTCATTA AAAAGAAAGAATAAATTTATTTTTAAATTTAAAGTTGAGTCATTTGATTAAACATG
TGATTTATTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGT
CAAAATTAATTTGACATTTGATCTTTTCCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTT
TATATTTTCATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCAAAAAAAGAAACGG
TATATTTACTAAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACA
TCCAATCCAACCAATCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTG
GCACATCTACATTTCTAAATCACACATTTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCC
ACATCTTTATCACCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTTCCCTTAA
ACACATACAAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGGAAACAATA
TCACTAATAACTATACTACTAGTAGTAACAGCAAGCAATGCAGATAAAATCTGCATCGGCCA
CCCGTCAACAACTCCACAGAACTGTGGACAGCTAACAGAAACCAATGTTCCCTGTGACAC
ATGCCAAAGAATTGCTCCACACAGAGCATAATGGAATGCTGTGTGCAACAAGCCTGGGACA
TCCCTCATTTCTAGACACATGCACTATTGAAGGACTAGTCTATGGCAACCCCTTCTGTGACC
TGCTGTTGGGAGGAAGAGAATGGTCTACATCGTCAAGATCATCAGCTGTAATGGAAC
GTGTACCCTGGGAATGTAGAAAACCTAGAGGAACTCAGGACACTTTTTAGTTCCGCTAGTT
CCTACCAAAGAAATCAAATCTTTCCAGACACAACCTGGAATGTGACTTACACTGGAACAAGC
AGAGCATGTTCAAGTTCAATCTACAGGAGTATGAGATGGCTGACTCAAAAAGAGCGGTTTTTA
CCCTGTTCAAGACGCCCAATACACAATAACAGGGGAAAGAGCATTCTTTTCGTGTTGGGGC
ATACATACCCACCCACTATACCGAGCAACAAATTTGTACATAAGAAACGACACAACAAC
AAGCGTGACAACAGAAGATTTGAATAGGACCTTCAAACCAAGTATAGGGCAAGGCCCTT
GTCAATGGTCTGCAGGGGAAGAATTGATTATTATTGGTCCGCTACTAAAACAGGCCAAACATT
GCGAGTACGATCCAATGGGAATCTAATTTGCTCCATGGTATGGACACGTTCTTTTCAGGAGGG
AGCCATGGAAGAATCCTGAAGACTGATTTAAAAGTTGGTAATTGTGTAGTGCAATGTGACAG
TGAAAAAGGTGGCTTAAACAGTACATTGCCATTCCACAATATCAGTAAATATGCATTTGGAAC
CTGCCCAAATATGTAAAGAGTTAATAGTCTCAAACCTGGCAGTCCGGTCTGAGGAAACGTGCC
GCTAGATCAAGTAGAGGACTATTTGGAGCCATAGCTGGATTATAGAAGGAGGTTGGCCAG
GACTAGTCGCTGGCTGGTATGGTTCCAGCATTCAAATGATCAAGGGGTTGGTATGGCTGC
AGATAGGGATTCAACTCAAAAAGGCAATTTGATAAAATAACATCCAAGGTGAATAATATAGTCGA
CAAGATGAACAAGCAATATGAAATAATTGATCATGAATTTAGTGAGTTGAAACTAGACTCAA
TATGATCAATAATAAGATTGATGACCAAATACAAGACGTATGGGCATATAATGCAGAAATTGCT
AGTACTACTTGAATAAATAAAAAACTCGATGAGCATGATGCGAACGTGAACAATCTATATAA
CAAGGTGAAGAGGGCACTGGGCTCCAATGCTATGGAAGATGGGAAAGGCTGTTTCGAGCTA
TACCATAAATGTGATGATCAGTGCATGGAACAATTCGGAACGGGACCTATAATAGGAGAAA
GTATAGAGAGGAATCAAGACTAGAAAAGGCAGAAAATAGAGGGGGTTAAGCTGGAATCTGAG
GGAACCTTACAAAATCCTCACCATTATTTCGACTGTCCCTCATCTCTTGTGCTTGAATGGG
GTTTGTGCTTCTGTTCTGGGCCATGTCCAATGGATCTTGCAGATGCAACATTTGTATAT
AAGAGCTCTAAGTTAAATGCTTCTCGTCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTT
TGTTCTTGAGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAAC
GGTGAATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAAGATCAGAATGTTTCCTCCATAACTAACT
AGACATGAAGACCTGCCGCTACAATTTGCTTATATTTGAACAACATAAAATTTGAACATCTTTT
GCCACAACCTTTAAGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAAT
GGAAATATCAGTTATCGAAATTCATTAACAATCAAACCTTAACGTTATTAACTACTAATTTTATAT
CATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 59

SEQ ID NO: 69

НЗ из А/Брисбен/10/2007 (H3N2)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAGT
TAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTTGAACAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATTA
ACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTGTT
GCAACATTTGAGAAAAATTTGTTGTTCTCTTTTTATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAA
GGAAGAGGGGAGAATAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAGTTGTACCAA
AATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAAATAAGGGTTAATTGCTGTA
AATAAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTCATTAAAAAG
AAAGAATAAATTAATTTTTAAAATTTAAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTATTAATGAAT
TGATGAAAAGAGTTGGATTAAGTTGATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATT
TGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATTTTATAGATCAAATA
AGAGAAAATAACCGTATATTAATCCCTCCAAAAAAGAAACGGTATATTTACTAAAAATCTAAG
CCAGCTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAAAA
TCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCACA
CATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAA
ATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTA
TTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAAGACTATCATTGCTTTGAGCTACATTCTATGTCTGGTT
TTCACTCAAAAACCTCCCGGAAATGACAACAGCACGGCAACGCTGTGCCCTGGGCACCATGCA
GTACCAACGGAAACGATAGTGAAAACAATCACGAATGACCAAAATGAAGTTACTAATGACATT
AGCTGGTTGAGAGTTCTCAACAGGTGAAATATGCGACAGTCTCATCAGATCCTTGATGGAG
AAAACGACACTAATAGATGCTCTATTGGGAGACCCTCAGTGTGATGGCTTCCAAAATAAGAA
ATGGGACCTTTTTGTTGAACGCAGCAAGCCTACAGCAACTGTTACCTTATGATGTGCCGAT
TATGCCCTCCCTTAGGTCATAGTTGCCTCATCCGGCACACTGGAGTTTAAACAATGAAAGTTTCA
ATTTGGACTGGAGTCACTCAAAACGGAAACAGCTCTGCTTGCATAAGGAGATCTAATAACAGTTT
CTTTAGTAGATTGAATTTGGTTGACCCACTTAAAATCAAATACCCAGCATTGAACGTGACTATGC
CAAAACAATGAAAAATTTGACAAAATGTACATTTGGGGGTTCCACCACCCGGGTACGGACAATGA
CCAATCTTCTGTATGCTCAAGCATCAGGAAGAATCACAGTCTTACCAAAAAGAGCCAACAA
ACTGTAATCCCGAATATCGGATCTAGACCCAGAGTAAGGAATATCCCAGCAGAATAAGCATCT
ATTTGGACAATAGTAAAACCGGGAGACATACTTTTATTAAACAGCACAGGGAATCTAATTGCTCC
TAGGGTTACTTCAAAATACGAAGTGGGAAAAGCTCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGG
CAATGCAATTTCTGAATGCATCACTCAAACGGAAAGCATTCCAATGACAACCACTTCCAAAAT
GTAACAGGATCACATACGGGGCTGTCCAGATATGTTAAGCAAAACACTCTGAAATTTGGCA
ACAGGGATGCGAAATGTACCAGAGAAAACAACTAGAGGCATATTTGGCGCAATCGCGGGTTTC
ATAGAAAATGGTTGGGAGGGAATGGTGGATGGTTGGTATGGTTTCAGGCATCAAAAATCTGAG
GGAATAGGACAAGCAGCAGATCTCAAAGCACTCAAGCAGCAATCGATCAAATCAATGGGAAG
CTGAATAGGTTGATCGGGAAAACCAACGAGAAAATCCATCAGATTGAAAAAGAGTTCTCAGAAG
TCGAAGGGGAGAATCCAGGACCTTGAGAATATGTTGAGGACACCAAAAATAGATCTCTGGTCAT
ACAACGCGGAGCTTCTTGTGCCCTGGAGAACCAACATACAATGATCTAACTGACTCAGAAAT
GAACAACTGTTTGAAAAACAAAGAAGCAACTGAGGGAAAATGCTGAGGATATGGGCAATGG
TTGTTTCAAAAATATACCACAAATGTGACAATGCCTGCATAGGATCAATCAGAAATGGAACCTATG
ACCACGATGTATACAGAGATGAAGCATTAACAACCCGGTTCCAGATCAAGGGCGTTGAGCTGA
AGTCAGGATACAAGATTGGATACTATGGATTTCCCTTTGCCATATCATGTTTTTGTCTTGTGTT
GCTTTTGTGGGGTTTCATCATGTGGCCCTGCCAAAAGGCAACATTAGGTGCAACATTTGCATTT
GAGAGCTCTAAGTTAAAATGCTTCTCGTCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTG
TTCTGTAGAAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACTGGT
GTAATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCTCCATAACTAAGTACACA
TGAAGACCTGCCGCTACAATTTGCTTATATTTGAACAATAAAAATGAAACATCTTTTCCACAA
CTTTATAAGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATATCA
GTTATCGAAATTCATTAACAATCAACTAAGTTATTAACCTACTAATTTTATATCATCCCTTTGA
TAAATGATAGTACA

Фиг. 60

SEQ ID NO: 70

H3 из A/Висконсин/67/2005 (H3N2)

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAA
GTTAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATT
TTAAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAAT
TTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTTTGTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAG
AGAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAG
TTGTACCAAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAAATAGGGT
TAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCA
AGTCATTAATAAGAAAGAAATAAATTAATTTTAAATTAATAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGT
GATATTTAATGAATTTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTC
AAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTA
TATTTTATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAATAAAGCGGTAT
ATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCC
AATCCCAACCAATCACAAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCA
CATCTACATTATCTAAATCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACA
CTTTATCACCCATTTCTAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCTTCAAA
CATCAAAAGAGAAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAATGAAGACTATCATT
GCTTTGAGCTACATTTCTATGTCTGGTTTTCACTCAAAAACCTCCCGGAAATGACAACAGCAG
GGCAACGCTGTGCCTTGGGCACCATGCAGTACCAACCGAAGCAGATAGTGAACAAACACAG
AATGACCAAAATGAAGTTACTAATGCTACTGAGCTGGTTCAGAGTTCTCAACAGGTGGAAT
ATGCCGACAGTCTCATCAGATCCTTGATGGAGAAAACGACACTAATAGATGCTCTATTGG
GAGACCTCAGTGTGATGGCTTCCAAAATAAGAAATGGGACCTTTTTGTTGAACGCAGCAA
GCCTACAGCAACTGTTACCCCTTATGATGTGCCGATTATGCCTCCCTTAGTCACTAGTTGC
CTCATCCGGCACACTGGAGTTTAAACGATGAAAAGTTCAATTTGGACTGGAGTCACTCAAAATG
GAACAAGCTCTGCTTGCAAAAGGAGATCTAATAACAGTTTCTTTAGTAGATTGAATTTGGTTGA
CCCCTTAAAAATCAAATACCCAGCATTGAACGTGACTATGCCAAACAATGAAAAATTTGACA
AATTTGACATTTGGGGGGTTTACCACCCGGGTACGGACAATGACCAAACTCTTCTGCATTGCT
CAAGCATCAGGAAGAATCACAGTCTTACCAAAAAGAAGCCAACAACACTGTAATCCCGAAT
CGGATCTAGACCCAGAATAAGGAATATCCCCAGCAGAATAAGCATCTATTGGACAATAGTAA
AACCAGGAGACATACTTTTGAATTAACAGCACAGGGAATCTAATTTGCTCCTAGGGGTTACTTC
AAAATACGAAGTGGGAAAAGCTCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGGCAAAATGCAATTC
TGAATGCATCACTCCAAATGGAAGCATTCCCAATGACAACCACTTTCAAAATGTAACAGGAT
CACATATGGGGCCTGTCCCAGATATGTTAAGCAAAACACTCTGAAATTTGGCAACAGGGATGC
GAAATGTACCAGAGAAAACAACACTAGAGGCATATTTGGCGCAATCGCGGTTTTCATAGAAAAT
GGTTGGGAGGGAAATGGTGGATGGTTGGTACGGTTTCAGGCATCAAAATTTCTGAGGGAATAG
GACAAGCAGCAGATCTCAAAGCACTCAAGCAGCAATCAATCAAAATCAATGGGAAGCTGAAT
AGGTTGATCGGGAAAACCAACGAGAAAATCCATCAGATTGAAAAAGAGTTCTCAGAAGTAGA
AGGGAGAATCCAGGACCTCGAGAAAATATGTTGAGGACACTAAAAATAGATCTCTGGTCATACA
ACGGCGAGCTTCTTTGTTGCCCTGGAGAACAACATACAATTTGATCTAAGTACTGACTCAGAAATG
AACAAACTGTTTGAAGAACAAGAAGCAACTGAGGAAAATGCTGAGGATATGGGCAATGG
TTGTTTCAAAATATACCACAATGTGACAATGCCTGCATAGGATCAATCAGAAAATGGAACCTTA
TGACCATGATGTATACAGAGATGAAGCATTAAACAACCGTTCCAGATCAAAGCGGTTGAGC
TGAAGTCAGGATACAAAGATTGGATACTATGGATTTCCTTTGCCATATCATGTTTTTTGCTTT
GTGTTGCTTTGTTGGGTTTCATCATGTGGCCCTGCCAAAAAGGCAACATTAGGTGCAACATT
TGCATTTGAGAGCTCTAAGTTAAAAATGCTTCTTCGTCTCCTATTTATAATATGGTTTTGTTATG
TTAATTTGTTCTTGTAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAATACTATTTGTATGAG
ATGAACTGGTGAATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAAATCAGAAATGTTTCTCCATA
ACTAAGTACATGAAGACCTGCCGCGTACAATTTGCTTATATTTGAACAATAAATTTGAAC
ATCTTTTCCACAACCTTTATAAGTGGTTAATATAGCTCAAAATATAGGTCAAGTTCAATAGATT
AATAATGGAAATATCAGTTATCGAAATTCATTAACAATCAACTTAACGTTATTAACCTACTAATTT
TATATCATCCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 61

SEQ ID NO: 71

H7 из А/лошади/Прага/56 (H7N7)

AGAGGTACCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAAG
TTAGCAAGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAAATTTACCTACTACTGTTTATAAATCATTATT
AAACATTAGAGTAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTT
GTTGCAACATTTGAGAAAATTTGTTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGA
AAAAGGAAGAGGGGAAATAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGACAAAAGTTGT
ACCAAAATAGTTGTACAAATATCAITGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAATT
GCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAAATTTTGGCAAGTCA
TTAAAAGAAAAGAAATAAATTTTTAAAAATTAAGTTGAGTCAATTTGATTAAACATGTGATTAT
TTAATGAAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAAGTTGATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTA
ATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATTTCA
TAGATCAAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAACTCCCTCAAAAAAAAAAAAAACGGTATATTTACT
AAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAAATCCAA
CCAATCACAACAATCCTGATGAGATAAACCACCTTAAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACA
TTATCTAAATCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCA
CCCATCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAAACACATCAAAAG
AGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAACACTCAAAATCTAATATTAG
CCACTTCGGCATTCTTCTATGTACGTGCAGATAAAATCTGCCTAGGACATCATGCTGTGTCTA
ATGGAACCAAAAGTAGACACCCTTACTGAAAAAGGAATAGAAGTTGTCAATGCAACAGAAACAG
TTGAACAAACAAACATCCCTAAGATCTGCTCAAAGGAAAAACAGACTGTTGACCTTGGTCAAT
GTGGATTACTAGGGACCGTTATTGGTCTCCCAATGTGACCAATTTCTTGAGTTCTCTGTCTA
ATTTAATAGTTGAAAGAAAGGGAAGGTAATGACATTTGTTATCCAGGCAAAATTTGACAATGAAGA
AACATTGAGAAAAATACTCAGAAAATCCGGAGGAATTAAGGAGAAATATGGGATTCACATA
TACCGGAGTGAGAACC AATGGAGAGACTAGCGCATGTAGAAGGTCAAGATCTTCTTTTATG
CAGAGATGAAATGGCTTCTATCCAGCACAGACAATGGGACATTTCCACAATGACAAAAGTCCCT
ACAAGAACACTAAGAAGGTACCAGCTCTGATAATCTGGGGAATCCACCCTCAGGATCAACT
ACTGAACAGACTAGATTATGGAAGTGGGAATAAATTTGATAACAGTTTGGAGTTCCAAATAC
CAACAATCTTTTGTCCCAATCCTGGACCAAGACCGCAAAATGAATGGTCAATCAGGAAGAATT
GACTTTCACTGGCTGATGCTAGATCCCAATGATACTGTCACTTTCACTTTTAAATGGGCCTTT
ATAGCACCTGACCGCCGCGAGTTTTCTAAGAGGTAATCTCTAGGAATCCAAAGTGATGCACAA
CTTGACAAATAATTGTAAGGTGAATGCTATCATATTGGAGTACTATAATTAGCAACTTGCCT
TTCAAAACATTAATAGTAGGGCAATCGGAAAAATGCCCCAGATACGTGAAGCAGAAGAGCTTAA
TGCTAGCAACAGGAATGAAAAATGTTCTGAAAGCTCCTGCACATAAACCAACTAACTCATCACA
TGCGCAAAAAAAGAGGTTTATTTGGTGCAATAGCAGGATTCATTGAAAAATGGGTGGGAAGGAT
TAATAGACGGATGGTATGGATATAAGCATCAGAATGCACAAGGAGAAGGGACTGCTGCAGAC
TACAAAAGTACACAATCTGCTATCAACCAATAACCGGAAAAATGAAACAGACTAATAGAAAAAAA
CCAACCAGCAATTCGAACATAAGATAATGAGTTCAATGAAATAGAAAAACAAATTTGGCAATGT
TATTAACCTGGACTAGAGATTCTATCATCGAAGTATGGTCAATATAATGCAGAGTTCTCTCGTAGC
AGTGGAGAATCAACACACTATTGATTTAACTGACTCAGAAATGAACAACTATATGAAAAGGTA
AGAAGACAACCTGAGAGAAAAATGCTGAGGAAGATGGTAATGGCTGTTTTGAAATATTTCCACCAA
TGTGACAATGATTGCATGGCCAGCATTAGAAAACAACACATATGACCATAAAAAATACAGAAAA
GAGGCAATACAAAAACAGAATCCAGATTGACGCAGTAAAGTTGAGCAGTGGTTACAAGATATA
ATACCTTTGGTTTAGCTTCGGGGCATCATGTTTTCTTATTTCTTCCATTGCAATGGGTCTTTGTT
TCATATGTATAAAAAATGGAACATGCGGTGCACTATTTGTATATAAGAGCTCTAAGTTAAAAAT
GCTTCTTCGTCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTTGTAGAAGAGCTTA
ATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACCTGGTGTAAATGTAATTCATTAC
ATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCTCCATAACTAACTAGACATGAAGACCTGCCGCGT
ACAATTTGCTTATATTTGAAACAATAAATTTGAAACATCTTTTGCACAACCTTATAAGTGGTTAA
TATAGCTCAAAATATAGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAATAATCAGTTATCGAAATTCAT
TAACAATCAACTAACGTTATTAACCTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 62

SEQ ID NO: 72

НА из В/Малайзия/2506/2004

AGAGGTACCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAG
 TTAGCAAGTGTGTACATTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATTA
 AACATTAGAGTAAAGAAAATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATTTTTGACAACAATTTTGT
 TGCAACATTTGAGAAAAATTTGTTTCTCTCTTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAA
 AGGAAGAGGGGAGAAATAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACC
 AAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAATTGCTG
 TAAAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTCATTA
 AAGAAAAGAAATAAATTTAAAAATAAAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTAATTAAT
 GAATTTGATGAAGAGTTGGATTAAGTTGATTAAGTAATAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTG
 ACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATTTTCATAGATC
 AAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAACAACGGTATATTTACTAAAAAAT
 СТАAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCAC
 CAAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCAGATCTACATTTATCTAAA
 TCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTAT
 AAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAAGAGAAGAGACT
 AATTAATTAATTAATCATCTTTGAGAGAAAAATGAAGGCAATAATTTGACTACTCATGGTAGTAA
 TCCAATGCAGATCGAATCTGCACTGGGATAACATCGTCAAACCTCACCACATGTTGTCAAACCTG
 CТАCTCAAGGGGAGGTCAATGTGACTGGTGTAAATCCACTGACAACAACACCCACCAAAATCTC
 ATTTTGCAAATCTCAAAGGAACAGAAAACAGAGGGAAACTATGCCAAAAATGCCCTCAACTGCA
 CAGATCTGGACGTGGCCTTGGGCAGACCAAAATGCACGGGGAACATACCCTCGGCAAGAGTT
 TCAATACTCCATGAAGTCAGACCTGTTACATCTGGGTGCTTTCTATAATGCACGACAGAACA
 AAATTAGACAGCTGCCTAAACTTCTCAGAGGATACGAACATATCAGGTTATCAACTCATAACGT
 TATCAATGCAGAAAATGCACCAGGAGACCCTACAAAATTTGAAACCTCAGGGTCTTGCCTAA
 CGTTACCAATGGAACCGGATTTTTCGCAACAATGGCTTGGGCCCTCCAAAAAACGACAACAA
 CAAAAACAGCAACAATTCATTAACAATAGAAGTACCATACATTTGTACAGAAGGAGAAGACCAA
 ATTACCGTTTGGGGTTCACCTCTGATAACGAAACCAATGGCAAAGCTCTATGGGGACTCA
 AAGCCCCAGAAGTTCACCTCATCTGCCAACGGAGTGACCACACATTACGTTTTCACAGATTGGT
 GGCTTCCAAATCAAACAGAAAGACGGAGGACTACCACAAAGCGGTAGAATTTGTTGTTGATTAC
 ATGGTGCAAAAATCTGGGAAAACAGGAACAATTACCTATCAAAGAGGATTTTATTGCCTCAA
 AAGTGTGGTGCGCAAGTGGCAGGAGCAAGGTAATAAAAGGATCGTTGCCTTTAATTGGAGAAG
 CAGATTGCCTCCACGAAAAATACGGTGGATTAAACAAAAGCAAGCCTTACTACACAGGGGAAC
 ATGCAAAAGCCATAGGAAATGCCCAATATGGGTGAAAACACCTTGAAGCTGGCCAATGGAA
 CCAAAATAGACCTCCTGCAAAACTATTAAGGAAAGGGGTTTCTCGGAGCTATTGCTGGTTT
 CTTAGAAGGAGGATGGGAAGGAATGATTGCAGGTTGGCACGGATACACATCCCATGGGGCAC
 ATGGAGTAGCGGTGGCAGCAGACCTTAAGAGCACTCAAGAGGCCATAAACAAGATAACAACAAA
 ATCTCAACTCTTTGAGTGAGCTGGAAGTAAAGAAATCTTCAAAGACTAAGCGGTGCCATGGATG
 AACTCCACAACGAAATACTAGAACTAGACGAGAAAGTGGATGATCTCAGAGGATGATACAATA
 GCTCACAATAGAACTCGCAGTCTGCTTTCCAATGAAGGAATAATAACAGTGAAGATGAGC
 ATCTCTTGGCGCTTGAAGAAAGCTGAAGAAAATGCTGGGCCCTCTGCTGTAGAGATAGGGA
 ATGGATGCTTTGAAACCAAAACAAGTGCAACCCAGACCTGTCTCGACAGAATAGCTGCTGTTA
 CCTTTGATGCAGGAGAATTTCTCTCCCACTTTTGATTCACTGAATTTACTGCTGCATCTTTA
 AATGACGATGGATTGGATAATCATACTATACTGCTTTACTACTCAACTGCTGCCCTCCAGTTTGG
 CTGTAACATTGATGATAGCTATCTTTGTTGTTTATATGGTCTCCAGAGACAATGTTTCTTGCTCC
 ATCTGTCTATAAGAGCTCTAAGTTAAATGCTTCTCGTCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATT
 GTTAATTTTGTCTTGTAGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAACTACTTTTGTATGAGA
 TGAACGGTGTAAATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCTCCATAACT
 AACTAGACATGAAGACCTGCCGCGTACAATTTGCTTATATTTGAACAACATAAAATGAACATCTT
 TTGCCACAACCTTATAAGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAAT
 GGAATATCAGTTATCGAAATTCATTAACAATCAACTAACGTTATTAACACTAATTTTATATCA
 TCCCTTTGATAAATGATAGTACA

Фиг. 63

SEQ ID NO: 73

НА из В/Флорида/4/2006

AGAGGTACCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAGT
TAGCAAGTGTGTACATTTTACTTGAACAAAAATATTACCTACTACTGTTATAAATCATTATTTAA
ACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGT
GCAACATTTGAGAAAAATTTGTTGTTCTCTCTTTTTCATTGGTCAAAAAACAATAGAGAGAAAAA
GGAAGAGGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACCAA
AATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAATAAGGGTTAATTTGCTGTA
AATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTGGCAAGTCAATAAAAAG
AAAGAATAAATTTATTTTAAAAATAAAAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTATTTAATGAAT
TGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATT
TGATCTTTTCCCTATATATTGCCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATTTTCATAGATCAAATA
AGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAACAACGGTATATTTACTAAAAAATCTAAG
CCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAAACA
TCCTGTAGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCACAC
CATTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAA
ATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTA
TTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGAAGGCAATAATTGACTACTCATGGTAAACATCCAAT
GCAGATCGAATCTGCACTGGAATAACATCTTCAAACCTCACCTCATGTGGTCAAAACAGCCACTC
AAGGGGAGGTCAATGTGACTGGTGTGATACCACTAACAAACAACCAACAAAATCTTATTTTGC
AAATCTCAAAGGAACAAGGACCAAGAGGAACTATGCCAGACTGTCTCAACTGCACAGATCT
GGATGTGGCTTTGGGCAGACCAATGTGTGTGGGGACCACACCTTCGGCGAAGGCTTCAATAC
TCCACGAAGTCAAACCTGTTACATCCGGGTGCTTTCCTATAATGCACGACAGAACAAAAATCAG
GCAACTACCCAACTTCTCAGAGGATATGAAAATATCAGGCTATCAACCCAAAACGTCATCGAT
GCGGAAAAGGCACCAAGGAGGCCCTACAGACTTGAACCTCAGGATCTTGCCTAACGCTAC
CAGTAAGAGCGGATTTTTCGCAACAATGGCTTGGGCTGTCCAAAAGGACAACAACAAAATGC
AACGAACCCACTAACAGTAGAAGTACCATACATTTGTACAGAAGGGGAAGACCAATCACTGTT
TGGGGGTTCCATTGAGATAACAAAACCCAAATGAAGAACCTCTATGGAGACTCAAATCCTCAAAA
AGTTCACCTCATCTGCTAATGGAGTAACACACACTATGTTTCTCAGATTGGCAGCTTCCAGA
TCAAACGAGAAGCAGGAGGACTACCACAAGCGGAGGATTGTTGTTGATTACATGATGCAAAA
ACCTGGGAAAACAGGAACAATTGTCTACCAAAGAGGTGTTTGTTCCTCAAAGGTTGGTG
CGCGAGTGGCAGGAGCAAAGTAATAAAAGGGTCTTGCCTTAAATGGTGAAGCAGATTGCCT
TCATGAAAAAATACGGTGGATTAACAAAAGCAAGCCTTACTACACAGGAGAACATGCAAAAAGCC
ATAGGAAATGCCCAATATGGGTGAAAACACCTTTGAAGCTCGCCAATGGAACCAATATAGAC
CTCCTGCAAAACTATTAAGGAAAGGGGTTTCTCGGAGCTATTGCTGGTTTCTAGAAGGAG
GATGGGAAGGAATGATTGCAAGGCTGGCACGATACACATCTCACGAGCACATGGAGTGCA
GTGGCGGGCGACCTTAAGAGTACGCAAGAAGCTATAAACAAGATACAAAAAATCTCAATTTCT
TGAGTGAGCTAGAAGTAAAGAATCTTCAAAGACTAAGTGGTCCCATGGATGAACTCCACAACG
AAATACTCGAGCTGGATGAGAAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGACACTATAAGCTCGCAATAG
AACTTGCAGTCTTCTTCCAACGAAGGAATAATAAACAGTGAAGATGAGCATCTATTGGCACT
TGAGAGAAAACAAAGAAAATGCTGGGTCCCTCTGCTGTAGAGATAGGAAATGGATGCTTCCA
AACCAACACAAGTGCACACAGACCTGCTTAGACAGGATAGCTGCTGGCACCTTTAATGCAAG
AGAATTTTCTCTCCCACTTTTATTACTGAACATTAAGCTGCTGATCTTTAATGATGATGGAT
TGGATAACCATACTATACTGCTTACTCAACTGCTGCTTCTAGTTTGGCTGTAACATGATG
CTAGCTATTTTATTTATTTATGTTGCTCCAGAGACAACGTTTTCATGCTCCATCTGCTATAAGA
GCTCTAAGTTAAATGCTTCTTCTGCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTGTTCT
TGTAGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACTGGTGTAA
TGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCCTCAACTAACTAGACATGAA
GACCTGCCGCTACAATTTGCTTATATTTGAACAACATAAAATGAACATCTTTTCCACAACCTTT
ATAAGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAAATATCAGTTA
TCGAAATTCATTAACAATCAACTAACCGTTATTAACACTACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAA
TGATAGTACA

Фиг. 64

Консенсусная последовательность SEQ ID NO: 49, 48, 33 и 9

SEQ ID NO: 74

MK(X₁)KLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLL
E(X₂)SHNGKLLKGIAPLQLGNCSVAGWILGNPECELLIS(X₃)ESWSYIVE(X₄)P
NPENGTCPYPG(X₅)FADYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHT(X₆)TGVS
SCSHNG(X₇)SSFY(X₈)NLLWLTGKNGLYPNLSKSY(X₉)JNNKEKEVLVLWGVHHPN
IG(X₁₀)Q(X₁₁)ALYH(X₁₂)ENAYVSVVSSHYSR(X₁₃)FTPEIAKRPKVRDQEGRINYWTLL
EPGDTIIFEANGNLIAP(X₁₄)YAFALSRGFGSGII(X₁₅)SNAPMD(X₁₆)CDAKQCPTPQG
AINSSLFPQNVHPVTIGCEPKYVRSAKLRMVTGLRNIPSIQSRGLFGAIA
GFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQSGSYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIE
KMNTQFTAVGKEFNKLERRMENLNKKVDDGF(X₁₇)DIWTYNAELLVLENER
LDFHDSNVKNLYEKVKSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCN(X₁₈)ECMESVKNGTY
DYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAIS
FWMCSNGLQCRICI

Фиг. 65

SEQ ID NO: 75

MKAKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLLED SHNGKLC LLKGIA
PLQLG
NCSVAGWILGNPECELLISKESWSYIVETPNPENGTCYPGYFADYEELREQLSSVSSFERFEIF
PKESW
PNHTVTGVSASC SHNGKSSFYRNLLWLTGKNGLYPNLSKSYVNNKEKVLVWGVHHPN
GNQRALYHT
ENAYVSVSSHYSRRFTPEIAKRPKVRDQEGRINYWTLLLEPGDTIIFEANGNLIAPWYAFALS
RFGSG
IITSNAPMDECDACKQTPQGAINSSLPFQNVHPVTIGCEPKYVRSAKLRMVTGLRNIPSIQSRG
LFGAIA
GFIEGGWGMVDGWYGYHHQNEQSGSYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGK
EFNKLERRM
ENLNKKVDDGFLDIWYNAELLVLENERLDFHDSNVKNLYEKVKSQKNNAKEIGNGCFEF
YHKCNE
CMESVKNNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLVSLGAISFWMC
SNGSLQ
CRICI

Фиг. 66

SEQ ID NO: 76

MSLLTEVETYVL SIIPSGPLKAEIAQRLEDVFAKNTDLEVLMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVPS
ERGLQRRRFVQNALNGNDPNMMDKAVKLYRKLKREITFHGAKEISLSYSAGALASCMGLIYNRMGAV
TT
EVAFLVLCATCEQIADSQHRSHRQMVTTTNP LIRHENRMVLASTTAKAMEQMGSSSEQAAEAMEVAS
QAR
QMVMQARTIGTHPSSSAGLKNDDLLENLQAYQKRMGVQMQRFK

Фиг. 67

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACC GCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGTC
ACTTTATTGAGAAGATAGTGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAG
GAAAGGCCATCGTTGAAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCCACCCACG
AGGAGCATCGTGAAAAAGAAGACGTTCCAACCACGTCTCAAAGCAAGTGGATTGATGTGAT
ATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACTATCCTTCGCAAGACCCTTCTCTATA
TAAGGAAGTTCATTTCAATTTGGAGAGGTATTAATCTTAATAGGTTTTGATAAAAGCGAACGT
GGGGAACCCGAACCAACCTTCTTAACTCTCTCATCTCTTAAAGCAAACCTTCTCTC
TTGTCTTTCTGGCGTGGCGATCTTCAACGTTGTCAGATCGTCTCGGCACCACTACAACGT
TTCTTTCTACTGAAGCGAAATCAAAGATCTCTTTGTGGACACGTAGTGGCGCGCCATTAATAA
CGTGTACTTGTCTATTCTTGTGGTGTGGTCTTGGGAAAAGAAAGCTTGTCTGGAGGCTGCTG
TTCAGCCCCATACATTACTTTGTTACGATTCTGCTGACTTTCGGCGGGTGCAATATCTCTACTTC
TGCTTGACGAGGTATTGTTGCCTGTACTTCTTTCTTCTTCTTCTGCTGATTGGTTCTATAAGAA
ATCTAGTATTTCTTTGAAACAGAGTTTTCCCGTGGTTTTCGAACTTGGAGAAAGATTGTTAAGC
TTCTGTATATTTGCCCCAATTTGTCCGGCCCATGGTTTTCCACACCTCAGATACTTGGACTTAT
GCTTTTTTGGATTTCAAGCCTCCAGAGGTGATATTGTGCTAACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT
GTGACTCCAGGAGATAGTGTCAAGTCTTTCTGCGGGCCAGCCAAAGTATTAGCAACAACCTA
CACTGGTTTTCAACAAAAATCGCATGAGTCTCCAAGGCTTCTCATCAAGTATGCTTCCAGTCCA
TATCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAGTATCA
ACAGTGTGAAGACTGAAGATTTTGGAAATTTTTCTGTCAACAGAGTAAACAGCTGGCCTCTCAC
GTTCCGGTGATGGGACAAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCT
TCCCACCATCCAGTGAAGTAAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCTGTGCTTCTTGAACAACT
TCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAAATGGCGTCC
TGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACG
TTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCA
ACTTCAACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTAGAGGCCATTTTTCTTTAGTTTGA
ATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAAGCGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGT
TATTTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGTCTGCTCCCTCAGCAAGGACAC
AAAAAGATTTTAAATTTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACCGGAAATTCGATATCAAGCTTATC
GACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCT
TGCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCA
TGACGTTATTTATGAGATGGGTTTTATGATTAGAGTCCCGCAATTATACATTTAATACGCGATA
GAAAACAAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATATCGCGCGGGTGTCTATGTTACTA
GATTTAGAGTCTCAAGCTTCCGGCGGCC

Фиг. 68

AAGCTTGCTAGCGGCTCAATGGCCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGTACCCCGGGCTGGTAT
ATTTATATGTTGCAAAATAACTCAAAAACCATAAAAGTTAAGTTAGCAAGTGTGTACATTTTTA
CTTGAACAAAAATTTACCTACTACTGTTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAATAT
GGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTT
TGTTGTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAA
AACATAATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAAATAT
CATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAATTGCTGTAATAAATAAGGATGAC
GCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAAATTTTGGCAAGTCATTAAAAAGAAAGAATAAATTAAT
TTTAAAAATAAAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTTTAAATGAATTGATGAAAGATT
GGATTAAGTTGTATTAGTAATAGAAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCT
ATATATTGCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATTTTATAGATCAAATAAGAGAAATAAC
GGTATATTAATCCCTCCAAAAAACAACGGTATATTTACTAAAAAATCTAAGCCACGTAGGA
GGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACACAATCCTGATGA
GATAACCCACTTAAGCCCACGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCACACATCTTCC
ACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACACT
TTGTGAGTCTACACTTTGATTCCTTCAAACACATACAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTA
ATCATCTTGAGAGAAAATGGCGAAAAACGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTTTCTCTTCTTGTG
TTGGTTCCCTTCTCAGATCTTCGCTGATCAGATTTGCATTGGTTACCATGCAAAACAATTCACAG
AGCAGGTTGACACAATCATGAAAAGAACGTTACTGTTACACATGCCAAGACATACTGGAAA
AGACACACAACGGGAAGCTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCCTCAATTTAAGAGATTGTA
TGATAGCTGGATGGCTCCTCGGGAACCCAATGTGTGACGAATTCATCAATGTACCGGAATGG
TCTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAACCAATGACCTCTGTTACCCAGGGAGTTTCAACGAC
TATGAAGAACTGAAACACCTATTGAGCAGAATAAACCAATTTTGAAGAAATTCAAATCATCCCCA
AAAGTTCTTGGTCCGATCATGAAGCCTCATCAGGAGTTAGCTCAGCATGTCCATACCTGGGAA
GTCCCTCTTTTTAGAAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAGTACATACCAACAATAAA
GAAAAGCTACAATAATACCAACCAAGAGGATCTTTGGTACTGTGGGGAATTCAACATCCTAA
TGATGCGGCAGAGCAGACAAGGCTATATCAAAACCAACCACTATATTTCCATTGGGACATC
AACACTAAACCAGAGATTGGTACCAAAAATAGCTACTAGATCCAAGTAACCGGGCAAAGTGG
AAGGATGGAGTTCTTCTGGACAATTTTAAACCTAATGATGCAATCAACTTCGAGAGTAATGG
AAATTTTCAATTGCTCCAGAATATGCATACAAAATTTGTCAAGAAAGGGGACTCAGCAATTAAGAAA
AGTGAATTGGAATATGGTAACTGCAACACCAAGTGTCAAACCTCAATGGGGGGGATAAACTCT
AGTATGCCATTCACACAATACACCCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAAAATATGTGAAATCA
AACAGATTAGTCTTGC AACAGGGCTCAGAAAATAGCCCTCAAGAGAGAGCAGAAGAAAAA
GAGAGGACTATTTGGAGCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGATGGCAGGGAATGGTAGATG
GTTGGATGGGTACCACCATAGCAATGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGCAGACAAAAGATC
CACTCAAAAGGCAATAGATGGAGTCACCAATAAGGTCAACTCAATCATTGACAAAATGAACAC
TCAGTTTGGGCGTTGGAAGGGAATTTAATAACTTAGAAAAGGAGAATAGAGAATTTAAACAA
GAAGATGGAAGACGGGTTTCTAGATGTCTGGACTTATAATGCCGAATCTCTGGTTCTCATGGA
AAATGAGAGAATCTAGACTTTCATGACTCAAATGTTAAGAACCTCTACGACAAGGTCGACT
ACAGCTTAGGGATAATGCAAGGAGCTGGGTAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCACAAATGTGA
TAATGAATGTATGGAAGTATAAGAAACGGAACTACAACATATCCGCAATTCAGAAAGAACG
AAGATTA AAAAGAGAGGAAATAAGTGGGGTAAAATTTGGAATCAATAGGAACCTTACCAATACT
GTCAATTTATCAACAGTGGCGAGTTCCCTAGCACTGGCAATCATGATGGCTGGTCTATCTTT
ATGGATGTGCTCCAAATGGATCGTTACAATGCAGAAATTTGCATTTAAGAGCTCTAAGTTAAATG
CTTCTCTGCTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTGTTCTTGTAGAAGAGCTTAA
TTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACTGGTGAATGTAATTCATTTACA
TAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCCTCCATAACTAAGTACATGAAAGCCTGCCGCGTA
CAATTTGCTTATATTTGAACAATAAAATTAACATCTTTGCCACAACCTTTATAAGTGGTTAAT
ATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCATAGATTAATAATGGAATAATCAGTTATCGAAATTCATT
ACAATCAACTAACGTTATTAACCTACTAATTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACAC
CAATTAGGAAGGAGCATGCTCGAGGCTGGCTGGCCGAATTC

Фиг. 69

AAGCTTGCTAGCGGCCTCAATGGCCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGTACCCCGGGCTGGTATA
TTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACATAAAAAGTTTAAAGTTAGCAAGTGTGTACATTTTACT
TGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAATATGGA
TGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTTGAGAAAAATTTGTT
GTTCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAACAT
AATGTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAGTTGTACCAAAAATAGTTGTACAAAATATCATTGA
GGAAATTTGACAAAAGCTACACAAAATAAGGGTTAATTGCCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTA
GAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTTGGCAAGTCATTAAGAAAGAAAGATAAATATTTTTAAAA
TTAAAAGTTGAGTCATTTGATTAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAA
AGTTGTATTAGTAATTAGAAATTTGGTGTCAAATTTAATTGACATTTGATCTTTTCTATATATTG
CCCCATAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATTTTATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATT
AATCCCCTCAAAAAAACCAGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCAGTAGGAGGATAACA
GGATCCCCTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAAATCCTGATGAGATAACCCA
CTTTAAGCCCAGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCACACATCTTCCACACATCTG
AGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTTCTATAAAAAACACACTTTTGTGAGTCT
ACACTTTGATTCCTTCAAACACATACAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATCATCTTGAG
AGAAAATGGCGAAAAACGGTTGCGATTTTCCGGCTTATTGTTTTCTCTTCTTGTGTTGGTTCCCTCT
CAGATCTTCGCTGACACAATATGTATAGGCTACCATGCTAACAACTCGACCCGACACTTTTGACA
CAGTACTTGAAAAGAAATGTGACAGTGACACACTCTGTCAACCTGCTTGAGAACAGTCACAATG
GAAAACATATGCTATTAAGGAATAGCCCCACTACAATTGGGTAATTGCAGCGTTGCCGGGT
GGATCTTAGGAAACCCAGAATGCGAATTACTGATTTCCAAGGAGTCATGGTCTACATTGTAGA
AAAACCAATCCTGAGAATGGAACATGTTACCCAGGGCATTTCGCTGACTATGAGGAAGTGGAG
GGAGCAATTGAGTTGATGATCTTCAATTTGAGAGGTTGCAAAATTTCCCAAGAAAGCTCATGG
CCAACCCACACCGTAACCGGAGTGTGAGCATGCTCCATAAATGGGAAAAGCAGTTTTTAC
AGAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAGAAATGGTTGTACCCAAACCTGAGCAAGTCTATGCA
AACAACAAGAAAAAGAAAGTCTTGTACTATGGGGTGTTCATACCCCGCAACATAGGTGAC
CAAAAAGGCCCTCTATCATACAGAAAATGCTTATGCTCTGTAGTGTCTTACATTATAGCAGAA
AATTCACCCAGAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAAGAAGGAAGAATCAATTA
CTGGACTCTGCTTGAACCCGGGGATACAATAATTTGAGGCAAAATGGAATCTAATAGCGCC
AAGATATGCTTTGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCAACTCAAAATGCACCAATG
GATAAATGTGATGCGAAGTGCCAAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCCCTTCCAG
AACGTACACCCAGTCACAATAGGAGAGTGTCCAAGTATGTCAGGAGTGCAAAATTAAGGATG
GTTACAGGACTAAGGAACATCCATCCATTCAATCCAGAGTTTTGTTTGGAGCCATTGCCGGT
TTCAATTGAAGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGTTATCATCATCAGAAATGAG
CAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGCACACAAAATGCCAATTAATGGGATTACAAA
AGGTCAATCTGTAATTGAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCAGTGGGCAAGAGTTCAACAA
ATTGGAAAGAAGGATGGAAAACCTTGAATAAAAAAGTTGATGATGGGTTTATAGACATTTGGACA
TATAATGCAGAACTGTTGGTTCTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATG
TGAAGAATCTGTATGAGAAAATGAAAAGCCAGTTAAAGAATAATGCTAAAGAATAGGAAATGG
GTGTTTTGAGTTCTATCACAAAGTGAACGATGAATGCATGGAGAGTGAAGAATGGAACCTTAT
GACTATCCAAAATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACAGGGAGAAAATTTGATGGAGTGAATTTGG
AATCAATGGGAGTCTATCAGATTCTGGCGATCTACTCAACAGTCGCCAGTTCTCTGGTTCTTT
GGTCTCCCTGGGGGCAATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAATGGGTCTTTACAGTGTAGAATATG
CATCTAAGAGCTCTAAGTTAAAATGCTTCTTCTCTCTCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAA
TTTTGTTCTTGTAGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGATGAGATGAAC
TGGTGAATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCCTCCATAACTACTA
GACATGAAGACCTGCCCGTACAATTGTCTTATTTGAACAATAAAATGAACATCTTTTGC
CACAACCTTATAAGTGGTAAATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAA
ATATCAGTTATCGAAATTCATTAACAATCAACTTAACGTTATTAACTACTAATTTTATATCATCCC
CTTTGATAAATGATAGTACCAATAGGAAGGAGCATGCTCGAGGCCTGGCTGGCCGAATTC

Фиг. 70

AAGCTTGCTAGCGGCCTCAATGGCCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGTACCCCGGGCTGGTATAT
TTATATGTTGTCAAATAACTCAAACCCATAAAAGTTTAAAGTTAGCAAGTGTGTACATTTTACTT
GAACAAAAATATTTACCTACTACTGTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAATATGGAT
GATAAGAACAAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTTGTTGT
TCTCTCTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGGGAGAATAAAAAACATAAT
GTGAGTATGAGAGAGAAAAGTTGTACAAAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGG
AATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGTTAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAG
AGATGTACCATTAGAGAAATTTTTGGCAAGTCATTAAGAAAGAAAGAAATAAATTTTTAAATTA
AAGTTGAGTCATTTGATTAAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAGTTG
TATTAGTAATAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCCATATATTGCCCCAT
AGAGTCAGTTAACTCATTTTATATTTTATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCT
CCAAAAAAGAAACCGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCC
CGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACACAATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGC
CCACGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCACACATTTCTCCACACATCTGAGCCACAC
AAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGA
TTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGG
CGAAAAACGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTTTCTCTTCTTGTGTTGGTTCCCTTCTCAGATCTTC
GCTCAAAAACTTCCCGAAATGACAACAGCACGGCAACGCTGTGCCCTTGGGCACCATGGCATGTA
CCAAACGGAACGATAGTGAAAACAATCACGAATGACCAAAATGAAGTTACTAATGCTACTGAGC
TGGTTTCAAGTTCCTCAACAGGTGAAATATGCGACAGTCCCTCATCAGATCCTTGATGGAGAAAA
CTGCACACTAATAGATGCTCTATTGGGAGACCCTCAGTGTGATGGCTTCCAAAATAAGAAATGG
GACCTTTTTGTTGAACGCAGCAAAGCCTACAGCAACTGTTACCTTATGATGTGCCGGATTATG
CCTCCCTTAGGTCAGTGTGCCTCATCCGGCACACTGGAGTTTAAACAATGAAAGTTTCAATTT
GACTGGAGTCACTCAAACCGGAACAAGCTCTGCTTGCAATAGGAGATCTAATAACAGTTTCTTT
AGTAGATTGAATGGTTGACCCACTTAAAATCAAATACCAGCATTGAACGTGACTATGCCAAA
CAATGAAAAATTTGACAAATTTGATCTTTGGGGGGTTCCACCACCCGGTACGGACAATGACCAA
ATCTTCTGTATGCTCAAGCATCAGGAAGAATCACAGTCTCTACCAAAAAGAAAGCCAACAACCT
TAATCCCGAATATCGGATCTAGACCCAGAGTAAGGAATATCCCGAGCAGAATAAGCATCTATTG
GACAAATAGTAAAACCGGGAGACATACTTTTATTAAACAGCACAGGGAAATCTAATTTGCTCCTAGG
GGTTACTTCAAATACGAAGTGGGAAAAGCTCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGGCAAAAT
GCAATTTGAAATGCATCACTCAAACCGGAAGCATTCCAATGACAAACCATTCCAAATGTAA
CAGGATCACATACGGGGCCTGTCCAGATATGTTAAGCAAACACTCTGAAATTTGGCAACAGG
GATCGGAAATGTACCAGAGAAAACAACACTAGAGGCATATTTGGCGCAATCGCGGGTTTCATAGA
AAATGGTTGGGAGGGAATGGTGGATGGTTGGTATGGTTTCAGGCATCAAATTTCTGAGGGAAT
AGGACAAGCAGCAGATCTCAAAGCACTCAAGCAGCAATCGATCAAATCAATGGGAAGCTGAA
TAGGTTGATCGGGAAAACCAACGAGAAATCCATCAGATTGAAAAGAGTTTCTCAGAAGTCGAA
GGGAGAATCCAGGACCTTGAGAAATATGTTGAGGACACCAAAAATAGATCTCTGGTCATACAACG
CGGAGCTTCTTGTGCCCTGGAGAACAACATACAATGATCTAACTGACTCAGAAATGAACAA
ACTGTTTGAAAAACAAGAAAGCAACTGAGGGAAAATGCTGAGGATATGGGCAATGGTTGTTTC
AAAAATACCACAATGTGACAATGCCTGCATAGGATCAATCAGAAATGGAACCTTATGACCACG
ATGTATACAGAGATGAAGCATTAAACAACCGGTTCCAGATCAAGGGCGTTGAGCTGAAGTCAG
GATACAAAGATTGGATACTATGGATTTCCCTTTGCCATATCATGTTTTTGTCTTTGTGTTGTTGT
TGGGGTTCATCATGTGGCCCTGCCAAAAGGCAACATTAGGTGCAACATTTGCATTTGAGAGC
TCTAAGTTAAAATGCTTCTTCTGTCCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTGTTCTTGT
AGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAACTGGTGAATGT
AATTCATTACATAAGTGAGTCAGAAATCAGAAATGTTTCTCCATAACTAACTAGACATGAAGAC
CTGCCCGTACAATTTGCTTATATTTGAACAATAAATAAGAAATGAAATGAAATATCAGTTATCG
AAATTCATTAACAATCAACTTAACGTTATTAACACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGAT
AGTACACCAATTAGGAAGGAGCATGCTCGAGGCCTGGCTGGCCGAATTC

Фиг. 71

AAGCTTGCTAGCGGCTCAATGGCCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGTACCCCGGGCTGGTATATT
 TATATGTTGTCAAATACTCAAAAACCATAAAAGTTTAAAGTTAGCAAGTGTGTACATTTTACTTGA
 AAAAAAATATTACCTACTACTGTTATAAAATCATTATTAAACATTAGAGTAAAGAAATATGGATGAT
 AAGAAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTTGTTGTTCTC
 TCTTTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGGGGAGAATAAAAACATAATGTGA
 GTATGAGAGAGAAAGTTGTACAAAAGTTGTACAAAAATAGTTGTACAAAATCATTGAGGAATTTG
 AAAAAAGCTACACAAAATAAGGGTTAATTGCTGTAATAAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTA
 CCATTAGAGAATTTTGGCAAGTCATTA AAAAGAAAGAATAAATATTTTTAAAATAAAAGTTGAG
 TCATTTGATTAAACATGTGATTTAATGAATTGATGAAAGAGTTGGATTAAAGTTGATTAGTAA
 TTAGAAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCATAGAGTCAGT
 TAACTCATTTTTATTTTCATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAAATCCCTCAAAAAAAA
 AAAACGGTATATTTACTAAAAAATCTAAGCCAGTAGGAGGATAACAGGATCCCCGTAGGAGGAT
 AACATCCAATCAACCAATCAACAACATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCCACGCATCTGT
 GGCACATCTCAATTAATCTAAATCACACATTTCCACACATCTGAGCCACAAAAACCAATCCAC
 ATCTTTATCACCAATTTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTTTGATTCCCTTCAACACA
 TACAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAAATGGCGAAAAACGTTGGCAT
 TTTGGCTTATTGTTTTCTCTTCTGTTGGTTCCCTTCAGATCTTCGCTGATCGAATCTGCACT
 GGAATAACATCTTCAAACCTCACCTCATGTGCTCAAAAACGCCACTCAAGGGGAGGTCATGTGAC
 TGGTGTGATACCCTAAACAACACCAACAAAATCTTATTTGCAAAATCTCAAAGGAACAAGGAC
 CAGAGGAAACTATGCCAGACTGTCTCAACTGCACAGATCTGGATGTGGCTTTGGGCAGACCA
 ATGTGTGTGGGGACCACACCTTTCGGCGAAGGCTTCAATACTCCACGAAGTCAAACTGTTACATC
 CGGGTGTCTTCTATAATGCACGACAGAAAAAATCAGGCAACTACCCAACTCTCTCAGAGGAT
 ATGAAAATATCAGGCTATCAACCCAAACGTCATCGATGCGGAAAAGGCCAGGAGGACCCTA
 CAGACTTTGGAACCTCAGGATCTTGGCCTAACGCTACCAGTAAGAGCGGATTTTTCGCAACAATGG
 CTTGGGCTGTCCCAAGGACAACAACAAAAATGCAACGAACCCACTAACAGTAGAAGTACCATAC
 ATTTGTACAGAAGGGGAAGACCAAACTCACTGTTGGGGTTCCATTAGATAACAAAACCAAAAT
 GAAGAACCCTCTATGGAGACTCAAATCCTCAAAAGTTACCTCATCTGCTAATGGAGTAACCCACAC
 ACTATGTTTCTCAGATTGGCAGCTTCCAGATCAACAGAAAGACGGAGGACTACCACAAGCGG
 CAGGATTTGTTGATTACATGATGCAAAAACCTGGGAAAACAGGAACAATTTGCTACCAAGAG
 GTGTTTTGTGCTCAAAAGGTGTGGTGC CGGAGTGGCAGGAGCAAAAGTAATAAAAGGGTCTT
 GCCTTAAATTTGGTGAAGCAGATTGCCTTCAATAAAAAATACGGTGGATTAACAAAAAGCAAGCCTT
 CTACACAGGAGAACATGCAAAAGCCATAGGAAATGCCAATATGGGTGAAAACACCTTTGAAGC
 TCGCCAATGGAACCAAAATATAGACCTCTGCAAAACTATTAAGGAAAAGGGTTTCTTCGGAGCT
 ATTGCTGGTTTCTAGAAGGAGGATGGGAAGGAATGATTGCAGGCTGGCAGGATACACATCTC
 ACGGAGCACATGGAGTGGCAGTGGCGCGGACCTTAAGAGTACGCAAGAAGCTATAAACAAGATG
 AACAAAAATCTCAATCTTTGAGTGAAGTGAAGTAAGAAATCTTCAAAGACTAAGTGGTGCCAT
 GGATGAATCCACAACGAAATACTCGAGCTGGATGAGAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGCACT
 ATAAGCTCGCAATAGAACTTGCAGTCTTGTCTTCAACGAAGGAATAATAAACAGTGAAGATGA
 GCATCTATTGGCACTTGAGAGAAAACTAAAAGAAAATGCTGGGTCCCTCTGCTGTAGAGATAGGAA
 ATGGATGCTTCGAAACCAACACAAGTGCAACCCAGACCTGCTTAGACAGGATAGCTGCTGGCAC
 CTTTAATGCAGGAGAATTTTCTCCTCCACTTTTGATTCACTGAACATTAAGTCTGCTGCTTTAAAT
 GATGATGGATTGGATAACCATACTATACTGCTCTATTACTCAACTGCTGCTTCTAGTTTGGCTGTA
 ACATTTGATGCTAGCTATTTTTATTGTTTATATGGTCTCCAGAGACAACGTTTCAATGCTCCATCTGTC
 TATAAGAGCTCTAAGTTAAAATGCTTCTTCGTCTCTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTT
 GTTCTGTAGAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTATTTGTATGAGATGAAGTGGTG
 TAATGTAATTCATTTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCATCCATAACTAAGTACATGA
 AGACCTGCCGCTACAATTTGCTTTATTTGAACAACTAAAATTAACATCTTTTGCACAACTTTA
 TAAGTGGTTAATATAGCTCAAAATATATGGTCAAGTTCAATAGATTAATAATGGAAATACAGTTATC
 GAAATTCATTAACAATCAACTTAACGTTAATAACTACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGAT
 AGTACACCAATTAGGAAGGAGCATGCTCGAGGCCCTGGCTGGCCGAATTC

Фиг. 72

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCT
GTCACTTTATTGAGAAGTAGTGAAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCCG
ATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAAGTGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCC
CCACCCACGAGGAGCATCGTGGAAAAAGAACGTTCCAACACGCTCTCAAAGCAAGT
GGATTGATGTATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACTATCCTTCGCA
AGACCTTCCTCTATATAAGGAAGTTCAATTTCAATTTGGAGAGGTATAAAACTTAATAGT
TTTGATAAAAGCGAACGTGGGAAACCCGAACCAAACCTTCTCTAAACTCTCTCATCT
CTCTTAAAGCAAACCTTCTCTTTGCTTTCTTGCCTGAGCGATCTTCAACGTTGTCAGATC
GTGCTTCGGCACCAGTACAACGTTTTCTTTCACTGAAGCGAAATCAAAGATCTCTTTGTGG
ACACGTAGTGGCGGCCATTAATAACGTGTACTTGTCTATTCTTGTCCGGTGTGGTCTT
GGGAAAAGAAAGCTTGTCTGGAGGCTGTCTTACGCCCCATACATTACTTGTACGATTCT
GCTGACTTTCGGCGGGTGAATATCTCTACTTCTGCTTGACGAGGTATTGTTGCCTGTAC
TTCTTTCTTCTTCTTGTCTGATTGGTCTATAAGAAATCTAGTATTTTCTTGAACAGA
GTTTTCCCGTGGTTTTCGAACTTGGAGAAAGATTGTTAAGCTTCTGTATATTTGCCCAA
TTTGTCCGGCCATGGCGAAAAACGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTTTCTCTTCTGTGT
TGGTTCCTTCTCAGATCTTCGCTGACACAATATGTATAGGCTACCATGCCAACAACTCAAC
CGACACTGTTGACACAGTACTTGAGAGAATGTGACAGTGACACACTCTGTCAACCTACT
GTAGGACAGTCACAATGAAAACTATGTCTACTAAAAGGAATAGCCCCACTACAATTGGG
TAATTGACGCGTGGCCGATGGATCTTAGGAAACCCAGAATCGGAATTACTGATTTCCAA
GGAATCATGGTCTACATTGTAGAAACACCAAACTCTGAGAATGGAACATGTTACCCAGG
GTATTCGCCGACTATGAGGAACTGAGGGAGCAATTGAGTTGAGTATCTTCATTGAGAG
ATTCGAAATTTCCCAAAGAAAGCTCATGGCCCAACCACACCGTAACCCGGAGTATCAGC
ATCATGCTCCATAATGGGAAAGCAGTTTTACAGAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAA
GAATGGTTGTACCCAAACCTGAGCAAGTCTATGTAACAACAAGAGAAAGAAAGTCTT
GTACTATGGGGTGTTCATCACCCGCCTAACATAGGGAACCAAGGGCACTCTATCATACA
GAAATGCTTATGTCTCTGTAGTGTCTTACATTATAGCAGAAGATTCAACCCAGAAATAG
CCAAAAGACCCAAAGTAAAGAGATCAGGAAGGAAGAATCAACTACTACTGGACTCTGCTGG
AACCTGGGGATACAATAATTTGAGGCAAATGGAATCTAATAGCCGCAATGGTATGCTTT
TGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCACCTCAAATGCACCAATGGATGAATG
TGATGCCAAGTGTCAAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCTTTCCAGAATGT
ACACCCAGTCACAATAGGAGAGTGTCCAAAGTATGTCAGGAGTGCAAAATTAAGGATGGT
TACAGGACTAAGGAACATCCCATCCATTCAATCCAGAGGTTTGTGGAGCCATTGCCGG
TTTCATTGAAGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGGTGGTATGGTTATCATCATCAGAA
TGAGCAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGTACACAAAATGCCATTAACGGGAT
TACAAACAAGGTCAATTCTGTAATTGAGAAAAATGAACACTCAATTCACAGCTGTGGGCAA
GAGTTCAACAAATTGGAAAGAAAGGATGGAAAACCTTAAATAAAAAAGTTGATGATGGGTTT
TAGACATTTGGACATATAATGCAGAATTGTTGTTCTACTGAAAAATGAAAGGACTTTGGA
TTTCCATGACTCCAATGTGAAGAATCTGTATGAGAAAGTAAAAAGCCAATTAAGAATAAT
GCCAAAGAAATAGGAAACGGGTGTTTTGAGTTCTATCACAAGTGAACAATGAATGCATG
GAGAGTGTAAAAATGGTACCTATGACTATCCAAAATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACA
GGGAGAAAATTGATGGAGTGAATTTGGAATCAATGGGAGTATACCAGATTCTGGCGATCT
ACTCAACTGTGCCAGTTCCTGGTCTTTTGGTCTCCCTGGGGGCAATCAGCTTCTGGA
TGTGTTCCAATGGGTCTTTCAGTGTAGAATATGCATCTAAAGGCCTATTTCTTTAGTTT
GAATTTACTGTTATTCGGGTGTCATTTCTATGTTTGGTGAAGCGTTTTCTGTGCTCAGAGT
GTGTTTATTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTAGCAGGTCGTCCCTCAGC
AAGGACACAAAAGATTTTAAATTTTAAAAAAGAAAAAAGACCCGGGAATTCGATA
TCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTTCTTAAGATTGAAT
CCTGTTCCGGTCTTTCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAAT
AATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTTTTATGATTAGAGTCCCGCAAT
TATACATTTAATACCGATAGAAAACAAAATATAGCGCGCAACTAGGATAAATATCGCG
CGCGGTGCATCTATGTTACTAGATTTCTAGAGTCTCAAGCTTCGGCGCGCC

Фиг. 73

TTAATTAAGAAATTCGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCT
GTCACCTTTATTGAGAAGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGGC
ATAAAGGAAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCC
CCACCCACGAGGAGCATCGTGGAAAAGAAAGACGTTCCAACCACGCTTCAAAGCAAGT
GGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCCTATCCTTCGCA
AGACCCTTCCCTATATAAGGAAGTTCAATTTCAATTTGGAGAGGTATTAATAATCTAATAGGT
TTTGATAAAAGCGAACGTGGGGAACCCGAACCAACCTTCTTCTAAACTCTCTCATCT
CTCTTAAAGCAAATTTCTCTTTGCTTTCTTGGCTGAGCGATCTTCAACGTTGTCAGATC
GTGCTTCGGCACCAAGTACAACGTTTTCTTCACTGAAGCGAAATCAAAGATCTCTTTGTGG
ACACGTAGTGGCGGCCATTAAATAACGTGTACTTGTCTATTCTTGTGCGGTGTGGTCTT
GGGAAAAGAAAGCTTGTCTGGAGGCTGTCTTCAAGCCCATACATTACTTGTACGATTCT
GCTGAAATTCGGCGGGTGCAATATCTCTACTTCTGCTTGACGAGGTATTGTTGCCTGTAC
TTCTTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTT
GTTTTCCCGTGGTTTTCGAACCTGGAGAAAGATTGTTAAGCTTCTGTATATTCTGCCAAA
TTTGTGGGCCCATGGAGAAAATAGTGTCTTCTTCTGCAATAGTCAGTCTTGTAAAAGTG
ATCAGATTTTGCAATGGTTACCATGCAAAACAATTCAACAGAGCAGGTTGACACAATCATGGG
AAAGAACGTTACTGTTACACATGCCAAGACATACTGGAAAAGACACACAACGGGAAGCT
CTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTAATTTAAGAGATTGTAGTGTAGCTGGATGGCT
CCTCGGGAAACCCCAATGTGTGACGAATTCATCAATGTACCGGAATGGTCTTACATAGTGA
GAGGCCAATCCAACCAATGACCTCTGTACCAGGGAGTTTCAACGACTATGAAGAAT
GAAACACCTATTGAGCAGAATAAACCAATTTTGGAAAATTTCAAATCATCCCCAAAAGTTCT
TGGTCCGATCATGAAGCCTCATCAGGAGTTAGCTCAGCATGTCCATACCTGGGAAGTCCC
TCCTTTTTAGAAAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAACAGTACATACCCAACAATAAAGA
AAAGCTACAATAATACCAACCAAGAGGATCTTTTGGTACTGTGGGGAAATCACCATCCTAA
IGTAGCGGACAGAGCAGACAAGGCTATATCAAAACCCCAACACCTATATTTCATTGGGAC
ATCAACACTAAACAGAGATTGGTACCAAAAATAGCTACTAGATCCAAAGTAAACGGGGCAA
AGTGGAAAGGATGGAGTTCTTCTGGACAATTTTAAAACCTAATGATGCAATCAACTTCGAGA
GTAAATGAAAATTTCAATGCTCCAGAATATGCATACAAAATTGTCAAGAAAAGGGGACTCAGC
AAATGAAAAGTGAATTGGAATATGGTAACTGCAACACCAAGTGTCAAACCTCCAATGGGG
GCGATAAACTCTAGTATGCCATTCCACAACATACACCTCTCACCATCGGGGAATGCCCC
AAATATGTGAAATCAACAGATTAGTCTTGCACACAGGGCTCAGAAAATAGCCCTCAAAGA
GAGAGCAGAAGAAAAAGAGAGGACTATTTGGAGCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGA
TGGCAGGGAAATGGTAGATGGTGGTATGGGTACCACCATAGCAATGAGCAGGGGAGTGG
GTACGCTGCAGACAAAGAATCCACTCAAAGGCCAATAGATGGAGTCACCAATAAGGTCAA
CTCAATCATTGACAAAATGAACACTCAGTTTGGAGCCGTTGGAAGGGAAATTAATAACTTA
GAAAGGAGAATAGAGAATTTAAACAAGAAGTGAAGACGGGTTTCTAGATGTCTGGACT
TATAATGCCGAACCTCTGGTTCTCATGAAAATGAGAGAATCTAGACTTTCTAGACTCAA
ATGTTAAGAACCTCTACGACAAGGTCCGACTACAGCTTAGGGATAATGCAAAGGAGCTGG
GTAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCAAAAATGTGATAATGAATGTATGGAAAGTATAAGAAA
CGGAACGTACAACATATCCGCAGTATCAGAAGAAGCAAGATTAAGAAAGAGAGGAAATAAG
TGGGGTAAAATGGAATCAATAGGAACCTACCAAACTGTCAATTTATCAACAGTGGCG
AGTTCCCTAGCACTGGCAATCATGATGGCTGGTCTATCTTTATGGATGTGCTCCAATGGA
TCGTTACAATGCAGAAATTTGCATTTAAAGGCCTATTTCTTTAGTTTGAATTTACTGTTATT
CGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAGCGGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTTATGT
AATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGTCTGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAAG
ATTTAATTTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACCGGAATTCGATATCAAGCTTATCGAC
CTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCT
TGCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAAT
GCATGACGTTATTTAGAGATGGGTTTTATGATTAGAGTCCCGCAATTATACATTTAATAC
GCGATAGAAAAACAAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATTATCGCGCGCGGTGTCATCT
ATGTTACTAGATTCTAGAGTCTCAAGCTTCGGCGGCC

Фиг. 74

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACCGCGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCT
GTCACTTTATTGAGAAGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCC
ATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCC
CCACCCACGAGGAGCATCGTGGAAAAAGAAGACGTTCCAACCACGCTTCAAAGCAAGT
GGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCCTACTCCTTCGCA
AGACCCCTCCTCTATAAAGGAAGTTCATTTTCATTTGGAGAGGTATAAAAATCTAATAGG
TTTTGATAAAAGCGAACGTGGGGAACCCGAACCAAACCTTCTTCTAAACTCTCTCAT
CTCTCTTAAAGCAAACCTCTCTCTTGTCTTTCTTGCCTGAGCGATCTTCAACGTTGTGAGA
TCGTGCTTCGGCACCAGTACAACGTTTTCTTTCACTGAAGCGAAATCAAAGATCTCTTTGT
GGACACGTAGTGCGGCGCCATTAATAACGTGTACTTGTCTATTCTTGTCCGGTGTGGTC
TTGGGAAAAGAAAGCTTGTCTGGAGGCTGCTGTTCAAGCCCATACATTACTTGTACGATT
CTGCTGACTTTCGGCGGGTGAATATCTCTACTTCTGCTTGACGAGGTATTGTTGCCGT
ACTTCTTCTTCTTCTTCTTGTCTGATTGGTTCTATAAGAAATCTAGTATTTCTTGAACA
GAGTTTTCCCGTGGTTTTTCGAACCTGGAGAAAGATTGTAAGCTTCTGTATTTCTGCCCA
AATTTGTGGGGCCATGGCGAAAACGTTGCGATTTTGGGCTTATTGTTTTCTCTCTTGT
GTTGGTTCCTTCTCAGATCTTCGCTGATCAGATTTGCATTGGTTACCATGCAAAACAATTCA
ACAGAGCAGGTTGACACAATCATGGAAAAGAAGCTTACTGTTACACATGCCCAAGACATA
CTGGAAAAGACACACAACGGGAAGCTCTGCGATCTAGATGGAGTGAAGCCTCTAATTTTA
AGAGATTGTAGTGTAGCTGGATGGCTCCTCGGGAACCCAAATGTGTGACGAATTCATCAAT
GTACCGGAATGGTCTTACATAGTGGAGAAGGCCAATCCAACCAATGACCTCTGTTACCCA
GGGAGTTTCAACGACTATGAAGAAGTGAACACCTATTGAGCAGAATAAACCATTTTGAG
AAAATTCAAAATCATCCCAAAGTTCTTGGTCCGATCATGAAGCCTCATCAGGAGTTAGC
TCAGCATGTCCATACCTGGGAAGTCCCTCTTTTTAGAAATGTGGTATGGCTTATCAAAA
AGAACAGTACATACCAACAATAAAGAAAAGTACAATAATACCAACCAAGAGGATCTTTT
GGTACTGTGGGGAATTCACCATCCTAATGATGCCGCAGAGCAGACAAGGCTATATCAAA
ACCCAACCACCTATATTTCCATTGGGACATCAACACTAAACAGAGATTGGTACCAAAAAT
AGCTACTAGATCCAAAGTAAACGGGCAAGTGGAAAGGATGGAGTTCTTCTGGACAATTTT
AAAACCTAATGATGCAATCAACTTCGAGAGTAATGGAAATTTTATTGCTCCAGAATATGCA
TACAAAATGTCAAGAAAGGGGACTCAGCAATTATGAAAAGTGAATTGGAATATGGTAACT
GCAACACCAAGTGTCAAACCTCCAAATGGGGGCGATAAACTCTAGTATGCCATTCCACAACA
TACACCCCTCTCACCATCGGGGAATGCCCAAATATGTGAAATCAAACAGATTAGTCTTGG
CAACAGGGCTCAGAAATAGCCCTCAAGAGAGAGCAGAAGAAAAAGAGAGGACTATTT
GGAGCTATAGCAGGTTTTATAGAGGGAGGATGGCAGGGAATGGTAGATGGTTGGTATGG
GTACCCCATAGCAATGAGCAGGGGAGTGGGTACGCTGCAGACAAGAATCCACTCAAA
AGGCAATAGATGGAGTCACCAATAAGGTCAACTCAATCATTGACAAAATGAACACTCAGT
TTGAGGCCGTTGGAAGGGAATTTAATAACTTAGAAAAGGAGAAATAGAGAATTTAAACAAGA
AGATGGAAGACGGGTTCTAGATGTCTGGACTTATAATGCCGAACCTCTGGTCTCATGG
AAAATGAGAGAAGCTCTAGACTTTTCATGACTCAAATGTTAAGAACCTCTACGACAAGGTCC
GACTACAGCTTAGGGATAATGCAAAGGAGCTGGGTAACGGTTGTTTCGAGTTCTATCACA
AATGTGATAATGAATGTATGGAAAGTATAAGAAACGGAACGTACAACACTATCCGCAGTATTC
AGAAGAAGCAAGATTTAAAAAGAGAGGAAATAAGTGGGGTAAAATTTGGAATCAATAGGAAAC
TTACCAAATACGTCAATTTATCAACAGTGGCGAGTTCCTTAGCACTGGCAATCATGATG
GCTGGTCTATCTTATGGATGTCTCCAATGGATCGTTACAATGCAGAATTTGCATTTAAA
GGCCTATTTTCTTATGTTGAATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAAGC
GGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTATGTAATTAATTTCTTGTGAGCTCCTGTTT
AGCAGGTCGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTTAAATTTTATAAAAAATAAAAAA
AAAAGACCGGAATTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAA
TAAAGTTTCTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCATGATTATCATATAATTTCTGTT
GAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTT
TTTATGATTAGATCCCGCAATTTATACATTTAATACGCGATAGAAAAAATAATATAGCGCG
CAAAC TAGATAAATATCGCGCGGGTGTATCTATGTTACTAGATTCTAGAGTCTCAA
GCTTCGGCGCGCC

Фиг. 75

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTAT
 CTGTCACTTTATTGAGAAGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCAT
 TGCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCCTCGCCGACAGTGGTCCCAAAGAT
 GGACCCACCACCGAGGAGCATCGTGGAAAAGAAGACGTTCCAACCACGCTTCA
 AAGCAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACT
 ATCCTTCGCAAGACCCTTCTCTATATAAGGAAGTTCATTTTCATTTGGAGAGGTATTAA
 AATCTTAATAGGTTTTGATAAAGCGAAGCTGGGGAACCCGAACCAAACCTTCTTCTA
 AACTCTCTCATCTCTCTTAAAGCAAACCTTCTCTTGTCTTTCTTGCCTGAGCGATC
 TTCAACGTTGTGAGATCGTGTCTCGGCACCAGTACAACGTTTTCTTTCACTGAAGCGA
 AATCAAAGATCTCTTTGTGGACACGTAGTGGCGGCCATTAATAACGTGTACTTGTCT
 CTATTTCTGTGCGGTGGTCTTGGGAAAAGAAAGCTTGTCTGGAGGCTGCTGTTCAGCC
 CCATACACTTGTGTTACGATTCTGCTGACTTTGCGCGGGTGAATATCTCTACTTCTG
 CTTGACGAGGTATTGTTGCCTGTACTTCTTTCTTCTTCTTGTCTGATTGGTTCTATAA
 GAAATCTAGTATTTTTCTTGAACAGAGTTTTCCCGTGGTTTTTCGAACTTGGAGAAAGA
 TTGTTAAGCTTCTGTATATTCTGCCAAATTTGTGGGGCCCATGAAAGTAAACTACTG
 GTCCTGTTATGCACATTTACAGCTACATATGCAGACACAATATGTATAGGCTACCATGC
 TAACAACCTGACCGACACTGTTGACACAGTACTTGAAGAAGTGTGACAGTGACACAC
 TCTGTCAACCTGCTTGAGAACAGTCACAATGGAAAACCTATGTCTATTAAGGAATAGC
 CCCACTACAATTTGGGTAATTGCAGCGTTGCCGGGTGGATCTTAGGAAACCCAGAACTG
 CGAATTAAGTATTTCCAAGGAGTATGGTCTACATTTGTAGAAAACCAAATCCTGAGA
 ATGGAACATGTTACCCAGGGCATTTGCGTCTGACTATGAGGAACTGAGGGAGCAATTTGA
 GTTCAGTATCTTTCATTTGAGAGGTTTCGAAATATTTCCCAAGAAAGCTCATGGCCCAA
 CCACACCGTAACCGGAGTGTGACGATCATGCTCCATAATGGGGAAGCAGTTTTTAC
 AGAAATTTGCTATGGCTGACGGGGAAGAATGGTTTTGACCAAAACCTGAGCAAGTCTT
 ATGCAACAACAAGAAAGAAAAGAAAGTCTTTGACTATGGGGTGTTCATCACCCGCCAAA
 CATAGGTGACCAAAAGGCCCTCTATCATACAGAAAATGCTTATGTCTCTGTAGTGTCTT
 CACATTTATAGCAGAAAATTCACCCAGAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAAGAGATCA
 AGAAGGAAGTCAATTAAGTACTGACTCTGCTTGAACCCGGGATACAATAATTTT
 GAGGCAATGGAATCTAATAGCGCCAAAGATATGCTTTCCGACTGAGTAGAGGCTTTG
 GATCAGGAATCATCAACTCAAATGCACCAATGGATAAATGTGATGCGAAGTGCCAAAC
 ACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAGTCTTCTTTCCAGAACGTACACCCAGTCAACA
 GGAGAGTGTCCAAAGTATGTGACGAGTGCAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGA
 ACATCCCATCCATTCAATCCAGAGGTTTGTGGAGCCATTGCCGGTTTCATTGAAGG
 GGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTGGTATGGTTATCATCATCAGAATGAGCAAGG
 ATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGCACAAAAATGCCATTAATGGGATTACAACA
 AGGTCATTTCTGTAATGAGAAAATGAACACTCAATTCACAGCAGTGGGCAAGAGTT
 CAACAATTTGAAAGAAGGATGAAAAACTTGAATAAAAAAGTTGATGATGGGTTTATAG
 ACATTTGGACATATAATGCAGAAGTGTGGTTCTACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGAT
 TTCCATGACTCCAATGTGAAGAATCTGTATGAGAAAGTAAAAAGCCAGTTAAAGAATAA
 TGCTAAAGAAATAGGAAATGGGTGTTTTGAGTTCTATCAAAAGTAAACGATGAATGCA
 TGGAGAGTGTAAAGAATGGAACCTATGACTATCCAAAATATTCGGAAGAATCAAAGTTA
 AACAGGGAGAAAATGATGGAGTGAATTTGGAATCAATGGGAGTCTATCAGATTCTGG
 CGATCTACTCAACAGTCCGCACTTCTCTGGTTCTTTTGGTCTCCCTGGGGGCAATCAG
 CTTCTGGATGTTCCAATGGGTCTTTACAGTGTAGAATATGCATCTAAAGGCCTATTT
 TCTTTAGTTTGAATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAGCGGTTTTCT
 GTGCTCAGAGTGTGTTATTTATGTAAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGG
 TCGTCCCTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTAATTTTATAAAAAAGGCAATTTGCAATAAA
 ACCGGAAATTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAA
 GTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCATGATTATCATATAATTTCTGTTGA
 ATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTT
 TTATGATTAGAGTCCCGCAATTTACATTTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGC
 GCAAACCTAGGATAAATTTACGCGCGGGTGTCTATGTTACTAGATTCTAGAGTCT
 CAAGCTTCGGCGCGCC

Фиг. 76

TTAATTAAGAATTGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCATTGCCAGCTATCT
GTCACITTTATTGAGAAGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGC
GATAAAGGAAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGAC
CCCCACCCACGAGGAGCATCGTGGAAAAGAAAGACGTTCCAACCACGCTTCAAAGCAA
GTGGATTGATGTATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACTATCCTTC
GCAAGACCCTTCCCTCTATATAAGGAAGTTCATTTTCATTTGGAGAGGTATTAAAAATCTTAAT
AGGTTTTGATAAAAGCGAACGTGGGGAAACCCGAACCAAACCTTCTTCTAAACTCTCTCT
CATCTCTCTTAAAGCAAACCTCTCTCTTGTCTTTCTTGCCTGAGCGATCTTCAACGTTGTC
AGATCGTCTTCGGCACCAGTACAACGTTTTCTTCTACTGAAGCGAAATCAAAGATCTCT
TTGTGGACACGTAGTGCGGCGCCATTAATAACGTGTACTTGTCTATTCTTGTCCGTGT
GGTCTTGGGAAAAGAAAGCTTGCCTGGAGGCTGCTGTTTCCAGCCCATACATTACTTGTTA
CGATTCTGCTGACTTTCGGCGGGTGAATATCTCTACTTCTGCTTGACGAGGTATTGTTG
CCTGTACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTGCTGATTGGTCTATAAGAAATCTAGTATTTTCTTG
AAACAGAGTTTTCCCGTGGTTTTGCAACTTGGAGAAAGATTGTTAAGCTTCTGTATATCT
GCCCAAATTTGCGGGCCCATGGCGAAAACGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTTTCTCT
TCTTGTGTGGTTCCTTCTCAGATCTTCCGCTGACACAATATGTATAGGCTACCATGCTAA
CAACTCGACCCGACACTGTTGACACAGTACTTGAAGAAGATGTGACAGTGACACACTCTG
TCAACCTGCTGAGAACAGTACAATGGAAAACATGTCTATTAAAAGGAATAGCCCCAC
TACAATTTGGGTAATTGACGCGTTGCCGGGTGGATCTTAGGAAAACCCAGAATGCGAATTA
CTGATTTCCAAGGAGTCAATGGTCTACATTGTAGAAAACCAAATCCTGAGAATGGAAACA
TGTTACCCAGGGCATTTCGCTGACTATGAGGAACTGAGGGAGCAATTGAGTTCAGTATC
TTCAATTTGAGAGGTTTCGAAATATCCCAAAGAAAAGCTCATGGCCCAACCACACCGTAAC
CGGAGTGTACAGCATCATGCTCCCATAAATGGGGAAGCAGTTTTTACAGAAATTTGCTATG
GCTGACGGGGAAGAAATGGTTTTGACCCAAACCTGAGCAAGTCTATGCAAAACAACAAAG
AAAAAGAAGTCCCTTGTACTATGGGGTGTTCATCACCCGCAAACATAGGTGACCAAAAAG
GCCCTCTATCATACAGAAAATGCTTATGTCTCTGTAGTGTCTTACAGTATAGCAGAAAAT
TCACCCAGAAAATAGCCAAAAGACCCAAAGTAAGAGATCAAGAAGGAAGAATCAATTAAT
ACTGGACTCTGCTTGAACCCGGGGATACAATAATTTGAGGCAAAATGGAAATCTAATAG
CGCCAAGATATGCTTTCGCACTGAGTAGAGGCTTTGGATCAGGAATCATCAACTCAAAT
GCACCAATGGATAAATGTGATGCCAAGTGCCAAACACCTCAGGGAGCTATAAACAGCAG
TCTTCCTTTCCAGAACGTACACCCAGTACAATAGGAGAGTGTCCAAAGTATGTCAGGA
GTGCAAAATTAAGGATGGTTACAGGACTAAGGAACATCCCATCCATTCATCCAGAGGTT
TGTTTGGAGCCATTGCCGGTTTCATTGAAGGGGGGTGGACTGGAATGGTAGATGGTTG
GTATGGTTATCATCATCAGAATGAGCAAGGATCTGGCTATGCTGCAGATCAAAAAAGCAC
ACAAAATGCCATTAATGGGATTACAACAAGGTCAATTTCTGTAATTGAGAAAATGAACAC
TCAATTCACAGCAGTGGGCAAAAGAGTTCACAAATGGAAAGAAAGGATGGAAAACCTGA
ATAAAAAAGTTGATGATGGGTTTATAGACATTTGGACATATAATGCAGAAGTGTGGTCT
ACTGGAAAATGAAAGGACTTTGGATTTCCATGACTCCAATGTGAAGAATCTGTATGAGAA
AGTAAAAAGCCAGTTAAAGAATAATGCTAAAGAAAATAGGAAAATGGGTGTTTTGAGTCTA
TCACAAGTGAACGATGAATGCATGGAGAGTGTAAAGAATGGAACCTTATGACTATCCAAA
ATATCCGAAGAATCAAAGTTAAACAGGGAGAAAATTTGATGGAGTGAATTTGGAATCAAT
GGGAGTCTATCAGATTTCTGGCGATCTACTCAACAGTCCGAGTTCTCTGTTCTTTGGT
CTCCCTGGGGCAATCAGCTTCTGGATGTGTTCCAATGGGCTTTACAGTGTAGAATAT
GCATCTAAAGGCCTATTTCTTTAGTTTGAATTTACTGTATTTCGGGTGTCATTTCTATGT
TTGGTGAGCGGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGA
GCTCCTGTTTAGCAGGTCGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTTAAATTTTATTA
AAAAAAAAGAACCGGGAATTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAA
ACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCAGTATTATCAT
ATAATTTCTGTTGAATTAACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTA
TGAGATGGGTTTTTATGATTAGAGTCCGCAATTATACATTTAATACCGGATAGAAAAACA
AATATAGCGCGAAAACCTAGGATAAATATCGCGCGGGTGTATCTATGTTACTAGATTC
TAGAGTCTCAAGCTTCGGCGCGCC

Фиг. 77

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTAT
 CTGTCACTTTATTGAGAAGATAGTGAAAAAGGAAGTGGCTCCTACAAATGCCATCATT
 GCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCCTCGCCGACAGTGGTCCCAAAGATG
 GACCCCCACCACGAGGAGCATCGTGAAAAAGAACGTTCCAACCACGCTTCAA
 AGCAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCCTA
 TCCTTCGCAAGACCCTTCCTCTATATAAGGAAGTTCATTTCAATTTGGAGAGGTATTA
 ATCTTAATAGGTTTTGATAAAGCGAACGTGGGAAACC CGAACCAACCTTCTTCTAA
 ACTCTCTCTCATCTCTTAAAGCAAACCTTCTCTTTGCTTTTCTTGGCTGAGCGATCTT
 CAACGTTGTCAGATCGTGCTTCGGCACCGAGTACAACGTTTTCTTTCACTGAAGCGAAAT
 CAAAGATCTTTGTGGACACGTAGTGCCGGGCCATTAATAACGTGTACTTGTCTTAT
 TCTTGTCCGTGTGGTCTTGGGAAAAAGAAAGCTTGGTGGAGGCTGCTGTTCCAGCCCAT
 ACATTACTTGTACGATTCTGCTGACTTCGGCGGGTGCATATCTCTACTTCTGCTTG
 ACGAGGTATTGTTGCCTGTACTTCTTTCTTCTTCTTCTTGGTGATTGGTCTATAAGAAA
 TCTAGTATTTCTTTGAAACAGAGTTTTCCCGTGGTTTTCGAACCTTGAGAAAGATTGTT
 AAGCTTCTGTATATTGCCCCAAATTTGTCGGGCCCATGAAGACTATCATTGCTTTGAG
 CTACATTCATGTCTGGTTTTCACTCAAAAACCTTCCCGGAAATGACAAACAGCACGGCAA
 CGCTGTGCCTTGGGCACCATGCAGTACCAAACGGAACGATAGTAAAACAAATCAGGAA
 TGACCAAATGAAGTTACTAATGCTACTGAGCTGGTTCAGAGTTCCCTCAACAGGTGAAA
 TATGCCAGAGTCCCTCATCAGATCCTTGATGGAGAAAACGACACTAATAGATGCTCTA
 TTGGGAGACCCTCAGTGTGATGGCTTCCAAAATAAGAAATGGGACCTTTTTGTTGAAC
 GCAGCAAAGCCTACAGCAACTGTTACCCCTTATGATGTGCCGGATTATGCCTCCCTTAG
 GTCACTAGTTGCCCTCATCCGGCACACTGGAGTTAACAAATGAAAGTTTCAATTGGACTG
 GAGTCACTCAAAACGGAACAAAGCTCTGCTTGCATAAGGAGATCTAATAACAGTTTTCTT
 AGTAGATTGAATGGTTGACCCACTTAAATCAAATACCCAGCATTGAACGTGACTAT
 GCCAAACAATGAAAAATTTGACAAATGTACATTTGGGGGTTTACCACCCGGGTACG
 GACAAATGACCAAATCTTCCCTGTATGCTCAAGCATCAGGAAGAATCACAGTCTCTACAA
 AAGAACCAACAACTGTAATCCCGAATATCGGATCTAGACCCAGAGTAAGGAATATC
 CCCAGCAGAAATAGCATCTATTGGACAATAGTAAAACCCGGGAGACATACTTTGATTAA
 CAGCACAGGGAAATTAATTGCTCCTAGGGGTTACTTCAAAATACGAAAGTGGGAAAAAGC
 TCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGGCAAATGCAATTTCTGAATGCATCACTCCAAA
 CGGAAGCATTCCCAATGACAAACCTTCCAAAATGTAACAGGATCACATACGGGGCC
 TGTCCAGATATGTTAAGCAAACACTCTGAAATTTGGCAACAGGGATGCCAAATGTAC
 CAGAGAAACAACTAGAGGCATATTTGGCGCAATCGCGGGTTTCATAGAAAATGGTTG
 GGAGGGAAATGGTGGATGGTTGGTATGGTTTCAGGCATCAAAATCTGAGGGAAATAGGA
 CAAGCAGCAGATCTCAAAGCACTCAAGCAGCAATCGATCAAAATCAATGGGAAGCTGA
 ATAGTTGATCGGGAAAAACCAACGAGAAATCCATCAGATTGAAAAAGAGTTCTCAGAA
 GTCGAAGGGAGAAATCCAGGACCTTGAGAAATATGTTGAGGACACCAAAATAGATCTCT
 GGTATACAACCGGGAGCTTCTTGTGCCCTGGAGAACCAACATACAATGATCTAAC
 TGACTCAGAAATGAACAAACTGTTTGAAAAAACAAAGAAAGCAACTGAGGGAAAAATGCTG
 AGGATATGGGCAATGGTTGTTCAAATATACCACAAATGTGACAAATGCCTGCATAGGA
 TCAATCAGAAATGGAACCTTATGACCACGATGTATACAGAGATGAAGCATTAAACAACCG
 GTTCCAGATCAAGGGCGTTGAGCTGAAGTCAGGATACAAGATTGGATACTATGGATT
 TCCTTTGCCATATCATGTTTTGCTTTGTGTGCTTTGTTGGGGTTCATCATGTGGGC
 CTGCCAAAAAGGCAACATTAAGTGCAACATTTGCATTTGAAGGCCTATTTTCTTTAGTT
 TGAATTTACTGTTATTCGGGTGTCATTTCTATGTTTGGTGAGCGGTTTTCTGTGCTCAG
 AGTGTGTTATTTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGGTGCTCCCT
 TCAGCAAGGACACAAAAAGATTTAATTTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACCGGGAA
 TTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAA
 GATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCATGATTATCATATAAATTTCTGTTGAATACGTTA
 AGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTTTTATGATTA
 GAGTCCCAGCAATTAACATTTAATACCGGATAGAAAACAAATATAGCCGGCAAACCTAG
 GATAAATATCGCGCGGGTGCATCTATGTTACTAGATTCTAGAGTCTCAAGCTTCGG
 CGCGCC

Фиг. 78

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATC
 TGTCACCTTTATTGAGAAGATAGTGAAAAAGGAGGTGGCTCTACAAATGCCATCATTG
 CGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGA
 CCCCCACCCACGAGGAGCATCGTGGAAAAAGAAGACGTTCCAACCACGTCTTCAAAGC
 AAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACACTATCT
 TCGCAAGACCCCTTCTCTATATAAGGAAAGTTCATTTCAATTTGGAGAGGTATTAATAATCTT
 AATAGGTTTTGATAAAGCGAACGTGGGGAAACCCGAACCAACCTTCTTCTAAACTCT
 CTCTCATCTCTTAAAGCAAACCTCTCTCTTGTCTTCTGCGTGAGCGATCTTCAACG
 TTGTCAGATCGTCTCGGCACCAGTACAACGTTTTCTTCACTGAAGCGAAATCAAAG
 ATCTCTTTGTGGACAGTAGTGGCGGCCATTAATAACGTGTACTTGTCTATTCTTG
 TCGGTGTGGTCTTGGAAAAAGAAAGCTTGTGAGGGCTGCTGTTACGCCCATACATT
 ACTTGTACGATTCTGCTGACTTTCGGCGGGTCAATATCTCTACTTCTGCTTGACGAG
 GTATTGTTGCCTGTACTTCTTCTTCTTCTTCTGCTGATTGGTCTATAAGAAATCTAGT
 ATTTGTTTGAACAGAGTTTTCCCGTGGTTTTCGAACTGGAGAAAGATTGTTAAGCTT
 CTGTATATTCTGCCAAATTTGTCGGGCCCATGGCGAAAAACGTTGCGATTTTCGGCTT
ATTGTTTCTCTTCTTGTGTTGGTTCCTTCTCAGATCTTCTGCTCAAAAACCTTCCCGGAAA
TGACAACAGCACGGCAACGCTGTGCCTTGGGCACCATGCAGTACCAAACGGAAACGATA
GTGAAAAAATCAGCAATGACCAAAATGAAGTACTAATGCTACTGAGCTGGTTCAGAG
TTGCTCAACAGGTGAAATATGCGACAGTCTCATCAGATCCTTGATGGAGAAAACTGCA
CACATAAGATGCTCTATTGGGAGACCCCTCAGTGTGATGGCTTCCAAAATAAGAAATGG
GACCTTTTTGTTGAACGACGAAAGCCTACAGCAACTGTTACCCTTATGATGTGCCGGA
TTATGCCCTCCCTTAGGTCAGTTCCTCATCGGGCACACTGGAGTTTAAACAATGAAA
GTTTCAATTGGACTGGAGTCACTCAAAACGGAACAAGCTCTGCTTGCATAAGGAGATCT
AATAACAGTTTTCTTTAGTAGATTGAATGGTTGACCCACTTAAAATTCAAATACCCAGCA
TTGAACGTGACTATGCCAAACAATGAAAAATTTGACAAATTTGTACATTTGGGGGGTTCA
CCACCCGGGTACGGACAATGACCAATCTTCTGTATGCTCAAGCATCAGGAAGAATC
ACAGTCTCTACCAAAAGAAAGCCAAACAACTGTAATCCCGAATATCCGGTCTAGACCCAG
AGTAAGGAATATCCCGCAGCAGAATAAGCATCTATTGGACAATAGTAAAACCGGGAGACA
TACTTTTTGATTAACAGCACAGGGAATCTAATTGCTCCTAGGGGTTACTTCAAAATACGAA
GTGGGAAAAGCTCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGGCAAAATGCAATTTCTGAATGC
ATCACTCCAAACGGAAGCATTCCTAATGACAAACATTCCAAAATGTAACAGGATCAC
ATACGGGGCCTGTCCCAGATATGTTAAGCAAAACACTCTGAAATTTGGCAACAGGGATG
CGAAATGTACCAGAGAAACAACCTAGAGGCATATTTGGCGCAATCGCGGGTTTCATAG
AAAATGGTTGGGAGGGAATGGTGGATGGTGGTATGGTTTTCAAGCATCAAAATTTCTGA
GGAAATAGGACAAGCAGCAGATCTCAAAAGCACTCAAGCAGCAATCGATCAAAATCAAT
GGGAAGCTGAATAGGTTGATCGGGAAAACCAAGGAGAAATCCATCAGATTGAAAAG
AGTTCTCAGAAGTCGAAGGGGAGAATCCAGGACCTTGAGAAATATGTTGAGGACACCAA
AATAGATCTCTGGTCATACAACGCGGAGCTTCTTGTTCCTGGAGAAACCAACATACAA
TTGATCTAACTGACTCAGAAATGAACAACTGTTTAAAAAACAAGAAGCAACTGAGG
GAAAATGCTGAGGATATGGGCAATGGTGTTCAAAATATACCACAAATGTGACAATGC
CTGCATAGGATCAATCAGAAATGGAACCTTATGACCACGATGTATACAGAGATGAAGCAT
TAACAACCGGTTCCAGATCAAGGGCGTTGAGCTGAAGTCAGGATACAAAGATTGGAT
ACTATGGATTTCTTTGCCATATCATGTTTTTGCCTTGTGTTGCTTTGTTGGGGTTTCA
CATGTGGCCCTGCCAAAAGGCAACATTAGGTGCAACATTTGCATTTGAAGGCCTATTT
CTTTAGTTTGAATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAAGCGGTTTTCT
GTGCTCAGAGTGTGTTATTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGG
TCGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTAATTTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG
ACGGGAATTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAA
GTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCAGATGATTATCATATAATTTCTGTTGA
ATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTT
TTATGATTAGAGTCCCGCAATTATACATTTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCG
CAAACTAGGATAAATATCGCGCGGGTGTATCTATGTTACTAGATTCTAGAGTCTCA
AGCTTCGGCGCGCC

Фиг. 79

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACC GCGGAAACCTCCTCGGATTCATTGCCAGCTAT
 CTGTCACTTTATTGAGAAGATAGTGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCAT
 TGGGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGAT
 GGACCCACCACGAGGAGCATCGTGGAAAAGAACGTTCCAAACCACGCTTCA
 AAGCAAGTGGATTGATGTATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACT
 ATCCTTCGCAAGACCCTTCCCTCTATATAAGGAAGTTCATTTTCATTTGGAGAGGTATTAA
 AATCTTAATAGGTTTTGATAAAGCGAACGTGGGAAAACCGAACCAACCTTCTTCT
 AAACCTCTCTCATCTCTCTTAAAGCAAACCTCTCTCTTGTCTTTCTTGGCTGAGCGAT
 CTTCAACGTTGTACATCGTGCCTTCGGCACCAGTACAACGTTTTCTTCACTGAAGCG
 AAATCAAAGATCTCTTGTGGACACGTAGTGGCGGCCATTAAATAACGTGTACTTGT
 CCTATTCTTGTGGTGTGGTCTTGGGAAAAGAAAGCTTGGTGGAGGCTGCTGTTTCAG
 CCCCATACATTACTTGTACGATTCTGCTGACTTTCGGCGGGTCAATATCTCTACTTC
 TGCTTGACGAGGTATTGTTGCCTGTACTTCTTCTTCTTCTTCTTGTGATTGGTTCTA
 TAAGAAATCTAGTATTTCTTGTAAACAGAGTTTTCCCGTGGTTTTCGAACTTGGAGAA
 AGATTGTTAAGCTTCTGTATATCTGCCCAAATTTGCGGGCCCATGAAGGCAATAATT
 GTACTACTCATGGTAGTAACATCCAATGCAGATCGAATCTGCACTGGAATAACATCTT
 CAAACTCACCTCATGTGGTCAAAACAGCCACTCAAGGGGAGGTCAATGTGACTGGTG
 TGATACCCTAACAACAACCAACAAAATCTTATTTGCAAACTCAAAAGGAAACAAGG
 ACCAGAGGGAAACTATGCCAGACTGTCTCAACTGCACAGATCTGGATGTGGCTTTC
 GGCAGACCAATGTGTGGGGACCACACCTTCGGCGAAGGCTTCAATACTCCACGAA
 GTCAAACCTGTTACATCCGGGTGCTTTCCTATAATGCACGACAGAAACAAAATCAGCG
 AACTACCCAAATCTCTCAGAGGATATGAAAATATCAGGCTATCAACCCAAAACGTCATC
 GATGCGGAAAAGGCACCAGGAGGACCTACAGACTTGGAACTCAGGATCTTGGCCT
 AACGCTACCAGTAAGAGCGGATTTTTGCGCAACAATGGCTTGGCTGTCCCAAAGGAC
 AACAAACAAAATGCAACGAACCCACTAACAGTAGAAGTACCATACATTTGTACAGAG
 GGGAAAGACCAATCACTGTTTTGGGGTTCCATTGAGATAACAAAACCAAATGAAGAA
 CCTCTATGGAGACTCAATCCTCAAAAGTTCACCTCATCTGCTAATGGAGTAACCA
 CACTATGTTTCTCAGATTGGCAGCTTCCAGATCAACAGAAAGCGGAGGACTACCAC
 AAAGCGGCAGGATTGTTGTTGATTACATGATGCAAAAACCTGGGAAAACAGGAAACAT
 TGTCTACCAAGAGGTGTTTTGTTGCCTCAAAAGGTGTGGTGGCGGAGTGGCAGGAG
 CAAAGTAATAAAGGGTCTTGCCTTAAATGGTGAAGCAGATTGCCTTCATGAAAAAT
 ACGGTGGATTAAACAAAAGCAAGCCTTACTACACAGGAGAACATGCAAAAAGCCATAGG
 AAATTGCCCAATATGGGTGAAAACACCTTTGAAGCTCGCCAATGGAACCAATATAGA
 CCTCCTGCAAACTATTAAAGGAAAGGGTTTTCTTCGGAGCTATTGCTGGTTTTCTAG
 AAGGAGGATGGGAAGGAATGATTGCAGGCTGGCACGGATACACATCTCACGGAGCA
 CATGGAGTGGCAGTGGCGGCGACCTTAAGAGTACGCAAGAAGCTATAAACAAGATA
 ACAAAAAATCTCAATCTTTGAGTGAGCTAGAAGTAAAGAATCTTCAAGACTAAGTGG
 TGCCATGGATGAACCCACAACGAAATACTCGAGCTGGATGAGAAAGTGGATGATCTC
 AGAGCTGACACTATAAGCTCGCAAATAGAATTCAGCTTTCGCTTTCACGAAAGGAA
 TAATAAACAGTGAAGATGAGCATCTATTGGCATTGAGAGAAAACATAAAGAAAATGCT
 GGGTCCCTCTGCTGTAGAGATAGGAAATGGATGCTTCGAAACCAACACAAGTGCAA
 CCAGACCTGCTTAGACAGGATAGCTGCTGGCACCTTTAATGCAGGAGAATTTCTCTC
 CCCACTTTTGATTCACTGAACATTACTGCTGCATCTTAAATGATGATGGATTGGATAA
 CCATACTATACTGCTCTATTACTCAACTGCTGCTTCTAGTTTGGCTGTAACATTGATGC
 TAGCTATTTTTATTGTTTTATATGGTCTCCAGAGACAACGTTTCATGCTCCATCTGCTAT
 AAAGGCCTATTTCTTTAGTTTGAATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTGGT
 GAGCGGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTTTATTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCT
 CCTGTTAGCAGGTCGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAGATTTTAAATTTATTA
 AAAAAAAGACCGGGAATTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAA
 ACATTTGGCAATAAAGTTTTCTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCATGATTATC
 ATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTA
 TTTATGAGATGGTTTTTATGATTAGAGTCCCGCAATATACATTTAATACGCGATAGA
 AAACAAAATATAGCGCGAACTAGGATAAATATCGCGCGGGTGCATCTATGTTA
 CTAGATTCTAGAGTCTAAGCTTCGGCGGCC

Фиг. 80

TTAATTAAGAATTCGAGCTCCACCGCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGTC
ACTTTATTGAGAAGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAG
GAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCAACCCAC
GAGGAGCATCGTGGAAAAAGAAGACGTTCCAACCCACGCTTCAAAGCAAGTGGATTGATGTG
ATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCACTATCCTTCGAAGACCCTTCCCTA
TATAAGGAAGTTCAITTTCAITTTGGAGAGGTATTAATAATCTTAATAGTTTTGATAAAGCGAAC
GTGGGAAAACCCGAACCAAACCTTCTTCTAAACTCTCTCATCTCTCTTAAAGCAAACCTCTC
TCTTGTCTTCTTGGCGTGAAGCATCTTCAACGTTGTCAGATCGTCTTCCGCCACCACTACAAC
GTTTTCTTCACTGAAGCGAAATCAAAGATCTCTTTGTGGACACGATGCGGCGCCATTA
TAACGTGACTTGTCTATTTCTTGTGCGGTGGTCTTGGGAAAAGAAAGCTTGTCTGGAGGCTG
CTGTTACGCCCCATACATTACTTGTACGATTCTGCTGACTTTCCGCCGGTGCATATCTCTA
CTTCTGCTTGACGAGGTATTGTTGCCTGTACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
AAGAAATCTAGTATTTCTTGTAAACAGAGTTTCCCGTGGTTTTGCAACTTGGAGAAAGATTG
TTAAGCTTCTGTATTTCTGCCAAATTTGTCCGGCCCATGGCGAAAACGTTGGCATTTTCCG
GCTTATTGTTTTCTTCTTCTTGTGTGGTTCTTCTCAGATCTTCCGCTGATCGAATCTGCACTGG
AATAACATCTTCAAACCTCACCTCATGTGGTCAAACAGCCACTCAAGGGGAGGTCAATGTGAC
TGGTGTGATACCACTAACAAACAACCAACAAAATCTTATTTTCAAACTCAAAGGAACAGG
ACCAGAGGGAAAACCTATGCCAGACTGTCTCAACTGCACAGATCTGGATGTGGCTTTGGGCAG
ACCAATGTGTGGGGACCAACCTTCCGCCAAGGCTTCAATACTCCACGAAGTCAAACCTG
TTACATCCGGGTGCTTTCTATAATGCACGACAGAACAAAATCAGGCCAACTACCCAATCTTC
TCAGAGGATATGAAAATATCAGGCTATCAACCCAAAACGTCATCGATCGGAAAAGGCACCA
GGAGGACCTACAGACTTGAACCTCAGGATCTTCCCTAACGCTACCAGTAAGAGCGGATT
TTTTCGCAACAATGGCTTGGGCTGTCCAAAGGACAACAACAAAATGCAACGAACCCACTAAC
AGTAGAAGTACCATACATTTGTACAGAAGGGGAAGCAAACTACTGTTTGGGGGTTCCATT
AGATAACAAAACCAATGAAGAACCTCTATGGAGACTCAAATCTCAAAGTTCACTCTATCT
GCTAATGGAGTAAACACACTATGTTTCTCAGATTGGCAGCTTCCAGATCAAACAGAAAGAC
GGAGGACTACCACAAGCGGCAGGATTGTTGTTGATTACATGATGCAAAAACCTGGGAAAAC
AGGAACAATTTGTACCAAAGAGGTTTGTGTTGCCTCAAAGGTTGGTGCAGGAGTGGCA
GGAGCAAAGTAATAAAAGGGTCTTGCCTTTAATTTGGTGAAGCAGATTGCCTTCATGAAAAAT
ACGGTGGATTAACAAAAGCAAGCCTTACTACACAGGAGAATGCAAAAAGCCATAGGAAAT
GCCCAATATGGGTGAAAACACCTTTGAAGCTCGCCAATGGAACCAATATAGACCTCTGCAA
AACTATTAAGGAAAAGGGTTTTCTTCCGAGCTATTGCTGGTTTTCTAGAAGGAGGATGGGAA
GGAATGATTGCAGGCTGGCACGGATACACATCTCACGGAGCACATGGAGTGGCAGTGGCGG
CGGACCTTAAGAGTACGCAAGAAGCTATAAAACAAGATAACAAAATCTCAATTTCTTTGAGTGA
GCTAGAAGTAAAGAATCTTCAAAGACTAAGTGGTGCATGGATGAATCCACAACGAAATACT
CGAGCTGGATGAGAAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGACACTATAAGCTCGCAATAGAACTTG
CAGTCTTGCCTTCCAAAGGAATAATAACAGTGAAGATGAGCATATTGGCACCTTAGA
GAAAACCTAAAGAAAATGCTGGGTCCCTCTGCTGTAGAGATAGGAAATGGATGCTTCGAAACCA
AACACAAGTGAACACAGCTGCTAGACAGGATAGCTGCTGGCACCTTTAATGCAGGAGAA
TTTTCTCCCCACTTTTGAATCACTGAACATTAAGTCTGCTGCTTTAAATGATGATGGATTGG
ATAACATACTATACTGCTCTATTACTCACTGCTGCTCTAGTTTGGCTGTAACATTGATGCT
AGCTATTTTTATTGTTATATGGTCTCCAGAGACAACGTTTCATGCTCCATCTGTCTATAAAGG
CCTATTTTTAGTTTTGAATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAGCGTTTT
CTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGGTC
GTCCCTCAGCAAGGACACAAAAGATTTTAAATTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACCGGG
AATTCGATACAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGA
TTGAATCCTGTTGCCGCTTTCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATACGTTAAGCATG
TAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGTTTTTATGATTAGAGTCCCAGCA
ATTATACATTTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCGCAAACCTAGGATAAATATCGCGC
CGGTGTCATCTATGTTACTAGATTCTAGACTCTCAAGCTTCCGGCGCC

Фиг. 81

ATGTTTGGGCGCGGACCAACAAGGAAGAGTGATAACACCAAATATTACGATATTCT
TGGTGTTCAAAAGTGCTAGTGAAGATGAAATCAAGAAAGCCTATAGAAAAGGCAG
CGATGAAGAACCATCCAGATAAGGGTGGGGATCCTGAGAAGTTCAAGGAGTTGGG
CAAAGCATATGAAGTGTGAGCGATCCTGAAAAGAAAGAACTGTATGATCAATATG
GTGAAGATGCCCTTAAAGAAGGAATGGGGGGAGGCGCAGGAAGCTCATTTTCATAA
TCCGTTTGATAITTTTGAATCATTTTTTGGTGCAGGCTTTGGTGGTGGTGGTCTT
CACGCGCAAGAAGACAGAAGCAAGGAGAAGATGTGGTGCATTCTATAAAGGTTTCT
CTTGGAGGATGTGATAACGGCACTACAAAGAAAGCTATCACTTTCTAGGAATGCAC
TGTGCTCAAATGTAAGGGAAAGGTTCAAAGGTTGAACTGCTGGAAGGTGTTTT
GGATGCCAGGGCACAGGTATGAAGATTACCAGAAGGCAAATGGACTGGGCATGA
TTCAACAAATGCAACACGCTGTCTGCTGACTGCAAAAGGAACAGGCGAGGTCATTAG
TGAGAGAGATAGATGCCCTCAATGCAAGGGAAACAAGATTACTCAAGAAAAGAAAG
TGCTGGAGGTGCATGTGAAAAGGGGATGCAGCAGGGTCAACAAGATTGTATTCTG
AAGGACAAGCTGATGAAGCTCCTGATACAATCACAGGAGACATAGTTTTTGTCTTG
CAAGTAAAGGGACATCCGAAGTTTCCGAGGGGAGCGTGTGACCTCCACATTGAAC
ACAATTTGAGCTTAACTGAGGCTCTCTGTGGCTTCCAGTTTAAATGTCACACATCTT
GATGGAAGGCAACTATTGGTCAAATCGAACCCCGCGAAGTCAAGCCAGGTC
AACATAAAGCTATAAATGATGAGGGAATGCCACAACATGGTAGGCCGTTTCATGAAG
GGACGCTATACATCAAGTTTGTGTTGATTTCCCGATTCCGGTTTTCTTTCCCC
AAGCCAAAAGCTGGAATTAGAAAAGATATTACCTCAAAGACAAGCAAGAACTGTG
CCAAAAGGAGGTAGATGATTGTGAGGAGACCCTCGCATGATGTCATATTTGC
AGAGGAGATGAGTCAAAGAAAGCAACAATCCGTGAGGCAATGATGACGATGAT
GATGAAGATGATGAGCACTCGCAGCCTCGGGTGCATGCGCTCAACAGTAG

Фиг. 82

AAGCTTGCATGCCTGCAGGTGCGACTCTAGAGGATCCCGGGCTGGTCTGTACATTCCTTGC CGCCTTTGCA
TTCACCTTGGCCACAAAGAGTAGAGAGAAGGAAGAGAGCCAGACTTCAAGAAGCGACCTTGC AAGTGCAC
TCGAGGGTCAGAACTGTATATCATATCTATGTGAGAGAAAGGGAAACATTTGAGATGGAGTCCATTTACTTGA
GGTATACCTTATTTTGTATCAATAAATTTGTATACCTCTTATTTAGATCAATAAATTTGTCA TTAAGCTATAATCCA
AAATAAATACGATCAAAATGCAAAATGTTAGCCAGTACTTGTGTTAAACTTGTGGCATCTCTGGTCTTTGG
CAATCACATGCCTAAGAAATAAATAGTATCATATGATTGTGTTTGGTCAGACTTCAGAGTCAGATGACTCTGTTT
GGATAAACAGCTTAATAAGCGCTTATAGAATATCATATGATTGTGTTTGGTCAGACTTCAGAGCATCTCTGGT
TTCCTGGCAATCATATGCCTAAGAAATAAATAGTATCATATGATTGTGTTTGGTCAGACTTCAGAGTCAGATGA
CCCTGTTTGGGTAACAGCTTAATAAGTGCTTATAGAATAAGCGCTTATCATATAAGTGCTTTTGTACAGTTATT
TCTATGAAAGTAGAAGAAATAGTCATATGTTTAAATAAAGCTATCCTGGAGAGCTTGTGAAATAACCGAAAA
AGAACTTATGGACACGTCATGAGCTGTTTACATAAAGATCCTCCTAACAGTCTCAAAGTGTTTATGCCAGTAGAT
AAATTCAAATAAGTCAATCTAAACAGACCCCTAAATCCATTATGTACCTATCATTTTACGTTATCCATCTTTATTA
AGAATGTCATGAGATAACATAAATGATAACACATTTTGTACACAAATGGGCAGATCTAGCAATTTAACTCTGGGA
GTCCTTCAAGACTGCTGTTCTTACGAAGTTCACGTCCTGAATCATGTTCTGTATGAAAGCCTGAAAGACCTC
AAATTCATAAAGGTGGCGATAAATGAAGGTTTACAAAATATACCTGCGGGCTTGACACAGAGGCAAGCTCTT
TATACCTTCCAGTCAACGGGGATGTTGATTTACAGAAAGTCACTTGGAGAGCAATCCTTGTGCCAAGTTTGAAGT
AATTTTGTGTAGCATATGTTGAGCTACCTACAATTTACATGATCAGCTAGCATTAGCTCTTTCACCTTAAGTGA
GAATGAAGTTTAGGAATGAGTATGACCATGGAGTCGGCATGGCTTTGTAATGCCTACCTACTTTGGCCAACT
CATCGGGATTTACATTCAGAAAATATACATGACTTCAACCATACTTAAACCCTTTTGTAAAGTATGAATGT
TCATATTTAATGTTGGGTTGTAGTGTCTTACTTGATTATATCCAGACAGTTACAAGTTGGACAAACAGATTGTG
GGTCTGTACTGTTATTTATTTATTTTATTTTATGCGAGAAACACCTTATCTTTTGTTCGTTTGAATGAAATGAAA
ATAAAGAAGAAATAAATACATCATCGCCGCGCTTGTCTAATTCGGGCAGTAGGATCCTCTCCGGTCCACC
GGAAAGTTTCAGTAGAAGAAACAAACACCGTGACTAAATGATACTATTTTATTTTGTGTTTTCTTTTT
CTACCGGAATTTTTAGAACGGATCCCAACTCGTTCCGGGGCCGCTACAACCTGAAAACAAAAGAGATTTTTCT
CTCTCTCAGAAATGTAAGTTTCTTTACAGATACCCATTACCATTTGATTGAGATGTGGTGACTAGAGATAA
AGCATACTAATTTGACTCTTGGAAACCATAAAGTTTATGTTATCCGTGTTCTGGACCAATCCACTTTGGGGCAT
AACCTGTGTCTATGTGTGGTTTTGCCATTCTGATTTATGCGCGACTTGTAAATTTAAATCTAGGAGGGGCA
GACATTTGAACAATCCCAATTTTTAATAACTTATGCAAGATTTTTTTTAAATGAGATGATGTGTTTGTGACTGA
GATTCAGTACATCTTCACTAAGAAATGGTCCAAAGTACCAACTATCATGACCCAGTTGCAAAAGTTCAGCTTC
GGGAGTGGTCACTTTGATAGTTCAATTCATCTTGGCTTCTTATTCCTTTTATAAATCTAATCTCTTGTGTAAC
TATTTTCAATGATTTATTTCTTTAAAATTTACATGTCATTTATTTTGCCTCACTAACTCAATTTTGCATATAACAAT
ATAAGTGATTTTTGACTCACAAAAATTTACATCAAAATTTGCATCGTTTATGTTTATTGATTGATTAACAATA
ATAACAACTTTGCAACTAATTAACCACCAACTGAATATAAATAACTATAACTGTGAAAGTAGTTAAGTCAATTTT
ATATTTATAGATCAAAATAAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAAAGGGTATATTTACTAAAA
AATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCCAACCAATCACAAACATC
CTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCAGATCTACATTTATCTAAATCACACATCTTCCACAC
ATCTGAGCCACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACACTT
TGATTCCTTCAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATATCATCTTGAGAGAAATGTTTGGGCG
CGGACCAACAGGAAGAGTGATAACACCAATATTCAGATATCTTGGTGTTCAAAAAGTGCTAGTGAAGATG
AAATCAAGAAAGCCTATAGAAAGGCAGCGATGAAGAACCATCCAGATAAGGGTGGGGATCCTGAGAAAGTTCAA
GGAGTTGGGCCAAGCATAGAAGTGTGAGCGATCCTGAAAAGAAGAACTGTATGATCAATATGGTGAAGAT
GCCCTTAAAGAAGGAATGGGGGGAGGGCGAGGAAGCTCATTTTCAATACCGTTTGATATTTTGGAAATCATTTTT
TGGTGCAGGCCTTTGGTGGTGGTGGTCTTCCAGCGCAAGAGACAGAAGCAAGGAGAGATGTGGTGCATTC
TATAAAGGTTTCCCTTGGAGGATGTGATAACGGCACTACAAAGAAAGCTATCACTTTCTAGGAATGCACTGTGCT
CAAAATGTAAGGGGAAAGGTTCAAAGGAGTGAAGTGTGGAAGGTTTGGATGCCAGGCACAGGATGAA
GATTACCAGAAGGCAATTTGACTGGGCATGATTCAACAAATGCAACACGCTCTGCTGACTGCAAAGGAACA
GGCGAGGTCATTAGTGAGAGAGATAGATGCCCTCAATGCAAGGGAAACAAAGTTACTCAAGAAAAGAGGTTGC
TGGAGGTGCATGTGGAAAAGGGGATGCAGCAGGGTCAACAAGATTGTATTGGAAGGACAAGCTGATGAAGCTC
CTGATACAATCACAGGAGACATAGTTTTGTCTGCAAGTAAAGGGACATCCGAAAGTTTCGGAGGGAGCGTGTAT
GACCTCCACATTTGAACACAAATTTGAGCTTAACTGAGGCTCTCTGTGGCTCCAATTTAATGTCACACATCTTGAT
GGAAGGCAACTATTTGGTCAAAATCGAACCCCGGGCAAGTCAATCAAGCCAGGTCAACATAAAGCTATAAATGATG
AGGGAATGCCACAACATGGTAGGCGCTTCAATGAAGGGACGCTATACATCAAGTTTAGTGTGATTTCCCGGA
ITCGGGTTTTCTTCCCAAGCCAAAGCTGGAATTAGAAAAGATATTACCTCAAAGACAAGCAAGAACTTGT
CCCCAAAGGAGGTAGATGATTGTGAGGAGACCACCTGCATGATGTCAATATTGCAGAGGAGATGAGTGGAAA
GAAGCAACATACCGTGAGGCATATGATGACGATGATGAGATGATGAGCACTCGCAGCCTCGGGTGCAAA
TGCGCTCAACAGTAGGAGCTCAGCTCGAATTTCCCGGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTTCTTAAGATT
GAATCCTGTTGCCGGTCTTGGATGATATCATATAAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATG
TAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGTTTTATGATTAGAGTCCCGCAATTAACATTTAATACGGCATGAAA
AACAAAATATACGGCGCAAACTAGGATAAAATATCGCCGCGGGTGTCACTATGTTACTAGATCGAAITTC

Фиг. 83

AAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGCTGGTCTGTACATTTCATCTTGCCGCCTTTGCATTCACT
 TTGGCCACAAGAGTAGAGAGAAGGAGAAGAGAGGCCAGACTTCAAGAAGCGACCTTGCAGTGCCTCGAGGGT
 CAGAACTGTATATCATATCTATGTGAGAGAAAGGGGAACATTTGAGATGGAGTCCATTTACTTGAGGTACTATTATA
 TTTTGATCAATAAATTTGTACTTCTATTTAGATCAATAAATTTGTCATTAGCTATAATCCAAAATAAATTACGATCAA
 ATATGCAAAATGTAGCCAGTACTTGTGTTAACTTGTGGCATCTCTGGTTTCTTTGGCAATCACATGCCCTAAGAAAT
 AAATAGTATCATATGATTGTGTTGGTCAGACTTCAGAGTCCAGATGACTCTGTTGGATAAACAGCTTAATTAAGCGCT
 TATAGAATATCATATGATTGTGTTGGTCAGACTTCAGAGCATCTCTGGTTTCTCTGGCAATCATATGCCCTAAGAAATA
 AATAGTATCATATGATTGTGTTGGTCAGACTTCAGAGTCCAGATGACCCTGTTGGGTAACAGCTTAATTAAGTCTT
 ATAGAATAAGCGCTTATCATATAAGTGCCTTTGTACAGTATTTCTATGAAAGTAGAAGAAATAGTATGTTTAAATA
 TAAGCTATCCTGGAGAGCTTGTGGAAAATAACCAGAAAAGAACCTTATGGACACGTCATGAGCTGTTTACATAAGATCTC
 CCTAACAGTCTCAAAAGTGTATATGCCAGTAGATAAAATCAAAATAGTCAATCTAAACAGAGCCCTAAATCCATATGGTA
 CCTCATCTTTAGCTTATCCATCTTTAAGAATGTCATGAGATAACATAATGATAACACATTAATTTGACAGAAATGG
 GCAGATCTAGCAATTTAACTCTGGAGTCTTCAAGACTGCCTGTTCTTACGAAAGTTCACGTCCTGAAATCATGTTCTCTGT
 ATGGAAGCCTGAAAGACCTCAAATTTCAAAGGTTGGCGATAAATTAAGGTTTACAAAATAACCTTGGGGCTTGAC
 ACAGAGCGCAAGCTTTATACCTTCCAGTTCAACGGGGATGTTGATTTAGAAAGTTCATGGAGAGCAATCTCTGTGC
 CAAGTTTGAAAGTAAATTTGTGTAGCATATGTTGAGCTACCTACAATTTACATGATCACCTAGCATTAAGCTCTTCACT
 AACTGAGAGAAATGAAATTTAGGAATGAGTATGACCATGGAGTGGCATGGCTTTGTAATGCCTACCCTACTTTGGCC
 AACTCATCGGGGATTTACATTGAGAAAATAACATGACTTCAACCATACTTAAACCCCTTTTTGTAAGATAACTGAAATGT
 TCATATTTAATGTTGGGTTGAGTGTTTTACTTGTATATATCCAGACAGTTACAAGTTGGACAACAAGATTGTTGGGCT
 GTACTGTATTTTATTTATTTTTTTTTTATGAGCAACACTTATCTTTGTTTTCGTTTGAATGTAGAATGAAAATAAGAA
 AGAAAAATATAACATCATCGGCCCGCTGTCTAAATTCGGGCGAGTATAGGATCCTCTCCGGTCACCGGAAAGTTTCAGT
 AGAAGAAACAAACACCGTACTAAAATGATACTATTATTTTATTTATTGTTGTTTTCTTTTTCTACCCGAACTTTTAG
 AACGGATTCCTCAACTGTTCCGGGGGCTTACAACTGAAACAAAAGAAGATATTTTCTCTCTCTCAGAAATGTAAGTTT
 TCCTTTACAGATACCCATTCACCAATTTGATTAGATGTTGTTGACTAGAGATAAAGCATACTAATTTGACTCTTGGAAAC
 CCATAAAGTTTATGTTATCCCGTGTTCGAGCAATCCACTTGGGGGCAATCCCTGTCTATGTGTTGGTTGTTCCCA
 TTCTGATTTATCGGCCGACTGTAATTTAAAATCTAGGAGGGGAGACATTGAACAATCCCAATATTTAATAACTTATG
 CAAGATTTTTTATTAATGAGATGATGTTTGTGACTGAGATTGAGTCAACATTTCACTAAGAAATGGTTCGAAGTA
 CCAAACTTTACTGACCAGTGGCAAAACATGACGTTCCGGAGTGGTCACTTTGATAGTTCAATTTTCACTTTCCTTA
 TTCTTTTATAATCTAATTTCTTTGTTGTAACACTTTTCATGTATATTTTCTTTAAAATTTACATGTCAATTTATTTGCC
 TCACTAACTCAATTTTGATATAAACAATGATAAGTGTATTTTACTCAGAAAATTTACATCAAAATTCGAACTGTTTAT
 TATGTTTATGATGATTAAACAATATAACAACCTTTGCAACTAATTAACCACCACTGAATAATTAACATAACTGTG
 AAAGTAGTTAATCTATTTTATTTTATGATGATCAATAAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCAAAAAAAAAAAAC
 GGTATATTTACTAAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAAATCCACCAA
 TCACAACAATCCTGATGAGATAACCCACTTAAAGCCACCGCATCTGGGCACATCTACATATCTAAATTCACACATCT
 TCCACAGATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTGAGTCTACA
 CTTTGATTCCTTCAACACATACAAGAGAAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATGTCCGGTAAA
 GGAGAAGGACAGCTATCGGATTCGATCTTGGTACCACTTACTCTTGGGTCGGAGTATGGCAACAGGACCGTGTGGA
 GATCAATTTGCTAATGATCAAGGAAACAGAACCCGCACTTTACGTTGCTTTACCGACTCCGAGAGGTTGATCGGTTGA
 CGCAGCTAAGAAATCAGGTCGCCATGAACCCCGTAAACACCGTTTTCGAGCTAAGAGGTTGATCGGTCGTCTTCTC
 TGACAGCTGTGTCAGAGTGACATGAATTTGCGCCATTCAAGATTCAAGCCGGACCTGCCGATAGCCAAATGATGATCA
 CGTCGAAATACAAGGGTGAAGAGAAAAGGTTCCGAGCTGAGGAGATTTCTCCATGGTCTTATTAAGATGCGTGGAGAT
 TGCTGAGGCTTACCTTGGTGTCAACAATCAAGAACCGCGTGTACCGTCCAGCTTACTTCAACGACTCTCAGCGCTCA
 GGCTACAAGGATGCTGGTGTATCGCTGGTTGAAACGTTATGCGAATCATCAACGAGCCTACAGCCCGCGTATTG
 CCTACGGCTTGACAAAAGGCTACCAGCGTGGAGAGAAGAAATGTTCTTATCTTCATCTTGGTGGTGGCACTTTTG
 ATGTCTCTTCTTACCATTGAAGAGGGTATCTTTGAGGTTGAAGGCACTGCTGGTGCACCCATCTTGGTGGGGAAG
 ATTTTGACAACAGAAATGGTTAACCACTTTGTCCAAGATTCAAGAGGAAGAGTAAGAAAGGATATCACCGGTAACCCAA
 GAGCTCTTAGGAGGTTGAGAACTTCTGTGAGAGAGCGAAGAGGACTTTTCTTCCACTGCTCAGACCCACCATCGAG
 ATTGACTCTCTATACGAGGGTATCGACTTCTACTCCACCATCACCGGTGCTAGATTGAGGAGCTCAACATGGATCTC
 TTCAGGAAGTGTATGGAGCCAGTTGAGAAGTGTCTTCTGTATGCTAAGATGGACAAGAGCACTGTTCAATGATGTTGTC
 CTTGTTGGTGGTTCTACCGTATCCCTAAGGTTGAGCAATTTGCTCCAGGACTTCTTCAACGGCAAGAGCTTTGCAAG
 TCTATTAACCTGATGAGGCTGTTGCCACGGTCTGCTGTCCAGGGAGCTATTCTCAGCGGTGAAGGAAAACGAGAA
 GGTTCAGATCTTCTATTGCTCGATGTCACTCTCTCTCCCTTGGTTGGAAACTGCCGGTGGTGTATGACCACTTTG
 ATCCCAAGGACACAAACCATCCCAACCAAGAAAGGAAAGCAAGTCTTCTCCACTACTCAGACAACCAACCCGGTGTGTTG
 ATCCAGGTGTACGAAGGAGAGAGCCAGAACCAAGGACAACAACCTTCTTGGTAAATTTAGCTCTCCGGAATTC
 TCCAGCTCCTCGTGGTGTCCCCAGATCACAGTCTGCTTGTGACATTGATGCCAATGGTATCTCAATGCTCTGCTGA
 GGACAAGACCCCGACAGAAGAAACAAGATCACCATCACCAATGACAAGGGTCTGCTCTCCAAGGATGAGATTGAGA
 AGATGGTTCAAGAGGCTGAGAAGTACAAGTCCGAAGACGAGGACACAAGAAGAGGTTGAAGCCAAGAACGCTCT
 CGAAGAACTACGCTTACAACATGAGGAACACCATCCAAGACGAGAAGATTGGTGAAGAGTCCCGGCTCGAGACAAGA
 AGAAGATCGAGGATTTCTATTGAGCAGGCGATTCAATGGCTCGAGGGTAAACAGTTGGCTGAGGCTGATGAGTTGAA
 GACAAGATGAAGGAATTGGAGAGCATCTGCAACCCAATCATTGCCAAGATGTACCAGGAGCTGGTGGTGAAGCGGG
 TGGTCCAGGTGCTCTGGTATGGACGATGATGCTCCCCCTGCTTCAAGGGGCTGCTGGACCTAAGATCGAGGAGGTC
 GACTAAGAGCTCAGCTCGAAATTTCCCGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCC
 GTCCTTGGGATGATTATATAAATTTCTGTTGAATACGTTAAGCATGATAAATAACATGTAATGATGATGAGGTTATTA
 TGAGATGGGTTTTATGATTAGAGTCCCGCAATTATACATTTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCCGAAACTA
 GGATAAATATCGCGCCGGGTGCTATGTTACTAGATCGAATTC

Фиг. 84

AAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGCTGGTCTGTACATTCATCTTGCCGCCCTTGCAATCA
CTTGGCCCAAAGAGTAGAGAGAAGGAAGGAAGAGCCAGACTCAAGAAGCGACCTTGCAAAGTGCACTCGAGGG
TCAGAACTGTATATCATATCTATGTGAGAGAAGGGGAACATTTGAGATGGAGTCCATTTACTTGAGGTACTTATT
ATTTTGATCAATAAATTTGTATACCTCTATTTAGATCAATAAATTTGTCAATTAAGCTATAATCCAAAATAAATACGATC
AAATAGCAAATGTTAGCCAGTACTTTGTGTTAACTTGTGGCATCTCTTTGGTTCTTTGGCAATCACATGCCCTAAGAA
ATAAATAGTATCATATGATTGTGTTTGGTCAGACTTCAGAGTCAGATGACTGTTTGGATAAACAGCTTAATTAAGCGG
CTTATAGAATATCATATGATTGTGTTTGGTCAGACTTCAGAGCATCTCTTGGTTTCTCGCAATCATATGTCATAAGA
ATAAATAGTATCATATGATTGTGTTTGGTCAGACTTCAGAGTCAGATGACCTGTTTGGGTAAACAGCTTAATTAAGTG
CTTATAGAATAAGCGCTTATCATATAAGTGCTTTTGTACAGTTATTTCTATGAAAGTAGAAGAAATAGTCATATGTTTT
AATATAAGCTATCCTGGAGAGCTTGTGAAATAACCAGAAAAGAACTTATGGACAGGTCATGAGCTGTTTACATAAGA
TCTCCCTAACAGTCTCAAAGTGTATGCCAGTAGATAAATCAAATAAGTCAATCTAACAGACCCCTAAATCCATTA
TGGTACCTATCATTTAGCTTATTCCATCTTTAAGAAATGTCATGAGATAACATAATGATAACACATTTTGTAC
AAATGGGCAGATCTAGCAATTTAACTCTGGAGTCCCTTCAAGACTGCTGTTCTTACGAAGTTCACGTCCTGAATCATG
TTCTGTATGGAAGCCTGAAAGACCTCAAATTTCAAAGGTGGCGATAAATTAAGGTTTACAAAATATACCTCGCGG
GCTTGACACAGGCGAAAGCTCTTATACCTCCAGTCAACGGGGATGTTGATTCAGAAGTCACTTGGAGAGCAAT
CCTGTGCCAAGTTTGAAGTAAATTTTGTGTAGCATATGTTGAGCTACCTACAATTTACATGATCACCTAGCATTAGCT
CTTTCACTTAACTGAGAGAATGAAGTTTATAGGAATGAGTATGACCATGGAGTGGCATGGCTTTGTAATGCCCTACCT
ACTTTGGCCAACTCATCGGGATTTACATTCAGAAAATATACATGACTTCAACCATACTTAAAGCCCTTTTGTAAAGAT
AACTGAATGTCATATTAATGTTGGGTTGAGTGTCTTACTTGAATATATCCAGACAGTTACAAGTTGGACAACAAG
ATTGTGGTCTGACTGTTATTTATTTTATTTTATTTTATAGCAGAAACACCTTATCTTTTGTTCGTTGAATGTAGAA
AAATAAAGAAAGAAAATAAACATCATCGCCCGCTTGTCTAATTTCCGGCAGTTAGGATCCTCCTCGGTCCCGG
GAAAGTTTCAGTAGAAGAAACAAACACCTGACTAAATGATACTATTTATTTATTTATGTTTCTTTCTTTCTAC
CGAACTTTTTGAACGGATCCCAACTCGTCCGGGGCCGCTACAACGAAACAAAAGAAGATTTTTCTCTCTCTC
AGAAATGTAAAGTTTTCTTTACAGATACCCATTCCATTGATTGATGAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
TGACTCTTGGAAACCCATAAAGTTTATGTATCCGTGTTCTGGACCAATCCACTTGGGGCATAACCTGTGTATGT
GTGGTTTGGTTTCCATCTGATTTATGCGCGGACTTGAATTTAAATCTAGGAGGGGAGACATTGAACGGTCCCG
TATTTTAACTTATGCAAGATTTTTTATTAATGAGATGATGTGTTGTGACTGAGATTGAGTCATACATTTCACTA
AGAAATGGTCCAAGTACCAACTATCATGACCCAGTTGCAAAACATGACGTTCCGGGAGTGGTCACTTTGATAGTTCAA
TTTCATCTTGGCTTCTTATTCCTTTATAAATCTAATCTTCTTGTGTAACATAATTCATGTAATTTTCTTAAAAAT
ACATGTCTATTTATTTGCCTCACTAACTCAATTTTGCAATAAACAAATGATAAGTGAATTTGACTCACAATAATTCAT
CAATTTTCGACATCGTTTATATGTTTCACTGGATTAACAAATATAACAAACTTTGCAACTAATTAACCCAACTGA
ATATAATTAACTATAACTGTGAAAGTAGTAACTCATTTTATATTTTATAGATCAAATAAGAGAAAACGGTATATTA
ATCCCTCCAAAAGAAAACCGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAG
GATAACATCCAAATCAACCAATCACACAATCCCTGATGAGATAACCCACTTAAAGCCACGATCTGTGGCACATCTA
CATTATCTAAATCACACATCTTCCACACATCTGAGCCACACAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAA
AATCACACTTGTGAGTCTACACTTTGATCCCTCAAACACATACAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCT
TGAGAGAAAATGTCCGGTAAAGGAAAGGAGGAGGAGCTATCCGGTATCGATCTTTGGTACCACTTACTCTTCGGT
ATGGCAACACGACCGTGTGAGATCATTTGCTAATGATCAAGGAAACAGAACCCAGCCATCTTACGTTGCTTACC
AGCTCGAGAGGTTGATCGGTGACGACGCTAAGAAATCAGGTCGCCATGAACCCGTTTAAAGACGTTTTCGAGCTAAG
AGGTTGATCGGTCGTTTCTCTGACAGCTCTGTTTCCAGAGTGCATGAAATTTGGCCATTCAAGATTCAAGCCGG
ACCTGCCGATAAGCCATGATCTACGTCGAATACAAGGGTGAAGGAAAGAGTTCCGACGCTGAGGAGATTTCTTCCA
TGGTTCTTTAAGATGCGTGAGATTGCTGAGGCTTACCTTGGTGTCACAATCAAGAAGCCGTTGTTACCGGTTCCAG
CTTACTTCAACGACTCTCAGCGTCAGGCTACAAAGGATGCTGGTGTCTATCGCTGGTTTGAACGTTATGCGAATCATCA
ACGAGCCTACAGCCCGCCCTATTGCCTACGGTCTTGACAAAAGGCTACCGCGTTGGAGAGAAGAATGTTCTTATC
TTCCGATCTTGGTGGTGGCCTTTTGTGTCTCTCTTCTTACCATTGAAGAGGGTATCTTTGAGGTGAAGGCCAATCT
GGTGCACCCCATCTTGGTGGGAAAGATTTGACAACAGAAATGGTTAACCACTTGTCCAAGAGTTCAAGAGGAAGAG
TAAGAAGGATATCACCGGTAACCCAAAGAGCTCTTAGGAGGTTGAGAATCTCTGTGAGAGAGCGAAGAGGACTTT
CTTCCACTGCTCAGACCACCATCGAGATTGACTCTATACGAGGGTATCGACTTCTACTCCACCATCACCCGCTGCTA
GATTTGAGGAGCTCAACATGGATCTCTTCAAGAAAGTATGGAGCCAGTTGAGAAGTGTCTTCTGTATGCTAAGATG
GACAAGAGCACTGTTATGATGTTGTCTTGTGGTGTCTACCCGATACCCCTAAGGTTTCAAGCAATGCTCCAGGAC
TTCTTCAACGGCAAAGAGCTTTGCAAGTCTATTAACCCCTGATGAGGCTGTTGCCTACGGTGTCTGCTCCAGGGAGC
TATCTCAGCGGTGAAGGAACCGAAGGTTCAAGATCTTCTATTGCTCGATGTCACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
AACTGCCGGTGGTGTGATGACCACTTTGATCCCAAGGAACACAACCATCCCAACCAAGAAGGAACAAGTCTTCTCCA
CCTACTCAGACAACCAACCCGGTGTGTTGATCCAGGTGTACGAAGGAGAGAGAGCCAGAACCAAGGACAACAACCT
TCTTGGTAAATTTGAGCTCTCCGGAATTCCTCCAGCTCCTCGTGGTGTCCCCAGATCACAGTCTGCTTTGACATTGA
TGCCAATGGTATCCTCAATGCTCTGCTGAGGACAAGACCACCGGACAGAAGAACAAGATCACCATCACCAATGACA
AGGGTGGTCTCTCAAGGATGAGATTTGAGAAGATGGTTCAAGAGGCTGAGAAGTACAAGTCCGAAGACGAGGAGCA
CAAGAAGAAGGTTGAAGCCAAGAAGCTCTCGAAGACTACGCTTACAACATGAGGAACACCATCCAAGACGAGAAG
ATTGGTGAAGGCTCCCGGCTGCAGACAAGAAGAAGATCGAGGATCTATTGAGCAGGCGATTCAATGGCTCGAGG
GTAACCAGTTGGCTGAGGCTGATGAGTTCAAGACAAGATGAAGGAATGGAGAGCATCTGCAACCCAAATCATTTGCC
AAGATGTACCAAGGAGCTGGTGGTGAAGCCGGTGGTCCAGGTCCTCTGGTATCGACGATGATGCTCCCCCTGCT
CAGCCGGTGTGGACCTAAGATCGAGGAGGTCGACTAAGAGCTCAGCTGCAATTTCCCGGATCGTTCAAACATTTG
GCAATTAAGTTCTTAAGATTGAATCCTGTTCCGGTCTTCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATACGTTAAG
CATGTAATTAATGAT

Фиг. 85А

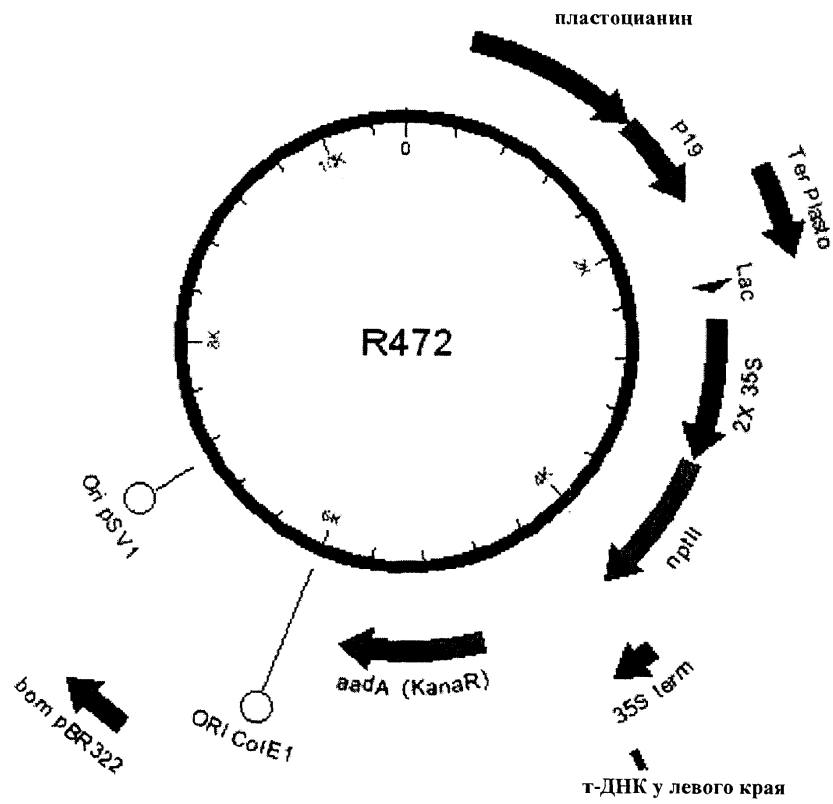
ATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATTATCGCGCGGGTGTATCTATGTTACTAG
ATCGAATTCGTAATCATGGTCATAGCTGTTCTCTGTGAAATTTGTTATCCGGGGCTGGTCTGTACATTCATCTT
GCCGCCCTTTCGATTCACCTGGCCACAAAGAGTAGAGAGAAGGAAGAGAAGAGCCAGACTTCAAGAAGCGAC
CTTGCAAGTGCCTCGAGGGTCAGAACTGTATATCATATCTATGTGAGAGAAGGGGAACATTTGAGATGGA
GTCCATTTACTTGGGTATACCTTTATTTTGGATCAATAAATTTGTATACCTTCTTATTTAGATCAATAAATTTGCA
TTAAGCTATAATCCAAAATAAATACGATCAAAATGCAAAATGTTAGCCAGTACTTGTGTTAACTTGATGGCAT
CTCTTTGGTTCTTTGGCAATCACATGCCTAAGAAATAAATAGTATCATATGATTTGTGTTGGTCAGACTTCAGAG
TCAGATGACTCTGTTGGATAAACAGCTTAATTAAGCGCTTATAGAATATCATATGATTTGTGTTGGTCAGACTT
CAGAGCATCTCTGGTTCTCTGGCAATCATATGCCTAAGAAATAAATAGTATCATATGATTTGTGTTGGTCAGA
CTTCAGAGTCAGATGACCCCTGTTGGGTAAACAGCTTAATTAAGTGTATAGAATAAGCGCTTATCATATAAGT
GCTTTTGTACAGTTATTTCTATGAAAGTAGAAGAAATAGTCATATTTTAAATAAGCTATCCTGGAGAGCTTG
TGGAATAACCCAGAAAAGAACTTATGGACACGTCATGAGCTGTTTACATAAGATCTCCCTAACAGTCTCAAAAAG
TGTTTATGCCAGTAGATAAATCAAAATAAGTCAATCTAAACAGACCCTAAATCCATTATGGTACCTATCATTTTATG
CTTATTCATCTTTATTAAGAATGTCATGAGATAACATAATGATAACACATTTTGTACACAAAATGGGCAGATCT
AGCAATTTAAGTCTGGAGTCTTCAAGACTGCTGTTCTTACGAAAGTTCACGTCCTGAAATCATGTTCTGTATGG
AAGCCTGAAAGACCTCAAAATTTCAAAAAGGTGGCGATAAATTTGAAGTTTTCAAAAATAACCCCTGCCGGCTTGAC
ACAGAGGCAAGCTCTTTATACCTCCAGTTCACGCGGGATGTTGATTTCCAGAAGTCACTTGGAGAGCAATCTTT
GTGCCAAGTTTGAAGTAAATTTTGTGTAGCATATGTTGAGCTACCTACAAATTTACATGATCACCTAGCATTAGCT
CTTTCACTTAACTGAGAGAATGAAGTTTTAGGAATGAGTATGACCATGGAGTCGGCATGGCTTTGTAAATGCCTA
CGCTACTTTGGCAACTCATCGGGGATTTACATTCAGAAAATAACATGACTTCAACCATACTTAAACCCCTTTT
TGTAAGATAACTGAATGTTCAATTTAATGTTGGTGTAGTGTTTTACTTGATTATATCCAGACAGTTACAAGT
TGGACAACCAAGATTGGGGTCTGTACTGTTATTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTT
TTGAATGTAGAATGAAATAAAGAAAGAAATAAATCATCATCGCCCGCGCTGTCTAAATTTCCGGCAGTTAG
GATGCTTCCCGTCCCGGAAAGTTCAGTAGAAGAAACAAACACCGTACTAAATGATTAATTTATTTATTTATTT
TATTTGTGTTTTCTTTTTCTACCGAACTTTTAGAACGGATCCCAACTCGTTCGGGGCCGCTACAACCTGAAA
CAAAAAGAAATTTTCTCTCTTTCAGAAATGTAAGTTTTCTTTACAGATACCCATTACCATTTGATTCAGAT
GTGGTGAAGATGAGATAAAGCATACTAATTTGACTCTTGGAAACCCATAAAGTTTTATGTTATCCGTTCTGGACC
AATCCACTTTGGGGCATAACCTGTGTCTATGTGTGGTTTTGGTTTCCATTTCTGATTTATGCGGGCACTTGAATTT
AAAATCTAGGAGGGGCAGACATTGAACAATCCCAATTTTAACTTATGCAAGATTTTTTATTAATGAGAT
GATGTTTTGTGACTGAGATTGAGTCTATACATTTCACTAAGAAATGGTTCCAAAGTACCAAACTATCATGACCCAG
TTGCAACATGACGTTCCGGAGTGTGCTTTGATAGTTCAATTTTCTGTTGGCTCTTATTTCTTTATAATGCT
AATCTTCTGTGTAACATTTTCAATGTTATTTTCTTTAAAATTTACATGCTATTTATTTTGTCTCACTCA
ATTTTGCATATAACAATGATAAGTATTTTACTCACAATAATTTACATCAAAATTTGACATCGTTTATTAATGTTT
ATTGGATGATTAACAAATAACAACAACTTTGCAACTAATTAACCACCACTGAATATAATTAACATAACTGTGAAA
AGTAGTTAACTATTTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTT
ACGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAAATCC
AACCAATCACAACAATCCTGATGAGATAAACCCTTTAAGCCACGCATCTGTGGCAGATCTACATTAATCTAAAT
CACACATTTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACA
CTTTGTGAGTCTACACTTTGATTTCCCTTCAACACATACAAGAGAAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGA
GAGAAAATGTTTGGGCGGCAACAAGGAAGAGTGATAACACCAAAATTTACGATATTTCTGGTGTTTCAA
AAGTCTAGTGAAGATGAAATCAAGAAAAGCCTATAGAAAAGGCAGCGATGAAGAACCATCCAGATAAAGGGTGGG
GATCTCGAGAAGTTCAAGGAGTTGGGCAAGCATATGAAGTGTGAGCGGATCTGAAAAGAAAAGACTGTATG
ATCAATATGGTGAAGATGCCCTTAAAGAAGGAATGGGGGAGGCGCAGGAAGCTCATTTCATAATCCGTTTGA
TATTTTGAATCATTTTGGTGCAGGCTTGGTGGTGGTCCCTCACGGCAAGAAGACAGAAAGCAAGGA
GAAGATGTTGGTGCATTCTATAAAGGTTTCTTGGAGGATGTGTATAACGGCACTACAAAAGAGCTATCACTTTTC
TAGGAATGCACTGTGCTCAAAATGTAAGGGAAAGGTTCAAAAAGTGGAACTGCTGGAAGGTGTTTTGGATGC
CAGGGCACAGGTATGAAGATTACCAGAAGGCAATTTGGACTGGGCAATGATTAACAATGCAACACGCTGTGTC
CTGACTGCAAAAGAACAGGCGAGGTCATTTAGTGAAGAGATAGATGCCCTCAATGCAAGGGAAACAAAGATTAC
TCAAGAAAAGAAAGGTGCTGGAGGTGCATGTGGAAAAGGGGATGCAGCAGGGTCAACAAGATTGATTCCGAAGG
ACAAGCTGATGAAGCTCCTGATACAAATCACAGGAGACATAGTTTTGCTTGCATGAAAGGGACATCCGAAGT
TTCCGAGGGAGCGTGTATGACCTCCACATGAACACAATTTGAGCTTAACTGAGGCTCTCTGTGGCTTCCAGTTT
AATGTCACACATCTTGTGGAAGGCAACTATTGGTCAAAATCGAACCCTGGCGAAGTCAATCAAGCCAGGTCAC
ATAAAGCTATAAATGATGAGGGAAATGCCACAACATGTTAGGCGCTTCAAGGGGACCGCTATACATCAAGTTT
AGTGTGATTTCCCGGATTCGGGTTTTCTTTCCCAAGCCAAAGCTTGGAAATGAAAAGATATTACCTCAAAA
GACAAGCAAGAACTTGTCCAAAAGGAGGTAGATGATTGTGAGGAGACCACCTGCATGATGTCATATTGCA
GAGGAGATGAGTCAAGAAAGCAACAAATACCGTGGGCAATGATGACGATGATGATGAAGATGATGAGCACT
CGCAGGCTCGGGTGAATGCGCTCAACAGTAGGAGCTCAGCTCAATTTCCCGCATCGTTCAAAACATTTGGCA
ATAAAGTTTTCTAAGATTGAATCCTGTTCCGGCTTTCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATACGTTAAG
CATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGTTTTTATGATAGAGTCCCGCAATTATACA
TTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATTTACGGCGCGGTTGTATCTATGTTA
CTAGATCGAATTC

Фиг. 85В

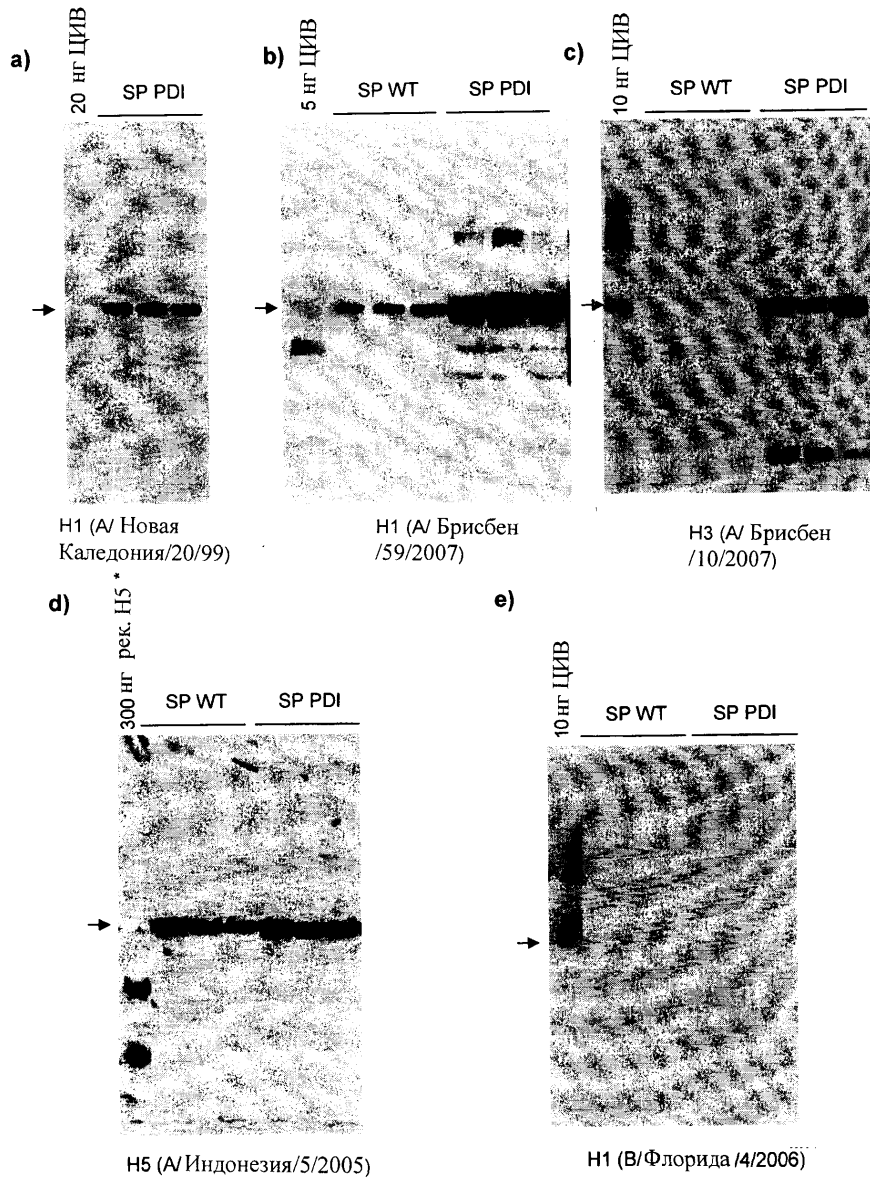
034733

правая т-ДНК

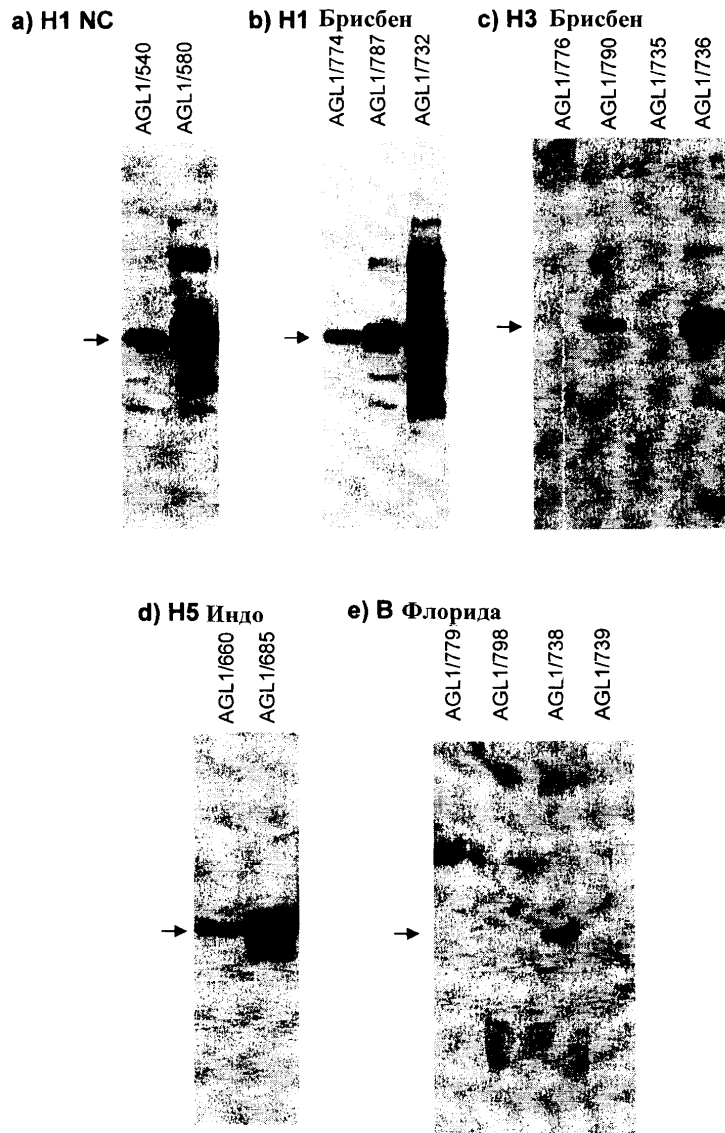
1



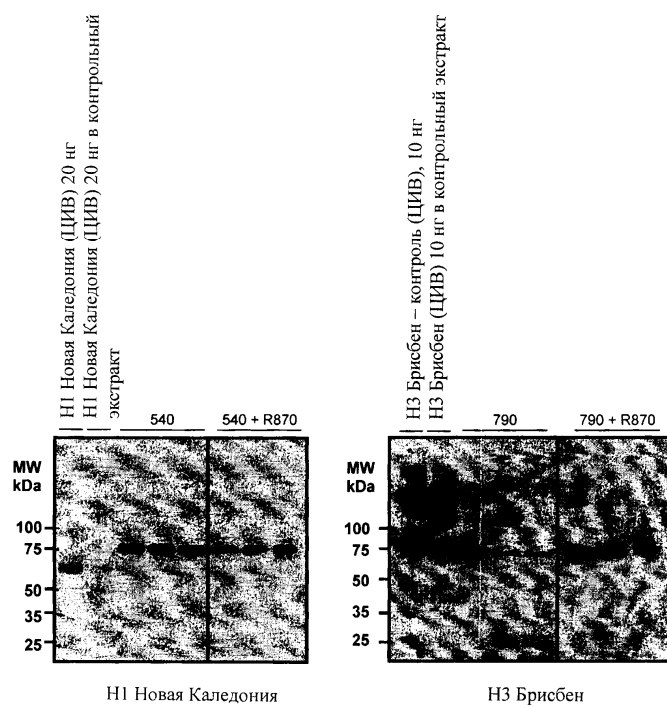
Фиг. 86



*Рекомбинантный H5 (A/Вьетнам/1203/2004) (от компании Protein Science Corporation)
Фиг. 87



Фиг. 88



Фиг. 89

