



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118651** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 39/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 07192**
(22) Дата подання заявки: **29.11.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.02.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/564,877, 61/694,957**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **30.11.2011, 30.08.2012**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.02.2015, Бюл.№ 4**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.02.2019, Бюл.№ 4**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2012/067135, 29.11.2012**

(72) Винахідник(и):
**Бюбло Мішель (FR),
Мебатсьон Тезом (US),
Прітчард Джойс (US),
Лінц Перрі (US)**
(73) Власник(и):
МЕРІАЛ ІНК,
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth, Georgia
30096, United States of America (US)
(74) Представник:
**Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр.
№216**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Onset of Protective Immunity in Chicks after
Vaccination with a Recombinant Herpesvirus of
Turkeys Vaccine Expressing Newcastle Disease
Virus Fusion and Hemagglutinin-Neuraminidase
Antigens / Heckert R., Riva J., Cook S. et al. // Avian
Diseases. – 1996. – Vol. 40. – P. 770-777.
Protection of Chickens from Newcastle and Marek's
Diseases with a Recombinant Herpesvirus of
Turkeys Vaccine Expressing the Newcastle Disease
Virus Fusion Protein / R.W. Morgan, A.J. Gelb, Jr.,
A.Christa S. Schreurs et al. // Avian Diseases. –
1992. – Vol. 36. – P. 858-870.
Efficacy in Chickens of a Herpesvirus of Turkeys
Recombinant Vaccine Containing the Fusion Gene of
Newcastle Disease Virus: Onset of Protection and
Effect of Maternal Antibodies / Robin W. Morgan, A
Jack Gelb, Jr., A Conrad R. // Avian Diseases. –
1993. – Vol. 37. – P. 1032-1040.
Use of polymerase chain reaction for efficient cloning
of dsRNA segments of Infectious Bursal Disease
Virus / Vakharia V.N. et al. // Avian Diseases. – 1992.
– Vol.36. – P. 736-742.
Antigenic differences among Newcastle disease virus
strains of different genotypes used in vaccine
formulation affect viral shedding after a virulent
challenge / Miller P.J. et al. // VACCINE. – 2007. –
Vol. 25, № 41. – P 7238-7246.
FR 2751225 A1, 23.01.1998.
WO 2008/038845 A1, 03.04.2008.
EP 1298139 A2, 02.04.2003.
US 5 980 906 A, 09.11.1999.
Structure and properties of a herpesvirus of turkeys
recombinant in which US1, US10 and SORF3 genes
have been replaced by a lacZ expression cassette /
Zelnik V. et al. // Journal of General Virology. – 1995.
– Vol. 76. – № 11. – P. 2903-2907.

(54) РЕКОМБІНАНТНИЙ ВЕКТОР НВТ, ЯКИЙ ЕКСПРЕСУЄ АНТИГЕНИ ПАТОГЕНІВ ПТАХІВ, ТА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЙОГО МІСТИТЬ

(57) Реферат:

UA 118651 C2

Винахід належить до рекомбінантного вектора з герпесвірусу індички (HVT), який містить і експресує антигени пташиних патогенів, таких як антиген F вірусу хвороби Ньюкасла NDV-F та антиген VP2 вірусу інфекційного бурситу IBDV, та до композиції, що містить рекомбінантний вектор HVT.

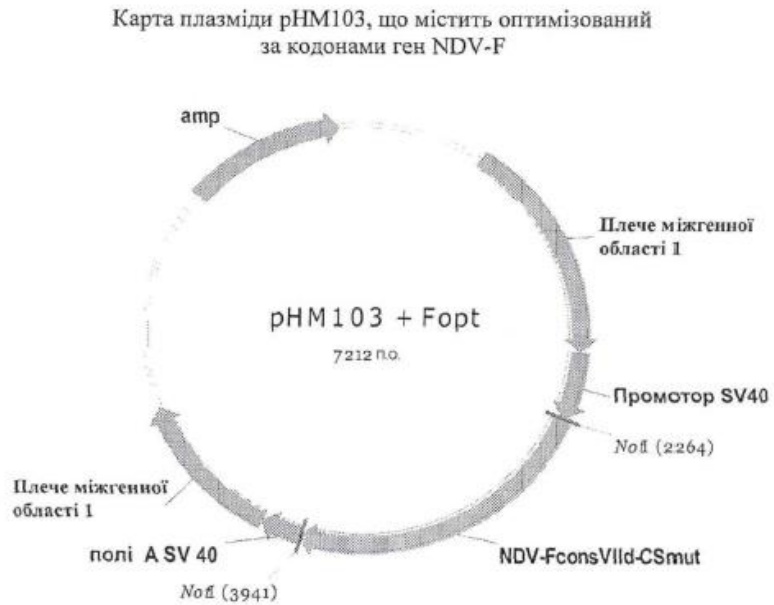


Fig. 3

Перехресні посилання на споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет за попередньою заявкою U.S. 61/564,877, поданою 30 листопада 2011 р., і попередньою заявкою U.S. 61/694,957, поданою 30 серпня 2012 р.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

5 Даний винахід стосується рекомбінантних вірусних векторів для інсерції (вставки) і експресії чужорідних генів для застосування їх як безпечних носіїв для імунізації для захисту від різних патогенів. Він також стосується полівалентної композиції або вакцини, яка містить один або декілька рекомбінантних вірусних векторів для захисту від різних патогенів. Даний винахід стосується способів одержання й застосування рекомбінантних вірусних векторів.

10 Рівень техніки

Вакцинація домашніх птахів широко застосовується для захисту поголів'я птахів від спустошливих захворювань, у тому числі хвороби Ньюкасла (ND), інфекційного бурситу (IBD), хвороби Марека (MD), інфекційного бронхіту (IB), інфекційного ларинготрахеїту (ILT) і пташиного грипу (AI). ND викликається пташиним параміксовірусом-1 (APMV-1), який також називають вірусом ND (NDV), що належать до сімейства Paramyxoviridae. MD викликається герпесвірусом-2 курячих (родина Herpesviridae), який також називають вірусом MD серотипу 1 (MDV1). IB викликається вірусом IB (IBV), що належать до родини Coronaviridae, ILT викликається герпесвірусом-1 курячих (родина Herpesviridae), який також називають вірусом ILT (ILTV), а AI викликається вірусом AI (AIV), що належать до родини Orthomyxoviridae.

20 Був запропонований цілий ряд рекомбінантних пташиних вірусних векторів з метою вакцинації птахів проти цих пташиних патогенів. Використовуються такі вірусні вектори, як авіпоксвіруси, особливо вірусу пташиної віспи (EP-A-0,517,292), вірусу хвороби Марека, наприклад, серотипів 2 і 3 (HVT) (WO-A-87/04463), або ж ILTV, NDV і пташині аденовіруси. При використанні деяких із цих рекомбінантних пташиних вірусних векторів для вакцинації вони проявляли різні рівні захисту.

25 Було розроблено й ліцензовано декілька рекомбінантних векторів на основі герпесвірусу індички (HVT, який також називають герпесвірусом-1 індиків або MDV серотипу 3), які експресують антигени з різних патогенів (US Patent Nos. 5,980,906, 5,853,733, 6,183,753, 5,187,087), включаючи IBDV, NDV, ILTV і AIV. Особливий інтерес становить вектор HVT, який експресує ген VP2, що захищає від IBDV, який проявляв явну перевагу перед класичними вакцинами від IBD (Bublot et al., J. Comp. Path. 2007, 137, S81-S84; US 5,980,906). Інші вектори HVT, які становлять інтерес, експресують гени, які захищають або від NDV (Morgan et al., 1992, Avian Dis. 36, 858-70; US 6,866,852; US 5,650,153), або від ILTV (Johnson et al., 2010, Avian Dis. 54, 1251-1259; US 6,299,882; US 5,853,733). Одна із практичних проблем при спільному застосуванні декількох рекомбінантних вакцин на основі HVT полягає в їхній інтерференції. При змішуванні двох рекомбінантних HVT, які експресують різні антигени, знижується захист щонайменше від одного із захворювань (Rudolf Heine 2011; Issues of the poultry recombinant viral vector vaccines which may cause an effect on the economic benefits of those vaccines; paper presented at the XVII World Veterinary Poultry Association (WVPA) Congress in Cancún, Mexico, August 14-18, 2011; Slacum G, Hein R. and Lynch P., 2009, The compatibility of HVT recombinants with other Marek's disease vaccines, 58th Western Poultry Disease Conference, Sacramento, CA, USA, March 23-25, p 84).

30 Комбінація з HVT і SB-1, вакцинного штаму герпесвіруса-3 курячих (MDV серотипу 2 або MDV-2), проявляла синергічний ефект на захист від MD (Witter and Lee, 1984, Avian Pathology 13, 75-92). Для розв'язання проблеми інтерференції становить інтерес оцінка вірусу HVT як вакцинного вектора для експресії одного або декількох захисних антигенів від різних пташиних патогенів.

Геном SB-1 був клонований і охарактеризований у бактеріальній штучній хромосомі (BAC) (Petherbridge et al., J. Virol. Methods 158, 11-17, 2009; Singh et al., Research in Veterinary Science 89, 140-145, 2010). Недавно була отримана й проаналізована послідовність SB-1 MDV2 (Spatz and Schat, Virus Gene 42, 331-338, 2011). У роботі Petherbridge et al. описана делеція глікопротеїну E у вірусу SB-1 (J. Virol. Methods 158, 11-17, 2009). Однак не було повідомлень про дослідження з використанням як вірусного вектора SB-1, який експресує чужорідні захисні гени.

50 Враховуючи потенційний вплив таких патогенів тварин, як NDV і IBDV, на ветеринарну охорону здоров'я й економіку, необхідні ефективні методи запобігання інфекції й захисту тварин. Існує потреба в розв'язанні проблеми ефективних комбінованих векторних вакцин і придатного способу одержання вакцин, яке могло б послабити інтерференцію, що спостерігається між вакцинами із двома векторами на основі HVT.

Сутність винаходу

60 Даний винахід проявляв несподіваний результат, коли полівалентні композиції або вакцини,

що містять одинарні або подвійні вектори HVT, виявилися ефективними при захисті тварин від різних патогенів птахів без інтерференції. Несподівані результати спостерігалися й при різних комбінаціях промоторів, оптимізованих за кодонами генів, хвостів полі-A і сайтів вставки, які надавали різні рівні ефективності й стабільності при експресії одного або декількох гетерологічних генів *in vivo*.

Даний винахід стосується рекомбінантних векторів HVT, що містять один або декілька гетерологічних полінуклеотидів, які кодують і експресують щонайменше один антиген пташиного патогена.

Даним винаходом передбачені композиції або вакцини, які містять один або декілька рекомбінантних векторів HVT, які містять один або декілька гетерологічних полінуклеотидів, які кодують і експресують щонайменше один антиген пташиного патогена.

Даним винаходом передбачені полівалентні композиції або вакцини, що містять один або декілька рекомбінантних векторів HVT, що містять гетерологічні полінуклеотиди, які кодують і експресують щонайменше один антиген пташиного патогена, і один або декілька рекомбінантних векторів SB1, що містять гетерологічні полінуклеотиди, які кодують і експресують щонайменше один антиген пташиного патогена.

Даний винахід стосується способу вакцинації тварин або викликання імуногенної або захисної відповіді у тварин, який передбачає щонайменше одне введення композиції або вектора даного винаходу.

Короткий опис фігур

Нижченаведений докладний опис, який приводиться як приклад і не призначений для обмеження винаходу описаними конкретними втіленнями, стане зрозумілим у комбінації із прикладеними фігурами, включеними сюди у вигляді посилання.

На Фіг. 1 представлена таблиця, у якій наведені SEQ ID Nos привласнені кожній з послідовностей ДНК і білків.

На Фіг. 2 представлена структура генома HVT і його сайти інсерції.

На Фіг. 3 представлена карта плазмиди pHM103.

На Фіг. 4 представлені результати аналізу vHVT114 методом ПЛР.

На Фіг. 5 представлені результати аналізу методом подвійної імунофлуоресценції.

На Фіг. 6 представлені результати Саузерн-Блота vHVT114.

На Фіг. 7 представлені результати аналізу vHVT114 методом імунопреципітації й Вестерн-Блота.

На Фіг. 8 представлений аналіз методом Вестерн-Блота підданого імунопреципітації зразка з інфікованих vHVT306 клітин.

На Фіг. 9 представлений аналіз методом Вестерн-Блота підданого імунопреципітації зразка з інфікованих vSB1-009 клітин.

На Фіг. 10 представлені результати дослідження vHVT304 і vHVT114 проти зараження NDV ZJ1 і CA02.

На Фіг. 11 представлені результати виділення вірусу після зараження NDV CA02 і ZJ1.

На Фіг. 12 представлені результати виділення вірусу після зараження NDV Chimalhuacan.

На Фіг. 13 представлено вирівнювання послідовностей і ступінь їх ідентичності.

На Фіг. 14 представлені послідовності ДНК і білків.

Розкриття сутності винаходу

Слід зазначити, що в даному описі й особливо у формулі винаходу такі терміни, як "містить", "який складається", "утримує" тощо, можуть мати значення, яке надається їм у патентному законодавстві США, тобто вони можуть означати "включає", "який включає", "включаючи" тощо; а такі терміни, як "який в основному складається з" і "складається в основному з" мають значення, яке надається їм у патентному законодавстві США, тобто вони допускають елементи, не наведені в явному виді, але виключають елементи, які зустрічаються на попередньому рівні техніки або стосуються основних або нових характеристик винаходу.

Якщо не зазначене інакше, технічні терміни застосовуються відповідно до звичайної практики. Визначення розповсюджених у молекулярній біології термінів наведені в Benjamin Lewin, *Genes V*, published by Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); and Robert A. Meyers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference*, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8).

Терміни в однині включають значення множини, якщо з контексту явно не випливає інше. Аналогічним чином слово "або" також охоплює "і", якщо з контексту не випливає чітко інше. Слово "або" позначає будь-яких членів певного списку, а також включає будь-які комбінації членів цього списку.

Термін "тварина" у даному винаході включає всіх ссавців, птахів і риб. При цьому тварина може бути обраною із групи, яка складається з коневих (наприклад, кінь), собачих (наприклад, собаки, вовки, лиси, койоти, шакали), котятих (наприклад, леви, тигри, домашні кішки, дикі кішки, інші великі кішки й інші котяті, у тому числі гепарди й рисі), бикових (наприклад, велика рогата худоба, бізони), свиней (наприклад, свині), овечих (наприклад, вівці, кози, ламы), птахів (наприклад, кури, качки, гуси, індички, перепели, фазани, папуги, зяблики, яструби, ворони, страуси, ему й казуари), приматів (наприклад, напівмави, довгоп'яти, мавпи, гібони, людиноподібні мавпи), людини й риб. Термін "тварина" також включає індивідуальних тварин на всіх стадіях розвитку, включаючи стадію ембріона й плода.

Терміни "поліпептид" і "білок" застосовуються тут як взаємозамінні для позначення полімеру з послідовних амінокислотних залишків.

Терміни "нуклеїнова кислота", "нуклеотид" і "полінуклеотид" застосовуються як взаємозамінні й позначають РНК, ДНК, кДНК або кРНК та їх похідні типу тих, що містять модифіковані скелети. Слід мати на увазі, що винаходом передбачені полінуклеотиди, що містять послідовності, комплементарні тим, що описані тут. "Полінуклеотид", передбачений у даному винаході, включає як пряму нитку (від 5' до 3'), так і зворотну комплементарну нитку (від 3' до 5'). Полінуклеотиди запропоновані винаходом можуть бути отримані різними способами (наприклад, шляхом хімічного синтезу, клонування гена тощо) і можуть набувати різних форм (наприклад, лінійної або розгалуженої, одноланцюгової або дволанцюгової або їх гібриди, праймери, зонди й ін.).

Терміни "геномна ДНК" або "геном" використовуються як взаємозамінні й відносяться до наслідуваної генетичної інформації організму-хазяїна. Геномна ДНК включає ДНК із ядра (яка також називається хромосомною ДНК), а також ДНК із плазмід (наприклад, хлоропластів) та інших клітинних органел (наприклад, мітохондрій). Геномна ДНК або геном у даному винаході також відносяться до РНК вірусів. РНК може бути позитивною ниткою або негативною ниткою РНК. Термін "геномна ДНК" у даному винаході включає геномну ДНК, що містить послідовності, комплементарні щодо тих, що описані тут. Термін "геномна ДНК" також відноситься до матричної РНК (мРНК), комплементарної ДНК (кДНК) і комплементарної РНК (кРНК).

Термін "ген" застосовується в широкому сенсі для позначення будь-яких сегментів полінуклеотидів, пов'язаних з біологічною функцією. Так, гени або полінуклеотиди включають нітрони й екзони, як у геномній послідовності, або послідовності, яка тільки кодує, як у кДНК, типу відкритої рамки зчитування (ORF), починаючи зі стартового кодону (кодону метіоніну) і закінчуючи сигналом термінації (стоп-кодоном). Гени й полінуклеотиди також можуть включати ділянки, що регулюють їхню експресію, як то ініціацію транскрипції, трансляцію й термінацію транскрипції. Так, до них також відносяться промотори й ділянки зв'язування рибосом (загалом, ці регуляторні елементи розташовуються приблизно на 60-250 нуклеотидів вище від стартового кодону кодуєчої послідовності, або гена; Doree S M et al.; Pandher K et al.; Chung J Y et al.), термінатори транскрипції (загалом, термінатор розташовується приблизно на 50 нуклеотидів нижче від стоп-кодону кодуєчої послідовності, або гена; Ward C K et al.). Ген або полінуклеотид також відноситься до таких фрагментів нуклеїнової кислоти, які експресують мРНК або функціональну РНК, або кодують певний білок, а також містять регуляторні послідовності.

Термін "гетерологічна ДНК" у даному винаході означає ДНК, яка походить з іншого організму, як то із іншого типу клітин або іншого виду, ніж реципієнт. Цей термін також відноситься до ДНК або її фрагментів у геномі того самого організму, але при цьому гетерологічна ДНК вбудована в ділянку генома, яка відрізняється від вихідного положення.

У даному винаході термін "антиген" або "імуноген" означає речовину, яка викликає специфічну імунну відповідь у тварини-хазяїна. Антиген може включати цілий організм, убитий, ослаблений або живий; субодиницю або частину організму; рекомбінантний вектор, що містить вставку з імуногенними властивостями; шматок або фрагмент ДНК, здатний викликати імунну відповідь при презентуванні тварині-хазяїнові; поліпептид, епітоп, гаптен або будь-які їхні комбінації. З іншого боку, імуноген або антиген може включати токсин або антитоксин.

Термін "імуногенний білок або пептид" у даному винаході включає поліпептиди, які є імунологічно активними в тому розумінні, що при введенні в організм вони здатні викликати імунну відповідь гуморального й/або клітинного типу, спрямовану проти білка. Переважно фрагмент білка повинен мати практично таку ж імунологічну активність, що й цілий білок. Таким чином, фрагмент білка запропонованого винаходом містить або складається в основному або складається із щонайменше одного епітопа або антигенної детермінанти. "Імуногенний" білок або поліпептид у даному винаході включає повну послідовність білка, його аналоги або імуногенні фрагменти. Під "імуногенним фрагментом" розуміють такий фрагмент білка, який включає один або декілька епітопів і тим самим викликає імунну відповідь, як описано вище.

Такі фрагменти можуть бути ідентифіковані будь-якими методами картування епітопів, добре відомими в даній галузі. Наприклад, лінійні епітопи можна визначити, наприклад, шляхом одночасного синтезу великої кількості пептидів на твердій основі, причому пептиди відповідають частинам молекули білка, і пептидам, проведення реакції пептидів з антитілами в той час, коли пептиди усе ще прикріплені до основи. Точно так само легко ідентифікуються конформаційні епітопи шляхом визначення просторової конформації амінокислот, наприклад, за допомогою рентгенівської кристалографії й 2-мірного ядерного магнітного резонансу.

Термін "імуногенний білок або пептид" також охоплює делеції, вставки й заміни в послідовності за умови, що поліпептид буде функціонувати при виробленні імунної відповіді, як визначено тут. Термін "консервативна заміна" означає таку заміну амінокислотного залишку іншим біологічно подібним залишком або заміну нуклеотиду в послідовності нуклеїнової кислоти, при якій кодований амінокислотний залишок не змінюється або представлений іншим біологічно подібним залишком. Щодо цього особливо кращими замінами є консервативні по природі, тобто це такі заміни, які відбуваються в межах однієї родини амінокислот. Наприклад, амінокислоти звичайно підрозділяють на 4 родини: (1) кислі - аспартат і глутамат; (2) основні - лізин, аргінін, гістидин; (3) неполярні - аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, метіонін, триптофан; і (4) незаряджені полярні - гліцин, аспарагін, глутамін, цистеїн, серин, треонін, тирозин. Фенілаланін, триптофан і тирозин іноді зараховують до ароматичних амінокислот. Приклади консервативних замін включають заміну одного гідрофобного залишку типу ізолейцину, валіну, лейцину або метіоніну на інший гідрофобний залишок або заміну одного полярного залишку на інший полярний залишок типу заміни аргініну на лізин, глутамінової кислоти на аспарагінову кислоту або глутаміну на аспарагін тощо, або аналогічну консервативну заміну однієї амінокислоти на близьку за структурою амінокислоту, яка не буде мати великого впливу на біологічну активність. Таким чином, білки, які мають практично таку ж амінокислотну послідовність, що й контрольна молекула, але з невеликими амінокислотними замінами, що практично не впливають на імуногенність білка, попадають під визначення контрольного поліпептиду. Сюди ж входять усі поліпептиди, отримані при таких модифікаціях. Термін "консервативна заміна" також включає використання заміщеної амінокислоти замість незаміщеної вихідної амінокислоти за умови, що антитіла до заміщеного поліпептиду теж дають імунну реакцію з незаміщеним поліпептидом.

Терміном "епітоп" позначається той сайт на антигені або гаптені, на який реагують специфічні В-клітини й/або Т-клітини. Термін також застосовується як взаємозалежний з "антигенною детермінантою" або "ділянкою антигенної детермінанти". Антитіла, що розпізнають той самий епітоп, можна ідентифікувати методом простого імуноаналізу щодо здатності одного антитіла блокувати зв'язування іншого антитіла з антигеном мішені.

"Імунологічна відповідь" на композицію або вакцину означає виникнення в хазяїна клітинної й/або антитіло-опосередкованої імунної відповіді на дану композицію або вакцину. Звичайно "імунологічна відповідь" включає, без обмеження, один або декілька з наступних ефектів: вироблення антитіл, В-клітин, хелперних Т-клітин і/або цитотоксичних Т-клітин, спрямованих специфічно на антиген або антигени, що входять до складу даної композиції або вакцини. Переважно в хазяїна буде проявлятися така терапевтична або захисна імунологічна відповідь, що в нього посилиться стійкість до нової інфекції й/або зменшиться клінічна тяжкість захворювання. Такий захист буде проявлятися ослабленням або відсутністю симптомів, які в нормі відзначаються в інфікованого організму, прискоренням видужанням й/або зниженням титру вірусу в інфікованого організму.

Терміни "рекомбінантний" і "генетично модифікований" застосовуються як взаємозамінні й відносяться до будь-яких модифікацій, змін або перебудов полінуклеотидів або білків у їхній природній формі або структурі або ж до будь-яких модифікацій, змін або перебудов полінуклеотидів або білків у їхньому природному оточенні. Модифікації, зміни або перебудови полінуклеотидів або білків можуть включати, без обмеження, делецію одного або декількох нуклеотидів або амінокислот, делецію цілого гена, оптимізацію гена за кодонами, консервативну заміну амінокислот, вставку одного або декількох гетерологічних полінуклеотидів.

Терміни "подвійна конструкція HVT" або "подвійний вектор HVT" відносяться до вірусних векторів HVT, що містять два гетерологічних полінуклеотиду.

Терміни "полівалентна вакцина або композиція", "комбінована вакцина або композиція" і "мультивалентна вакцина або композиція" застосовуються як взаємозамінні для позначення композицій або вакцин, що містять більше однієї композиції або вакцини. Полівалентна вакцина або композиція може містити дві, три, чотири або більше композицій або вакцин. Полівалентна вакцина або композиція може містити рекомбінантні вірусні вектори, активні або ослаблені або убиті віруси дикого типу або суміші з рекомбінантних вірусних векторів і вірусів дикого типу в

активному, ослабленому або убитому вигляді.

В одному втіленні винаходу передбачений рекомбінантний вірусний вектор HVT, який містить один або декілька гетерологічних полінуклеотидів, що кодують і експресують щонайменше один антиген або поліпептид патогена птахів. Штами HVT, які використовуються для рекомбінантного вірусного вектора, можуть бути будь-якими штамми HVT, включаючи, без обмеження, штам FC126 HVT (Igarashi T. et al., J. Gen. Virol. 70, 1789-1804, 1989).

В іншому втіленні винаходу передбачений рекомбінантний вірусний вектор SB-1, який містить один або декілька гетерологічних полінуклеотидів, що кодують і експресують щонайменше один антиген або поліпептид патогена птахів. Штами SB-1 можуть бути будь-якими штамми SB-1, включаючи, без обмеження, штам SB-1 з комерційної вакцини проти хвороби Марека (вакцини SB-1) (Meril Select Inc., Gainesville, GA 30503, USA), послідовність генома якого перебуває в Genbank під номером доступу HQ840738.1.

Гени, які кодують антиген або поліпептид, можуть бути генами, які кодують білок злиття (F) вірусу хвороби Ньюкасл (NDV-F), нейрамінідазу гемаглютиніну вірусу хвороби Ньюкасл (NDV-HN), глікопротеїн С вірусу хвороби Марека (gC), глікопротеїн В вірусу хвороби Марека (gB), глікопротеїн Е вірусу хвороби Марека (gE), глікопротеїн І вірусу хвороби Марека І (gI), глікопротеїн Н вірусу хвороби Марека (gH) або глікопротеїн L вірусу хвороби Марека (gL), VP2 вірусу інфекційного бурситу (IBDV), VPX IBDV, VP3 IBDV, VP4 IBDV, глікопротеїн В ILTV, глікопротеїн І ILTV, UL32 ILTV, глікопротеїн D ILTV, глікопротеїн Е ILTV, глікопротеїн С ILTV, гемаглютинін вірусу грипу (HA), нейрамінідазу вірусу грипу (NA), захисні гени з *Mycoplasma gallisepticum* (MG) або *Mycoplasma synoviae* (MS) або їх комбінації. Антиген або поліпептид може бути представлений будь-яким антигеном з поміж патогенів птахів, обраного із групи, яка складається з вірусу пташиного енцефаломієліту, пташиного реовірусу, пташиного параміксівірусу, пташиного метапневмовірусу, вірусу пташиного грипу, пташиного аденовірусу, пташиного поксвірусу, пташиного коронавірусу, пташиного ротавірусу, вірусу анемії курей, пташиного астровірусу, пташиного парвовірусу, збудників кокцидіозу (*Eimeria* sp.), *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp., *Pasteurella* sp., *Avibacterium* sp., *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Clostridium* sp. і *E. coli*.

Крім того, до обсягу даного винаходу входять гомологи вищенаведених антигенів або полінуклеотидів. У даному винаході термін "гомологи" включає ортологи, аналоги й паралоги. Термін "аналоги" відноситься до таких двох полінуклеотидів або поліпептидів, які мають однакові або близькі функції, але еволюціонували окремо в неспоріднених організмів. Термін "ортологи" відноситься до таких двох полінуклеотидів або поліпептидів з різних видів, які походять із спільного предкового гена в процесі видоутворення. У нормі ортологи кодують поліпептиди, що мають однакові або близькі функції. Термін "паралоги" відноситься до таких двох полінуклеотидів або поліпептидів, які утворювалися шляхом дуплікації в межах одного генома. Паралоги звичайно мають різні функції, але ці функції можуть бути близькими. Аналоги, ортологи й паралоги поліпептиду дикого типу можуть відрізнятися від поліпептиду дикого типу посттрансляційними модифікаціями, відмінностями амінокислотної послідовності або тим й іншим. Зокрема, гомологи відповідно до даного винаходу звичайно проявляють ідентичність послідовності щонайменше на 80-85 %, 85-90 %, 90-95 % або на 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % по всій або по частині послідовності полінуклеотидів або поліпептидів описаних вище антигенів і повинні проявляти близькі функції.

В одному втіленні даного винаходу передбачений рекомбінантний вірусний вектор HVT або SB-1, який містить один або декілька гетерологічних полінуклеотидів, що кодують і експресують антиген або поліпептид NDV-F. В одному аспекті цього втілення антиген або поліпептид NDV-F за послідовністю щонайменше на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний до поліпептиду, що має послідовність, наведену в SEQ ID NO:2, 4, 6, 33, 35 або 37, або консервативного варіанту, алельного варіанту, гомологу або імуногенного фрагменту, який містить щонайменше 8 або щонайменше 10 послідовних амінокислот одного із цих поліпептидів, або комбінації цих поліпептидів. В іншому аспекті цього втілення гетерологічний полінуклеотид кодує антиген або поліпептид NDV-F, який за послідовністю щонайменше на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний до поліпептиду, що має послідовність, наведену в SEQ ID NO:2, 4, 6, 33, 35 або 37. У ще одному аспекті цього втілення гетерологічний полінуклеотид за послідовністю щонайменше на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний до полінуклеотиду, що має послідовність, наведену в SEQ ID NO:1, 3, 5, 32, 34 або 36.

Варіанти містять у собі алельні варіанти. Термін "алельний варіант" відноситься до полінуклеотидів або поліпептидів, що містять поліморфізми, які приводять до зміни амінокислотної послідовності білка і які існують у природній популяції (наприклад, у виду або

різновиду вірусу). Такі природні алельні варіанти звичайно становлять 1-5 % мінливості полінуклеотиду або поліпептиду. Алельні варіанти можна ідентифікувати шляхом секвенування даної послідовності нуклеїнової кислоти в цілому ряду різних видів, що легко здійснюється за допомогою гібридизаційних зондів для ідентифікації генетичного локусу того самого гена в цих видів. Усілякі такі варіації нуклеїнової кислоти й виникаючі при цьому амінокислотні поліморфізми й варіанти, які є результатом природної алельної мінливості й не змінюють функціональну активність даного гена, входять до обсягу даного винаходу.

Термін "ідентичність" відносно послідовностей може означати, наприклад, число положень із однаковими нуклеотидами або амінокислотами, розділене на загальне число нуклеотидів або амінокислот у більш короткій із двох послідовностей, при цьому вирівнювання двох послідовностей може бути визначене за алгоритмом Уїлбура й Ліпмана (Wilbur and Lipman). Ідентичність або подібність за послідовністю у двох амінокислотних послідовностей або ідентичність між двома нуклеотидними послідовностями можна визначити за допомогою пакета програм Vector NTI (Invitrogen, 1600 Faraday Ave., Carlsbad, CA). Коли послідовності РНК уважаються подібними або мають деякий ступінь ідентичності або гомологічності за послідовністю з послідовностями ДНК, то тимідин (Т) у послідовності ДНК приймають рівним урацилу (У) у послідовності РНК. Таким чином, до обсягу даного винаходу також входять послідовності РНК, які можуть бути визначені, виходячи з послідовності молекули ДНК, де тимідин (Т) у послідовності ДНК приймають рівним урацилу (У) у послідовності РНК.

Полінуклеотиди запропоновані винаходом включають послідовності, які є виродженими внаслідок виродженості генетичного коду, наприклад, оптимізовані за вживанням кодонів для певного організму. При цьому "оптимізовані" це такі полінуклеотиди, які зазнали генетичної інженерії для посилення експресії в даного виду. Для одержання оптимізованих полінуклеотидів, які кодують поліпептиди NDV-F, можна модифікувати послідовність ДНК у гена білка NDV-F так, щоб вона 1) містила кодони, які є кращими в генів з дуже високим рівнем експресії в даного виду; 2) мала практично такий ж вміст А+Т або G+C у нуклеотидному складі, який зустрічається в даного виду; 3) мала послідовність ініціації даного виду; або 4) були усунуті послідовності, що викликають дестабілізацію, неправильне поліаденілювання, деградацію й термінацію РНК, або ті, які утворюють шпильки у вторинній структурі або сайти сплайсингу РНК. Посилення експресії білка NDV-F у даного виду досягається за допомогою оптимізації послідовності з урахуванням частоти використання кодонів в еукаріот і прокаріот або в даного виду. Термін "частота використання кращих кодонів" відноситься до тієї переваги, яку проявляють клітини певного організму при вживанні нуклеотидних кодонів для кодування певної амінокислоти. Існує 20 природних амінокислот, більшість яких кодується більш ніж одним кодоном. Тому до винаходу включені всі вироджені нуклеотидні послідовності, якщо тільки амінокислотна послідовність білка NDV-F, кодованого даною нуклеотидною послідовністю, не буде мати функціональних змін.

Успішна експресія гетерологічних полінуклеотидів рекомбінантним/модифікованим інфекційним вірусом вимагає двох умов. По-перше, гетерологічні полінуклеотиди повинні бути вставлені або вбудовані в якусь ділянку генома вірусу таким чином, щоб модифікований вірус залишався життєздатним. Друга умова для експресії вбудованих гетерологічних полінуклеотидів полягає в наявності регуляторних послідовностей, що забезпечують експресію гена у вірусному генетичному оточенні (наприклад: промотор, енхансер, донорний і акцепторний сайти сплайсингу й інтрон, консенсусна послідовність ініціації трансляції Козака, сигнали поліаденілювання, нетрансльовані елементи послідовності).

Місцем інсерції може бути будь-яка несуттєва ділянка генома HVT, включаючи, без обмеження, ділянка між ATG з ORF UL55 і сполука UL із сусідньою ділянкою повтору (US 5,980,906), локус IG1, локус IG2, локус IG3, локус UL43, локус US10, локус SORF3/US2 (див. Фіг. 2).

Загалом, доцільно використовувати сильний промотор, що функціонує в еукаріотичних клітинах. Промотори включають, без обмеження, обов'язково ранній промотор цитомегаловірусу (CMV), промотор CMV морської свинки, промотор SV40, промотори вірусу псевдосказу типу промотору глікопротеїну Х, промотори вірусу Herpes simplex-1 типу промотору альфа-4, промотори вірусів хвороби Марека (включаючи MDV-1, MDV-2 і HVT) типу керуючих експресією глікопротеїнів gC, gB, gE або gI, промотори вірусу інфекційного ларинготрахеїту типу промоторів генів глікопротеїнів gB, gE, gI, gD або промотори інших герпесвірусів.

В одному втіленні винаходу передбачений рекомбінантний вектор HVT, що містить гетерологічний полінуклеотид, який кодує і експресує антиген або поліпептид NDV-F. В одному аспекті цього втілення полінуклеотид, який кодує поліпептид NDV-F, функціонально пов'язаний із промотором SV40, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:9, тому експресія антигену або

поліпептиду NDV-F регулюється промотором SV40. В іншому аспекті цього втілення експресія антигену або поліпептиду NDV-F регулюється сигналом полі-A SV40, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:11. У ще одному аспекті цього втілення полінуклеотид, який кодує поліпептид NDV-F, функціонально пов'язаний із промотором gB MDV, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:38, тому експресія антигену або поліпептиду NDV-F регулюється промотором gB MDV.

В іншому втіленні винаходу передбачений рекомбінантний подвійний вектор HVT, що містить перший гетерологічний полінуклеотид, що кодує та який експресує антиген або поліпептид NDV-F, і другий полінуклеотид, який кодує та який експресує антиген або поліпептид VP2 IBDV. В одному аспекті цього втілення послідовність антигену або поліпептиду NDV-F щонайменше на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична до послідовності поліпептиду, наведеної в SEQ ID NO:2, 4, 6, 33, 35 або 37. В іншому аспекті цього втілення послідовність антигену або поліпептиду VP2 IBDV щонайменше на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична до послідовності поліпептиду, яка наведена в SEQ ID NO:8 або 42. В іншому аспекті полінуклеотид, який кодує поліпептид NDV-F, функціонально пов'язаний із промотором SV40, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:9, і експресія антигену або поліпептиду NDV-F регулюється промотором SV40. У ще одному аспекті експресія антигену або поліпептиду NDV-F регулюється сигналом полі-A SV40, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:11, або синтетичним сигналом полі-A, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:12. В іншому аспекті експресія антигену або поліпептиду VP2 IBDV регулюється промотором CMV-IE, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:10, і сигналом полі-A SV40, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:11.

У наступному втіленні винаходу передбачений рекомбінантний подвійний вектор HVT, який містить два полінуклеотиди, які кодують та експресують антигени або поліпептиди VP2 IBDV. В одному аспекті цього втілення послідовність антигену або поліпептиду VP2 IBDV щонайменше на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична до послідовності поліпептиду, наведеної в SEQ ID NO:8 або 42. В одному аспекті полінуклеотид, який кодує перший антиген або поліпептид VP2 IBDV, функціонально пов'язаний із промотором CMV-IE, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:10, а полінуклеотид, який кодує другий антиген або поліпептид VP2 IBDV, функціонально пов'язаний із промотором CMV морської свинки, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:43. В іншому аспекті експресія першого антигену або поліпептиду VP2 IBDV регулюється промотором CMV-IE, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:10, і сигналом полі-A SV40, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:11, а експресія другого антигену або поліпептиду VP2 IBDV регулюється промотором CMV морської свинки, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:43, і синтетичним сигналом полі-A, послідовність якого наведена в SEQ ID NO:12. У наступному аспекті цього втілення полінуклеотиди, які кодують антиген або поліпептид VP2 IBDV, можуть бути вставлені в одну або кілька ділянок локусу, обраних із групи, яка складається з IG1, IG2, US10, SORF3-US2 і gD у геномі HVT. В одному втіленні даний винахід стосується фармацевтичної композиції або вакцини, що містить один або декілька рекомбінантних вірусних векторів HVT або SB-1 даного винаходу й фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант.

В іншому втіленні даного винаходу передбачена композиція або вакцина, що включає вірусний вектор HVT, який містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, промотор SV40 і необов'язково фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант. В іншому втіленні даного винаходу передбачена фармацевтична композиція або вакцина, що включає перший вектор HVT, що містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, другий вектор HVT, що містить полінуклеотид, який кодує антиген VP2 IBDV, і необов'язково фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант. В іншому втіленні даного винаходу передбачена фармацевтична композиція або вакцина, яка включає вектор HVT, що містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, вектор SB-1, що містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, і необов'язково фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант. Фармацевтична композиція або вакцина даного винаходу може містити перший вектор HVT, що містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, другий вектор HVT, що містить полінуклеотид, який кодує антиген VP2 IBDV, вектор SB-1, що містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, і необов'язково фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант.

У наступному втіленні даного винаходу передбачена композиція або вакцина, що включає подвійний вірусний вектор HVT, що містить: i) перший гетерологічний полінуклеотид, який кодує та який експресує антиген або поліпептид NDV-F; ii) другий полінуклеотид, який кодує та який

експресує антиген або поліпептид VP2 IBDV; і iii) необов'язково фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант. В іншому втіленні даного винаходу передбачена композиція або вакцина, що включає подвійний вірусний вектор HVT, що містить два полінуклеотиду, які кодують і експресують антигени або поліпептиди VP2 IBDV, і

5 необов'язково фармацевтично або ветеринарно-прийнятний носій, наповнювач, розчинник або ад'ювант. У наступному втіленні композиція, що містить подвійний вірусний вектор HVT, додатково містить вектор HVT, що містить полінуклеотид, який кодує антиген VP2 IBDV, або вектор SB-1, що містить полінуклеотид, який кодує антиген NDV-F, або їх комбінацію. Фармацевтично або ветеринарно-прийнятні носії або ад'юванти або розчинники або

10 наповнювачі добре відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, фармацевтично або ветеринарно-прийнятним носієм або ад'ювантом або розчинником або наповнювачем може бути розріджувач для вакцини від хвороби Марека, який використовується для вакцин MD. Інші фармацевтично або ветеринарно-прийнятні носії або ад'юванти або розчинники або наповнювачі, які можуть використовуватися в способах запропонованих винаходом, включають,

15 без обмеження, 0,9 % розчин NaCl (наприклад, фізрозчин) або фосфатний буфер, полі-(L-глутамат) або полівінілпіролідон. Фармацевтично або ветеринарно-прийнятним носієм або розчинником або наповнювачем може бути будь-яка сполука або комбінація сполук, що сприяють введенню вектора (або білка, експресованого з вектора запропонованого винаходом in vitro) або сприятливих трансфекції або інфікуванню й/або які поліпшують збереження вектора

20 (або білка). Дози й об'єми доз обговорюються тут у загальному описі, а також можуть бути визначені фахівцями з даного опису в комбінації з знаннями в даній галузі, без зайвого експериментування.

Необов'язково як фармацевтично або ветеринарно-прийнятні носії або ад'юванти або розчинники або наповнювачі можуть додаватися й інші сполуки, включаючи, без обмеження,

25 квасці; олігонуклеотиди CpG (ODN), зокрема ODN 2006, 2007, 2059 або 2135 (Pontarollo R.A. et al., Vet. Immunol. Immunopath. 2002, 84: 43-59; Wernette C.M. et al., Vet. Immunol. Immunopath. 2002, 84: 223-236; Mutwiri G. et al., Vet. Immunol. Immunopath. 2003, 91: 89-103); поліа-поліо, диметилдіоктадециламонію бромід (DDA) ("Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach", edited by Michael F. Powell and Mark J. Newman, Pharmaceutical Biotechnology, 6: p.03, p.157);

30 N,N-Діоктадецил-N',N'-Біс (2-гідроксиетил)пропандіамін (типу Avridine®) (ibid, p. 148); карбомер, хитозан (наприклад, див. US Patent Serial No. 5,980,912).

Фармацевтичні композиції й вакцини запропоновані винаходом можуть містити або полягати в основному з одного або декількох ад'ювантів. Підходящими ад'ювантами в застосуванні до даного винаходу є (1) полімери акрилової або метакрилової кислоти, малеїнового ангідриду й

35 полімери похідних алкенілів, (2) імуностимулюючі послідовності (ISS) типу послідовностей олігодезоксирибонуклеотидів, що містять одне або декілька неметильованих ланок CpG (Klinman et al., 1996; WO98/16247), (3) емульсії типу олія-в-воді типу емульсії SPT, описаної на стор. 147 в "Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach" published by M. Powell, M. Newman, Plenum Press 1995, і емульсії MF59, описаної на стор. 183 тієї ж роботи, (4) катіонні ліпіди, що містять четвертинні солі амонію, наприклад, DDA, (5) цитокіни, (6) гідроксид алюмінію або фосфат алюмінію, (7) сапонін або (8) інші ад'юванти, наведені в будь-якому документі, цитованому й включеному шляхом посилання до даної заявки, або (9) будь-які їх комбінації або суміші.

40

Інший аспект винаходу стосується способу індукування імунологічної відповіді у тварин проти одного або декількох антигенів або захисної відповіді у тварин проти одного або декількох патогенів птахів, який включає щеплення тварини щонайменше один раз вакциною або фармацевтичною композицією даного винаходу. Наступний аспект винаходу стосується способу індукування імунологічної відповіді у тварин на один або кілька антигенів або захисної відповіді у тварин проти одного або декількох патогенів птахів за схемою прайм-буст, яка включає

50 щонайменше одне прайм введення й щонайменше одне буст введення з використанням щонайменше одного загального поліпептиду антигену, епітопа або імуногена. Імунологічна композиція або вакцина, яка використовується при прайм-вакцинації, може бути тієї ж або іншої природи, ніж та, що використовується при буст-вакцинації.

Патогенами птахів можуть бути вірус хвороби Ньюкасл (NDV), вірус інфекційного бурситу (IBDV, він же вірус хвороби Гумборо), вірус хвороби Марека (MDV), вірус інфекційного ларинготрахеїту (ILT), вірус пташиного енцефаломієліту, пташині реовіруси, пташині параміксовіруси, пташині метапневмовіруси, вірус пташиного грипу, пташині аденовіруси, пташині поксвіруси, пташині коронавіруси, пташині ротавіруси, пташині парвовіруси, пташині астровіруси, вірус анемії курей, збудники кокцидіозу (*Eimeria* sp.), *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp., *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Pasteurella* sp., *Avibacterium* sp., *E. coli* або

60

Clostridium sp.

Звичайно проводиться одне введення вакцини в 1-денному віці підшкірно або внутрішньом'язево або *in ovo* в 19-денних ембріонів. Друге введення проводиться у віці перших 10 днів. Під час першого введення це переважно 17-денні ембріони або тварини в 1-денному віці.

При введенні 1-денним курчатам можна використовувати різні способи введення, як то підшкірно або внутрішньом'язево, інтрадермально, трансдермально. Вакцинація *in ovo* може проводитися в амніотичний мішок і/або в ембріон. Для вакцинації можна використовувати комерційно доступні пристосування для введення *in ovo* або для підшкірного введення.

Далі винахід буде більш докладно описаний на наступних необмежувальних прикладах.

Приклади

Конструювання вставок ДНК, плазмід і рекомбінантних вірусних векторів проводили відповідно до стандартних методик молекулярної біології, описаних в J. Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989).

Приклад 1. Конструювання рекомбінантного vHVT114, який експресує NDV-F

Одержання донорської плазмиди pHM103+Fort

Плазмиду pHM103 (Merial Limited), яка має плечі міжгенної області I з HVT FC126 (див. Фіг. 2), промотор SV40 і полі-A SV40, розщеплювали за допомогою NotI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 5,6 т.п.о. Також розщеплювали за допомогою NotI фланкований NotI фрагмент синтезованого хімічно оптимізованого за кодонами гена NDV-F з генотипом VIIId (SEQ ID NO:1, кодує SEQ ID NO:2) і екстрагували з гелю фрагмент в 1,7 т.п.о. Фрагменти в 5,6 і 1,7 т.п.о. лігували, одержуючи pHM103+Fort (Фіг. 3).

Одержання рекомбінантного вірусного вектора HVT

Проводили рекомбінацію *in vitro* (IVR) методом спільної електропорації вторинних ембріональних клітин фібробластів курей (клітин 2° CEF), використовуючи як донорську плазмиду pHM103+Fort і вірусну ДНК, виділену з HVT штаму FC126. Спільну електропорацію проводили при 1×10^7 клітин 2° CEF в 300 мкл Opti-MEM, які піддавали електрошоку в 150 вольт при ємності 950 у кюветі на 2 мм для електропорації. Трансфектовані клітини висівали в 96-комірковий планшет і інкубували протягом 5 днів. Клітини, вирощені в 96-комірковому планшеті, потім дублювали у двох 96-коміркових планшетах. Один набір 96-коміркових планшетів використовували для ІФА за допомогою поліклональної курячої сироватки проти NDV-F, щоб ідентифікувати позитивні комірки, що містять рекомбінанти, а іншої - для виділення інфікованих клітин з позитивних комірок.

Очищення рекомбінантних вірусів проводили спочатку шляхом дублювання 96-коміркового планшета й відбору методом ІФА комірок, що містять більшість позитивних за ІФА бляшок з найменшим числом негативних за ІФА бляшок. Потім збирали комірки, що задовольняють цим критеріям, і доводили до 1 мл в DMEM+2 % FBS. З вихідного 1 мл відбирали 5-20 мкл і змішували з 1×10^7 клітин CEF в 10 мл DMEM+2 % FBS і розкапували на новий 96-комірковий планшет так, щоб мати по одній бляшці HVT на комірку. Супернатант із комірок, що містять одиночні бляшки, тестували на відсутність батьківського вірусу методом ПЛР. Після п'яти циклів очищення методом бляшок був виділений рекомбінантний вірус, позначений як vHVT114, чистоту якого перевіряли методами ІФА й ПЛР для підтвердження експресії NDV-F і відсутності батьківського вірусу.

Аналіз рекомбінантного vHVT114 методом ПЛР

Екстрагували ДНК із vHVT114 сумішшю фенол/хлороформ, осаджували етанолом і ресуспендували в 20 мМ HEPES. Складали праймери для ПЛР (наведені в таблиці 1) спеціально для визначення присутності оптимізованого за кодонами NDV-F, промотору SV40, а також чистоти рекомбінантного вірусу від вихідного вірусу FC126 CL2. Проводили ПЛР при 200 нг ДНК матриці разом із зазначеними парами праймерів, наведеними в таблиці 1. ПЛР проводили за наступних умов: 2 хв. при 94 °C; 30 циклів по 30 с при 94 °C, 30 с при 55 °C, 3 хв. при 68 °C; і ще 5 хв. при 68 °C. Очікувані продукти ПЛР наведено в таблиці 2. Результати ПЛР представлені на Фіг. 4. Як видно з Фіг. 4, розміри продуктів ПЛР після гель-електрофореза добре відповідають очікуваним розмірам і профілям смуг.

Таблиця 1

Праймер	SEQ ID NO:	Послідовність 5'--3'
MB080	13	CGA ACA AAC TTC ATC GCT ATG C
MB081	14	TAA CTC AAA TGC GAA GCG TTG C
optF	15	ACT GAC AAC ACC CTA CAT GGC
VIIoptF RP	16	GCC AGC ACC AGG CTC AGG G
SV40промоторF	17	AGC TTG GCT GTG GAA TGT

5

Таблиця 2

Пари праймерів	Очікуваний розмір (п.о.)	
	FC126 CL21	vHVT114
MB081+VIIoptF.RP	–	2138
SV40промоторF+MB080	–	2368
OptFпаймер + MB080	–	872
MB080+MB081	323	2578

Аналіз експресії рекомбінантного vHVT114

Проводили імуофлуоресцентний аналіз із використанням такого vHVT114, який пройшов понад 10 пасажів після стадії експериментального превакційного вірусу (pre-MSV). Матеріали pre-MSV і pre-MSV+12 розбавляли середовищем 1:100. По 50 мкл розведеного вірусу додавали до 10 мл DMEM+2 % FBS з 1×10^7 клітин CEF, а потім розкапували в 96-комірковий планшет (100 мкл на комірку). Планшети інкубували 3 дні при $37^\circ\text{C} + 5\% \text{CO}_2$ доти, поки не з'являться вірусні бляшки. Планшети фіксували 95 % крижаним ацетоном протягом 3 хвилин і промивали три рази PBS. Додавали курячу антисироватку проти вірусу хвороби Ньюкасл (лот № C0139, Charles River Laboratories) у розведенні 1:1000 разом з моноклональним антитілом L-78 (Merial Limited) у розведенні 1:3000 і інкубували планшети при 37°C протягом 1 год. Після інкубації планшети три рази промивали PBS і додавали антитіло проти курки з FITC (кат. № F8888, Sigma) разом з ослиним антитілом проти IgG миші з Alexa Fluor 568 (кат. № A10037, Molecular Probes) у розведенні 1:500. Планшети знову інкубували при 37°C протягом 1 год. Після інкубації клітини промивали три рази PBS. Додавали невелику кількість PBS, щоб запобігти висиханню моношару й виникнення автофлуоресценції. Потім візуалізували клітини за допомогою флуоресцентного мікроскопа, використовуючи комбінацію фільтрів для ізотіоціанату тетраметилродаміну (TRITC) та ізотіоціанату флуоресцеїну (FITC).

Вірусні бляшки vHVT114 візуалізували за допомогою фільтрів для TRITC і FITC для подвійного фарбування. Тест на FITC показує експресію NDV-F, а тест на TRITC показує експресію HVT. Внаслідок невеликого розміру комірок 96-коміркових планшетів кожну комірку реєстрували так, що спочатку підраховували бляшки за допомогою фільтра для TRITC, а потім ще раз підраховували за допомогою фільтра для FITC. Прораховували більш 500 бляшок по пасажах pre-MSV і MSV+12. Усі бляшки виявилися позитивними й на FITC, і на TRITC на обох планшетах (Фіг. 5).

Аналіз рекомбінантного vHVT114 методом Саузерн-Блот

Екстрагували тотальну геномну ДНК із HVT FC126 і vHVT114 за стандартною методикою екстракції геномної ДНК. Для кожного рестрикційного розщеплення використовували 3 мкг геномної ДНК (1 нг для донорської плазмиди) при загальному об'ємі реакції в 20 мкл для кожного зразка. Геномну ДНК HVT FC126 (негативний контроль), донорську плазмиду pHM103+Fort і vHVT114 розщеплювали окремо протягом ночі при 37°C за допомогою рестрикційних ендонуклеаз BamHI, PstI, SphI і NcoI. Рестрикційні фрагменти HVT FC126 (негативний контроль), донорської плазмиди pHM103+Fort і геномної ДНК vHVT114 розділяли в 1 % агарозному гелі й переносили на позитивно заряджену нейлонову мембрану. Дотримуючись інструкцій виробників набору North2South Chemiluminescent Hybridization and Detection Kit (Thermo Scientific), мембрану предгібридизували протягом 1 год., а потім гібридизували з біотинільованим зондом для NDV-F протягом ночі при 55°C . Після нічної гібридизації проводили кілька відмивань за жорстких умов, після чого мембрану поміщали в блокувальний буфер з додаванням стрептавідин-HRP. Після відмивання мембран від не зв'язаного

стрептавідин-HRP добавляли розчин субстрату Luminal і пероксиду. Потім мембрану експонували на рентгенівській плівці й проявляли плівку. Зони, у яких біотинільований зонд зв'язувався із ДНК, були хемілюмінесцентними й проявлялися на рентгенівській плівці. У таблиці 3 представлені очікувані смуги при Саузерн-Блоті з використанням зонда на NDV-F.

5 Результати Саузерн-Блота проявляли ті профілі розщеплення, які очікувалися (Фіг. 6).

Таблиця 3

Зонд для NDV-F

Рестрикційна ендонуклеаза	Донорська плазмідна pHM103+Fort	vHVT114	FC126 CL2
BamHI	7,014 0,198	6,630 1,259 0,198	—
PstI	5,481 0,947 0,784	6,359 0,947 0,784	—
SphI	4,763 2,377 0,072	2,377 2,119 0,072	—
NcoI	4,931 2,157 0,124	3,753 2,157 0,124	—

Аналіз послідовності області вставки в рекомбінантному vHVT114

10 Проводили аналіз області геномної ДНК vHVT114 методом ПЛР-ампліфікації. Для ампліфікації всієї касети, а також за фланкуючими плечима BamHI-і у донорській плазміді використовували в цілому 10 праймерів. Продукт ПЛР в 4,727 т.п.о. очищали з гелю й увесь фрагмент секвенували за допомогою секвенуючих праймерів. Результат секвенування підтвердив, що vHVT114 містить правильні послідовності промотору SV40, оптимізованого за

15 кодонами NDV-F і полі-A SV40, які точно відповідають послідовності, наведеній для донорської плазміді pHM103+Fort в SEQ ID NO:18.

Аналіз рекомбінантного vHVT114 методом Вестерн-Блота

Приблизно 2×10^6 клітин фібробластів курки інфікували vHVT114 pre-MSV при множинності зараження в $\sim 0,1$ MOI. Після двох днів інкубації при 37 °C збирали як інфіковані, так і не інфіковані клітини за допомогою клітинного шкребка після видалення середовища й промивання PBS. Клітини збирали в 1 мл PBS і центрифугували. Клітинний осад піддавали лізису за допомогою набору Pierce Classic IP Kit (кат. № 26146, Thermo Scientific). Для утворення імунного комплексу використовували 100 мкл моноклонального антитіла 001C3 проти NDV-F (Merial Limited). Зразок антитіло/лізат додавали до агарози з білком A/G (Protein A/G Plus Agarose) для

25 захоплення імунного комплексу. Імунний комплекс промивали три рази для видалення що не зв'язаного матеріалу, а потім елюювали в об'ємі 50 мкл буфером для елювання зразка за невідновлювальних умов. Після кип'ятіння протягом 5 хв. наносили 10 мкл зразка на 10 % акриламідний гель (Invitrogen). Проводили PAGE у буфері MOPS (Invitrogen) протягом 1 год. при 200 В. Потім переносили гель на мембрану з PVDF.

30 Для блотингу мембрани з PVDF використовували набір Protein Detector Western Blot Kit TMB System (KPL, кат. № 54-11-50), використовуючи реагенти й дотримуючись інструкцій виробника. Після блокування мембрани протягом 1 год. за кімнатної температури мембрану відмивали три рази по 5 хв. в відмивальному буфері 1X Wash Buffer, а потім витримували в блокувальному буфері, що містить розведену 1:1000 курячу антисироватку проти вірусу NDV (серія C0139, Charles River Laboratories). Після відмивання три рази у відмивальному буфері мембрану інкубували з міченим пероксидазою хрину козячим антитілом проти IgG курки (KPL, кат. № 14-24-06) при розведенні 1:2000 протягом 1 год. за кімнатної температури. Мембрану відмивали три рази по 5 хв. у буфері 1X Wash Buffer. До мембрани додавали 5 мл субстрату пероксидази TMB і обережно погойдували приблизно 1 хв. Проявлення мембрани зупиняли, поміщаючи її у воду.

40 При імунопреципітації й Вестерн-Блотинзі в зразку vHVT114 виявлявся білок приблизно в 55 кД, що відповідає очікуваному розміру компонента F1 білка NDV-F (Фіг. 7).

Приклад 2. Конструювання рекомбінантних vHVT110, vHVT111, vHVT112, vHVT113 і

vHVT116, які експресують NDV-F

Конструювання й характеристика рекомбінантів HVT: vHVT110, vHVT111, vHVT112, vHVT113 і vHVT116 в основному проводилися так само, як і для vHVT114, описаного в прикладі 1. У таблиці 4 представлені характеристики, властиві кожній з конструкцій навколо експресійних касет, у тому числі відповідні послідовності.

Таблиця 4

Характеристики експресійних касет в одинарних рекомбінантів HVT

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-A	Локус
vHVT 039	HVT	gB MDV	wtnm-Texas	SV40	IG1
vHVT 110	HVT	IE mCMV	wt-VIId	SV40	IG1
vHVT 111	HVT	SV40	wt-VIId	SV40	IG1
vHVT 112	HVT	IE mCMV	wt-YZCQ	SV40	IG1
vHVT 113	HVT	IE mCMV	wt-Texas	SV40	IG1
vHVT114	HVT	SV40	opt-VIId	SV40	IG1
vHVT 116	HVT	SV40	opt-Ca02	SV40	IG1

vHVT110

Плазмиду pCD046 (фірми Merial), що містить плечі міжгенної області I з HVT FC126, промотор мишачого CMV і полі-A SV40, розщеплювали за допомогою NotI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 6,6 т.п.о. Також розщеплювали за допомогою NotI фланкований NotI фрагмент синтезованого хімічно гена NDV-F, який містить послідовність F дикого типу (SEQ ID NO:3, кодує SEQ ID NO:4), і екстрагували з гелю фрагмент в 1,7 т.п.о. Фрагменти в 6,6 і 1,7 т.п.о. лігували, одержуючи донорську плазмиду pCD046+NDV-F wt (SEQ ID NO:21 для vHVT110), яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT110. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT110 містить правильні послідовності промотору mCMV, гена NDV-F дикого типу й полі-A SV40. Послідовність також у точності відповідає послідовності, наведеній для донорської плазмиди pCD046+NDV-F wt в SEQ ID NO:21.

vHVT111

Плазмиду pHM103 (фірми Merial), що містить частини (плечі) міжгенної області I з HVT FC126, промотор SV40 і полі-A SV40, розщеплювали за допомогою NotI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 5,6 т.п.о. Також розщеплювали за допомогою NotI фланкований NotI фрагмент синтезованого хімічно гена NDV-F в 1,7 т.п.о., що містить послідовність F дикого типу (SEQ ID NO:3, кодує SEQ ID NO:4), і екстрагували з гелю фрагмент в 1,7 т.п.о. Фрагменти в 5,6 і 1,7 т.п.о. лігували, одержуючи донорську плазмиду (SEQ ID NO:22 для vHVT111), яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT111. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT111 містить правильні послідовності промотору SV40, гена NDV-F дикого типу й полі-A SV40, як видно з послідовності донорської плазмиди pHM103+NDV-F wt (SEQ ID NO:22).

vHVT112

Із плазмиди pUC57 NDV-F YZCQ (синтезованої на фірмі Genescript) за допомогою NotI вирізали фрагмент, який охоплює синтетичний ген NDV-F YZCQ дикого типу (SEQ ID NO:34, кодує SEQ ID NO:35), і вставляли в той же самий сайт плазмиди pCD046, що містить промотор mCMV і хвіст полі-A SV40. Лігований матеріал трансформували за допомогою набору Top10 Oneshot kit (кат. № C404002, Invitrogen). Вирощували бактеріальні колонії в бульйоні LBamp, екстрагували плазмиди за допомогою набору Qiagen Minispin Prep kit і проводили скринінг на орієнтацію вставки. Правильну донорську плазмиду позначили pCD046+NDV-F VII YZCQ. Вирощували великомасштабні культури й проводили екстракцію плазмиди за допомогою набору Qiagen Maxi Prep. Тимчасову експресію плазмиди з Maxi Prep перевіряли на клітинах ембріональних фібробластів курки (CEFs) за допомогою реагенту Eugene Transfection Reagent і курячої поліклональної антисироватки проти NDV.

Плазмиду pCD046+NDV-F VII YZCQ (SEQ ID NO:29) використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT112. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT112 містить правильні послідовності промотору mCMV, гена NDV-F YZCQ дикого типу й полі-A SV40. Послідовність також у точності відповідала послідовності, описаній для донорської плазмиди pCD046+NDV-F VII YZCQ в SEQ ID NO:29.

vHVT113

Із плазмиди pUC57 NDV Texas F (синтезованої на фірмі Genescript) за допомогою NotI вирізали фрагмент, який охоплює синтетичний ген F NDV Texas (SEQ ID NO:36, кодує SEQ ID NO:37), і вставляли в той же самий сайт плазмиди pCD046, що містить промотор mCMV і хвіст полі-A SV40. Лігований матеріал трансформували за допомогою набору Top10 Oneshot kit (кат. № C404002, Invitrogen). Вирощували бактеріальні колонії в бульйоні LBamp, екстрагували плазмиди за допомогою набору Qiagen Minispin Prep kit і проводили скринінг на орієнтацію вставки. Правильну донорську плазмиду позначили pCD046+Texas NDV-F. Вирощували великомасштабні культури й проводили екстракцію плазмиди за допомогою набору Qiagen Maxi Prep. Тимчасову експресію плазмиди з Maxi Prep перевіряли на клітинах ембріональних фібробластів курки (CEFs) за допомогою реагенту Eugene Transfection Reagent і курячої поліклональної антисироватки проти NDV.

Плазмиду pCD046+Texas NDV-F (SEQ ID NO:30) використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT113. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT113 містить правильні послідовності промотору mCMV, гена F NDV Texas дикого типу й полі-A SV40. Послідовність також у точності відповідала послідовності, описаній для донорської плазмиди pCD046+Texas NDV-F в SEQ ID NO:30.

vHVT039

З екстрагованої ДНК MDV1 штаму RB1B методом ПЛП ампліфікували промотор gB MDV (SEQ ID NO:38) за допомогою праймерів HM101 (5'-CCG-GAA-TTC-CGA-TGT-TTA-GTC-ACG-ATA-GAC-3') (SEQ ID NO:44) і HM102 (5'-ATA-AGA-GCG-GCC-GCA-GTG-AGA-TGA-TCT-TAA-TGA-TG-3') (SEQ ID NO:45). Перший містить сайт EcoRI, а другий містить сайт NotI для лігування розщепленого EcoRI/NotI продукту ПЛП в 630 п.о. у розщеплену EcoRI/NotI плазмиду pCD046. Продукт лігування використовували для трансформації компетентних клітин DH5α. Збирали колонії й проводили скринінг на присутність вставленого ПЛП-фрагменту шляхом рестрикційного аналізу за допомогою EcoRI і NotI. Отриману плазмиду позначили pHM102.

Вирощували велогенний штам NDV Texas (генотип IV) на 11-денних безпатогенних яйцях з ембріонами й піддавали частковому очищенню. Екстрагували тотальну РНК і проводили 3Т-ПЛП за допомогою двох праймерів: F-ATG (5'-tat-agc-ggc-cgc-aag-atg-ggc-tcc-aga-tct-tct-acc-ag-3') (SEQ ID NO:46) і F-STOP (5'-CGA-GGC-GGC-CGC-TCA-TAT-TTT-TGT-AGT-GGC-TCT-C-3') (SEQ ID NO:47). Вони дозволяють повністю ампліфікувати ген NDV-F з додаванням сайтів NotI перед ATG і після стоп-кодону. ПЛП-фрагмент в 1,7 т.п.о. розщеплювали NotI і лігували в розщеплену NotI плазмиду pHM102. Отриману плазмиду позначили pHM119 і використовували як донорську плазмиду при рекомбінації in vitro шляхом спільної трансфекції клітин CEF із ДНК вихідного HVT для одержання vHVT039, як описано вище. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT039 містить правильні послідовності промотору gB MDV, немодифікованого гена NDV-F дикого типу зі штаму Texas (SEQ ID NO:32, кодує SEQ ID NO:33) і полі-A SV40, як видно із часткової послідовності донорської плазмиди pHM119 (SEQ ID NO:31).

vHVT116

Плазмиду pHM103 (фірми Merial), яка містить плечі міжгенної області I з HVT FC126, промотор SV40 і полі-A SV40, розщеплювали за допомогою NotI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 5,6 т.п.о. Також розщеплювали за допомогою NotI фланкований NotI фрагмент синтезованого хімічно, оптимізованого за кодонами гена NDV-F CA02 генотипу V (SEQ ID NO:5, кодує SEQ ID NO:6) в 1,7 т.п.о. і екстрагували з гелю фрагмент в 1,7 т.п.о. Фрагменти в 5,6 і 1,7 т.п.о. лігували, одержуючи плазмиду pHM103+NDV-F CA02 (SEQ ID NO:23 для vHVT116), яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT116. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT116 містить правильні послідовності промотору SV40, оптимізованого за кодонами гена NDV-F CA02 і полі-A SV40, як видно з послідовності донорської плазмиди pHM103+NDV-F CA02 (SEQ ID NO:23).

Обговорення

Вставляли різні касети під контролем промотору mCMV або не CMV у різні локуси генома HVT (таблиця 4). Незважаючи на кількаразові спроби, створення конструкції з комбінацією mCMV і оптимізованої за кодонами послідовності F не було успішним після пасажу 2. Однак коли послідовність дикого типу була під контролем mCMV, отримували стабільну конструкцію vHVT110. Крім того, рекомбінантний vHVT111 з послідовністю F дикого типу під контролем промотору SV40 також виявився стабільним протягом більш 10 пасажів in vitro. Поза очікуванням, оптимізована за кодонами послідовність F під контролем промотору SV40 також виявилася стабільною протягом більше 10 пасажів in vitro (наприклад, vHVT114 і vHVT116). Ці результати вказують на тонкий баланс між силою промотору й природою контрольованого ним гена (оптимізованого за кодонами чи ні) при одержанні генетично стабільної конструкції HVT.

Приклад 3. Конструювання vHVT306, подвійного вектора HVT, який експресує NDV-F і VP2 IBDV

Конструювали донорську плазмиду pHVT US2 SV-Fopt-synPA, яка містить промотор SV40, синтетичний оптимізований за кодонами ген F NDV VII, синтетичний хвіст полі-А, фланковані послідовностями плечей SORF3 і US2 з HVT FC126.

Одержання рекомбінантного вірусу

За стандартною методикою гомологічної рекомбінації проводили спільну електропорацію вторинних клітин CEF за допомогою донорської плазмиди pHVT US2 SV-Fopt-synPA і вірусної ДНК, виділеної з vHVT13 (вектор HVT, який експресує ген VP2 IBDV, Merial Limited). В основному додержувалися методики, описаної в прикладі 1 для vHVT114, для одержання, очищення методом бляшок і характеристики рекомбінантів за імунофлуоресценцією.

Після п'яти циклів очищення бляшок був виділений чистий рекомбінантний вірус (vHVT306), чистоту якого перевіряли й підтвердили за ІФА й ПЛР.

Аналіз методом ПЛР

Екстрагували вірусну ДНК із vHVT306 на стадії превакцинного вірусу (pre-MSV) за допомогою набору QIA Dneasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, кат. № 69506). Складали праймери для ПЛР для визначення присутності оптимізованого NDV-F, NDV-F дикого типу, промотору SV40, промотору mCMV, фланкуючих плечей US2 вірусу HVT і вірусу SB-1.

ПЛР-ампліфікація з різними праймерами підтвердила, що vHVT306 має очікуваний профіль ампліфікації й очікувані амплікони.

Аналіз експресії

Проводили непрямий імунофлуоресцентний аналіз (ІФА) на vHVT114 зі стадії превакцинного вірусу (pre-MSV). Клітини CEF, які були інокульовані vHVT306, фіксували крижаним 95 % ацетоном протягом 3 хв. за кімнатної температури й висушували на повітрі протягом 10 хв. Після трьох промивань PBS додавали два первинні антитіла: курячу антисироватку проти вірусу хвороби Ньюкасл (Charles River Laboratories, кат. № 10100641, серія C0117A) у розведенні 1:500 і моноклональне антитіло L78 проти HVT (Merial Select, Gainesville, GA) у розведенні 1:3000 і інкубували 45 хв. при 37 °С. Після трьох відмивань PBS додавали два вторинні антитіла: козяче проти IgG курки із флуоресцеїном (KPL, кат. № 02-24-06, серія 110020) у розведенні 1:500 і ослине проти IgG миші з Alexa Fluor 568 (Molecular Probes, кат. № A10037, серія 989784) у розведенні 1:300. Планшети інкубували при 37 °С протягом 45 хв., а потім три рази відмивали PBS. Для ідентифікації ІФА-позитивних бляшок клітини переглядали за допомогою флуоресцентного мікроскопа, використовуючи фільтри для ізотіоціанату флуоресцеїну (FITC) і ізотіоціанату тетраметилпродаміну (TRITC) в інвертованого мікроскопа Nikon Eclipse Ti.

Точно так само вивчали експресію білка VP2 IBDV (SEQ ID NO:8, кодованого SEQ ID NO:7) в vHVT306 методом ІФА, використовуючи як первинні антитіла курячу антисироватку проти IBDV (Charles River Laboratories, кат. № 10100610, серія G0117) (розведення 1:500) і моноклональне антитіло 001C3 проти NDV-F (асцитична рідина, партія 10/09/044, 02/11/2010) (розведення 1:300); а потім як вторинні антитіла козяче проти IgG курки із флуоресцеїном (KPL, кат. № 02-24-06, серія 110020) (розведення 1:500) і ослине проти IgG миші з Alexa Fluor 568 (Molecular Probes, кат. № A10037, серія 989784) (розведення 1:300).

Результати ІФА показали, що vHVT306 експресує гени NDV-F в інфікованих вірусом клітинах CEF.

Було підраховано більше 400 бляшок vHVT306 за допомогою мікроскопа з фільтрами для FITC і TRITC. У цілому експресія гена NDV-F і VP2 IBDV відповідає бляшкам HVT (таблиця 5).

Таблиця 5

Аналіз vHVT306 методом подвійного ІФА

Вірус	ІФА № 1 (усього 453 бляшки)		ІФА № 2 (усього 478 бляшок)	
	Бляшки, позит. за антисивор. до NDV	Бляшки, позит. за mAB проти HVT	Бляшки, позит. за mAB проти NDV-F	Бляшки, позит. за антисивор. до IBDV
vHVT 306 pre-MSV	453	453	478	478

Аналіз методом Саузерн-Блота

Екстрагували тотальну геномну ДНК із клітин CEF, інфікованих vHVT306 зі стадії pre-MSV.

Проводили аналіз методом Саузерн-Блота за стандартною методикою.

У цілому використовували 3 зонда для перевірки касети NDV-F (промотор SV40, оптимізований за кодонами ген NDV-F, синтетичний хвіст полі-A) між SORF3 і US2 в vHVT306, а також збереженості касети VP2 IBDV (промотор mCMV, ген VP2 IBDV, хвіст полі-A SV40).

Результати Саузерн-Блота показали, що профілі розщеплення були такими, як і очікувалося на основі картування вектора NTI (Invitrogen, 1600 Faraday Ave., Carlsbad, CA). Касета NDV-F (промотор SV40, оптимізований за кодонами ген NDV-F, синтетичний хвіст полі-A) розташовується між SORF3 і US2, а касета VP2 IBDV (промотор mCMV, ген VP2 IBDV, хвіст полі-A SV40) ціла, як у вихідного вірусу (vHVT13).

Геномний аналіз

Секвенували геномну ДНК vHVT306 зі стадії pre-MSV, щоб перевірити послідовність рекомбінаційних ділянок, а також вставленої генної касети.

Складали праймери для ампліфікації всієї вставленої генної касети, включаючи рекомбінаційні плечі, у донорській плазміді. Проводили аналіз геномної ДНК vHVT306 методом ПЛР-ампліфікації з наступним визначенням нуклеотидної послідовності.

Підтвердили, що vHVT306 (донорська плазмідна рHVT US2 SV-Fopt-synPA) містить правильні рекомбінаційні плечі, промотор SV40 і оптимізований за кодонами ген NDV-F, як показано в SEQ ID NO:20.

Аналіз методом Вестерн-Блота

Моношар CEF інфікували vHVT306 pre-MSV при множинності зараження в ~0,1 MOI. Після 4-денної інкубації клітини CEF осаджували й промивали PBS, а потім піддавали лізису за допомогою буфера IP Lysis/Wash buffer з набору Pierce Classic IP (Thermo Scientific, кат. № 26146) відповідно до методики виробника. Лізат попередньо очищали й інкубували з 100 мкл моноклонального антитіла 001C3 проти NDV-F для одержання імунного комплексу. Імунний комплекс захоплювали на агарозу з білком A/G (Protein A/G Plus Agarose) й, після видалення не зв'язаного імунного комплексу, шляхом кількох відмивань, використовували 50 мкл буфера для зразка для елюювання як контроль включали неінфіковані клітини CEF. По 20 мкл елююваних зразків розділяли електрофорезом в 10 % гелях з Bis-Tris. Після електрофорезу розділені білки переносили на мембрану з PVDF. Для виявлення антигенів NDV на мембрані PVDF використовували набір Protein Detection TMB Western Blot Kit (KPL, кат. № 54-11-50) з курячою антисироваткою проти NDV (Charles River Laboratories, кат. № 10100641, серія C0117A) і кон'югатом козячого антитіла проти IgG курки з пероксидазою (KPL, кат. № 14-24-06), відповідно до методики виробника.

Експресію білка NDV-F з vHVT306 перевіряли методом імунодетекції у дві стадії. Спочатку білки NDV-F, експресовані в інфікованих vHVT306 клітинах CEF, захоплювали методом імунопреципітації за допомогою моноклонального антитіла 001C3 проти NDV-F. Потім для виявлення білка NDV-F у захоплених зразках (комплексу білок NDV-F-моноклональне антитіло) застосовували метод Вестерн-Блота з використанням поліклональної антисироватки проти NDV (Charles River Laboratories, кат. № 10100641, серія C0117A) (Фіг. 8). У лізатах з vHVT306 pre-MSV за допомогою антисироватки до NDV виявлявся білок в 55 кДа, який відповідав очікуваному розміру білка злиття F1 NDV (Фіг. 8).

Приклад 4. Конструювання подвійних Hvt-Векторів vHVT301, vHVT302, vHVT303, vHVT304 і vHVT307, які експресують NDV-F і VP2 IBDV, і подвійного HVT-вектора vHVT202, який експресує варіанти VP2 IBDV

Приклад 4.1. Конструювання vHVT301, vHVT302, vHVT303, vHVT304 і vHVT307

Одержання й характеристика подвійних HVT-рекомбінантів vHVT301, vHVT302, vHVT303, vHVT304 і vHVT307 в основному проводилися в такий же спосіб, як і для vHVT306, описаного в прикладі 3. У таблиці 6.1 представлені унікальні характеристики, властиві кожній з конструкцій навколо експресійних касет, у тому числі відповідні послідовності.

Таблиця 6.1

Характеристики експресійних касет у подвійних рекомбінантів HVT

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген NDV-F	Полі-A	Локус
vHVT 301	vHVT13	SV40	wt-VIId NDV-F	SV40	IG2
vHVT 302	vHVT13	US10	opt-VIId NDV-F	US10	US10
vHVT 303	vHVT13	US10	opt-v NDV-F	US10	US10
vHVT 304	vHVT13	SV40	opt-VIId NDV-F	синтетич.	IG2
vHVT 306	vHVT13	SV40	opt-VIId NDV-F	синтетич.	SORF3-US2
vHVT 307	vHVT13	SV40	opt-v NDV-F	синтетич.	SORF3-US2

5 vHVT301

Плазмиду pHVT IG2 SbfI (фірми Merial), що містить послідовності плечей міжгенної області 2 з vHVT13, розщеплювали за допомогою SmaI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 4,3 т.п.о. Донорську плазмиду pHM103+NDV-F wt, що містить промотор SV40, NDV-F генотипу VIId дикого типу, хвіст полі-A SV40, розщеплювали за допомогою EcoRI і Sall, обробляли ферментом Klenow і екстрагували з гелю фрагмент в 2,3 т.п.о. Два фрагменти лігували, одержуючи донорську плазмиду pHVT IG2 SV Fwt SbfI (SEQ ID NO: 24), яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT301.

vHVT302

Синтезовану хімічно плазмиду pHVT US10 cds, що містить послідовності плечей US10 з vHVT13, розщеплювали за допомогою NotI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 4,7 т.п.о. Відщепляли за допомогою NotI фланкований NotI фрагмент в 1,7 т.п.о. із синтезованого хімічно оптимізованого за кодонами NDV-F генотипу VIId і екстрагували його з гелю. Два фрагменти лігували, одержуючи донорську плазмиду pHVT US10 cds F opt, яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT302. Транскрипція вставленого гена F повинна керуватися нативним промотором US10 і зупинятися нативним сигналом полі-A US10. Для експресії цієї вставки не додавали ніякого екзогенного промотору або полі-A. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT302 містить правильну послідовність оптимізованого за кодонами гена NDV-F VIId, як це видно з послідовності донорської плазмиди pHVT US10 cds F opt (SEQ ID NO: 25).

vHVT303

Синтезовану хімічно плазмиду pHVT US10 cds, що містить послідовності плечей US10 з vHVT13, розщеплювали за допомогою NotI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 4,7 т.п.о. Відщепляли за допомогою NotI фланкований NotI фрагмент в 1,7 т.п.о. із синтезованого хімічно оптимізованого за кодонами NDV-F генотипу V і екстрагували його з гелю. Два фрагменти лігували, одержуючи донорську плазмиду pHVT US10 cds F CA02 opt, яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT303. Як і в vHVT302, транскрипція вставленого гена F також повинна керуватися нативним промотором US10 і зупинятися нативним сигналом полі-A US10. Для експресії цієї вставки не додавали ніякого екзогенного промотору або полі-A. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT303 містить правильну послідовність оптимізованого за кодонами гена NDV-F генотипу V, як це видно з послідовності донорської плазмиди pHVT US10 cds F CA02 (SEQ ID NO: 26).

vHVT304

Донорську плазмиду pHVT IG2 SbfI, що містить послідовності плечей міжгенної області 2 з vHVT13, розщеплювали за допомогою SbfI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 4,3 т.п.о. Синтезовану хімічно плазмиду, що містить промотор SV40 + оптимізований за кодонами NDV-F генотипу VIId + синтетичний хвіст полі-A, фланкований SbfI, розщеплювали за допомогою SbfI і екстрагували з гелю фрагмент в 2,3 т.п.о. Два фрагменти лігували, одержуючи донорську плазмиду pHVT IG2 SV Fopt syn tail, яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT304. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT304 містить правильні послідовності промотору SV40, оптимізованого за кодонами гена NDV-F VIId і синтетичного хвоста полі-A, як це видно з послідовності донорської плазмиди pHVT IG2 SV Fopt

syn tail (SEQ ID NO:27).

vHVT307

Донорську плазмиду pHVT US2-SORF3, що містить послідовності плечей US2 і SORF3 з vHVT13, розщеплювали за допомогою SbfI, дефосфорильовали й екстрагували з гелю фрагмент в 5,1 т.п.о. Плазмиду SB-1 UL55 SV Caf syn tail SbfI, що містить промотор SV40 + оптимізований за кодоном NDV-F генотипу V + синтетичний хвіст полі-А, фланкований SbfI, розщеплювали за допомогою SbfI і екстрагували з гелю фрагмент в 2,3 т.п.о. Два фрагменти лігували, одержуючи донорську плазмиду pHVT US2 SV-FCA02 opt-synPA, яку використовували при трансфекції для одержання рекомбінантного vHVT307. Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT307 містить правильні послідовності промотору SV40, оптимізованого за кодоном гена NDV-F генотипу V і синтетичного хвоста полі-А, як це видно з послідовності донорської плазмиди pHVT US2 SV-FCA02 opt-synPA (SEQ ID NO: 28).

Обговорення

Однією з головних цілей цієї роботи була розробка мультивалентного вектора на основі пташиного герпесвірусу шляхом включення декількох захисних генів, що становлять інтерес, у кістяк пташиного герпесвірусу (наприклад, HVT). Передумовою такого підходу є визначення експресійних касет, що містять відповідні комбінації промотор-ген-полі-А, і оцінка їх генетичної стабільності й здатності захищати від певного захворювання.

З метою створення ефективної тривалентної векторної вакцини MD-IBD-ND клонували оптимізовані за кодоном або не оптимізовані послідовності гена F вірусу хвороби Ньюкасл (NDV) у кістяк vHVT13 (HVT-IBD, ліцензована вакцина для одночасного захисту курей від MD і IBD) під контролем промотору CMV людини (в vHVT13 використовується CMV миші). Усі конструкції vHVT-IBD-F під контролем промотору CMV людини втрачали експресію F-білка через шість пасажів незалежно від того, чи була послідовність NDV-F оптимізованою за кодоном і незалежно від місця вставки. Втрата експресії F-білка була швидкою (за два пасажі) при комбінуванні hCMV з оптимізованим за кодоном F-білком у порівнянні з комбінацією hcmv з послідовністю F дикого типу (втрата експресії F-білка за 6 пасажів). У цілому ці дані показують, що промотор CMV людини не є ідеальним для одержання стабільних рекомбінантів HVT, які експресують білок NDV-F. Поза очікуванням, цей приклад показує, що промотор SV40 і ендогенний промотор HVT (промотор US10) утворюють стабільні рекомбінанти HVT, які експресують білок NDV-F.

Приклад 4.2. Конструювання vHVT202

Конструювання донорської плазмиди HVT SORF3-US2 gpVar-Ewtsyn

Фрагмент, що охоплює синтетичний варіант E гена VP2 IBDV дикого типу (SEQ ID NO:41, кодує SEQ ID NO:42), вирізали із плазмиди pUC57 Varient E wt (синтезована на фірмі Genescript) за допомогою NotI і вставляли в той же самий сайт SORF3 і US2 плазмиди, що містить промотор гр CMV і синтетичний хвіст полі-А. Лігований матеріал трансформували за допомогою набору Top10 Oneshot (кат. № C404002, Invitrogen). Вирощували бактеріальні колонії в бульйоні LBamp, екстрагували плазмиди за допомогою набору Qiagen Minispin Prep kit і проводили скринінг на орієнтацію вставки за розщепленням SacI+HindIII. Правильну донорську плазмиду позначили pHVT SORF3-US2 gpVar-Ewtsyn. У таблиці 6.2 наведені характеристики, властиві конструкції навколо експресійної касети, включаючи відповідні послідовності. Вирощували великомасштабні культури й проводили екстракцію плазмід за допомогою набору Qiagen Maxi Prep. Тимчасову експресію плазмід з Maxi Prep перевіряли на клітинах ембріональних фібробластів курки (CEFs) за допомогою курячої поліклональної антисироватки проти IBDV.

Таблиця 6.2

Характеристики експресійних касет у подвійних рекомбінантів HVT

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген VP2 IBDV	Полі-А	Локус
vHVT 202	vHVT 306	CMV морської свинки	VP2 E IBDV	синтетич.	SORF3-US2

Одержання рекомбінанта

За стандартною методикою гомологічної рекомбінації проводили спільну електропорацію вторинних клітин CEF за допомогою донорської плазмиди pHVT SORF3-US2 gpVar-Ewtsyn і вірусної ДНК, виділеної з vHVT306 і розщепленої SbfI. Для спрощення процесу відбору як вихідний вибрали vHVT306, який експресує класичний VP2 IBDV і NDV-F, як описано нижче. Для

заміни гена F розробили донорську плазмиду варіанта E VP2, а рекомбінанти відбирали спочатку за відсутністю експресії гена F, а потім методом ПЛР на наявність варіанта E VP2. Спільну електропорацію проводили при 1×10^7 клітин 2° CEF в 300 мкл Опти-мет, які піддавали електрошоку в 150 вольт при ємності 950 у кюветі для електропорації на 2 мм. Трансфектовані

клітини висівали в 96-комірковий планшет і інкубували протягом 5-7 днів. Клітини, вирощені в 96-комірковому планшеті, потім дублювали у дві 96-коміркових планшетах і інкубували ще протягом 5 днів. Один набір 96-коміркових планшетів використовували для ІФА з поліклональної курячої сироваткою проти NDV-F, щоб ідентифікувати позитивні комірки, що містять вихідний vHVT306, а інший - для виділення інфікованих клітин з негативних за ІФА комірок.

Очищення рекомбінантного вірусу проводили спочатку шляхом дублювання 96-коміркового планшета й відбору методом ІФА комірок, що містять більшість негативних за ІФА бляшок (проти NDV-F) з найменшим числом позитивних за ІФА бляшок. Потім збирали комірки, які задовольняють цим критеріям, і доводили до 1 мл в DMEM+2 % FBS. З вихідного 1 мл відбирали 5-20 мкл (залежно від числа видимих бляшок) і змішували з 1×10^7 клітин CEF в 10 мл DMEM+2 % FBS і розкапували на новий 96-комірковий планшет так, щоб мати по одній бляшці HVT на комірку. Після 4 днів інкубації 96-коміркові планшети дублювали й комірки, що містять бляшки, тестували на наявність рекомбінантного HVT і відсутність вихідного вірусу за ІФА й ПЛР. Знову збирали комірки, що містять більше рекомбінантного вірусу й менше вихідного вірусу при порівнянні отриманих при ПЛР смуг, доводили до 1 мл і розкапували в нові 96-коміркові планшети (такі ж, як і раніше). Після п'яти циклів очищення інфікованих вірусом клітин був виділений рекомбінантний HVT, який несе два білки VP2 IBDV, а чистоту рекомбінантного вірусу перевіряли методом ПЛР, щоб підтвердити відсутність вихідного вірусу.

Секвенування області вставки підтвердило, що vHVT202 містить правильні послідовності промотору CMV морської свинки, варіанта E гена VP2 IBDV дикого типу й синтетичного хвоста полі-A, як це видно з послідовності донорської плазмиди pHVT SORF3-US2 gpVar-Ewtsyn (SEQ ID NO:39).

Аналіз рекомбінанта методом ПЛР

Екстрагували ДНК із препарату вірусу сумішшю фенол/хлороформ, осаджували етанолом і ресуспендували в 20 мМ NEPEES. Розробляли праймери для ПЛР спеціально для ідентифікації варіанта E гена дикого типу, промотору, полі-A, а також чистоти рекомбінантного вірусу від вихідного вірусу HVT. Проводили ПЛР при 200 нг ДНК матриці разом із зазначеними парами праймерів, наведеними в таблиці 1. Цикли ПЛР за наступних умов (якщо не зазначене інакше): 2 хв. при 94°C ; 30 циклів по 30 с при 94°C , 30 с при 55°C , 3 хв. при 68°C ; і ще 5 хв. при 68°C .

Чистоту рекомбінантного вірусу перевіряли методом ПЛР за допомогою пар праймерів, специфічних до фланкуючих плечей HVT, промотору gpCMV, гену варіанта E і синтетичному хвосту. При аналізі також включали праймери, специфічні до SB1, MDV серотипа 2 (SB1US1.FP+SB1SorF4.RP). Результати ПЛР показали, що рекомбінантний вірус vHVT202 несе шукану експресійну касету, а препарат вірусу вільний від помітної кількості вихідного вірусу HVT.

Імунофлуоресцентне фарбування рекомбінантного вірусу vHVT202, який експресує два білки VP2 IBDV

Для імунофлуоресцентного аналізу матеріал РЗ розбавляли середовищем 1:100. Приблизно 50 мкл розведеного вірусу додавали до 10 мл DMEM+2 % FBS з 1×10^7 клітин CEF, а потім розкапували в 96-комірковий планшет (по 100 мкл на комірку). Планшети інкубували 4 дні при $37^\circ\text{C}+5\% \text{CO}_2$ доти, поки не з'являться вірусні бляшки. Планшети фіксували 95 % крижаним ацетоном протягом 3 хвилин і промивали три рази PBS. Одну комірку використовували для курячої антисироватки проти вірусу хвороби Ньюкасл (серія C0139, Charles River Laboratories), яку додавали в розведенні 1:1000. Іншу комірку використовували для курячої антисироватки проти IBDV (серія G0117) і інкубували планшети при 37°C протягом 1 год. Після інкубації планшети тричі відмивали PBS і додавали антитіло проти курки з FITC (кат. № F8888, Sigma) у розведенні 1:500. Планшети знову інкубували при 37°C протягом 1 год. Після інкубації клітини тричі промивали PBS і візуалізували їх за допомогою флуоресцентного мікроскопа, використовуючи фільтр для ізотіоціанату флуоресцеїну (FITC).

Результати імунофлуоресцентного фарбування вказують на те, що vHVT202 проявляє дуже сильну експресію білка VP2 при використанні поліклональних антисироваток і проти класичного, і проти варіанта E білка VP2.

Висновок

Виходячи із ПЛР і імунофлуоресцентного аналізу, vHVT202 є рекомбінантним HVT, у який був успішно вставлений варіант E гена VP2 IBDV під контролем промотору gpCMV на тлі такого рекомбінантного HVT, який уже експресує класичний ген VP2 IBDV. Отже, vHVT202 несе гени й

варіанта E VP2, і класичного VP2 IBDV і вільний від помітної кількості вихідного вірусу vHVT306.

Приклад 5. Конструювання рекомбінантних vSB1-009, vSB1-004, vSB1-006, vSB1-007, vSB1-008 і vSB1-010, які експресують NDV-F

Приклад 5.1. Конструювання vSB1-009, vSB1-004, vSB1-006, vSB1-007 і vSB1-008

Метою даного дослідження є конструювання рекомбінантного вектора vSB1-009 з вірусу SB-1, у який вставлена експресійна касета, яка містить промотор SV40 і злитий білок вірусу хвороби Ньюкасл (NDV-F) замість кодуєчої послідовності, UL44 (gC) SB-1.

Була сконструйована донорська плазмідна рSB1 44 cds SV FCAopt, яка містить фланкуючі плечі UL44 вірусу SB1, промотор SV40 і послідовність оптимізованого за кодонами гена NDV-F (SEQ ID NO:5, кодує SEQ ID NO:6).

Одержання рекомбінантного вірусу

За стандартною методикою гомологічної рекомбінації проводили спільну електропорацію вторинних клітин CEF за допомогою донорської плазмиди рSB1 44 cds SV FCAopt і вірусної ДНК, виділеної з інфікованих вірусом SB-1 клітин CEF. В основному дотримувалися методики, описаної в прикладі 1 для vHVT114, для одержання, очищення методом бляшок і характеристики рекомбінантів за імунофлуоресценцією.

Після п'яти циклів очищення бляшок був виділений чистий рекомбінантний вірус (vSB1-009), чистоту якого перевіряли за ІФА й ПЛР для підтвердження правильності вставки, а також відсутності залишків вихідного вірусу.

Аналіз методом ПЛР

Екстрагували вірусну ДНК із vSB1-009 на стадії превакцинного вірусу (pre-MSV) за допомогою набору QIA Dneasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, кат. № 69506). Розробляли праймери для ПЛР для визначення присутності оптимізованого NDV-F, NDV-F дикого типу, промотору SV40, промотору mCMV, фланкуючих плечей UL44 вірусу SB-1 і вірусу HVT. ПЛР-ампліфікація проводилася з використанням приблизно 200 нг ДНК матриці разом з парами праймерів.

ПЛР-ампліфікація з різними праймерами підтвердила, що vSB1-009 має очікуваний профіль ампліфікації й очікувані амплікони.

Аналіз експресії

Проводили непрямий імунофлуоресцентний аналіз (ІФА) на vSB1-009 зі стадії pre-MSV для перевірки експресії гена NDV-F і антигену вірусу SB-1. Клітини CEF, які були інокульовані vSB1-009, фіксували крижаним 95 % ацетоном протягом 3 хв. за кімнатної температури й висушували на повітрі протягом 10 хв. Планшети промивали PBS, а потім додавали два первинні антитіла: курячу антисироватку проти вірусу хвороби Ньюкасл (Charles River Laboratories, кат. № 10100641, серія C0117A) у розведенні 1:500 і моноклональне антитіло Y5.9 проти вірусу SB-1 (Merial Select, Gainesville, GA) у розведенні 1:3000 і інкубували 45 хв. при 37 °C. Після трьох відмивань PBS додавали два вторинні антитіла: козяче проти IgG курки із флуоресцеїном (KPL, кат. № 02-24-06, серія 110020) у розведенні 1:500 і ослине проти IgG миші з Alexa Fluor 568 (Molecular Probes, кат. № A10037, серія 989784) у розведенні 1:250. Планшети інкубували при 37 °C протягом 45 хв., а потім тричі відмивали PBS. Комірки піддавали скринінгу на ІФА-позитивні бляшки за допомогою флуоресцентного мікроскопа, використовуючи фільтри для ізотіюціанату флуоресцеїну (FITC) і ізотіюціанату тетраметилпродаміну (TRITC) в інвертованого мікроскопа Nikon Eclipse Ti. У такий же спосіб перевіряли реактивність vSB1-009 з mAb до NDV-F методом подвійного ІФА, використовуючи як первинні антитіла курячу антисироватку проти MDV (Charles River Laboratories, кат. № 10100628, серія D0111) (розведення 1:300) і моноклональне антитіло проти NDV-F (розведення 1:300). Як вторинні антитіла використовували козяче антитіло проти IgG курки із флуоресцеїном (KPL, кат. № 02-24-06, серія 110020) (розведення 1:500) і ослине проти IgG миші з Alexa Fluor 568 (Molecular Probes, кат. № A10037, серія 989784) (розведення 1:250). Для ідентифікації ІФА-позитивних бляшок комірки переглядали за допомогою флуоресцентного мікроскопа, використовуючи фільтри для FITC і TRITC в інвертованому мікроскопі Nikon Eclipse Ti.

Результати ІФА показали, що vSB1-009 експресує білок NDV-F в інфікованих вірусом клітинах CEF. Було підраховано більше 500 бляшок vSB1-009 на експресію білка NDV-F, а також на експресію специфічного для вірусу SB-1 білка методом подвійного ІФА. Експресія білка NDV-F повністю відповідала експресії антигену вірусу SB-1 у кожній вірусній бляшці (таблиця 7).

Таблиця 7

Аналіз vSB1-009 методом подвійного ІФА

Вірус	Подвійний ІФА № 1 (189 бляшок)		Подвійний ІФА № 2 (361 бляшка)	
	Бляшки, позит. за антисивор. до NDV	Бляшки, позит. за mAb проти SB1	Бляшки, позит. за антисивор. до NDV	Бляшки, позит. за mAb проти SB1
vSB1-009 pre-MSV	189	189	361	361

5 Методом подвійного ІФА була підтверджена реактивність із mAb до NDV-F. Було перевірено понад 200 бляшки vSB1-009 на реакцію з mAb до NDV-F, а також на реакцію з антисироваткою проти MDV. Реакція з mAb до NDV-F повністю відповідала реакції з антисироваткою проти MDV у кожній вірусній бляшці (таблиця 8).

10

Таблиця 8

Реактивність vSB1-009 з mAb проти NDV-F

Вірус	Подвійний ІФА (усього 254 бляшки)	
	Бляшки, позит. за антисивор. до NDV	Бляшки, позит. за mAb проти SB1
mvSB1-009 pre-MSV	254	254

Аналіз методом Саузерн-Блота

Екстрагували тотальну геномну ДНК із клітин CEF, інфікованих vSB1-009 зі стадії pre-MSV. Геномну ДНК vSB1-009, вірусу SB-1 (негативний контроль), донорської плазмиди pSB1 44 cds SV FCA opt розщеплювали окремо при 37 °C рестрикційними ендонуклеазами EcoRI, NcoI і KpnI. Рестрикційні фрагменти розділяли електрофорезом в 0,8 % агарозному гелі й переносили на позитивно заряджену нейлонову мембрану. Після перенесення мембрану обробляли 0,4 M NaOH, а потім нейтралізували буфером 2×SSC-HCl. Після цього мембрану сушили на повітрі й піддавали перехресному зшиванню за допомогою УФ.

Дотримуючись інструкцій виробників набору North2South Chemiluminescent Hybridization and Detection Kit (Thermo Scientific, кат. № 89880), мембрану предгібридували протягом 1 год., а потім гібридували із зондом протягом ночі при 55 °C. Для гібридизації використовували два зонди: 1) SbfI-фрагмент pSB1 44 cds SV FCA opt як зонда для касети NDV-F, 2) SmaI-EcoRI-фрагмент плеча pUC57 SB1 44 (Genscript) як зонда для рекомбінантного плеча. Після гібридизації кілька раз проводили відмивання при жорстких умовах, після чого мембрану поміщали в блокувальний буфер з додаванням стрептавідин-HRP. Після відмивання мембрани від не зв'язаного стрептавідин-HRP добавляли розчин субстрату Luminal і потім мембрану накладали на рентгенівську плівку й експонували, після чого проявляли плівку.

Результати Саузерн-Блота відповідали очікуванням на підставі аналізу карти вектора NT1. Касета NDV-F (промотор SV40, оптимізований за кодонами ген NDV-F CA02) заміщала послідовності, які кодують UL44 вірусу SB-1.

Геномний аналіз

Проводили аналіз геномної ДНК vSB1-009 зі стадії pre-MSV шляхом визначення нуклеотидної послідовності рекомбінаційних плечей, а також вставленої генної касети. Розробляли праймери, які використовували для ампліфікації всієї касети гена NDV-F, включаючи рекомбінаційні плечі.

Підтвердили, що послідовність vSB1-009 (донорська плазміда pSB1 44 cds SV FCAopt) містить правильні рекомбінаційні плечі, промотор SV40 і оптимізований за кодонами ген NDV-F, як показано в SEQ ID NO:19.

Аналіз методом Вестерн-Блота

Моношар CEF інфікували vSB1-009 pre-MSV при множинності зараження в ~0,1 MOI. Після 5-денної інкубації клітини CEF осаджували й промивали PBS, а потім піддавали лізису за

допомогою буфера IP Lysis/Wash buffer з набору Pierce Classic IP (Thermo Scientific, кат. № 26146) відповідно до методики виробника. Лізат попередньо очищали й інкубували з 100 мкл моноклонального антитіла проти NDV-F для одержання імунного комплексу. Імунний комплекс захоплювали на агарозу з білком A/G (Protein A/G Plus Agarose) й, після видалення не зв'язаного імунного комплексу шляхом кількох відмивань, використовували 50 мкл буфера для зразка для елюювання, як контроль включали неінфіковані клітини CEF. По 20 мкл елююваних зразків розділяли електрофорезом в 10 % гелях з Bis-Tris. Після електрофорезу розділені білки переносили на мембрану з PVDF. Для виявлення антигенів NDV на мембрані PVDF використовували набір Protein Detection TMB Western Blot Kit (KPL, кат. № 54-11-50) з курячою антисироваткою проти NDV (Charles River Laboratories, кат. № 10100641, серія C0117A) і кон'югатом козячого антитіла проти IgG курки з пероксидазою (KPL, кат. № 14-24-06), відповідно до методики виробника.

Експресію білка NDV-F з vSB1-009 перевіряли методом імунодетекції у дві стадії. Спочатку білки NDV-F, експресовані в інфікованих vSB1-009 клітинах CEF, захоплювали методом імунопреципітації за допомогою моноклонального антитіла 001C3 проти NDV-F. Потім для виявлення білка NDV-F у захоплених зразках (комплексу білок NDV-F-моноклональне антитіло) застосовували метод Вестерн-Блота з використанням поліклональної антисироватки проти NDV (Charles River Laboratories, кат. № 10100641, серія C0117A) (Фіг. 9). У лізатах з vSB1-009 pre-MSV за допомогою антисироватки до NDV виявлявся білок в 55 кДа, який відповідав очікуваному розміру білка злиття F1 NDV (Фіг. 9).

Одержання й характеристика HVT-рекомбінантів vSB1-004, vSB1-006, vSB1-007 і vSB1-008 в основному проводилися в такий же спосіб, як і для vSB1-009, описаного в цьому прикладі. У таблиці 9.1 представлені унікальні характеристики, властиві кожній з конструкцій навколо експресійної касети, включаючи відповідні послідовності. Одержання й характеристика рекомбінантних векторів з вірусу SB1 також описані в патентній заявці США за номером USSN 13/689,572, поданій 29.11.2012 (Merial Limited), яка включена сюди шляхом посилання у всій повноті.

Таблиця 9.1

Характеристики експресійних касет у рекомбінантів SB1

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Локус
mvSB1-009	SB1	SV40	opt-CA02	UL44 (gC)
mvSB1-004	SB1	IE mCMV	wt-VIId	US10
mvSB1-006	SB1	SV40	opt-VIId	UL55/LORF5
mvSB1-007	SB1	SV40	opt-VIId	UL44 (gC)
mvSB1-008	SB1	SV40	opt-CA02	UL55/LORF5

Приклад 5.2. Конструювання подвійної конструкції vSB1-010

Конструювання донорської плазмиди SB1US2 gpVlIdwtsyn

Використовуючи плазмиду HVT Sorf3-US2 gpVar-Ewt Syn, вилучали gpCMV, варіант E і хвіст Syn шляхом розщеплення SbfI. Цей фрагмент лігували в донорську плазмиду SB1 US2. Ген варіанта E вирізали за допомогою NotI і заміняли на NDV-F VIId дикого типу. Синтетичний ген NDV-F VIId дикого типу (SEQ ID NO:3, кодує SEQ ID NO:4) вирізали із плазмиди pUC57 NDV-F VIId wt (синтезована на фірмі Genescript) шляхом розщеплення з NotI. Лігований матеріал трансформували за допомогою набору Top10 Oneshot (кат. № C404002, Invitrogen). Вирощували бактеріальні колонії в бульйоні LBamp, екстрагували плазмиди за допомогою набору Qiagen Minispin Prep і проводили скринінг на орієнтацію вставки за розщепленням NcoI+Sall. Правильну донорську плазмиду позначили pSB1 US2 gpVlIdwt Syn. У таблиці 9.2 наведені характеристики, властиві конструкції навколо експресійної касети, включаючи відповідні послідовності. Вирощували великомасштабні культури й проводили екстракцію плазмід за допомогою набору Qiagen Maxi Prep. Тимчасову експресію плазмід з Maxi Prep перевіряли на клітинах ембріональних фібробластів курки (CEFs) за допомогою курячої поліклональної антисироватки проти NDV-F.

Одержання рекомбінанта

За стандартною методикою гомологічної рекомбінації проводили спільну електропорацію вторинних клітин CEF за допомогою донорської плазмиди pSB1 US2 gpVlIdwt Syn і вірусної ДНК,

виділеної з vSB1-009 (цей рекомбінантний вектор експресує ген F з NDV CA02). В основному додержувалися методики, описаної в прикладі 1 для vHVT114, для одержання, очищення бляшок і характеристики рекомбінантів шляхом імунофлуоресценції.

- Після п'яти циклів очищення бляшок був виділений чистий рекомбінантний вірус (vSB1-010), чистоту якого перевіряли за ІФА й ПЛР для підтвердження правильності вставки, а також відсутності залишків вихідного вірусу.

Таблиця 9.2

Характеристики експресійної касети в vSB1-010

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Локус
mvSB1-010	mvSB1-009	CMV морської свинки	NDV-F VIIId	SORF4-US2

- Секвенування області вставки підтвердило, що vSB1-010 містить правильні послідовності промотору CMV морської свинки й гена NDV-F VIIId дикого типу, як це видно з послідовності донорської плазмиди SB1US2 gpVIIIdwtsyn (SEQ ID NO:40).

Аналіз рекомбінанта методом ПЛР

- Екстрагували ДНК із препарату вірусу сумішшю фенол/хлороформ, осаджували етанолом і ресуспендували в 20 мМ HEPES. Склали праймери для ПЛР спеціально для ідентифікації гена NDV-F VIIId дикого типу, промотору, полі-A, а також чистоти рекомбінантного вірусу від вихідного вірусу SB1. Проводили ПЛР при 200 нг ДНК матриці разом із зазначеними парами праймерів, наведеними в таблиці 1. Цикли ПЛР за наступних умов (якщо не зазначене інакше): 2 хв. при 94 °C; 30 циклів по 30 с при 94 °C, 30 с при 55 °C, 3 хв. при 68 °C; і ще 5 хв. при 68 °C.

- Чистоту рекомбінантного вірусу перевіряли методом ПЛР за допомогою пар праймерів, специфічних до фланкуючих плечей SB1, промотору gpCMV, гену NDV-F VIIId дикого типу й синтетичному хвосту. При аналізі також включали праймери, специфічні до HVT, MDV серотипа 3 (MB080+MB081). Результати ПЛР показали, що рекомбінантний вірус vSB1-010 несе шукану експресійну касету, а препарат вірусу вільний від помітної кількості вихідного вірусу SB1-009.

- Імунофлуоресцентне фарбування рекомбінантного вірусу vSB1-010, який експресує два білки NDV-F

- Для імунофлуоресцентного аналізу матеріал РЗ розбавляли середовищем 1:100. Приблизно 50 мкл розведеного вірусу додавали до 10 мл DMEM+2 % FBS з 1×10^7 клітин CEF, а потім розкапували в 96-комірковий планшет (по 100 мкл на комірку). Планшети інкубували 5 днів при 37 °C+5 %CO₂ доти, поки не з'являться вірусні бляшки. Планшети фіксували 95 % крижаним ацетоном протягом 3 хвилин і промивали три рази PBS. Додавали курячу антисироватку проти вірусу хвороби Ньюкасл (серія C0139, Charles River Laboratories) у розведенні 1:1000 і інкубували планшети при 37 °C протягом 1 год. Після інкубації планшети тричі відмивали PBS і додавали антитіло проти курки з FITC (кат. № F8888, Sigma) у розведенні 1:500. Планшети знову інкубували при 37 °C протягом 1 год. Після інкубації клітини тричі промивали PBS і візуалізували їх за допомогою флуоресцентного мікроскопа, використовуючи фільтр для ізотіоціанату флуоресцеїну (FITC).

- Результати імунофлуоресцентного фарбування вказують на те, що vSB1-010 проявляє дуже сильну експресію білка NDV-F при використанні поліклональних антисироваток і проти білка NDV-F CA02, і проти білка NDV-F VIIId.

Висновок

- Виходячи із ПЛР і імунофлуоресцентного аналізу, vSB1-010 є рекомбінантним SB-1, у якого в vSB1-009, який уже експресує ген NDV-F CA02, був успішно вставлений ген NDV-F VIIId під контролем промотору gpCMV. Отже, vSB1-010 несе гени NDV-F і генотипу VIIId, і CA02, і вільний від помітної кількості вихідного vSB1-009.

Приклад 6. Ефективність vHVT110, vHVT111, vHVT114 і vSB1-004, які експресують ген NDV-F, проти зараження штамами NDV Chimalhuacan і Malaysia (MAL04-01) в 14-денних безпатогенних курчат

- Метою даного дослідження була оцінка ефективності трьох рекомбінантних конструкцій з HVT (vHVT110, vHVT111 і vHVT114) і однієї рекомбінантної конструкції з SB1 (vSB1-004), які експресують ген F NDV, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (штами Chimalhuacan і

Malaysia), яке проводилося на 14-денних безпатогенних курчатах.

Характеристики цих 5 вакцин-кандидатів представлені нижче в таблиці 10.

Таблиця 10

Характеристики векторів, що використовувалися в цьому дослідженні із зараження

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT 110	HVT	IE mCMV	wt-VIId	SV40	IG1
vHVT 111	HVT	SV40	wt-VIId	SV40	IG1
vHVT114	HVT	SV40	opt-VIId	SV40	IG1
mvSB1-004	SB-1	IE mCMV	wt-VIId	SV40	US10

5

У день D0 100 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 10 груп по 10 птахів. Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 KYO, як описано нижче в таблиці 11. Слід зазначити, що титр vSB1-004 (31600 KYO) при введенні птахам із груп 6 був набагато вище наміченого. У день D14 птахів внутрішньом'язево заражали велогенним штамом NDV Malaysia (генотип VIId) (підгрупи "a") або вірулентним штамом NDV Chimalhuacan (генотип V) (підгрупи "b").

10

Таблиця 11

Дослідження із зараження з векторами vHVT110, vHVT111, vHVT114 і vSB1-004

Група	Вакцина в перший день (D0)	Серологія за NDV в D14*	Ступінь захисту від смертності/захворюваності після зараження в 14-денному віці (D14)	
			Штам Malaysia	Штам Chimalhuacan
G1a	—	0/10	0 %/0 %	-
G1b	—		-	0 %/0 %
G2a	vHVT 110	7/10	100 %/89 %	-
G2b	vHVT110		-	100 %/70 %
G3a	vHVT 111	2/10	30 %/20 %	-
G3b	vHVT 111		-	67 %/11 %
G4a	vHVT114	9/10	100 %/100 %	-
G4b	vHVT114		-	89 %/89 %
G5a	vSB1-004	3/10	70 %/50 %	-
G5b	vSB1-004		-	40 %/30 %

* Кількість птахів, позитивних за тестом HI на NDV / загальне число протестованих

15

Кожну групу спостерігали до й після зараження. Щодня оцінювали клінічні ознаки після зараження в такий спосіб: здорові / зі специфічними симптомами (скуповжене пір'я, прострація, кривошия, тремор) / мертві. У день D14 у кожній групі брали зразки сироватки на серологічне дослідження (тест на інгібування гемаглютинації (HI) вірусом хвороби Ньюкасл (NDV).

20

Як і очікувалося, не привиті тварини (G1a і G1b) не проявляли антитіл до NDV у день D14. У кожній з вакцинованих груп (підгрупи "a" і "b" від G2 до G5) відзначалася сероконверсія з низьким титром (середній титр HI <0,6 log10), підтверджуючи одержання вакцини. Кількість позитивних птахів від загального числа протестованих залежало від групи й було найбільшим (90 %) у птахів, вакцинованих vHVT114 (див. наведену вище таблицю).

25

Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлена в наведеній вище таблиці. У контрольних групах G1a і G1b спостерігалася повна сприйнятливості, що підтверджує більшу тяжкість захворювання при обох зараженнях. Найнижчі рівні захисту спостерігалися в групах, вакцинованих vHVT111 або vSB1-004. Найвищий ступінь захисту від захворюваності й смертності відзначалася в групах, вакцинованих vHVT110 або vHVT114, незалежно від того, який штам використовувався для зараження (гомологічний штам, тобто Malaysia генотипу VIId, або гетерологічний штам, тобто Chimalhuacan генотипу V). Спостерігалася кореляція між % птахів, позитивних за тестом HI до зараження, і ступенем захисту в %.

30

Відмінності за ступенем захисту між vHVT110 і vHVT111 наочно показують важливе значення промотору, причому промотор IE mCMV виявився більш сильним, ніж промотор SV40 для транскрипції гена F дикого типу (wt) генотипу VIIId. Відмінності за ступенем захисту між vHVT111 і vHVT114 ілюструють важливе значення нуклеотидної послідовності гена F, причому оптимізована послідовність виявилася більш сильною, ніж послідовність дикого типу (або природна).

На закінчення, результати даного дослідження показали важливе значення промотору й нуклеотидної послідовності гена F при захисті від ND, яку індукували вектори-вакцини з вірусу хвороби Марека. Для найкращих показників ефективності необхідна оптимальна комбінація цих факторів, як в vHVT114.

Приклад 7. Ефективність vHVT114, vHVT116, vHVT301, vHVT302 і vHVT303, які експресують ген NDV-F, проти зараження штамом NDV Texas GB в 14-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності 2 одинарних рекомбінантних конструкцій з HVT (vHVT114 і vHVT116), які експресують ген F NDV, і 3 подвійних рекомбінантних конструкцій з HVT (vHVT-301, vHVT302 і vHVT303), які експресують і ген F NDV, і ген VP2 IBDV, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (штам Texas GB, генотип II), яке проводилося на 14-денних безпатогенних курчатах.

Характеристики цих 4 вакцин-кандидатів представлені нижче в таблиці 12.

Таблиця 12

Характеристики векторів, що використовувалися в цьому дослідженні із зараження

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT114	HVT	SV40	Opt-VIId	SV40	IG1
vHVT 116	HVT	SV40	Opt-V	SV40	IG1
vHVT 301	vHVT13*	SV40	Wt-VIId	SV40	IG2
vHVT 302	vHVT13	US10	Opt-VIId	US10	US10
vHVT 303	vHVT13	US10	Opt-V	US10	US10

* vHVT13 є активним інгредієнтом ліцензованої вакцини Vaxxitek HVT-IBD на основі вектора з HVT, який експресує ген VP2 IBDV (див. US 5,980,906 і EP 0 719 864).

У день D0 120 одностенних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 6 груп по 20 птахів. Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 1000 КУО, як описано нижче в таблиці 13. У день D14 птахів внутрішньом'язево заражали велогенним штамом NDV Texas GB (генотип II) у дозі 4,5 log₁₀ EID₅₀.

Таблиця 13

Результати ефективності

Група	Вакцина в перший день (D0)	Ступінь клінічного захисту (кількість інфікованих/загальне число) після зараження в 14-денному віці (D14)
G1	–	0 % (20/20)
G2	vHVT114	80 % (4/20)
G3	vHVT 116	70 % (6/20)
G4	vHVT 301	15 % (17/20)
G5	vHVT 302	52,6 % (9/19)*
G6	vHVT 303	15 % (17/20)

* Один птах помер ще до зараження

Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки й смертність після зараження NDV.

Ступінь клінічного захисту представлена в наведеній вище таблиці. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливість, що підтверджує більшу тяжкість захворювання при зараженні. Частковий захист спостерігався в 5 вакцин-кандидатів, а найкращі результати відзначалися в vHVT114 і vHVT116. Серед подвійних HVT-рекомбінантів найбільший захист давав vHVT302. Він виявив себе краще, чим vHVT303, свідчаючи про те, що оптимізований ген F NDV генотипу VIIId може давати кращий перехресний захист від зараження генотипом II, ніж оптимізований ген F NDV генотипу V. Така ж тенденція спостерігалася й з одинарним HVT, vHVT114 (ген VIIId), який виявив себе дещо краще, ніж vHVT116 (ген V), але різниця була менш вираженою. Ці результати показують, що гени F NDV обох генотипів VIIId і V, вставлені в HVT-вектор, дають перехресний захист від зараження гетерологічним NDV генотипу II; причому ген VIIId може потенційно давати кращий перехресний захист. vHVT302 індукував кращий захист від ND, ніж vHVT301, що підтверджує важливе значення промотору, полі-A і локусу вставки. На закінчення, результати даного дослідження показали, що досліджені вектори-вакцини з вірусу хвороби Марека дають дуже гарний ранній захист від ND, особливо для дослідженого одинарного HVT-ND.

Приклад 8. Ефективність vHVT114, vHVT116, vSB1-007, vSB1-008 (одного або разом з vHVT13) і vHVT304 проти зараження штамми NDV ZJ1 (генотип VIIId) і California/02 (генотип V) в 21-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності 2 одинарних рекомбінантних конструкцій з HVT (vHVT114 і vHVT116), 2 рекомбінантних конструкцій з SB1 (vSB1-007 і vSB1-008), які експресують ген F NDV, і подвійного рекомбінанта з HVT (vHVT304) проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл штамі NDV ZJ1 (генотип VIIId) і California/02 (генотип V), яке проводилося на 21-денних безпатогенних курчатах.

Характеристики цих 5 вакцин-кандидатів представлені нижче в таблиці 14.

Таблиця 14

Характеристики векторів, що використовувалися в цьому дослідженні із зараження

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-A	Локус
vHVT114	HVT	SV40	Opt-VIIId	SV40	IG1
vHVT 116	HVT	SV40	Opt-V	SV40	IG1
mvSB1-007	SB-1	SV40	Opt-VIIId	gC	UL44 (gC)
mvSB1-008	SB-1	SV40	Opt-V	SV40	IG1
vHVT 304	vHVT13*	SV40	Opt-VIIId	Synth	IG2

* vHVT13 є активним інгредієнтом ліцензованої вакцини Vaxxitek HVT-IBD на основі вектора з HVT, який експресує ген VP2 IBDV (див. US 5,980,906 і EP 0 719 864).

У день D0 158 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 6 груп по 24 птаха (вакциновані) і 1 групу з 12 птахів (невакциновані контролю). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 1000 КУО, як описано нижче в таблиці 15. Потім птахів розділяли на дві підгрупи, яких у день D21 внутрішньом'язево заражали велогенним штамом NDV ZJ1 (генотип VIIId) або California/02 (генотип V) у дозі 5 log₁₀ EID₅₀.

Таблиця 15

Результати ефективності

Група	Вакцина в перший день (D0)	Ступінь клінічного захисту (%)	
		CA/02 (генотип V)	ZJ1 (генотип VIId)
G1	–	0 %	0 %
G2	vHVT114	100 %	100 %
G3	vHVT 116	100 %	90 %
G4	mvSB1-007	92 %	100 %
G5	mvSB1-008	100 %	100 %
G6	vSB1-008+vHVT13	100 %	83 %
G7	vHVT 304	92 %	75 %

5 Кожну групу спостерігали до й після зараження. Технічні проблеми з ізоляторами скоротили число птахів у групі 2 (vHVT114: з 24 до 14) і в групі 3 (vHVT116: з 24 до 20). Відзначали клінічні ознаки після зараження NDV. Брали сироватку зі зразків крові від птахів із груп 2 і 7 перед зараженням (D21) для серології на NDV за тестом HI, використовуючи кожний зі штамів, що заражають, як антиген.

10 Середні серологічні титри HI у групах G2 і G7 до зараження представлені на Фіг. 10. В обох групах титри HI були вище з антигеном ZJ1. Титри HI, індуковані vHVT114, були вище, ніж індуковані vHVT304.

15 Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлена в наведеній вище таблиці. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливність, що підтверджує більшу тяжкість захворювання при зараженні. Усі вакцини давали високий ступінь захисту від зараження. Повний клінічний захист від зараження обома штамми давали vHVT114 і vSB1-008. Зберігаючи ту ж тенденцію, що й титри, vHVT304 забезпечував дещо більший захист від ND, ніж vHVT114.

20 Виділення вірусу оцінювали після зараження методом ЗТ-ПЛР у реальному часі в мазках з ротової порожнини й клоаки, узятих через 2 і 4 дні після зараження. На Фіг. 11A і 11B представлені відсотки позитивних (Ct<40) птахів. Слід зазначити, що в контрольній групі, зараженій ізолятом CA/02, через 4 дні після зараження вмерли всі 6 птахів, а в контрольній групі, зараженій ZJ1, тільки один птах залишався живий через 4 дні після зараження. У всіх контрольних птахів відзначалося виділення вірусу. У всіх вакцинованих групах спостерігалася

25 зниження відсотка птахів, позитивних за виділенням вірусу. На закінчення, результати даного дослідження показали, що досліджені вектори-вакцини з вірусу хвороби Марека дають дуже гарний захист від ND в 3-тижневому віці.

Приклад 9. Ефективність vHVT114, vSB1-007, vSB1-009, vHVT306 і vHVT307 як вакцин проти зараження штамом NDV Texas GB в 28-денних безпатогенних курчат

30 Метою даного дослідження була оцінка ефективності різних комбінацій векторів-вакцин з вірусу хвороби Марека, які експресують ген F NDV і/або ген VP2 IBDV, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (штам Texas GB, генотип II), яке проводилося на 28-денних безпатогенних курчатах.

35 Характеристики 5 рекомбінантних вакцин-кандидатів, протестованих у цьому дослідженні, представлені нижче в таблиці 16.

Таблиця 16

Характеристики векторів, які використовувалися в цьому дослідженні із зараження

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT114	HVT	SV40	opt-VIId	SV40	IG1
mvSB1-007	SB-1	SV40	opt-VIId	gC	UL44 (gC)
mvSB1-009	SB-1	SV40	opt-v	gC	UL44 (gC)
vHVT 306	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	SORF3-US2
vHVT 307	vHVT13	SV40	opt-v	синтетич.	SORF3-US2

5 У деяких групах у комбінації з рекомбінантними вірусами також використовували вакцини з вірусу хвороби Марека серотипа 1 (штам CVI988 або Rispens; герпесвірус курячих 2) і серотипа 2 (штам SB-1; герпесвірус курячих 3).

10 У день D0 135 одностатевих безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 9 груп по 15 птахів. Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл вакцин, що містять задану дозу в 2000 KYO для рекомбінантних вакцин (vSB1-007, vSB1-009, vHVT13, vHVT306, vHVT307, vHVT114) і 1000 KYO для вихідних вакцинних штамів хвороби Марека (SB-1 і CVI988). Склад цих 9 груп представлений нижче в таблиці 17. У день D28 птахів внутрішньом'язево заражали вельогенним штамом NDV Texas GB (генотип II) у дозі 4,0 log₁₀ EID₅₀.

15

Таблиця 17

Результати ефективності

Група	Вакцина в перший день (D0)	Ступінь захисту від ND (%) після зараження в 28-денному віці (D28)
G1	–	0 %
G2	vSB1-007+vHVT13	80 %
G3	mvSB1-009	100 %
G4	vSB1-009+vHVT13	86 %
G5	vSB1-009+vHVT13+CVI988	93 %
G6	vHVT 306+SB-1	100 %
G7	vHVT 307	100 %
G8	vHVT 307+SB-1	93 %
G9	vHVT114+vHVT13+SB-1	100 %

Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки після зараження NDV.

20 Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлена в наведеній вище таблиці. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливості, що підтверджує більшу серйозність зараження. У всіх вакцинованих групах спостерігалася найвищий ступінь захисту. Повний захист відзначався в птахів із груп G3, G6, G7 і G9. Дане дослідження показує, що кандидати vSB1-ND можуть уводитися разом з vHVT13 і CVI988 і як і раніше забезпечувати дуже гарний захист від ND. Точно так само подвійні HVT-IBD+ND сумісні з SB-1, а vHVT-ND (vHVT114) можуть бути поєднані з vHVT13 і SB-1.

25 На закінчення, результати даного дослідження показують відсутність інтерференції при захисті від ND, індукованої дослідженими вихідними й векторними вакцинами з вірусу хвороби Марека.

30 Приклад 10. Ефективність vHVT114, vHVT307, vSB1-007 і vSB1-009 у комбінації з vHVT13 проти зараження штамом NDV Chimalhuacan (генотип V) в 28-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності 1 рекомбінантної конструкції з HVT (vHVT114) і 2 рекомбінантних конструкцій з SB1 (vSB1-007 і vSB1-009), які експресують ген F NDV, у комбінації з vHVT-IBD (vHVT13), а також подвійного HVT (vHVT307), який експресує й F NDV, і VP2 IBDV, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (Chimalhuacan, генотип V), яке

проводилося на 28-денних безпатогенних курчатах.

Характеристики цих 4 вакцин-кандидатів представлені нижче в таблиці 18.

Таблиця 18

Характеристики векторів, що використовувалися в цьому дослідженні із зараження

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT114	HVT	SV40	opt-VIIId	SV40	IG1
mvSB1-007	SB-1	SV40	opt-VIIId	gC	UL44 (gC)
mvSB1-009	SB-1	SV40	opt-v	gC	UL44 (gC)
vHVT 307	vHVT13	SV40	opt-v	синтетич.	SORF3-US2

- 5 У день D0 45 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 4 групи по 10 птахів і 1 групу з 5 птахів (невакцинована контрольна група). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 КУО, як описано нижче в таблиці 19. У день D28 птахів внутрішньом'язево заражали велогенним штамом NDV Chimalhuacan (генотип V) у дозі 5,0 log₁₀ EID₅₀.

10

Таблиця 19

Результати ефективності

Група	Вакцина в перший день (D0)	Захист від смертності (%)	Захист від захворюваності (%)
G1	–	0 %	0 %
G2	vHVT114+vHVT13	100 %	100 %
G3	vHVT307	80 %	80 %
G4	vSB1-007+vHVT13	90 %	90 %
G5	vSB1-009+vHVT13	90 %	90 %

- 15 Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки після зараження NDV. У вакцинованих групах брали мазки з ротоглотки через 5 і 7 днів після зараження, щоб оцінити вірусне навантаження методом ЗТ-ПЛР.

- 20 Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлена в наведеній вище таблиці. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливність, що підтверджує більшу серйозність зараження. У всіх 4 вакцинованих групах спостерігався дуже гарний захист, а повний клінічний захист давали vHVT114+vHVT13.

- 25 Відсоток позитивних птахів і середній титр вірусу, що виділяється (у вигляді log₁₀ EID₅₀ еквівалента на мл) представлені на Фіг. 12A і 12B. Неочікувано, виділення вірусу не виявлялося в групі G2, що означає повний захист (і від клінічних ознак, і від викиду вірусу) від ND, яку дає vHVT114 навіть при введенні разом з vHVT13, за умов тестування. В інших вакцинованих групах виявлявся дуже низький рівень викиду, а в групі G3 (vHVT307) проявлявся декілька більш високий рівень тільки через 5 днів після зараження.

- 30 На закінчення, цей приклад ще більше ілюструє високий захист від ND, яку дає подвійний рекомбінант HVT-IBD+ND або комбінація з рекомбінантних вірусів SB1-ND або HVT-ND і HVT-IBD (vHVT13). На противагу загальній думці в даній галузі, що друга вакцина з HVT (звичайна вакцина з HVT або рекомбінантна вакцина з HVT) заважає проявленню імунітету до чужорідних генів, вбудованих у першу рекомбінантну вакцину з HVT, даний винахід дав несподіваний результат, що vHVT114 у комбінації з vHVT13 дає високий захист від NDV і не спостерігається ефект інтерференції.

- 35 Приклад 11. Ефективність vHVT306 і vSB1-008 у комбінації з vHVT13 при підшкірному введенні або in ovo проти зараження штамом NDV Chimalhuacan (генотип V) у 28-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності vHVT306 - подвійного HVT, який

експресує і ген F NDV, і ген VP2 IBDV, та vSB1-008 - рекомбінанта SB1, який експресує ген F NDV, у комбінації з vHVT-IBD (vHVT13), при введенні in ovo або підшкірно, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (Chimallhuacan, генотип V), яке проводилося на 28-денних безпатогенних курчатах.

5 Характеристики цих 2 вакцин-кандидатів проти ND представлено в таблиці 14 (vSB1-008) і в таблиці 16 (vHVT306).

10 Склад груп представлено в таблиці 20. Для введення in ovo використовували 60 безпатогенних яєць із ембріонами (приблизно після 18 днів і 18 годин інкубації; D-3) (по 20 на групу для G1, G2 і G3). При введенні in ovo вводили 50 мкл вакцини, що містить 2000 КУО, за допомогою обладнання Intellilab System фірми Avitech LLC (Sallsbury, MD, USA). Після введення in ovo відзначали вихід пташенят та їх виживання. У день D0 20 одностенних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 2 групи по 10 птахів (G4 і G5). Птахам у день D0 вводили підшкірно (п/ш) у шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 КУО, як описано нижче в таблиці 20. У день D28 по 10 птахів на групу заражали внутрішньом'язево велогенним штамом NDV Chimallhuacan (генотип V) у дозі 5,0 log₁₀ EID₅₀.

Таблиця 20

Схема дослідження й результати ефективності від ND

Група	Вакцина в перший день (D0)	Спосіб введення	Захист від смертності (%)	Захист від захворюваності (%)
G1	vHVT13	in ovo	0 %	0 %
G2	vHVT 306	in ovo	100 %	100 %
G3	vSB1-008+vHVT13	in ovo	78 %	68 %
G4	vHVT 306	п/ш	100 %	100 %
G5	vSB1-008+vHVT13	п/ш	100 %	70 %

20 За кожною групою спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки після зараження NDV. У вакцинованих групах брали мазки з ротоглотки через 5 і 7 днів після зараження, щоб оцінити вірусне навантаження методом ЗТ-ПЛР у реальному часі.

У птахів у групах G1 і G2 відзначалася повний вихід пташенят і виживання аж до D28 (дня зараження). У групі G3 вихід склав 85 % і ще один птах у цій групі вмер після викльовування з яйця. Менший вихід у цій групі може бути викликаний проблемами з інкубатором. Вага тіла в самців і самок у групах G1, G2 і G3 був однаковим і в день D1, і в день D28.

25 Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлено в таблиці 20. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливність, що підтверджує більшу серйозність зараження. У всіх 4 вакцинованих групах спостерігався дуже гарний захист, а повний клінічний захист давав vHVT306 при обох способах введення.

30 Відсоток позитивних птахів і середній титр вірусу, що виділяється (в еквівалентах log₁₀ EID₅₀ на мл) представлено в таблиці 21. У групах G2 і G4, вакцинованих vHVT306, спостерігалася явна відсутність або дуже слабе виділення вірусу. У групах, вакцинованих vSB1-008+vHVT13, рівень викиду був вище, особливо через 5 днів після зараження (рі).

Таблиця 21

Результати по захисту від виділення вірусу (відсоток птахів з помітним викидом і середнє вірусне навантаження в log10) при оцінці в день D5 і D7 після зараження NDV

Група	Вакцина в перший день (D0)	Спосіб уведення	Відсоток позитивних птахів (D5/D7 pi)	Середнє вірусне навантаження* (D5/D7 pi)
G2	vHVT 306	in ovo	0/0 %	2,7/2,7
G3	vSB1-008+vHVT13	in ovo	100/38 %	5,2/3,2
G4	vHVT 306	п/ш	20/10 %	3,2/2,9
G5	vSB1-008+vHVT13	п/ш	80/50 %	4,6/3,4

- 5 * Середнє значення при кількісному ПЛР у реальному часі, виражене в еквівалентах log10 EID₅₀; граничне значення приймали рівним 2,7 log10.

10 На закінчення, цей приклад показує, що подвійний рекомбінант HVT - vHVT306 дає чудовий захист від ND при введенні як in ovo, так і підшкірно. vSB1-008+vHVT13 проявив себе дещо гірше, особливо при введенні in ovo, але це може пояснюватися, принаймні частково, проблемами з інкубатором. Дійсно, при тестуванні безпеки in ovo іншого рекомбінанта SB1-ND (vSB1-009) при 1000 або 4000 КУО разом з 6000 КУО vHVT13 не проявлялося ніяких відмінностей за виходом й ранньому виживанню від групи, що одержувала тільки 6000 КУО vHVT13.

15 Приклад 12. Ефективність vHVT304, vHVT306, vSB1-007 і vSB1-008 у комбінації з vHVT13 проти зараження штамом NDV Chimalhuacan (генотип V) в 42-денних комерційних бройлерних курчат

20 Метою даного дослідження була оцінка ефективності двох подвійних HVT (vHVT304 і vHVT306), які експресують і ген F NDV і ген VP2 IBDV, і двох рекомбінантів SB1 (vSB1-007 і vSB1-008), які експресують ген F NDV, у комбінації з vHVT-ibd (vHVT13), проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (Chimalhuacan, генотип V), яке проводилося на 42-денних комерційних бройлерних курчатах.

25 Характеристики цих 4 вакцин-кандидатів проти ND представлено в таблиці 14 і 16. Склад груп представлено в таблиці 22. У день D0 55 одностенних комерційних бройлерних курчат випадковим чином розбивали на 5 груп по 11 птахів. Птахам у день D0 вводили підшкірно (п/ш) у шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 КУО, як описано нижче в таблиці 22. У день D42 по 10 птахів на групу заражали внутрішньом'язево велогенним штамом NDV Chimalhuacan (генотип V) у дозі 5,0 log10 EID₅₀.

30

Таблиця 22

Схема дослідження й результати ефективності від ND

Група	Вакцина в перший день (D0)	Захист від смертності (%)	Захист від захворюваності (%)
G1	vHVT13	0 %	0 %
G2	vHVT 304	82 %	82 %
G3	vHVT 306	100 %	100 %
G4	vSB1-007+vHVT13	100 %	100 %
G5	vSB1-008+vHVT13	91 %	91 %

Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки протягом 14 днів після зараження NDV. У вакцинованих групах брали мазки з ротоглотки через 5 і 7 днів після зараження, щоб оцінити вірусне навантаження методом ЗТ-ПЛР у реальному часі.

35 Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлено в таблиці 22. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливість, що підтверджує більшу серйозність зараження. У всіх 4 вакцинованих групах спостерігався дуже

гарний захист, а повний клінічний захист давали vHVT306 і vSB1-007+vHVT13.

Відсоток позитивних птахів і середній титр вірусу, що виділяється (в еквівалентах \log_{10} EID₅₀ на мл) представлено в таблиці 23. Найбільше зниження викиду давали vHVT306 і vSB1-007+vHVT13, які також були найкращими кандидатами для клінічного захисту.

5

Таблиця 23

Результати по захисту від виділення вірусу (відсоток птахів з помітним викидом і середнє вірусне навантаження в \log_{10}) при оцінці в день D5 і D7 після зараження NDV (pi)

Група	Вакцина в перший день (D0)	Відсоток позитивних птахів (D5/D7 pi)	Середнє вірусне навантаження* (D5/D7 pi)
G2	vHVT 304	100/100 %	5,4/4,6
G3	vHVT 306	40/50 %	3,5/3,7
G4	vSB1-007+vHVT13	80/70 %	3,8/4,8
G5	vSB1-008+vHVT13	100/100 %	4,8/4,3

* Середнє значення при кількісному ПЛР у реальному часі, виражене в еквівалентах \log_{10} EID₅₀; граничне значення приймали рівним 2,7 \log_{10} .

10

Як виявилось, vHVT306 давав кращий захист від ND, ніж vHVT304. Ці два подвійні HVT містять ту саму експресійну касету NDV F, але вона вставлена у два різні локуси, а касета VP2 IBDV вставлена в тому самому положенні. Так що цей приклад ілюструє важливе значення локусу вставки при розробці рекомбінантів HVT. vSB1-007+vHVT13 проявив себе краще, ніж vSB1-008+vHVT13. Геномна структура vSB1-007 відрізняється від такої в vSB1-008 у різних аспектах: за локусом вставки, промотором, сигналом полі-аденілювання й походженням гена F. Комбінація цих чужорідних послідовностей і локусу вставки в vSB1-007 швидше за все відповідає за його кращі показники захисту від ND.

15

На закінчення, цей приклад показує важливе значення локусу вставки й інших регуляторних послідовностей в експресійній касеті NDV при захисті від ND, індукованій векторами з HVT і MDV серотипа 2.

20

Приклад 13. Ефективність рекомбінантних вакцин HVT-ND+IBD (vHVT304 і vHVT306) або SB1-ND (vSB1-008) у комбінації з vHVT13 проти зараження класичним ізолятом IBDV в 14-денних безпатогенних курчат

25

Метою даного дослідження була оцінка ефективності на ранній стадії IBD у подвійних рекомбінантів HVT – vHVT304 і vHVT306, а також vHVT13 при спільному введенні з рекомбінантною конструкцією SB1-ND (vSB1-008) проти зараження вірулентним штамом (Faragher 52/70) вірусу інфекційного бурситу (vIBDV), яке проводилося на 14-денних безпатогенних курчатах.

30

Характеристики подвійних рекомбінантів HVT і SB1, що використовувалися в даному дослідженні, представлено в таблиці 14 і 16.

У день D0 95 одностенних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 9 груп по 10 птахів і 1 групу з 5 птахів (невакцинована незаражена контрольна група). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 300 або 1000 КУО, як описано нижче в таблиці 24. У день D1 брали проби крові в 5 птахів на групу для серологічного дослідження за допомогою набору Proflok® Plus IBD (Synbiotics Corp). У день D14 птахів (по 10 птахів на групу, за винятком групи 7, у якій 1 птах умер ще до зараження) заражали за допомогою очних крапель (0,05 мл на птаха) у дозі 2,5 \log_{10} EID₅₀.

35

Таблиця 24

Схема дослідження й результати ефективності від IBD

Група	Вакцина в перший день (доза в КУО)	Титр за ELISA IBD+ в D141	Кіл-ть померлі /захв. ²	Ступінь захисту (%) ³	Середнє співвідн. фабрицієва сумка/вага тіла ⁴
G1	mvSB1-008 (1000)	0,2	7/10	0 %	0,0013
G2	vHVT13 (300)	2,7	0/0	100 %	0,0051
G3	vHVT13 (1000)	2,7	0/0	90 %	0,0049
G4	vHVT13+ mvSB1-008 (300)	1,9	1/1	60 %	0,0041
G5	vHVT13+mvSB1-008 (1000)	2,4	0/0	70 %	0,0041
G6	vHVT 304 (300)	2,9	0/0	60 %	0,0037
G7	vHVT 304 (1000)	2,2	0/0	67 %	0,0047
G8	vHVT 306 (300)	2,4	0/0	80 %	0,0033
G9	vHVT 306 (1000)	2,7	0/0	40 %	0,0026

5 ¹ Середній титр по ELISA IBD+ у сироватці від 5 птахів на групу, узятій в день D14 перед зараженням, виражений в log10

² Хворими вважалися птахи, що хворіли більше 2 днів або, що продовжували хворіти в день D25

³ Захист від клінічних ознак і важкого ураження фабрицієвої сумки (бурсальний показник <3)

10 ⁴ Співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла в невакцинованій/незараженій групі склало 0,0047.

15 Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки протягом 11 днів після зараження IBDV (від D15 по D25). По закінченню періоду спостереження після зараження (D33) усіх птахів, що вижили, піддавали евтаназії й проводили розтин. Визначали вагу тіла й фабрицієвої сумки. Кожну фабрицієву сумку (BF) зважували, а потім зберігали в індивідуальних посудинах, що містять 4 % формальдегіду для гістології. Гістологічні ураження фабрицієвої сумки оцінювали за шкалою, представленою у таблиці 25.

20

Таблиця 25

Шкала оцінки гістологічних уражень фабрицієвої сумки*

Бали	Гістологічні спостереження/ураження
0	Уражень немає, нормальна фабрицієва сумка
1	Від 1 % до 25 % фолікулів проявляють лімфоїдне виснаження (тобто виснаження менше ніж на 50 % в 1 ураженому фолікулі), приплив гетерофілів в уражені ділянки
2	Від 26 % до 50 % фолікулів проявляють майже повне лімфоїдне виснаження (тобто виснаження більше ніж на 75 % в 1 ураженому фолікулі), уражені фолікули проявляють некроз і може проявлятися сильний приплив гетерофілів
3	Від 51 % до 75 % фолікулів проявляють лімфоїдне виснаження; уражені фолікули проявляють некротичні ураження й виявляється сильний приплив гетерофілів
4	Від 76 % до 100 % фолікулів проявляють майже повне лімфоїдне виснаження; виявляється гіперплазія й структури типу цист; уражені фолікули проявляють некротичні ураження й виявляється сильний приплив гетерофілів
5	100 % фолікулів проявляють майже повне лімфоїдне виснаження; повна втрата структури фолікулів, потовщений і згорнутий епітелій, фіброз тканин фабрицієвої сумки

* Джерело: Monograph No. 01/2008:0587 °F EU Pharmacopoeia "Avian Infectious Bursal Disease vaccine (live)"

Птах вважався ураженим, якщо він гинув й/або проявляв помітні ознаки захворювання й/або важкі ураження фабрицієвої сумки (тобто гістологічний показник (3)).

Середні титри антитіл по ELISA IBD+, виражені в log10 перед зараженням, представлено в таблиці 24. У всіх вакцинованих групах виявлялися істотні титри, які були значно вищими, ніж у контрольній групі G1. Серологічний титр не залежав від дози.

У всіх птахів контрольної групи G1 спостерігалися важкі клінічні ознаки після зараження. У цій групі за період спостереження в 11 днів вмерло 7 з 10 птахів, що вказує на більшу серйозність зараження. Жодний з вакцинованих птахів не проявляв важких клінічних ознак після зараження, за винятком 1 птаха з G4, який вмер. Ступінь захисту від важкого ураження фабрицієвої сумки представлено в наведеній вище таблиці. У всіх групах спостерігався істотний захист від IBD, а найкращий захист спостерігався в групах G2 і G3 (тільки один vHVT13). Одночасне введення vSB1-008+vHVT13 і подвійних конструкцій vHVT304 і vHVT306 давало близькі рівні захисту від IBD. Захист не залежав від дози при досліджених дозах. У таблиці 24 також представлено середнє співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла. Це співвідношення у всіх вакцинованих групах було вищим, ніж у зараженій контрольній групі.

На закінчення, ці дані показують, що комбінації вектора SB1-ND як з одинарним HVT-IBD, так і з подвійним HVT, який експресує і NDV-F, і IBDV-VP2, індують антитіла й ранній захист від IBD на моделі важкого зараження IBDV.

Приклад 14. Ефективність одинарних рекомбінантних вакцин HVT-ND (vHVT114) або SB1-ND (vSB1-007 і vSB1-009) у комбінації з vHVT13 проти зараження дуже вірулентним ізолятом IBDV в 23-денних комерційних бройлерних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності від IBD при введенні vHVT13 разом з рекомбінантними конструкціями HVT-ND (vHVT114) або SB1-ND (vSB1-007 і vSB1-009) проти зараження дуже вірулентним вірусом інфекційного бурситу (vvIBDV) (91-168/980702), яке проводилося на 23-денних комерційних бройлерних курчатах.

Характеристики цих 4 вакцин-кандидатів представлені в таблиці 14 і 16. У день D0 90 одноденних бройлерних курчат випадковим чином розбивали на 7 груп по 12 птахів і 1 групу з 6 птахів (невакцинована незаражена контрольна група). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 3000 KYO, як описано в таблиці 26. У день D14 брали проби крові в 5 птахів на групу для серологічного дослідження за допомогою набору Proflok® Plus IBD (Synbiotics Corp). Сироватки ще 10 одноденних бройлерних курчат в D0 тестували з тим же самим набором, щоб оцінити рівень материнських антитіл до IBDV. У день D23 птахів (по 10 птахів на групу) заражали за допомогою очних крапель (0,05 мл на птаха) у дозі 4,3 log10 EID₅₀ ізоляту vvIBDV 91-168.

Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки протягом 11 днів

після зараження IBDV (від D23 по D33). По закінченню періоду спостереження після зараження (D33) усіх птахів, що вижили, піддавали евтаназії й проводили розтин. Визначали вагу тіла й фабрицієвої сумки. Кожну фабрицієву сумку (BF) зважували, а потім зберігали в індивідуальних посудинах, що містять 4 % формальдегіду для гістології. Гістологічні ураження фабрицієвої сумки оцінювали за шкалою, представленою у таблиці 25.

Птах вважався зараженим, якщо він гинув й/або проявляв помітні ознаки захворювання й/або важкі ураження фабрицієвої сумки (тобто гістологічний показник (3).

Таблиця 26

Схема дослідження й результати по серології

Група	Вакцина в перший день (D0)	Титр по ELISA IBD+ в D231	Середнє співвіднош. фабрицієва сумка/вага тіла ²
G1	–	3,9	0,0007
G2	vHVT13	4,0	0,0015
G3	vHVT114+vHVT13	4,1	0,0015
G4	mvSB1-007+vHVT13	3,8	0,0018
G5	mvSB1-009+vHVT13	4,0	0,0019

¹ Середній титр по ELISA IBD+ у сироватці від 5 птахів на групу, узятій в день D23 перед зараженням, виражений в log10

² Співвідношення сумка/вага тіла в невакцинованій/незараженій групі склало 0,0047.

Середній серологічний титр по ELISA IBD+ у день D0 склав $4,36 \pm 0,01 \log_{10}$, що вказує на дуже високий рівень материнських антитіл до IBD на момент викльовування з яйця. У день D23 середній титр по ELISA IBD+ був усе ще високим (3,9) у контрольній групі G1. Середні титри ELISA у вакцинованих групах не відрізнялися суттєво від таких у контрольній групі.

У жодній із груп після зараження не спостерігалось ні захворюваності, ні смертності. Ступінь захисту від важкого ураження сумки представлено вище в таблиці 26. Результати показують, що одночасне введення vHVT114, vSB1-007 або vSB1-009 не заважало vHVT13 викликати захист від IBD, що вказує на відсутність інтерференції. Аналогічним чином, середні співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла у вакцинованих групах були близькими і явно вищими, ніж у контрольній групі, указуючи на захист від IBD і відсутність відмінностей між схемами вакцинації.

На закінчення, ці дані свідчать про сумісність між vHVT114, vSB1-007 або vSB1-009 і vHVT13 при захисті від IBD. Відсутність інтерференції між двома векторами з HVT при захисті від IBD була знову несподіваною і підтверджувала результати, отримані у щодо захисту від ND (див. приклад 10).

Приклад 15. Ефективність подвійних рекомбінантних вакцин HVT-ND+IBD (vHVT304 і vHVT306) разом з SB-1 або без нього й SB1-ND (vSB1-007 і vSB1-008) у комбінації з vHVT13 проти зараження ізолятом варіанта E IBDV у 28-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності двох подвійних вакцин з векторами з HVT (HVT-ND+IBD: vHVT304 і vHVT306) або двох vSB1-NDV у комбінації з vHVT13 (vSB1-007+vHVT13, vSB1-008+vHVT13) при підшкірному введенні 1-денним безпатогенним курчатам і зараженні варіантом E IBDV (VAR-E) через 28 днів після вакцинації.

У день D0 105 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 7 груп по 15 птахів, включаючи групу зараженого контролю (G6) і групу незараженого контролю (G7). Птахам із груп G1-G5 у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин і/або вакцин SB-1, що містять задану дозу в 2000 KYO. Схема дослідження представлена нижче в таблиці 27. У день D28 усіх птахів із груп G1-G6 заражали за допомогою очних крапель (0,03 мл на птаха) у дозі $3 \log_{10} \text{EID}_{50}$ ізолятом варіанта E IBDV з University of Delaware (USA). Кожну групу спостерігали до й після зараження. Через 11 днів після зараження птахів зважували й проводили розтин. Вилучали фабрицієву сумку й зважували. Розраховували співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла (вага фабрицієвої сумки/вага тіла $\times 100$).

Таблиця 27

Схема дослідження й результати ефективності від IBD

Група	Вакцина в перший день (D0)	Середнє співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла (×100)
G1	vHVT 304	0,33
G2	vHVT 304+SB-1	0,33
G3	vHVT 306	0,29
G4	vHVT13+mvSB1-007	0,49
G5	vHVT13+mvSB1-008	0,47
G6	– (заражені)	0,13
G7	– (незаражені)	0,46

5 Середні співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла представлені в таблиці 27. У заражених контрольних птахів була сильною атрофія фабрицієвої сумки в порівнянні з незараженими. Вакцини vSB1-007 і vSB1-008 не заважали vHVT13 викликати захист (G4 і G5). Співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла в птахів, вакцинованих подвійним HVT (HVT-ND+IBD), було дещо нижчим, ніж у незараженої контрольної групи, але явно вищим, ніж у зараженої контрольної групи. Крім того, вакцина від хвороби Марека з SB-1 серотипа 2 не заважала vHVT304

10 викликати захист від IBD.

На закінчення, ці дані показують, що обидві комбінації вектора SB1-ND з одинарним HVT-IBD або подвійним HVT, який експресує і NDV-F, і IBDV-VP2, дають захист від IBD на моделі зараження варіантом E IBDV.

15 Приклад 16. Відсутність інтерференції в vHVT114, vSB1-009 і/або SB-1 на індуковану vHVT13 захист від варіанта E IBD у безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності vHVT13 від IBD при підшкірному уведенні або in ovo одночасно з vHVT114, vSB1-009 і/або SB-1 у безпатогенних курчат на моделі зараження варіантом E IBDV (VAR-E) у день D28.

20 75 одноденних безпатогенних курчат і 75 19-денних ембріонів безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 5 груп (G1-G5 і G6-G10, відповідно), включаючи групи зараженого контролю (G4 і G9, відповідно) і незараженого контролю (G5 і G10, відповідно). Птахам із груп G1-G3 у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл вакцин, що містять задану дозу в 3000 KYO, за винятком SB-1, для якої доза задана становила 1000 KYO. Птахи із груп G6-G8 одержували такі ж дози вакцин, але в об'ємі 0,05 мл in ovo за 2-3 дня перед появою з яйця.

25 Схема дослідження представлена нижче в таблиці 28. У день D28 усіх птахів із груп G1-G4 і G6-G9 заражали за допомогою очних крапель (0,03 мл на птаха) у дозі 3 log₁₀ EID₅₀ ізолятом варіанта E IBDV з University of Delaware (USA). Кожну групу спостерігали до й після зараження. Через 11 днів після зараження птахів зважували й проводили розтин. Вилучали фабрицієву сумку й зважували. Розраховували співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла (вага фабрицієвої сумки/вага тіла ×100).

30

Таблиця 28

Схема дослідження й результати ефективності від IBD

Група	Вакцина в перший день (D0)	Спосіб введення	Середнє співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла (×100)
G1	vHVT13+vHVT114+SB-1	п/ш	0,56
G2	vHVT13+vHVT114+mvSB1-009	п/ш	0,58
G3	vHVT13+ mvSB1-009	п/ш	0,52
G4	– (заражені)	п/ш	0,13
G5	– (незаражені)	п/ш	0,51
G6	vHVT13+vHVT114+SB-1	in ovo	0,54
G7	vHVT13+vHVT114+mvSB1-009	in ovo	0,47
G8	vHVT13+mvSB1-009	in ovo	0,53
G9	– (заражені)	in ovo	0,14
G10	– (незаражені)	in ovo	0,58

5 Середні співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла представлені в таблиці 28. У заражених контрольних птахів (G4 і G9) була сильною атрофія фабрицієвої сумки в порівнянні з незараженими. Співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла у вакцинованих груп (G1-G3 і G6-G8) були близькими до таких у незаражених контрольних груп (G5 і G10) і явно вищими, ніж у заражених контрольних груп (G4 і G9). Відсутність інтерференції vHVT114 на індуковану vHVT13 захист від IBD при підшкірному введенні або in ovo було несподіваним і підтверджує дані, отримані в прикладах 10 і 14.

На закінчення, ці дані чітко показують сумісність vHVT114+vSB1-009 або +SB-1 і vSB1-009 з vHVT13 при підшкірному введенні або in ovo на моделі зараження варіантом E IBDV.

15 Приклад 17. Ефективність векторів vHVT114 і vHVT13 і SB1 або vSB1-009 проти зараження дуже вірулентним вірусом хвороби Марека

Метою даного дослідження була оцінка ефективності проти хвороби Марека в різних комбінацій вакцин, що включають vHVT114, vHVT13, SB-1 і/або vSB1-009, при підшкірному введенні одностадійним безпатогенним курчатам і зараженні 4 днями пізніше високовірулентним вірусом хвороби Марека (vv+MDV) -ізолят T-King.

20 У день D0 100 одностадійних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 5 груп по 20 птахів. Птахам із груп G1-G3 у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл вакцин, що містять задану дозу в 2000 КУО для кожної вакцини, за винятком SB-1, для якої задана доза становили 1000 КУО. Птахів із груп G4 і G5 не вакцинували й використовували як контроль - заражених (група G4) або незаражених (група G5). Схема дослідження представлена в таблиці 29. У день D4 усіх птахів із груп G1-G4 заражали за допомогою 0,2 мл ізоляту T-King vv+MDV шляхом внутрішньоочеревинного введення.

Таблиця 29

Схема дослідження й результати щодо захисту від MD

Група	Вакцина в перший день (D0)	Кіл-сть позит. на MD/загальна кіл-сть	Ступінь захисту (%)
G1	vHVT13+SB-1	7/20	65 %
G2	vHVT114+SB-1	7/20	65 %
G3	vHVT13+vHVT114+mvSB1-009	7/20	65 %
G4	– (заражені)	20/20	0 %
G5	– (незаражені)	0/20	100 %

30 Кожну групу щодня спостерігали до й після зараження на предмет будь-яких небажаних реакцій. У день D49 усіх птахів, що вижили, забивали й проводили розтин для дослідження на макроскопічні ураження, пов'язані із хворобою Марека. Курчат класифікували як позитивних

щодо зараження хворобою Марека, якщо спостерігалися такі нервові ознаки, як параліч, локомоторні ознаки, властиві захворюванню, і сильне виснаження й пригнічений стан, якщо відзначалася смертність, властива для хвороби Марека, або якщо при розтині спостерігалися макроскопічні ураження. Ураження могли включати, без обмеження, ураження печінки, серця, селезінки, гонад, нирок і м'язів.

Результати щодо захисту представлені вище в таблиці 29. Усі вакциновані групи (G1-G3) проявили себе однаково, викликаючи частковий (65 %) захист від MD, як і очікувалося на цій моделі дуже важкого й раннього зараження. Ці результати показують, що вектори вакцин-кандидатів зберігають здатність захищати від хвороби Марека.

Приклад 18. Ефективність рекомбінантних векторів з HVT і SB1 проти хвороби Марека

Ефективність проти хвороби Марека також засвідчена в рекомбінантних векторів з HVT і рекомбінантних векторів з SB1 як окремо, так і в комбінації. Для зараження використовували штами вірулентного вірусу хвороби Марека (vMD) типу GA22, високовірулентного вірусу хвороби Марека (vvMD) типу RB1B і/або високовірулентного вірусу хвороби Марека (vv+MD) типу вірусу T-King. Одноденним курчатам вводили підшкірно або в 19-денні яйця з ембріонами вводили дози в 0,2 або в 0,05 мл, відповідно, досліджуваних вірусів. У віці п'яти днів вакцинованих курчат і необроблених контролів заражали відповідним вірусом хвороби Марека (v, vv або vv+MDV). Заражених птахів спостерігали до 7-тижневого віку. Усіх птахів забивали й проводили розтин для дослідження на макроскопічні ураження, пов'язані із хворобою Марека, як описано в прикладі 17.

Приклад 19. Інтерференція HVT на індуковані vHVT13 антитіла до IBDV у комерційних курчат

Метою даного дослідження було встановити, чи буде одночасне введення HVT разом з vHVT13 впливати на індуковану vHVT13 відповідь антитіл до IBDV у комерційних курчат.

Використовували 80 одноденних комерційних курчат коричневої породи в трьох ізольованих приміщеннях. В 15 з них брали проби крові в добовому віці для перевірки на отримані від матері антитіла до IBD (MDA). Інших птахів розбивали на три групи, як показано в таблиці 30. Птахів із груп 2 і 3 вакцинували підшкірно в зашийок комерційними дозами vHVT13 (Vaxxitek HVT+IBD; Merial SAS, Lyon, Франція) і/або пов'язаного із клітками HVT - Biohvt (Merial S.p.A., Noventa, Італія). Проби крові брали у віці 25, 35 і 45 днів. Для оцінки серологічної відповіді на IBDV методом ELISA використовували набір Proflok Plus IBD (IBD+) Ab ELISA фірми Synbiotics (Synbiotics Corp., Kansas City, MO, USA).

Таблиця 30

Схема дослідження й результати з серології

Група	Вакцина в перший день (D0)	Титр за ELISA в D1	Титр за ELISA в D25	Титр за ELISA в D35	Титр за ELISA в D45
G1	–	10,502	7,814	6,237	3,664
G2	vHVT13	10,502	8,023	9,360	9,486
G3	vHVT13+HVT	10,502	6,896	4,763	3,795

Середні титри по ELISA представлені в таблиці 30. Титри в невакцинованій групі G1 знижувалися від D1 до D45, що відповідало зниженню материнських антитіл до IBDV. Як і очікувалося; титри по ELISA у групі vHVT13 - G2 залишалися високими аж до D45, указуючи на те, що материнські антитіла поступово замінювалися на антитіла, індуковані vHVT13. Додавання HVT до vHVT13 виявляло явно негативний вплив, тому що титри антитіл у групі G3 минулого близькими до G1. Ці результати суперечать результатам, отриманим з vHVT114+vHVT13, оскільки vHVT114 не знижував індуковані vHVT13 титри IBD+ELISA (див. приклад 14, таблиця 26). Вони підтверджують несподівану властивість vHVT114 не заважати імуногенності vHVT13.

На закінчення, на відміну від того, що спостерігалось з vHVT114, додавання HVT до vHVT13 мало явно негативний вплив на індукований vHVT13 гуморальний імунітет до IBDV.

Приклад 20. Інтерференція комерційних вакцин HVT-ND на індукований vHVT13 захист від IBD

Метою даного дослідження було встановити, чи буде одночасне введення комерційних векторних вакцин HVT-ND разом з vHVT13 впливати на індукований vHVT13 захист від IBD у безпатогенних курчат.

У день D0 75 безпатогенних курчат (3 групи: G2, G3 і G4 по 25) вакцинували підшкірно

- комерційною дозою vHVT13 (вакцина HVT+IBD Vaxxitek) разом з або без комерційної дози ліцензованої HVT- векторної вакцини проти ND (vHVT-ND1 і vHVT-ND2), як показано в таблиці 31. П'ятнадцять птахів тримали як невакцинованого контролю (G1). Через три тижні після вакцинації птахів (по 20 курчат у групах G2, G3 і G4 і 10 курчат у групі G1) заражали вірусом IBD
- штаму Ph/B1 (виділений на Філіппінах) у дозі щонайменше $2,0 \log_{10} \text{EID}_{50}$ в 0,05 мл при введенні через очі. Усіх курчат спостерігали протягом 5 днів на клінічні ознаки або смерть від причин, пов'язаних із зараженням вірусом IBD, і по закінченню періоду спостереження піддавали гуманній евтаназії для розтину й дослідження на ураження при IBD, особливо фабрицієвої сумки. Птахи вважалися захищеними, якщо фабрицієва сумка не мала типових для IBD ушкоджень сумки: атрофії фабрицієвої сумки, набрякlostі навколо фабрицієвої сумки й/або крововиливів у тканинах фабрицієвої сумки.

Таблиця 31

Схема дослідження й дані щодо захисту від IBD

Група	Вакцина в перший день (D0)	Кількість хворих (мертвих)/ загальне кіл-сть	Кількість позит. за фабрицієвою сумкою/ загальна кіл-сть	Ступінь захисту (%)
G1	—	10(8)/10	10/10	0 %
G2	vHVT13+vHVT-ND1	3(3)/20	9/20	55 %
G3	vHVT13+vHVT-ND2	3(1)/20	7/20	65 %
G4	vHVT13	0(0)/20	0/20	100 %

- Результати представлені в таблиці 31. Усі 10 заражених контрольних птахів проявляли клінічні ознаки, а 8 з 10 вмерли через 4 або 5 днів після зараження, указуючи на те, то зараження IBDV було дуже важким. Усі вони мали сильні ураження фабрицієвої сумки, включаючи сильну атрофію сумки й геморагічні плями. Сам vHVT13 давав повний захист, тоді як обидві комбінації з vHVT-ND давали лише частковий клінічний захист і захист фабрицієвої сумки.

На закінчення, ці результати чітко показують, що ці 2 комерційні HVT-векторні вакцини проти ND заважають індукованому vHVT13 захисту від IBD.

- Приклад 21. Ефективність SB1-векторних вакцин проти ND - vSB1-004, vSB1-006, vSB1-007, vSB1-008, одних або разом з vHVT13 - HVT-векторною вакциною проти IBD, а також вакцин vHVT302 і vHVT304 проти зараження штамом NDV Texas GB в 14- і/або 28-денних безпатогенних курчат

- Метою даного дослідження була оцінка ефективності різних комбінацій векторів-вакцин з вірусом хвороби Марека, які експресують ген F NDV і/або ген VP2 IBDV, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (штам Texas GB, генотип II), яке проводилося на 14- і/або 28-денних безпатогенних курчатах.

Характеристики 6 рекомбінантних вакцин-кандидатів від NDV, протестованих у цьому дослідженні, представлені нижче в таблиці 32.

Таблиця 32

Характеристики рекомбінантних вакцин-кандидатів, які використовувалися в цьому дослідженні

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-A	Локус
mvSB1-004	SB-1	IE mCMV	wt-VIId	SV40	SORF4/US10
mvSB1-006	SB-1	SV40	opt-VIId	синтетич.	UL55/LORF5
mvSB1-007	SB-1	SV40	opt-VIId	ендогенний гена gC	gC
mvSB1-008	SB-1	SV40	opt-CA02	синтетич.	UL55/LORF5
vHVT 302	vHVT13	US10	opt-VIId	US10	US10
vHVT 304	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	IG2

- У день D0 225 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 9 груп по 15 птахів (G1a-g9a, зараження в день D14) і 6 груп по 15 птахів (G1b, G3b, G4b, G5b, G8b, G9b, зараження в день D28). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 КУО. Схема дослідження представлена нижче в таблиці 33. У день D14 або D28 птахів заражали внутрішньом'язево вельогенним штамом NDV Texas GB (генотип II) у дозі 4,3 і 4,2 log₁₀ EID₅₀ (0,1 мл), відповідно.

Таблиця 33

Результати ефективності від ND

Група	Вакцина в перший день (D0)	Захист від ND при зараженні ND у день D14 (%)	Захист від ND при зараженні ND у день D28 (%)
G1a і 1b	–	0 %	0 %
G2a	mvSB1-004	20 %	н/в
G3a і 3b	mvSB1-006	26,6 %	73,3 %
G4a і 4b	mvSB1-007	33,3 %	93,3 %
G5a і 5b	mvSB1-008	46,6 %	86,6 %
G6a	mvSB1-006+vHVT13	14,0 %	н/в
G7a	mvSB1-008+vHVT13	21,4 %	н/в
G8a і 8b	vHVT 302	13,3 %	80,0 %
G9a і 9b	vHVT 304	33,3 %	93,3 %

- 10 * н/о = визначення не проводилося.

Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки після зараження NDV. У групах G6 і G7 по одному птахові вмерли перед зараженням, так що число птахів у цих групах зменшилося з 15 до 14.

- 15 Ступінь клінічного захисту (включаючи захист від смертності й захворюваності) представлено вище в таблиці 33. У невакцинованих заражених контрольних групах G1 і G1b спостерігалася повна сприйнятливість, що підтверджує більшу тяжкість захворювання при зараженні. Частковий захист у межах від 1363 до 4666 % спостерігалася після зараження в D14, а найбільший ступінь захисту давали vSB1-008, vSB1-007 і vHVT304. Ступінь захисту після зараження ND у день D28 був набагато вищим у всіх вакцинованих груп і знову ж був дещо вищим в групах, вакцинованих vSB1-008, vSB1-007 або vHVT304. Ці результати показують, що ступінь захисту від ND залежить від строку зараження й від конструкції. Конструкції vSB1-008 і vSB1-007 проявили себе дещо краще, ніж vSB1-004 і vSB1-006, а vHVT304 дещо краще, ніж vHVT302, указуючи на те, що відмінності в характеристиках конструкцій відіграють роль у показниках векторних вакцин на основі MDV.

На закінчення, результати даного дослідження показують, що ступінь захисту від ND, яку дають вектори з вірусу хвороби Марека, які експресують ген F NDV, можуть залежати від різних параметрів, включаючи вектор, локус вставки, ген F, промотор, сайт поліаденілювання й умови зараження.

- 30 Приклад 22. Ефективність подвійних вакцин типу HVT-ND+IBD - vHVT304 і vHVT306 проти зараження штамом NDV Texas GB в 14- і/або 28-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності HVT-векторних вакцин, які експресують і ген F NDV, і ген VP2 IBVDV, проти зараження вірусом хвороби Ньюкасл (штам Texas GB, генотип II), яке проводилося на 14- і/або 28-денних безпатогенних курчатах.

- 35 Характеристики 2 рекомбінантних вакцин-кандидатів, протестованих у цьому дослідженні, представлені нижче в таблиці 34.

Таблиця 34

Характеристики рекомбінантних вакцин-кандидатів, що використовувалися в цьому дослідженні

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT 304	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	IG2
vHVT 306	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	SORF3-US2

- 5 У день D0 90 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 3 групи по 15 птахів (G1a-g3a, зараження в день D14) і 3 групи по 15 птахів (G1b-g3b, зараження в день D28). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 КУО. Схема дослідження представлена нижче в таблиці 35. У день D14 або D28 птахів заражали внутрішньом'язово вегетанним штамом NDV Texas GB (генотип II) у дозі 4,0 log₁₀ EID₅₀ (0,1 мл).

Таблиця 35

Результати ефективності від ND

Група	Вакцина в перший день (D0)	Захист від ND при зараженні ND у день D14 (%)	Захист від ND при зараженні ND у день D28 (%)
G1a і 1b	–	0 %	0 %
G2a і 2b	vHVT 304	26,7 %	92,9 %
G3a і 3b	vHVT 306	33,3 %	86,7 %

- 15 Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки після зараження NDV. У групі G2b один птах умер перед зараженням, так що число птахів у цій групі зменшувалося з 15 до 14.

- 20 Ступінь клінічного захисту (включаючи захист від смертності й захворюваності) представлений вище в таблиці 35. У невакцинованих заражених контрольних групах G1 і G1b спостерігалася повна сприйнятливість, що підтверджує більшу тяжкість захворювання при зараженні. Ступінь захисту після зараження в день D14 був набагато нижчим, чим після зараження в день D28. Ці вакцини-кандидати містили ту саму експресійну касету NDV-F, вставлену в 2 різних локусу генома vHVT13. Вони виявили себе однаково в сенсі захисту від ND за умов тестування, указуючи на те, що обидва локуси вставки (IG2 і SORF3-US2) однаково підходять для вставки касети NDV-F.

- 25 На закінчення, результати даного дослідження показують, що ступінь захисту від ND, який дають вектори з вірусу хвороби Марека, які експресують ген F NDV, залежать від різних параметрів, включаючи вектор, локус вставки, ген F, промотор, сайт поліаденілювання й умови зараження.

- 30 Приклад 23. Рання ефективність подвійних вакцин HVT-ND+IBD (vHVT302, vHVT303 і vHVT304) або SB1-векторів (vSB1-006 і vSB1-007) в одноденних безпатогенних курчат проти зараження вегетанним NDV генотипу V

Метою даного дослідження була оцінка ефективності трьох подвійних вакцин HVT-ND+IBD (vHVT302, vHVT303 і vHVT304) і двох SB1-ND векторів (vSB1-006 і vSB1-007) в одноденних безпатогенних курчат проти зараження вегетанним NDV генотипу V (Chimalhuacan) у день D14.

- 35 Характеристики 5 рекомбінантних вакцин-кандидатів, протестованих у цьому дослідженні, представлені нижче в таблиці 36.

Таблиця 36

Характеристики рекомбінантних вакцин-кандидатів,
що використовувалися в цьому дослідженні

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT 302	vHVT13	US10	opt-VIId	US10	US10
vHVT 303	vHVT13	US10	opt-v (CA02)	US10	US10
vHVT 304	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	IG2
mvSB1-006	SB-1	SV40	opt-VIId	синтетич.	UL55/LORF5
mvSB1-007	SB-1	SV40	opt-VIId	ендогенний ген gC	gC

- 5 Складали випадковим чином 6 груп по 10 одностенних безпатогенних білих курчат Легорн. Птахів із груп 2-6 вакцинували підшкірно (у зашийок) заданою дозою в 2000 KYO, як показано нижче в таблиці 37. Курчат із групи 1 не вакцинували, а тримали як контрольних. У віці 2 тижнів усіх птахів заражали велогенним штамом NDV генотипу V Mexican Chimalhuacan (Mex V). Зараження проводили внутрішньом'язево (IM), використовуючи 10^5 яєчних інфекційних доз-50 (EID₅₀), розведених в 0,2 мл фізіологічно стерильної води. Усіх птахів спостерігали аж до 14 днів після зараження. Щодня після зараження оцінювали стан здоров'я кожного птаха в такий спосіб: здорові/зі специфічними симптомами (скуповджене пір'я, прострація, кривошия, тремор)/мертві. При розрахунках захворюваності враховували всіх птахів, що проявляли специфічні симптоми протягом більш 2 днів або відзначених як хворі в день D28.

15

Таблиця 37

Результати щодо раннього захисту від ND у різних MDV-векторних вакцин-кандидатів, які експресують ген F NDV, на одностенних безпатогенних курчатах

Група	Вакцина	Задана доза (KYO) в 0,2 мл (фактич. доза)	Захист від смертності (%)	Захист від захворюваності (%)
G1	—	—	0 %	0 %
G2	vHVT 302	2000 (4427)	50 %	10 %
G3	vHVT 303	2000 (н/о)	10 %	0 %
G4	vHVT 304	2000 (1169)	80 %	60 %
G5	mvSB1-006	2000 (1720)	60 %	40 %
G6	mvSB1-007	2000 (1564)	80 %	50 %

- 20 Результати із захисту наведені в таблиці 37. Усі контрольні птахи вмерли після зараження ND. Різні протестовані вакцини давали різні ступені захисту від ND у межах від 10 % до 80 % і від 0 % до 60 % у сенсі захисту проти смертності й захворюваності, відповідно. Вакцина-кандидат vHVT304 давала кращий захист, ніж кандидати vHVT303 і vHVT302; це може бути пов'язане з екзогенним промотором SV40, розміщеним перед геном F NDV. vSB1-007 виявив себе небагато краще, чим vSB1-006. Крім того, показники в vHVT304 були порівнянні з показниками в vSB1-007, указуючи на те, що різні вектори з вірусу хвороби Марека можуть давати такий же ступінь захисту від ND.

- 25 На закінчення, дане дослідження показує, що й подвійні вакцини HVT-ND+IBD, і SB 1-векторні вакцини проти ND можуть давати істотний захист від ND на моделі дуже важкого й раннього зараження NDV.

- 30 Приклад 24. Ефективність проти ND у подвійної вакцини HVT-ND+IBD - vHVT306 при введенні in ovo або підшкірно одностенним безпатогенним курчатам проти зараження велогенним NDV генотипу V у день D28

Метою даного дослідження була оцінка ефективності подвійної вакцини HVT-ND+IBD (vHVT306) при введенні in ovo або підшкірно одностенним безпатогенним курчатам проти зараження велогенним NDV генотипу V (Chimalhuacan) у віці 28 днів.

Характеристики рекомбінантної вакцини-кандидата vHVT306, протестованої в цьому дослідженні, представлені нижче в таблиці 38. Як контроль використовували одинарну вакцину HVT-IBD з вектора vHVT13.

Таблиця 38

Характеристики рекомбінантної вакцини-кандидата, що використовувалася в цьому дослідженні

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT 306	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	SORF3-US2

5

У день -3 40 курячих безпатогенних яєць із ембріонами у віці близько 18 днів і 18 годин інкубації випадковим чином розбивали на 2 групи по 20 яєць. У день D0 додавали одну групу з 12 одностатевих безпатогенних курчат. Визначення груп представлені нижче в таблиці 39. Вакцинацію проводили в день D-3 (in ovo) або в день D0 (підшкірно, у зашийок), а задана доза vHVT306 і vHVT13 становила 2000 КУО на птаха. При введенні in ovo відзначали вихід, життєздатність (до дня D28) і ріст птахів (між викльовуванням з яйця й D28).

10

У день D28 по 10 птахів на групу заражали вірулентним штамом NDV Chimalhuacan. Зараження проводили внутрішньом'язево (IM), використовуючи 10^5 яєчних інфекційних доз-50 (EID₅₀), розведених в 0,2 мл фізіологічно стерильної води. Птахів спостерігали аж до 14 днів після зараження. Відзначали специфічні клінічні ознаки й смертність. При розрахунках захворюваності враховували всіх птахів, що проявляли специфічні симптоми протягом більше 2 днів або відзначених як хворі в день D42. Через 5 і 7 днів після зараження (тобто в D33 і D35) у всіх птахів, що вижили, брали мазки з ротоглотки. Усі мазки аналізували специфічним до NDV методом qOT-ПЛР.

15

20

Таблиця 39

Результати щодо захисту від ND в MDV-векторної вакцини-кандидата, яка експресує і ген F NDV, і ген VP2 IBDV, при введенні підшкірно або in ovo безпатогенним курчатам

Група	Вакцина/спосіб	Вихід/життєздатність (%)	Захист від смертності/захворюваності	Кіл-ть птахів (%) днів, що виділяють вірус через 5/7, рі (середній титр в log10*)
G1	vHVT13/in ovo	100 %/100 %	0 %/0 %	(не перевіряли)
G2	vHVT306/in ovo	100 %/100 %	100 %/100 %	0 % (2,7)/0 % (2,7)
G3	vHVT306/підшкірно	–	100 %/100 %	20 % (3,2)/10 % (2,9)

* Граничне значення при ЗТ-ПЛР у реальному часі приймали рівним 2,7 еквівалентам log10 EID₅₀.

25

Відзначався повний вихід після вакцинації in ovo у групах 1 і 2 і всі птахи, що виклюнулися, вижили аж до D28. Не виявлено ніякої різниці в масі тіла між двома групами й у день D0, і в день D28, що підтверджує відмінну безпеку vHVT306 при введенні in ovo. Результати щодо захисту представлено в таблиці 39. Усі вакциновані vHVT13 контрольні птахи вмерли до 4 дня після зараження ND. vHVT306 давав повний клінічний захист від ND при введенні обома способами. Крім того, не відзначалося виділення вірусу при введенні in ovo, а при підшкірному введенні лише деякі птахи давали помітний викид вірусу, що заражає.

30

На закінчення, дане дослідження показує, що подвійна вакцина HVT-ND+IBD - vHVT306 дає найвищий ступінь захисту від ND при підшкірному введенні або in ovo на моделі дуже серйозного зараження гетерологічним NDV.

35

Приклад 25. Ефективність подвійних рекомбінантних вакцин HVT-ND+IBD (vHVT302, vHVT303 і vHVT304) проти зараження класичним ізолятом IBDV у день D15 у безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ранньої ефективності проти IBD у подвійних

рекомбінантів HVT - рекомбінантних конструкцій vHVT302, vHVT303 і vHVT304 проти зараження вірулентним вірусом інфекційного бурситу (vIBDV) (штам Faragher 52/70) на 15-денних безпатогенних курчатах.

5 Характеристики 3 подвійних рекомбінантних вакцин-кандидатів HVT-ND+IBD, протестованих у цьому дослідженні, представлені нижче в таблиці 40.

Таблиця 40

Характеристики експресійних касет у подвійних рекомбінантів HVT

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F	Полі-А	Локус
vHVT 302	vHVT13	US10	opt-VIId	US10	US10
vHVT 303	vHVT13	US10	opt-V(CA02)	US10	US10
vHVT 304	vHVT13	SV40	opt-VIId	синтетич.	IG2

10 У день D0 40 одностатевих безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 4 групи по 10 птахів, включаючи одну контрольну групу (G1), яку вакцинували вектором vSB1-004 з SB-1, який експресує ген F NDV. П'ять інших безпатогенних птахів тримали невакцинованими й незараженими для оцінки ваги фабрицієвої сумки/тіла. Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 2000 KYO, як описано нижче в таблиці 41. У день D15 брали зразки крові у всіх птахів з кожної групи (10 птахів на групу, за винятком груп 1 і 3, у яких по 1 птахові вмерло перед узяттям крові) для серологічного дослідження за допомогою набору Proflok® Plus IBD (Synbiotics Corp). У день D15 птахів із усіх 4 груп заражали за допомогою очних крапель (0,05 мл на птаха) у дозі 2,5 log₁₀ EID₅₀.

Таблиця 41

Схема дослідження й результати ефективності від IBD

Група	Вакцина в перший день	Титр по ELISA IBD+ (log ₁₀)	Кіл-сть померлі/хворі (загальна кіл-сть) ¹	Ступінь захисту (%) ²	Середнє співвіднош. сумка/вага тіла ⁴
G1	mvSB1-004	0,25	1/9 (9)	0 %	0,0014
G2	vHVT 302	2,6	0/1 (10)	80 %	0,0043
G3	vHVT 303	3,0	0/0 (9)	100 %	0,0053
G4	vHVT 304	2,4	0/0 (10)	80 %	0,0034

20 ¹ Хворими вважалися птахи, що хворіли більше 2 днів або, що продовжували хворіти в день D25. Цифри в дужках означають загальну кількість птахів у групі, які піддавались зараженню

² Захист від клінічних ознак і важкого ураження фабрицієвої сумки (бурсальний показник <3)

⁴ Співвідношення сумка/вага тіла в невакцинованій/незараженій групі склало 0,0043.

25 Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки протягом 11 днів після зараження IBDV (від D15 по D25). По закінченню періоду спостереження після зараження (D25) усіх птахів, що вижили, піддавали евтаназії й проводили розтин. Визначали вагу тіла й фабрицієвої сумки. Кожну фабрицієву сумку (BF) зважували, а потім зберігали в індивідуальних посудинах, що містять 4 % формальдегіду для гістології. Гістологічні ураження фабрицієвої сумки оцінювали за шкалою, представленою у таблиці 42.

Таблиця 42

Шкала оцінки гістологічних уражень фабрицієвої сумки*

Бали	Гістологічні спостереження/ураження
0	Уражень немає, нормальна сумка
1	Від 1 % до 25 % фолікулів проявляють лімфоїдне виснаження (тобто виснаження менше ніж на 50 % в 1 ураженому фолікулі), приплив гетерофілів в уражені ділянки
2	Від 26 % до 50 % фолікулів проявляють майже повне лімфоїдне виснаження (тобто виснаження більше ніж на 75 % в 1 ураженому фолікулі), уражені фолікули проявляють некроз і може виявлятися сильний приплив гетерофілів
3	Від 51 % до 75 % фолікулів проявляють лімфоїдне виснаження; уражені фолікули проявляють некротичні ураження й виявляється сильний приплив гетерофілів
4	Від 76 % до 100 % фолікулів проявляють майже повне лімфоїдне виснаження; виявляється гіперплазія й структури типу цист; уражені фолікули проявляють некроз і виявляється сильний приплив гетерофілів
5	100 % фолікулів проявляють майже повне лімфоїдне виснаження; повна втрата структури фолікулів, потовщений і згорнутий епітелій, фіброз тканин сумки

* Джерело: Monograph No. 01/2008:0587 °F EU Pharmacopoeia "Avian Infectious Bursal Disease vaccine (live)"

5

Птах вважався ураженим, якщо він гинув й/або в нього проявлялися помітні ознаки захворювання й/або важкі ураження фабрицієвої сумки (тобто гістологічний показник (3).

Середні титри антитіл по ELISA IBD+, виражені в log10 перед зараженням, представлені в таблиці 41. У всіх вакцинованих групах виявлялися істотні титри, які були значно вищими, ніж у контрольній групі G1. Серологічний титр був дещо вищим в групі G3 (vHVT303).

У всіх 9 птахів з контрольної групи G1 спостерігалися важкі клінічні ознаки після зараження, які призвели до смерті 1 птаха. У групі G2 (vHVT302) тільки один вакцинований птах проявляв клінічні ознаки після зараження. Ступінь захисту від важких уражень сумки представлено вище в таблиці 41. У всіх вакцинованих групах спостерігався істотний захист від IBD, а повний захист спостерігався в групі G3 (vHVT303). У таблиці 41 також представлено середнє співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла. Це співвідношення у всіх вакцинованих групах було вищим, ніж у зараженій контрольній групі G1, і не відрізнялося значно від невакцинованої й незараженої контрольної групи.

На закінчення, ці дані показують, що три подвійні вакцини HVT-IBD+ND, протестовані в даному дослідженні, індукують антитіла й ранній захист від IBD на моделі важкого зараження IBDV.

Приклад 26. Ефективність п'яти різних вакцин-кандидатів HVT-ND проти зараження велогенним ізолятом NDV ZJ1 (генотип VIId) в 14-денних безпатогенних курчат

Метою даного дослідження була оцінка ефективності 5 одинарних рекомбінантних конструкцій з HVT (vHVT39, vHVT110, vHVT111, vHVT112 і vHVT113), які експресують ген F NDV, проти зараження хворобою Ньюкаса за допомогою велогенного ізоляту NDV ZJ1 (генотип VIId), яке проводилося на 14-денних безпатогенних курчатах.

Характеристики цих 5 вакцин-кандидатів представлені нижче в таблиці 43.

Таблиця 43

Характеристики рекомбінантних вірусів HVT-ND,
що використовувалися в цьому дослідженні із зараження

Назва	Вихідний вірус	Промотор	Ген F*	Полі-A	Локус
vHVT 039	HVT	gB MDV	wtnm-Texas	SV40	IG1
vHVT 110	HVT	IE mCMV	wt-VIId	SV40	IG1
vHVT 111	HVT	SV40	wt-VIId	SV40	IG1
vHVT 112	HVT	IE mCMV	wt-YZCQ	SV40	IG1
vHVT 113	HVT	IE mCMV	wt-Texas	SV40	IG1

5 * Wt означає те, що використовувалася велогенна послідовність гена F дикого типу, але сайт розщеплення був модифікований на той, що в лентогенного вірусу. Wtnm означає те, що послідовність сайту розщеплення дикого типу не була модифікована. Велогенний штам Texas належить до генотипу IV, а YZCQ - до генотипу VIId.

10 У день D0 72 одностатевих безпатогенних курчат випадковим чином розбивали на 5 груп по 12 птахів і 1 групу з 12 птахів (невакцинований контроль). Птахам у день D0 вводили підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 6000 КУО, як описано нижче в таблиці 44. У день D14 птахів внутрішньом'язево заражали велогенним штамом NDV ZJ1/2000 (генотип VIId) у дозі 5,0 log₁₀ EID₅₀.

Таблиця 44

Результати ефективності від ND

Група	Вакцина в перший день (D0)	Клінічний захист (%)	
		Захист від смертності/захворюваності	Середній титр викиду вірусу (log ₁₀) через 2/4 дні пі
G1	–	0 %/0 %	3,5/- (усі вмерли)
G2	vHVT 039	25 %/8 %	2,5/4,8
G3	vHVT 110	100 %/83 %	1,8/2,0
G4	vHVT 111	100 %/67 %	1,8/2,8
G5	vHVT 112	75 %/42 %	1,7/3,4
G6	vHVT 113	83 %/25 %	1,4/3,3

15 Кожну групу спостерігали до й після зараження. Відзначали клінічні ознаки й смертність після зараження NDV. Через 2 і 4 дні після зараження (пі) брали мазки з ротоглотки, щоб оцінити вірусне навантаження методом ЗТ-ПЛР у реальному часі за методикою, описаною Wise et al. (2004; Development of a real-time reverse-transcription PCR for detection of Newcastle disease virus RNA in clinical samples. J Clin Microbiol 42, 329-338).

20 Ступінь захисту від смертності й захворюваності представлено вище в таблиці 44. У невакцинованій зараженій контрольній групі G1 спостерігалася повна сприйнятливості, що підтверджує більшу серйозність зараження. Вакцини давали різний ступінь захисту від смертності (25-100 %) або від захворюваності (8 %-83 %). Найбільший ступінь захисту давала vHVT110, а найменшу - vHVT039, тоді як інші кандидати давали проміжні результати. У таблиці 25 44 вище також представлені результати виділення вірусу з ротоглотки через 2 і 4 дні пі, які відповідають результатам з клінічного захисту. Ці вакцини-кандидати відрізняються за своїми промоторами і послідовністю гена F. Результати свідчать, що обидва ці параметри є важливими для розробки оптимальної вакцини-кандидата HVT-ND.

30 На закінчення, результати даного дослідження показують важливе значення промотору й послідовності гена F для ефективності від ND, яку дають HVT-векторні вакцини-кандидати проти ND.

Приклад 27. Оцінка ефективності проти хвороби Ньюкасл у подвійних конструкцій SB1, які експресують VP2 IBDV і F NDV

35 Метою даного дослідження є оцінка ефективності подвійних конструкцій з SB1, які

експресують VP2 IBDV і F NDV, проти зараження хворобою Ньюкасл.

У день D0 одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивають на кілька груп по 10-20 птахів, включаючи вакциновані й невакциновані групи. Птахам з вакцинованих груп у день D0 уводять підшкірно в шию по 0,2 мл рекомбінантних вакцин, що містять задану дозу в 1000-5000 КУО. Як альтернатива такі ж дози в 0,05 мл можна вводити *in ovo* за 2 або 3 дня до появи з яйця. У різний час після вакцинації, наприклад, у день D14, D28 або D42 птахів (щонайменше одну вакциновану й одну невакциновану групу) заражають внутрішньом'язево велогенним штамом NDV типу Texas GB (генотип II), ZJ1 (генотип VIIId), Chimalhuacan (генотип V) у дозі приблизно $4,0 \log_{10} \text{EID}_{50}$ (0,1 мл).

Кожна група підлягає клінічному спостереженню до й після зараження. Відзначають клінічні ознаки (захворюваність) і смертність після зараження NDV. У всіх групах розраховують ступінь клінічного захисту. Щонайменше 90 % невакцинованих заражених безпатогенних птахів повинні загинути або серйозно занедужати після зараження, щоб підтвердити серйозність зараження. У різний час після зараження, якимось через 3, 5, 7 і 9 днів після зараження можна брати мазки з ротоглотки й клоаки й оцінювати вірусне навантаження методом ЗТ-ПЛР у реальному часі. Найкращими кандидатами будуть ті, що індукують найвищі рівні клінічного захисту й найнижчі рівні вірусного навантаження в мазках. Аналогічне дослідження можна провести на бройлерах, які містять материнські антитіла до NDV; однак ці материнські антитіла можуть потенційно захистити невакцинованих птахів, якщо зараження буде проведене в ранньому віці. Також можна протестувати подвійні конструкції з SB1 у комбінації з іншою вакциною або вектором з вірусу хвороби Марека.

Приклад 28. Оцінка ефективності проти інфекційного бурситу в подвійних конструкцій SB1, які експресують VP2 IBDV і F NDV

Метою даного дослідження є оцінка ефективності проти IBD подвійних конструкцій з SB1, які експресують і VP2 IBDV, і F NDV.

Одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивають на кілька груп по 10-20 птахів, включаючи вакциновані й невакциновані контролі. Невакциновані контролі розділяють на 2 підгрупи, що включають заражених і незаражених птахів. Птахам з вакцинованих груп у день D0 уводять підшкірно в шию по 0,2 мл вакцин, що містять задану дозу в 1000-5000 КУО. Як альтернатива такі ж дози в 0,05 мл можна вводити *in ovo* за 2 або 3 дня до появи з яйця. У різний час після вакцинації, як то через 14, 21, 28 або 42 днів після вакцинації, усіх птахів з вакцинованих груп та заражених контролів заражають за допомогою очних крапель (по 0,03 мл, що містять від 2 до 4 $\log_{10} \text{EID}_{50}$ на птаху) вірулентним IBDV (типу штаму Faragher або стандартного штаму US), дуже вірулентним IBDV типу ізоляту 91-168 або варіантом ізоляту IBDV типу варіанта E ізоляту US Delaware.

Кожна група підлягає клінічному спостереженню до й після зараження. Можна провести розтин птахів через 4 або 5 днів після зараження для макроскопічної оцінки уражень фабрицієвої сумки. Розтин можна проводити й через 10-11 днів після зараження. Визначають макроскопічні й/або гістологічні ураження. Крім того, зважують птахів і фабрицієву сумку, розраховують співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла (вага фабрицієвої сумки/вага тіла $\times 100$) і порівнюють із таким в невакцинованій незараженій групі. Контрольні заражені безпатогенні птахи повинні проявляти клінічні ознаки й/або мати значні макроскопічні й/або гістологічні ураження й/або повинні мати співвідношення фабрицієва сумка/вага тіла суттєво нижчим, ніж у невакцинованих незаражених контрольних птахів, щоб підтвердити серйозність зараження. Ефективність вакцини оцінюють шляхом порівняння цих параметрів у невакцинованих/заражених і невакцинованих/незаражених груп. Таке дослідження може проводитися на курчатах-бройлерах, які містять материнські антитіла до IBDV; однак ці материнські антитіла можуть потенційно захистити невакцинованих птахів, якщо зараження буде проведене в ранньому віці. Також можна протестувати подвійні конструкції з SB1 у комбінації з іншою вакциною або вектором з вірусу хвороби Марека.

Приклад 29. Оцінка ефективності проти хвороби Марека в подвійних конструкцій SB1, які експресують VP2 IBDV і F NDV

Метою даного дослідження є оцінка ефективності проти хвороби Марека в подвійних конструкцій з SB1, які експресують VP2 IBDV і F NDV.

Одноденних безпатогенних курчат випадковим чином розбивають на кілька груп по 20-50 птахів, включаючи вакциновані й невакциновані контролі. Невакциновані контролі розділяють на 2 підгрупи, що включають заражених і незаражених птахів. Птахам з вакцинованих груп у день D0 уводять підшкірно в шию по 0,2 мл вакцин, що містять задану дозу в 1000-5000 КУО. Як альтернатива такі ж дози в 0,05 мл можна вводити *in ovo* за 2 або 3 дня до появи з яйця. У різний час після вакцинації, як то від 3 до 10 днів після вакцинації, усіх птахів з вакцинованих

груп та заражених контролів заражають внутрішньоочеревинно 0,2 мл якого-небудь штаму вірусу хвороби Марека (MDV). Штам MDV може відноситися до декількох патотипів, таких як вірулентний MDV (vMDV), включаючи ізолят JM або GA22, високовірулентний MDV (vvMDV) типу ізоляту RB-1B або Md5, високовірулентний (vv+MDV) типу ізоляту T-King або 648A.

5 Інокулят зі штаму MDV для зараження одержують шляхом інфікування курчат, виділення клітин крові й заморожування їх у рідкому азоті в присутності кріопротектора типу DMSO. Перед проведенням дослідів з вакцинації/зараження встановлюється інфекційна доза-50 для курчат (CID₅₀) для кожної партії інокулята.

10 Кожна група підлягає клінічному спостереженню до й після зараження. Проводиться розтин птахів щонайменше через 7 тижнів після вакцинації й у кожного птаха перевіряється наявність макроскопічних уражень хвороби Марека. Ураження можуть включати, без обмеження, ураження печінки, серця, селезінки, гонад, нирок, нервів і м'язів. Таке дослідження може проводитися на курчатах-бройлерах, які містять материнські антитіла до MDV. Також можна протестувати подвійні конструкції з SB1 у комбінації з іншою вакциною проти хвороби Марека

15 (наприклад, зі штаму HVT і/або CVI988 Rispens) або вектором з MDV. Зараження MD може проводитися й за допомогою контакту між вакцинованими птахами й інфікованими MDV невакцинованими безпатогенними курчатами.

20 Після докладного опису кращих втілень даного винаходу слід мати на увазі, що винахід, проілюстрований вищенаведеними прикладами, не повинен обмежуватися конкретними деталями, викладеними у вищенаведеному описі, тому що можливі багато очевидних їх варіацій, які не виходять від сутності або не виходять за рамки даного винаходу.

Усі документи, процитовані або наведені тут ("наведені тут документи"), і всі документи, процитовані або наведені тут у вигляді посилання, разом з будь-якими інструкціями виробників,

25 описами, специфікаціями продуктів і буклетами для будь-яких продуктів, згаданих тут або в будь-якому документі, включеному сюди у вигляді посилання, тим самим включаються сюди у вигляді посилання й можуть використовуватися при застосуванні на практиці даного винаходу.

перелік послідовностей

<110> МЕРІАЛ ЛІМІТЕД
 <120> РЕКОМБІНАНТНІ ВЕКТОРИ НВТ, ЯКІ ЕКСПРЕСУЮТЬ АНТИГЕНИ ПАТОГЕНІВ ПТАХІВ,
 ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ
 <130> MER 12-193
 <150> 61/564,877
 <151> 2011-11-30
 <150> 61/694,957
 <151> 2012-08-30
 <160> 47
 <170> патентована версія 3.5
 <210> 1
 <211> 1665
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> Кодон-оптимізована ДНК послідовність NDV(вірусна хвороба Ньюкасла)-F
 білка VIId
 <400> 1
 atgggcagca agccagcagc aagaatccca gccccctga tgctgatcac ccgcatcatg 60
 ctgatcctgg gctgcatcag acccacaagc tccctggatg gacgccccct ggccgctgcc 120
 ggcatcgtgg tgaccggcga caaggccgtg aacgtgtaca ccagcagcca gaccggcagc 180
 atcatcgtga agctgctgcc caacatgccc agagacaaag aggcctgcgc caaggccccc 240
 ctggaagcct acaacagaac cctgaccacc ctgctgacct ccctgggcga cagcatcaga 300
 aagatccagg gctccgtgag cacaagcggc ggaggaaagc agggcagact gatcggcgcc 360
 gtgatcggca gcgtggccct gggagtggct acagctgccc agattaccgc tgcagccgcc 420
 ctgatccagg ccaaccagaa cgccgccaac atcctgagac tgaaagagag cattgccgcc 480
 accaacgagg ccgtgcacga agtgaccgac ggcctgagcc agctgtccgt ggccgtgggc 540
 aagatgcagc agttcgtgaa cgaccagttc aacaacaccg ccagagagct ggactgcac 600
 aagatcaccc agcagggtggg cgtggagctg aacctgtacc tgaccgagct gaccacagt 660
 ttccggcccc agatcacaaag cccagccctg acacagctga ccatccaggc cctgtacaac 720
 ctggctggcg gcaacatgga ctatctgctg acaaagctgg gaatcggcaa caaccagctg 780
 tccagcctga tcggaagcgg cctgatcacc ggctacccca tcctgtacga cagccagaca 840
 cagctgctgg gcatccaggt gaacctgccc agcgtgggca acctgaacaa catgcgcgcc 900
 acctacctgg aaacctgag cgtgtccacc accaagggtc acgccagcgc cctggtgccc 960
 aagggtggtga cacagggtggg cagcgtgatc gaggaactgg acaccagcta ctgcatcgag 1020
 agcgacctgg acctgtactg caccagaatc gtgaccttcc caatgagccc cggcatctac 1080
 agctgcctga gcggcaacac cagcgctgc atgtacagca agaccgaagg cgcactgaca 1140
 acaccctaca tggccctgaa gggaagcgtg atcgccaact gcaagatcac cacctgcaga 1200
 tgcaccgacc cccagggcat catcagccag aactacggcg aggcctgag cctgatcgat 1260
 Сторінка

```

cgccattcct gtaacgtgct gtccctggac ggcatcacac tgagactgag cggcgagttc 1320
gatgccacct accagaagaa catcagcatc ctggacagcc aggtgatcgt gaccggcaac 1380
ctggacatca gcaccgagct gggcaacgtg aataacagca tcagcaacgc cctggacaga 1440
ctggccgaga gcaacagcaa gctggaaaaa gtgaacgtgc gcctgacatc cacttccgct 1500
ctgatcacct acatcgtgct gaccgtgac agcctggtgt tcggcgccct gagcctggtg 1560
ctggcctgct acctgatgta caagcagaag gccacagaga aaaccctgct gtggctgggc 1620
aacaacaccc tggaccagat gagagccacc accagagcct gatga 1665

```

```

<210> 2
<211> 553
<212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
<213> штучна послідовність
<220>
<223> Послідовність NDV-F білка з кодон-оптимізованого VIId гена
<400> 2

```

```

Met Gly Ser Lys Pro Ser Thr Arg Ile Pro Ala Pro Leu Met Leu Ile
1 5 10 15

Thr Arg Ile Met Leu Ile Leu Gly Cys Ile Arg Pro Thr Ser Ser Leu
20 25 30

Asp Gly Arg Pro Leu Ala Ala Ala Gly Ile Val Val Thr Gly Asp Lys
35 40 45

Ala Val Asn Val Tyr Thr Ser Ser Gln Thr Gly Ser Ile Ile Val Lys
50 55 60

Leu Leu Pro Asn Met Pro Arg Asp Lys Glu Ala Cys Ala Lys Ala Pro
65 70 75 80

Leu Glu Ala Tyr Asn Arg Thr Leu Thr Thr Leu Leu Thr Pro Leu Gly
85 90 95

Asp Ser Ile Arg Lys Ile Gln Gly Ser Val Ser Thr Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Lys Gln Gly Arg Leu Ile Gly Ala Val Ile Gly Ser Val Ala Leu Gly
115 120 125

Val Ala Thr Ala Ala Gln Ile Thr Ala Ala Ala Ala Leu Ile Gln Ala
130 135 140

Asn Gln Asn Ala Ala Asn Ile Leu Arg Leu Lys Glu Ser Ile Ala Ala
145 150 155 160

Thr Asn Glu Ala Val His Glu Val Thr Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ser
165 170 175

```

Сторінка

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

Сторінка

Ser Ile Leu Asp Ser Gln Val Ile Val Thr Gly Asn Leu Asp Ile Ser
 450 455 460

Thr Glu Leu Gly Asn Val Asn Asn Ser Ile Ser Asn Ala Leu Asp Arg
 465 470 475 480

Leu Ala Glu Ser Asn Ser Lys Leu Glu Lys Val Asn Val Arg Leu Thr
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Leu Ile Thr Tyr Ile Val Leu Thr Val Ile Ser Leu
 500 505 510

Val Phe Gly Ala Leu Ser Leu Val Leu Ala Cys Tyr Leu Met Tyr Lys
 515 520 525

Gln Lys Ala Gln Gln Lys Thr Leu Leu Trp Leu Gly Asn Asn Thr Leu
 530 535 540

Asp Gln Met Arg Ala Thr Thr Arg Ala
 545 550

<210> 3
 <211> 1662
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> NDV-F VIId послідовність ДНК дикого типу

<400> 3
 atgggctcca aaccttctac caggatccca gcacctctga tgctgatcac ccggattatg 60
 ctgatattgg gctgtatccg tccgacaagc tctcttgacg gcaggcctct tgcagctgca 120
 ggaattgtag taacaggaga taaggcagtc aatgtataca ctctgtctca gacagggtca 180
 atcatagtca agttgctccc gaatatgccc agggataagg aggcgtgtgc aaaagcccca 240
 ttagaggcat ataacagaac actgactact ttgctcactc ctcttggcga ctccatccgc 300
 aagatccaag ggtctgtgtc cacatctgga ggaggcaagc aaggccgcct gataggtgct 360
 gttattggca gtgtagctct tgggggttga acagcggcac agataacagc agctgcggcc 420
 ctaatacaag ccaaccagaa tgccgccaac atcctccggc ttaaggagag cattgttgca 480
 accaatgaag ctgtgcatga agtcaccgac ggattatcac aactatcagt ggcagttggg 540
 aagatgcagc agtttgtcaa tgaccagttt aataatacgg cgcgagaatt ggactgtata 600
 aaaatcacac aacagggttg ttagaactc aacctatacc taactgaatt gactacagta 660
 ttcgggccac agatcacctc ccctgcatta actcagctga ccatccaggc actttataat 720
 ttagctggtg gcaatatgga ttacttatta actaagttag gtatagggaa caatcaactc 780
 agctcgtaa ttggtagcgg cctgatcact ggttacccta tactgtatga ctcacagact 840
 caactcttgg gcatacaagt gaatttacc ttagtcggga acttaataaa tatgcgtgcc 900
 Сторінка

```

acctatttgg agaccttatt tgtaagtaca accaaaggat atgcctcagc acttgtcccc 960
aaagtagtga cacaagtcgg ttccgtgata gaagagcttg acacctcata ctgtatagag 1020
tcctgatctgg atttatattg tactagaata gtgacattcc ccatgtcccc aggtatttat 1080
tcctgtttga gcggaacac atcagcttgc atgtattcaa agactgaagg cgactcact 1140
acgccgtata tggcccttaa aggctcagtt attgccatt gtaaaataac aacatgtaga 1200
tgtacagacc ctcttggtat catatcgcaa aattatggag aagctgtatc cctgatagat 1260
agacattcgt gcaatgtctt atcattagac gggataactc taaggctcag tggggaattt 1320
gatgcaactt atcaaaagaa catctcaata ctagattctc aagtcacgt gacaggcaat 1380
cttgatatat caactgaact tggaaacgtc aacaattcaa tcagcaatgc cttggatagg 1440
ttggcagaaa gcaacagcaa gctagaaaaa gtcaatgtca gactaaccag cacatctgct 1500
ctcattacct atattgttct aactgtcatt tctctagttt tcggtgcact tagtctggtg 1560
ttagcgtgtt acctgatgta caaacagaag gcacaacaaa agaccttgct atggcttggg 1620
aataataccc tcgatcagat gagagccact acaagagcat ga 1662

```

```

<210> 4
<211> 553
<212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
<213> штучна послідовність
<220>
<223> NDV-F білок з VIId ДНК послідовності дикого типу
<400> 4

```

```

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

```

Сторінка

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

сторінка

Cys Thr Asp Pro Pro Gly Ile Ile Ser Gln Asn Tyr Gly Glu Ala Val
405 410 415
Ser Leu Ile Asp Arg His Ser Cys Asn Val Leu Ser Leu Asp Gly Ile
420 425 430
Thr Leu Arg Leu Ser Gly Glu Phe Asp Ala Thr Tyr Gln Lys Asn Ile
435 440 445
Ser Ile Leu Asp Ser Gln Val Ile Val Thr Gly Asn Leu Asp Ile Ser
450 455 460
Thr Glu Leu Gly Asn Val Asn Asn Ser Ile Ser Asn Ala Leu Asp Arg
465 470 475 480
Leu Ala Glu Ser Asn Ser Lys Leu Glu Lys Val Asn Val Arg Leu Thr
485 490 495
Ser Thr Ser Ala Leu Ile Thr Tyr Ile Val Leu Thr Val Ile Ser Leu
500 505 510
Val Phe Gly Ala Leu Ser Leu Val Leu Ala Cys Tyr Leu Met Tyr Lys
515 520 525
Gln Lys Ala Gln Gln Lys Thr Leu Leu Trp Leu Gly Asn Asn Thr Leu
530 535 540
Asp Gln Met Arg Ala Thr Thr Arg Ala
545 550

<210> 5
<211> 1665
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> NDV-F Ca02 кодон-оптимізована ДНК послідовність

<400> 5
atgggcagca agcccagcac ctggatcagc gtgaccctga tgctgatcac cagaaccatg 60
ctgatcctga gctgcatctg cccacaagc agcctggacg gcagaccctt ggccgctgcc 120
ggcatcgtgg tgaccggcga caaggccgtg aacatctaca ccagcagcca gaccggcagc 180
atcatcatca agctgctgcc caacatgccc aaggacaaag aggcctgcgc caaggccccc 240
ctggaagcct acaacagaac cctgaccacc ctgctgaccc ccctgggcga cagcatcaga 300
agaatccagg gcagcgccac cacaagcggc ggaggaaagc agggcagact ggtgggcgct 360
atcatcggga gcgtggccct gggcgtggcc acagctgccc agattaccgc tgcagccgcc 420
ctgattcagg ccaatcagaa cgccgccaac atcctgagac tgaagagag cattgccgcc 480
accaacgacg ccgtgcacga agtgacaaac ggactgtccc agctggctgt cgctgtcggc 540
Стопінка

```

aagatgcagc agttcgtgaa caaccagttc aacaacaccg ccagagagct ggactgcatc      600
aagatcgccc agcaggtggg cgtggagctg aacctgtacc tgaccgagct gaccacagtg      660
ttcggccccc agatcacaag ccccgctctg acccagctga caatccaggc cctgtacaac      720
ctggctggcg gcaacatgga ctatctgctg actaagctgg gagtgggcaa caaccagctg      780
tccagcctga tcgggtccgg gctgatcaca ggcaacccca tcctgtacga cagccagaca      840
cagctgctgg gcattccagat caacctgcca tccgtgggaa gcctgaacaa catgagagcc      900
acctacctgg aaaccttgag cgtgtccacc accaagggtt tcgccagcgc cctggtgccc      960
aagggtggtg cacaggtggg cagcgtgatc gaggaactgg acaccagcta ctgcatcgag     1020
agcgacatcg acctgtactg caccagagtg gtgaccttcc caatgagccc cggcatctac     1080
agctgcctga gcggcaacac cagcgcttgc atgtacagca agaccgaagg agcactgaca     1140
acaccttaca tggccctgaa gggaagcgtg atcgccaact gcaagatgac cacctgcaga     1200
tgccgcgacc cccagggcat catcagccag aactacggcg aggccgtgag cctgatcgac     1260
aaacattcct gtagcgtgct gtccctggat ggcatcacac tgagactgag cggcgagttc     1320
gacgccacct accagaagaa catcagcatc ctggacagcc aggtgatcgt gaccggcaac     1380
ctggacatca gcaccgagct gggcaacgtg aacaacagca tcagcagcac cctggacaag     1440
ctggccgagt ccaacaacaa gctgaacaaa gtgaacgtga acctgaccag cacaagcgcc     1500
ctgatcacct acatcgtgct ggccatcgtg tcctggcct tcggcgtgat cagcctggtg     1560
ctggcctgct acctgatgta caagcagaga gccacgaga aaacctgct gtggctgggc     1620
aataacaccc tggaccagat gagggccacc accagaacct gatga                       1665

```

<210> 6

<211> 553

<212> PRT (група захисної/радикал транслокації)

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність NDV-F білка з кодон-оптимізованого CA02 гена

<400> 6

```

Met Gly Ser Lys Pro Ser Thr Trp Ile Ser Val Thr Leu Met Leu Ile
 1           5           10           15

```

```

Thr Arg Thr Met Leu Ile Leu Ser Cys Ile Cys Pro Thr Ser Ser Leu
          20           25           30

```

```

Asp Gly Arg Pro Leu Ala Ala Ala Gly Ile Val Val Thr Gly Asp Lys
          35           40           45

```

```

Ala Val Asn Ile Tyr Thr Ser Ser Gln Thr Gly Ser Ile Ile Ile Lys
          50           55           60

```

```

Leu Leu Pro Asn Met Pro Lys Asp Lys Glu Ala Cys Ala Lys Ala Pro
65           70           75           80

```

Сторінка

Leu Glu Ala Tyr Asn Arg Thr Leu Thr Thr Leu Leu Thr Pro Leu Gly
 85 90 95
 Asp Ser Ile Arg Arg Ile Gln Gly Ser Ala Thr Thr Ser Gly Gly Gly
 100 105 110
 Lys Gln Gly Arg Leu Val Gly Ala Ile Ile Gly Ser Val Ala Leu Gly
 115 120 125
 Val Ala Thr Ala Ala Gln Ile Thr Ala Ala Ala Ala Leu Ile Gln Ala
 130 135 140
 Asn Gln Asn Ala Ala Asn Ile Leu Arg Leu Lys Glu Ser Ile Ala Ala
 145 150 155 160
 Thr Asn Asp Ala Val His Glu Val Thr Asn Gly Leu Ser Gln Leu Ala
 165 170 175
 Val Ala Val Gly Lys Met Gln Gln Phe Val Asn Asn Gln Phe Asn Asn
 180 185 190
 Thr Ala Arg Glu Leu Asp Cys Ile Lys Ile Ala Gln Gln Val Gly Val
 195 200 205
 Glu Leu Asn Leu Tyr Leu Thr Glu Leu Thr Thr Val Phe Gly Pro Gln
 210 215 220
 Ile Thr Ser Pro Ala Leu Thr Gln Leu Thr Ile Gln Ala Leu Tyr Asn
 225 230 235 240
 Leu Ala Gly Gly Asn Met Asp Tyr Leu Leu Thr Lys Leu Gly Val Gly
 245 250 255
 Asn Asn Gln Leu Ser Ser Leu Ile Gly Ser Gly Leu Ile Thr Gly Asn
 260 265 270
 Pro Ile Leu Tyr Asp Ser Gln Thr Gln Leu Leu Gly Ile Gln Ile Asn
 275 280 285
 Leu Pro Ser Val Gly Ser Leu Asn Asn Met Arg Ala Thr Tyr Leu Glu
 290 295 300
 Thr Leu Ser Val Ser Thr Thr Lys Gly Phe Ala Ser Ala Leu Val Pro
 305 310 315 320
 Lys Val Val Thr Gln Val Gly Ser Val Ile Glu Glu Leu Asp Thr Ser
 325 330 335
 Tyr Cys Ile Glu Ser Asp Ile Asp Leu Tyr Cys Thr Arg Val Val Thr
 340 345 350

Сторінка

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

<210> 7
 <211> 1362
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність
 <220>
 <223> IBDV (вірус інфекційного бурситу) ДНК послідовність, яка кодує VP2
 <400> 7
 atgacaaacc tgcaagatca aacccaacag attgttcctg tcatacggag ccttctgatg 60
 ccaacaaccg gaccggcgct cattccggac gacaccctgg agaagcacac tctcaggtca 120
 gagacctcga cctacaattt gactgtgggg gacacagggc cagggctaatt tgtctttttc 180
 Сторінка

```

cctggattcc ctggctcaat tgtgggtgct cactacacac tgcagagcaa tgggaactac      240
aagttcgatc agatgtctct gactgcccag aacctaccgg ccagctacaa ctactgcaga      300
ctagttagtc ggagtctcac agtgagggtca agcacactcc ctggtggcgt ttatgacta      360
aacggcacca taaacgccgt gaccttccaa ggaagcctga gtgaactgac agatgttagc      420
tacaatgggt tgatgtctgc aacagccaac atcaacgaca aaattgggaa tgccttggtgta      480
ggggaagggg tctgtgtcct cagcctaccc acatcatatg atcttgggta tgtgaggctt      540
ggtgacccca ttcccgctat agggcttgac ccaaaaatgg tagctacatg cgacagcagt      600
gacaggccca gagtctacac cataactgca gccgatgatt accaattctc atcacagtac      660
caaccagggt gggtacaat cacactgttc tcagccaaca ttgatgctat cacaagcctc      720
agcattgggg gagagctcgt gtttcaaaca agcgtccaag gccttgtagt gggcgccacc      780
atctacctta taggctttga tgggactgcg gtaatcacca gagctgtagc cgagataat      840
gggctgacgg ccggcaccga caatcttatg ccattcaatc ttgtcattcc aaccaatgag      900
ataacccagc caatcacatc catcaaatg gagatagtga cctccaaaag tgggtggtcag      960
gcaggggatc agatgtcatg gtcggcaagt gggagcctag cagtgcagat ccatggtggc     1020
aactatccag gggccctccg tcccgtcaca ctagtgcct acgaaagagt ggcaacagga     1080
tccgtcggtt cggtcgctgg ggtgagtaac ttcgagctga ttccaaatcc tgaactagca     1140
aagaacctgg ttacagaata cggccgattt gaccaggag ccatgaacta caaaaattg      1200
atactgagtg agagggaccg tcttggcatc aagaccgtct ggccaacaag ggagtacact     1260
gattttcgtg agtacttcat ggaggtggcc gacctcaact ctcccctgaa gattgcagga     1320
gcatttggct tcaaagacat aatccgggct ataaggaggt aa                        1362

```

<210> 8
 <211> 453
 <212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> IBDV VP2 білок

<400> 8

```

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

Ser Leu Leu Met Pro Thr Thr Gly Pro Ala Ser Ile Pro Asp Asp Thr
          20         25         30

Leu Glu Lys His Thr Leu Arg Ser Glu Thr Ser Thr Tyr Asn Leu Thr
          35         40         45

Val Gly Asp Thr Gly Ser Gly Leu Ile Val Phe Phe Pro Gly Phe Pro
50         55         60

```

Сторінка

Gly Ser Ile Val Gly Ala His Tyr Thr Leu Gln Ser Asn Gly Asn Tyr
 65 70 75 80
 Lys Phe Asp Gln Met Leu Leu Thr Ala Gln Asn Leu Pro Ala Ser Tyr
 85 90 95
 Asn Tyr Cys Arg Leu Val Ser Arg Ser Leu Thr Val Arg Ser Ser Thr
 100 105 110
 Leu Pro Gly Gly Val Tyr Ala Leu Asn Gly Thr Ile Asn Ala Val Thr
 115 120 125
 Phe Gln Gly Ser Leu Ser Glu Leu Thr Asp Val Ser Tyr Asn Gly Leu
 130 135 140
 Met Ser Ala Thr Ala Asn Ile Asn Asp Lys Ile Gly Asn Val Leu Val
 145 150 155 160
 Gly Glu Gly Val Thr Val Leu Ser Leu Pro Thr Ser Tyr Asp Leu Gly
 165 170 175
 Tyr Val Arg Leu Gly Asp Pro Ile Pro Ala Ile Gly Leu Asp Pro Lys
 180 185 190
 Met Val Ala Thr Cys Asp Ser Ser Asp Arg Pro Arg Val Tyr Thr Ile
 195 200 205
 Thr Ala Ala Asp Asp Tyr Gln Phe Ser Ser Gln Tyr Gln Pro Gly Gly
 210 215 220
 Val Thr Ile Thr Leu Phe Ser Ala Asn Ile Asp Ala Ile Thr Ser Leu
 225 230 235 240
 Ser Ile Gly Gly Glu Leu Val Phe Gln Thr Ser Val Gln Gly Leu Val
 245 250 255
 Leu Gly Ala Thr Ile Tyr Leu Ile Gly Phe Asp Gly Thr Ala Val Ile
 260 265 270
 Thr Arg Ala Val Ala Ala Asp Asn Gly Leu Thr Ala Gly Thr Asp Asn
 275 280 285
 Leu Met Pro Phe Asn Leu Val Ile Pro Thr Asn Glu Ile Thr Gln Pro
 290 295 300
 Ile Thr Ser Ile Lys Leu Glu Ile Val Thr Ser Lys Ser Gly Gly Gln
 305 310 315 320
 Ala Gly Asp Gln Met Ser Trp Ser Ala Ser Gly Ser Leu Ala Val Thr
 325 330 335

Сторінка

Ile His Gly Gly Asn Tyr Pro Gly Ala Leu Arg Pro Val Thr Leu Val
340 345 350

Ala Tyr Glu Arg Val Ala Thr Gly Ser Val Val Thr Val Ala Gly Val
355 360 365

Ser Asn Phe Glu Leu Ile Pro Asn Pro Glu Leu Ala Lys Asn Leu Val
370 375 380

Thr Glu Tyr Gly Arg Phe Asp Pro Gly Ala Met Asn Tyr Thr Lys Leu
385 390 395 400

Ile Leu Ser Glu Arg Asp Arg Leu Gly Ile Lys Thr Val Trp Pro Thr
405 410 415

Arg Glu Tyr Thr Asp Phe Arg Glu Tyr Phe Met Glu Val Ala Asp Leu
420 425 430

Asn Ser Pro Leu Lys Ile Ala Gly Ala Phe Gly Phe Lys Asp Ile Ile
435 440 445

Arg Ala Ile Arg Arg
450

<210> 9
<211> 368
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> SV40 промотор

<400> 9
gaattcgagc tcggtacagc ttggctgtgg aatgtgtgtc agttagggtg tggaaagtcc 60
ccaggtctcc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatt tcaattagtc agcaaccagg 120
tgtggaaagt cccaggtctc cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag 180
tcagcaacca tagtcccgcc cctaactccg cccatcccgc ccctaactcc gccagttcc 240
gcccattctc cgcccatgg ctgactaatt tttttatatt atgcagaggc cgaggccgcc 300
tcggcctctg agctattcca gaagtagtga ggaggctttt ttggaggcct aggccttttc 360
aaaaagct 368

<210> 10
<211> 1391
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> CMV-IE промотор

<400> 10
aactccgcc gttttatgac tagaaccaat agtttttaat gccaaatgca ctgaaatccc 60
ctaatttgca aagccaaacg cccctatgt gagtaatacg gggacttttt acccaatttc 120
Сторінка

```

ccaagcggaa agccccctaa tacactcata tggcatatga atcagcacgg tcatgcactc 180
taatggcggc ccatagggac tttccacata gggggcggtc accatttccc agcatagggg 240
tggtgactca atggccttta cccaagtaca ttgggtcaat gggaggtaag ccaatgggtt 300
tttcccatta ctggcaagca cactgagtca aatgggactt tccactgggt tttgccaag 360
tacattgggt caatgggagg tgagccaatg ggaaaaaccc attgctgcca agtacactga 420
ctcaataggg actttccaat gggtttttcc attgttgga agcatataag gtcaatgtgg 480
gtgagtcaat agggactttc cattgtattc tgcccagtac ataaggtaaa taggggggtga 540
atcaacagga aagtcccatt ggagccaagt acactgcgtc aatagggact ttccattggg 600
ttttgcccag tacataaggt caatagggga tgagtcaatg ggaaaaaccc attggagcca 660
agtacactga ctcaataggg actttccatt gggttttgcc cagtacataa ggtcaatagg 720
gggtgagtca acaggaaagt cccattggag ccaagtacat tgagtcaata gggactttcc 780
aatgggtttt gccagtaga taaggtaaat gggaggtaag ccaatgggtt tttccatta 840
ctggcacgta tactgagtca ttagggactt tccaatgggt ttgcccagt acataaggtc 900
aatagggtg aatcaacagg aaagtcccat tgagccaag tacactgagt caatagggac 960
tttccattgg gttttgcca gtacaaaagg tcaataggg gtgagtcaat gggtttttcc 1020
cattattggc acgtacataa ggtcaatagg ggtgagtcac tgggtttttc cagccaattt 1080
aattaaaacg ccattgactt tcccaccatt gacgtcaatg ggctattgaa actaatgcaa 1140
cgtgaccttt aaacggtact ttcccatagc tgattaatgg gaaagtaccg ttctcgagcc 1200
aatacacgtc aatgggaagt gaaagggcag ccaaaacgta acaccgccc ggttttcccc 1260
tggaatttcc atattggcac gcattctatt ggctgagctg cgttctacgt ggggtataaga 1320
ggcgcgacca gcgtcggtac cgtcgcagtc ttcggtctga ccaccgtaga acgcagagct 1380
cctcgtgca g 1391

```

<210> 11
 <211> 218
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> SV40 полі-А сигнальна послідовність

```

<400> 11
ggggatccag acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac tagaatgcag 60
tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt aaccattata 120
agctgcaata aacaagttaa caacaacaat tgcattgatt ttatgtttca ggttcagggg 180
gagggtgtggg aggttttttc ggaaccta gagtcgac 218

```

<210> 12
 <211> 155
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

Сторінка

<220>		
<223>	Синтезована полі-А сигнальна послідовність	
<400>	12	60
	аатаааатат сttttattttc attacatctg tgtgttggtt ttttgtgtga atcgatagta	
	стаасатасg ctctccatca ааасаааасg ааасааааса ааctagcaaa ataggctgtc	120
	cccagtgcаа gtgcagggtgc саgaacattt ctctt	155
<210>	13	
<211>	22	
<212>	ДНК	
<213>	штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	13	22
	сgaасааааст tcatcgctat gc	
<210>	14	
<211>	22	
<212>	ДНК	
<213>	штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	14	22
	таастсааат gcgaagcggt gc	
<210>	15	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	15	21
	actgacaaca ccctacatgg c	
<210>	16	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	штучна послідовність	
<220>		
<223>	VIioptF RP праймер	
<400>	16	19
	gccagcacca ggctcaggg	
<210>	17	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	

Сторінка

<400> 17
agcttggtg tggaatgt 18

<210> 18
<211> 4344
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> Часткова послідовність ДНК плазмиди рНМ103+Fort

<400> 18
gagctcaggg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag 60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc 120
atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gtcgtgctg gcaatttctg 180
ggccagggta tgcataattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt 240
gggataaagg tcgtttgggt ctgtcctagc gatataattt atatgacgat atacattaaa 300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgatga aatgttatgt gtaaataatcg 360
gacaatatag ataacgggca cgctgctatt gtaacgtgcg cccgcgcgct agtgctgact 420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatta caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt 480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtgttgcta tgtcacataa ttagcctcgc 540
ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgcgtgtt aaaaaaatca gcgtgcgtcg 600
ataagacttt ggtgcagtct cttcggggtc gcaatttaga tttgccgcat ggagggatc 660
tggggatttt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca 720
gaccaatgat gttgacacac atcggccatg catgtacgga cggctctattg cgcgagtttg 780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcatt 840
tcttagggcg gaatctacat gatattttat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga 900
tggtcataaa gggtaaatTT tttagatctg aaataacgca gttgcccaa caacgatcgc 960
gattaaaaga aaaatcggat ggttcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaacc 1020
ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga 1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcatctta aaaatatatc ctgtagtaat 1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat 1200
gaatatttgc aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattcgag ctcggtacag 1260
cttggtgtgt gaatgtgtgt cagttagggt gtggaaagtc cccaggctcc ccagcaggca 1320
gaagtatgca aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct 1380
ccccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtccgc 1440
ccctaactcc gcccatccc gccctaactc cggccagttc cggccattct ccgccccatg 1500
gctgactaat tttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctcgccctct gagctattcc 1560
agaagtagtg aggaggcttt tttggaggcc taggcttttg caaaaagctg cggccgccac 1620
catgggcagc aagcccagca caagaatccc agccccctg atgctgatca cccgcatcat 1680
Стопінка

gctgatcctg ggctgcatca gaccacaaag ctccctggat ggacgcccc tggccgctgc	1740
cggcatcgtg gtgaccggcg acaaggccgt gaacgtgtac accagcagcc agaccggcag	1800
catcatcgtg aagctgctgc ccaacatgcc cagagacaaa gaggcctgcg ccaaggcccc	1860
cctggaagcc tacaacagaa ccctgaccac cctgctgacc cccctgggcg acagcatcag	1920
aaagatccag ggctccgtga gcacaagcgg cggaggaaaag cagggcagac tgatcggcgc	1980
cgtgatcggc agcgtggccc tgggagtggc tacagctgcc cagattaccg ctgcagccgc	2040
cctgatccag gcccaaccaga acgcccctaa catcctgaga ctgaaagaga gcattgcccgc	2100
caccaacgag gccgtgcacg aagtgaccga cggcctgagc cagctgtccg tggccgtggg	2160
caagatgcag cagttcgtga acgaccagtt caacaacacc gccagagagc tggactgcat	2220
caagatcacc cagcaggtgg gcgtggagct gaacctgtac ctgaccgagc tgaccacagt	2280
gttcggcccc cagatcacia gccagccct gacacagctg accatccagg ccctgtacaa	2340
cctggctggc ggcaacatgg actatctgct gacaaagctg ggaatcggca acaaccagct	2400
gtccagcctg atcgggaagc gcctgatcac cggctacccc atcctgtacg acagccagac	2460
acagctgctg ggcatccagg tgaacctgcc cagcgtgggc aacctgaaca acatgcgcgc	2520
cacctacctg gaaaccctga gcgtgtccac caccaagggc tacgccagcg ccctggtgcc	2580
caaggtggtg acacaggtgg gcagcgtgat cgaggaaactg gacaccagct actgcatcga	2640
gagcgacctg gacctgtact gcaccagaat cgtgaccttc ccaatgagcc ccggcatcta	2700
cagctgcctg agcggcaaca ccagcgctg catgtacagc aagaccgaag gcgcactgac	2760
aacaccctac atggccctga agggaagcgt gatcgccaac tgcaagatca ccacctgcag	2820
atgcaccgac cccccaggca tcatcagcca gaactacggc gagggcgtga gcctgatcga	2880
tcgccattcc tgtaacgtgc tgtccctgga cggcatcaca ctgagactga gcggcgagtt	2940
cgatgccacc taccagaaga acatcagcat cctggacagc caggtgatcg tgaccggcaa	3000
cctggacatc agcaccgagc tgggcaacgt gaataacagc atcagcaacg ccctggacag	3060
actggccgag agcaacagca agctggaaaa agtgaacgtg cgcctgacat ccacttccgc	3120
tctgatcacc tacatcgtgc tgaccgtgat cagcctgggtg ttcggcgccc tgagcctggt	3180
gctggcctgc tacctgatgt acaagcagaa ggcccagcag aaaaccctgc tgtggctggg	3240
caacaacacc ctggaccaga tgagagccac caccagagcc tgatgagcgg ccgcggggat	3300
ccagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaata	3360
aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc	3420
aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt gatTTTTatgt ttCaggttca gggggaggtg	3480
tgggaggttt tttcggatcc tctagagtcg acaattatTT tatttaataa catatagccc	3540
aaagacctct atgaacattt agtttcccgt atactcaacg gcgcgtgtac acacgcattt	3600
ctttgcatag cgatgaagtt tgttcggcag cagaaaaatgc agatatccaa caatctggag	3660
aaaacttatc atcacagtgg cagtggaaac atacccctc tatattcatg gtataattat	3720

Сторінка

```

cgtctacagc gtccaggata gtggcgtgag aaaatggaga tctgcagccc tcctttccat 3780
ggcatgccgc ttattgttc attaaacgca caatggtctc aacgccagat atgggcatag 3840
attctgaaga acccgttgac aatccgaaga agaaggcgtg caggctcttg gaagactcgc 3900
acgttggtct tataatgtat gatcgagatg tcaccctaata gccacatggg acaggcttat 3960
cgcggtcatg gcgatcggac ttgtaatttg caacgatggg caaaggatcg acgacatgcc 4020
aaacattctg aaccgtaga gatgttaacg atgacgagga tgaatatccc atgctcgtg 4080
ccatagtatc aagtacaccg cgaataagga cgcgtccaac atcggtatat gcacacaatg 4140
ggctacacgt gactaacacc cccgaatatt agtcatatgt gagtttcagt ctggctccca 4200
tatagcctgt agactatttg tggtttaagt gtgaacgagg cgtgtgaac gagactcggg 4260
ccgattgtaa gaacaagcaa atgcactttc catttaacaa gaagtgtaga gagaatactc 4320
aacctctttg gatgtatcct cgag 4344

```

<210> 19
 <211> 4085
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> Часткова послідовність плазміди pSB1 44cfs SV FCAopt для vSB1-009

```

<400> 19
cttttgtcat gctcggagct ctgatcgcat cttatcatta cgtctgcata gcaacgtctg 60
gagacgtgac gtggaagacc gggtttttag ttgtggcggc agggacgatt gccggcatca 120
cggctccgta tggagacatt tctcctctag ccggttttct ttcggcgat acggcgtag 180
ctattcacgt ggtcagagac gccagtcggt ctctaataaa cacgtgctac taccgtgcac 240
gtcgggaaat tactgtgaac ggtgcatatc gcctcggtcg cgcgcgtctc ccgccagca 300
cggacgccga ggcgacgcgc gaagaagacg tatccagtta cgatacgtg ggggggaata 360
ttcctacgat aattctgagc ctcatagcgg tcatctcgat tccagccata gccagctttc 420
aaaagtacat gtcgaacgca actaagcacc agtcaacatt gactgacacg ttacgcagta 480
tatcggtttt cttgggtggg acaagtgtcg cgatattcct tccgtcgcgc taccacgagg 540
ttctgttccg tccaattctt gtattactgt taatattcgg ggcaatggct actaccttag 600
ccggcttcgg ttactttctc gggccgacat tgttttccgc gacagccgcg gttctgtgct 660
gctacacttg tataaatgta cgcaacgcga atagcggaat aaagcaattg gcggccgccg 720
cagctggtaa atgcatatta ggaactgcc a tctcagcat gttggtttgc gtgtaatac 780
aatattcctg atcgcgagc gattaatttt tatatcatgt gctcatagcg ttctttcgaa 840
ctgcgaataa aactttcgtg gctactaaag gggcctatcg tgggtttatg cgctgtcgaa 900
aacatgaaag ggcgattta aagctaagt ggcagggcag aggccactcc atatacgtc 960
tcggagacgc ggctcgcacg ccagctgaaa tattttcccc cctgcaggtc gacccaattc 1020
gagctcggta cagcttggtg gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 1080

```

Сторінка

tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac caggtgtgga	1140
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcattctaa ttagtcagca	1200
accatagtcc cgcccctaac tccgccatc ccgccccta ctccgccag ttccgccat	1260
tctccgcccc atggctgact aatTTTTTTT atttatgcag aggccgaggc cgcctcggcc	1320
tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggctt ttgcaaaaag	1380
ctcccggggc ggccgccacc atgggcagca agcccagcac ctggatcagc gtgacctga	1440
tgctgatcac cagaaccatg ctgatcctga gctgcatctg cccacaagc agcctggacg	1500
gcagaccctt ggccgctgcc ggcacgtgg tgaccggcga caaggccgtg aacatctaca	1560
ccagcagcca gaccggcagc atcatcatca agctgctgcc caacatgccc aaggacaaag	1620
aggcctgcgc caaggcccc ctggaagcct acaacagaac cctgaccacc ctgctgacct	1680
ccctgggcga cagcatcaga agaatccagg gcagcgccac cacaagcggc ggaggaaaagc	1740
agggcagact ggtgggcgct atcatcgga gcgtggccct gggcgtggcc acagctgccc	1800
agattaccgc tgcagccgcc ctgattcagg ccaatcagaa cgccgccaac atcctgagac	1860
tgaagagag cattgccgcc accaacgacg ccgtgcacga agtgacaaac ggactgtccc	1920
agctggctgt cgctgtcggc aagatgcagc agttcgtgaa caaccagttc aacaacaccg	1980
ccagagagct ggactgcatc aagatcggcc agcagggtggg cgtggagctg aacctgtacc	2040
tgaccgagct gaccacagtg ttccggcccc agatcacaa ccccgctctg acccagctga	2100
caatccaggc cctgtacaac ctggctggcg gcaacatgga ctatctgctg actaagctgg	2160
gagtgggcaa caaccagctg tccagcctga tcgggtccgg gctgatcaca ggcaaccca	2220
tcctgtacga cagccagaca cagctgctgg gcatccagat caacctgcca tccgtgggaa	2280
gcctgaacaa catgagagcc acctacctgg aaacctgag cgtgtccacc accaagggt	2340
tcgccagcgc cctgggtccc aagggtgtga cacagggtggg cagcgtgac gaggaactgg	2400
acaccagcta ctgcatcgag agcgacatcg acctgtactg caccagagtg gtgaccttcc	2460
caatgagccc cggcatctac agctgcctga gcggcaacac cagcgctgc atgtacagca	2520
agaccgaagg agcactgaca acacctaca tggccctgaa gggaagcgtg atcgccaact	2580
gcaagatgac cacctgcaga tgcgccgacc cccagggcat catcagccag aactacggcg	2640
aggccgtgag cctgatcgac aaacattcct gtagcgtgct gtccctggat ggcatcacac	2700
tgagactgag cggcgagtcc gacgccacct accagaagaa catcagcatc ctggacagcc	2760
aggctgatcgt gaccggcaac ctggacatca gcaccgagct gggaacgtg aacaacagca	2820
tcagcagcac cctggacaag ctggccgagt ccaacaacaa gctgaacaaa gtgaacgtga	2880
acctgaccag cacaagcgc ctgatcacct acatcgtgct ggccatcgtg tccctggcct	2940
tcggcgtgat cagcctgggtg ctggcctgct acctgatgta caagcagaga gccagcaga	3000
aaacctgct gtggctgggc aataacaccc tggaccagat gagggccacc accagaacct	3060
gatgagcggc cgcgatacct gcaggtttgc ggtgacattg atctggctca ttatatgccc	3120

Сторінка


```

cgagctcttg taacatcgcg gacgcgattt ccgtagtagg cacatctcaa atgcaaaagc 3180
ggcatgtcaa ccgtataggt acatccggcc ctgcttacag tcggtagggc atatatccac 3240
cggaaaactt cagctttaga ctctcaggt gatgaggaat agtatgtaac cctctagcag 3300
tacggtattt ctaaaaaaag gtagatcctt ttccacacgg cacagactaa ataacgtaca 3360
ctacacaggt tctctcgaac ttcgtttgga ccggaattat tccctcggca ggcctaaaa 3420
agcaaacctc tagagtagat aagtgtcagt gaacctagge cttctttgtt ccacggctgg 3480
aaagctaagg gacgaggtac acgcgacccc agccacgcac gaacagagtt taacggaagc 3540
gtcgtttgcg ggataagggt gtcggacccc gcgggtccgt tgaaaagtgg ctgcgcgcct 3600
accgacgaat acgtcggtaa caattttaga aatcgaatat gactgcgagt accgtacaat 3660
cgcgaaatac ggtctctata tagctactcg gtccttaaat atgtaagtat gatgtcccct 3720
actcccgaag acgaccgcga cttggtcgca gtacgtgggc tgctccggat gatggacgag 3780
accacatctg agcgacacaa acgttcgcgt tcaggatgcc cccggttgtt atgcggttgt 3840
acgatcggga tcgctcttac tgtgttcgtc atcacagcta cggtcgtgct agcttcgctg 3900
tttgcatctt cttacatgtc cctggagtcc ggtacatgtc ctcacgaatg gatcggttta 3960
ggctatagtt gtatgcgcgc gatggggagc aacgctaccg agctagaagc cctagatacg 4020
tgctcccgac ataacagcaa gcttgtcgac ttactcatg cgaataattc aatcgaagct 4080
atcgc 4085

```

```

<210> 20
<211> 4335
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Часткова послідовність плазмід рНVT US2 SV-Fort-SynPA для vHVT306

```

```

<400> 20
taaaatggga tctatcatta cattcgttaa gagtctggat aattttactg ttgcccagct 60
tcgatcttgg aacgtactgt ggatagtgcc ttacttgaa tcgtgaaaat ttgaaacgtc 120
cattatttgg atatcttccg gttgtcccat atcccgcctt ggtaccgctc ggataccttg 180
cccgtatgga ttcgtattga cagtcgcgca atcggggacc aacaacgcgt ggggtccacac 240
tcattcggaa attttccgat gattctgaat atttattgcc gctcgttacg agtcgttggg 300
catatctgta atacatttct tcttctgaag gatcgtgca catttgatct atacattggc 360
caggatgttc aagtctcaga tgttgcattc tggcacagca caactttatg gcatttccga 420
tgtaatcgtc cggcagccct gggggagttc tatattcgca tattgggatg gtaaggacaa 480
tagcagatct cgcaacctcc agggaggcta taataacgtt tttaaaggat ggatttctca 540
taaaaatctg tcgcaaatga cactgagaat atcctttact agcgccgatt gagagcatcg 600
tcgtccaatt ttctaaatgg aaagaaaaca aggcgggcaa gagtgttcca aacattttca 660
ttttcggcga atctctcaaa tcccatggcg tgcaattgat tgcaaaattg gcatttccgt 720

```

Сторінка

```

tcacgtttgt atctccaaac tctaagacac ttttaattga aaaactacgt tctagtgtgg 780
aaagaaacct ataggcagac catagaacta tttagacacca catatctttt tgtatgtcaa 840
actgaccatg atcgtatgtt gctgaatgca ctagggcaat tcgctcgcgc gactccatac 900
attgaataat tccacacgtc agctcatcgg ttagcaaggc ccagtagttg aagtcattta 960
tttttccccg cggctggcca aatctacctc tgggaatatc caagttgtcg aatatgatcg 1020
caccggctct ggtcatgggt aaggaacttg tagcataaag acgcaggtat cataggggta 1080
atattttttt attcactcac atactaaaag taacgcatac tagcaccatg tatgggctat 1140
caattgacat ttgcgtagca ctacatcacg attatgtaca acataatggg acaacatatg 1200
cctgcaggtc gacccaattc gagctcggta cagcttggct gtggaatgtg tgtcagttag 1260
gggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt 1320
agtcagcaac cagggtgtga aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca 1380
tgcattctaa ttagtcagca accatagtcc cgtcccctaac tccgcccatac ccgcccctaa 1440
ctccgcccag ttccgcccct tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag 1500
aggccgaggc cgctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag 1560
gcctaggctt ttgcaaaaag ctcccggggc ggccgccacc atgggcagca agcccagcac 1620
aagaatccca gccccctga tgcctgatcac ccgcattcatg ctgatcctgg gctgcattcag 1680
accacaagc tccctggatg gacgccccct ggccgctgcc ggcatcgtgg tgaccggcga 1740
caaggccgtg aacgtgtaca ccagcagcca gaccggcagc atcatcgtga agctgctgcc 1800
caacatgccc agagacaaag aggcctgcgc caaggccccc ctggaagcct acaacagaac 1860
cctgaccacc ctgctgacc ccctgggcca cagcatcaga aagatccagg gctccgtgag 1920
cacaagcggc ggaggaaagc agggcagact gatcggcgcc gtgatcggca gcgtggccct 1980
gggagtggct acagctgccc agattaccgc tgcagccgcc ctgatccagg ccaaccagaa 2040
cgccgccaac atcctgagac tgaaagagag cattgccgcc accaacgagg ccgtgcacga 2100
agtgaccgac ggcctgagcc agctgtccgt ggccgtgggc aagatgcagc agttcgtgaa 2160
cgaccagttc aacaacaccg ccagagagct ggactgcac aagatcacc agcagggtgg 2220
cgtggagctg aacctgtacc tgaccgagct gaccacagtg ttcggccccc agatcacaag 2280
cccagccctg acacagctga ccatccaggc cctgtacaac ctggctggcg gcaacatgga 2340
ctatctgctg acaaagctgg gaatcggcaa caaccagctg tccagcctga tcggaagcgg 2400
cctgatcacc ggctacccca tcctgtacga cagccagaca cagctgctgg gcatccaggt 2460
gaacctgccc agcgtgggca acctgaacaa catgcgcgcc acctacctgg aaacctgag 2520
cgtgtccacc accaagggtc acgccagcgc cctgggtccc aagggtgtga cacagggtgg 2580
cagcgtgatc gaggaactgg acaccagcta ctgcatcgag agcgacctgg acctgtactg 2640
caccagaatc gtgaccttcc caatgagccc cggcatctac agctgcctga gcggcaacac 2700
cagcgctgac atgtacagca agaccgaagg cgcactgaca acaccctaca tggccctgaa 2760

```

Сторінка

```

gggaagcgtg atcgccaact gcaagatcac cacctgcaga tgcaccgacc ccccaggcat 2820
catcagccag aactacggcg aggccgtgag cctgatcgat cgccattcct gtaacgtgct 2880
gtccctggac ggcatcacac tgagactgag cggcgagttc gatgccacct accagaagaa 2940
catcagcatc ctggacagcc aggtgatcgt gaccggcaac ctggacatca gcaccgagct 3000
gggcaacgtg aataacagca tcagcaacgc cctggacaga ctggccgaga gcaacagcaa 3060
gctggaaaaa gtgaacgtgc gcctgacatc cacttcgct ctgatcacct acatcgtgct 3120
gaccgtgac agcctgggtg tcggcgccct gagcctgggt ctggcctgct acctgatgta 3180
caagcagaag gccagcaga aaacctgct gtggctgggc aacaacaccc tggaccagat 3240
gagagccacc accagagcct gatgagcggc cgcgatatca ataaaatc tttattttca 3300
ttacatctgt gtgttggtt tttgtgtgaa tcgatagta taacatacgc tctccatcaa 3360
aacaaaacga aacaaaacaa actagcaaaa taggtgtgcc ccagtgaag tgcaggtgcc 3420
agaacatttc tcttctagac ctgcaggccc gggcaagtag atgcaatttc ctcacactag 3480
ttgggtttat ctactattga attttcccct atctgtgata cacttgggag cctctacaag 3540
catattgcca tcattgtacgt ttttatctac tgtcttaacg cccatgggaa cggaggcgctc 3600
gtcgtcatgt attggacggc aacataggca gcaacacaaa ttgcgttttag gtggggtgca 3660
tgtggactcg ataccaagcc cctgcagctg gggaaacgtct ggtggagagc cgataatttg 3720
atatacgac gccatattac tgtcgttgaa gtacgcctta tcttctatgt tttcaaattt 3780
aggttcccaa gtggacgtga gaagtgttg tatctcacat ggaatggccc aaggcattcc 3840
agcccagggt cctgttactt taatggcaaa caaacgtttt ggtagaggta ttgattctat 3900
tgcagtctcg cagatatctg cagccccgag tatccacagg ctatacgata cgttatcgga 3960
ggcctccgat tctagcatta catagccggt cagtagatcc tgccattcgg tagcgcaacc 4020
ggctacatct tcaaacagtc tcacaataaa tgcattcttc gttcctgcca atccggaacc 4080
gggcatacca ctcccgcctg ccgatttaat tctcacaatt gggcgatgcc ggcggggcaa 4140
aacgaatgtg gatttggcaa accgacacag gtctgctgta cggactaata tgggcacacc 4200
cacatcattc ttcagatgct ccattgattg ttctatgaga aagatccata ggggtggaggc 4260
agcgtcacga gatcgcccag gcaatcgatc gcattcgtct agtaaagtga cgagagtat 4320
catgcacaca cccat 4335

```

<210> 21
 <211> 5381
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> Плазмід рCD046+NDV-F wt для vHVT110

```

<400> 21
gagctcagg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag 60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc 120

```

Сторінка

atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gctcgtgctg gcaattttctg	180
ggccagggta tgcataattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt	240
gggataaagg tcggttggt ctgtcctagc gatataatgt atatgacgat atacattaaa	300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgatga aatgttatgt gtaaataatcg	360
gacaatatag ataacgggca cgctgctatt gtaacgtgcg cccgcgcgct agtgctgact	420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatta caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt	480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtggtgcta tgtcacataa ttagcctcgc	540
ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgctgttc aaaaaaatca gcgtgcgtcg	600
ataagacttt ggtgcagtct cttcggggtc gcaattttaga ttgcccgcgc ggagggtatc	660
tggggatttt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca	720
gaccaatgat gttgacacac atcggccatg catgtacgga cggctctattg cgcgagtttg	780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcat	840
tcttagggcg gaattctacat gatattctat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga	900
tggtcataaa gggtaaatgt tttagatctg aaataacgca gttgcccaaa caacgatcgc	960
gattaaaaga aaaatcggat ggttcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaacc	1020
ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga	1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcatctta aaaatatatc ctgtagtaat	1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat	1200
gaatatttgc aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattcaat agtggatccc	1260
ccaactccgc ccgttttatg actagaacca atagttttta atgccaaatg cactgaaatc	1320
ccctaatttg caaagccaaa cgccccctat gtgagtaata cggggacttt ttacccaatt	1380
tcccacgcgg aaagccccct aatacactca tatggcatat gaatcagcac ggcatgcac	1440
tctaattggc gcccataggg actttccaca tagggggcgt tcaccatttc ccagcatagg	1500
ggtggtgact caatggcctt tacccaagta cattgggtca atgggaggta agccaatggg	1560
tttttcccat tactggcaag cacactgagt caaatgggac tttccactgg gttttgccca	1620
agtacattgg gtcaatggga ggtgagccaa tgggaaaaac ccattgctgc caagtacact	1680
gactcaatag ggactttcca atgggttttt ccattgttgg caagcatata aggtcaatgt	1740
gggtgagtca atagggactt tcattgttat tctgccagat acataaggtc aatagggggg	1800
gaatcaacag gaaagtccca ttggagccaa gtacactgcg tcaataggga ctttccattg	1860
ggttttgccc agtacataag gtcaataggg gatgagtcaa tgggaaaaac ccattggagc	1920
caagtacact gactcaatag ggactttcca ttgggttttg ccagtagcat aaggtcaata	1980
gggggtgagt caacaggaaa gttccattgg agccaagtac attgagtcaa tagggacttt	2040
ccaatgggtt ttgccagta cataaggta atgggaggta agccaatggg tttttcccat	2100
tactggcacg tatactgagt cattagggac tttccaatgg gttttgccca gtacataagg	2160

Сторінка

tcaatagggg tgaatcaaca ggaaagtccc attggagcca agtacctga gtcaataggg	2220
actttccatt gggttttgcc cagtacaaaa ggtcaatagg gggtgagtca atgggttttt	2280
cccattattg gcacgtacat aaggtcaata ggggtgagtc attgggtttt tccagccaat	2340
ttaattaaaa cgccatgtac tttcccacca ttgacgtcaa tgggctattg aaactaatgc	2400
aacgtgacct ttaaacggta ctttcccata gctgattaat gggaaagtac cgttctcgag	2460
ccaatacacg tcaatgggaa gtgaaagggc agccaaaacg taacaccgcc ccggttttcc	2520
cctggaaatt ccatattggc acgcattcta ttggctgagc tgcgttctac gtgggtataa	2580
gaggcgcgac cagcgtcggc accgtcgcag tcttcgggtc gaccaccgta gaacgcagag	2640
ctcctcgtg caggcggccg catgggctcc aaaccttcta ccaggatccc agcacctctg	2700
atgctgatca cccggattat gctgatattg ggctgtatcc gtccgacaag ctctcttgac	2760
ggcaggccctc ttgcagctgc aggaattgta gtaacaggag ataaggcagt caatgtatac	2820
acttcgtctc agacaggggc aatcatagtc aagttgctcc cgaatatgcc cagggataag	2880
gaggcgtgtg caaaagcccc attagaggca tataacagaa cactgactac tttgctcact	2940
cctcttggtg actccatccg caagatccaa gggctctgtg ccacatctgg aggaggcaag	3000
caaggccgcc tgatagggtc tgttattggc agtgtagctc ttgggggtgc aacagcggca	3060
cagataacag cagctcggc cctaatacaa gccaaaccaga atgccgccaa catcctccgg	3120
cttaaggaga gcattgctgc aaccaatgaa gctgtgcatg aagtcaccga cggattatca	3180
caactatcag tggcagttgg gaagatgcag cagtttgtca atgaccagtt taataatacg	3240
gcgcgagaat tggactgtat aaaaatcaca caacaggttg gtgtagaact caacctatac	3300
ctaactgaat tgactacagt attcgggcca cagatcacct cccctgcatt aactcagctg	3360
accatccagg cactttataa tttagctggt ggcaatatgg attacttatt aactaagtta	3420
ggtatagggg acaatcaact cagctcgta attggtagcg gcctgatcac tggttaccct	3480
atactgtatg actcacagac tcaactcttg ggcatacaag tgaatttacc ctcagtcggg	3540
aacttaataa atatgcgtgc cacctatttg gagaccttat ctgtaagtac aaccaaagga	3600
tatgcctcag cacttgctcc gaaagtagtg acacaagtcg gttccgtgat agaagagctt	3660
gacacctcat actgtataga gtccgatctg gatttatatt gtactagaat agtgacattc	3720
cccatgtccc caggatatta ttctgtttg agcggcaaca catcagcttg catgtattca	3780
aagactgaag gcgcactcac tacgccgtat atggccctta aaggctcagt tattgccaat	3840
tgtaaaataa caacatgtag atgtacagac cctcctggta tcatatcgca aaattatgga	3900
gaagctgtat ccctgataga tagacattcg tgcaatgtct tatcattaga cyggataact	3960
ctaaggctca gtggggaatt tgatgcaact tatcaaaaga acatctcaat actagattct	4020
caagtcacgc tgacaggcaa tcttgatata tcaactgaac ttggaaacgt caacaattca	4080
atcagcaatg ccttggatag gttggcagaa agcaacagca agctagaaaa agtcaatgtc	4140
agactaacca gcacatctgc tctcattacc tatattgttc taactgtcat ttctctagtt	4200

Сторінка

```

ttcgggtgcac ttagtctggt gttagcgtgt tacctgatgt acaaacagaa ggcacaacaa 4260
aagaccttgc tatggcttgg gaataatacc ctcgatcaga tgagagccac tacaagagca 4320
tgagcggccg cggggatcca gacatgataa gatacattga tgagtttgga caaaccacaa 4380
ctagaatgca gtgaaaaaaaa tgctttatct gtgaaatttg tgatgctatt gctttatctg 4440
taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattgat tttatgtttc 4500
agggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt cggatcctct agagtcgaca attatcttat 4560
ttaataacat atagcccaaa gacctctatg aacatttagt ttcccgtata ctcaacggcg 4620
cgtgtacaca cgcctctctt tgcatacgca tgaagtgtgt tcggcagcag aaaatgcaga 4680
tatccaacaa tctggagaaa acttatcatc acagtggcag tggaaacata cccctctat 4740
attcatggtg taattatcgt ctacagcgtc caggatagtg gcgtgagaaa atggagatct 4800
gcagccctcc tttccatggc atgccgcttt attgttcatt aaacgcacaa tgggtctaac 4860
gccagatatg ggcatagatt ctgaagaacc cgttgacaat ccgaagaaga aggcgtgcag 4920
gtctttggaa gactcgcacg ttggtcttat aatgtatgat cgagatgtca ccctaattgcc 4980
acatgggtaca ggcttatcgc ggtcatggcg atcggacttg taatttgcaa cgatgggcaa 5040
aggatcgacg acatgccaaa cattctgaac ccgtagagat gttaacgatg acgaggatga 5100
atatcccatg ctcgctgcca tagtatcaag tacaccgcga ataaggacgc gtccaacatc 5160
gttatatgca cacaatgggc tacacgtgac taacaccccc gaatttagt catatgtgag 5220
tttcagtctg gctcccatat agcctgtaga ctatttggg ttttaagtgtg aacgaggcgc 5280
tgtgaacgag actcgggccg attgtaagaa caagcaaatg cactttccat ttaacaagaa 5340
gtgtagagag aatactcaac ctctttggat gtatcctcga g 5381

```

<210> 22

<211> 4337

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Часткова послідовність плазміди рНМ103+NDV-F wt для vHVT111

<400> 22

```

gagctcaggg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag 60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc 120
atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gtcgtgctg gcaatttctg 180
ggccagggta tgcatattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt 240
gggataaagg tcgtttgggt ctgtcctagc gatataattt atatgacgat atacattaaa 300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgatga aatgttatgt gtaaataatcg 360
gacaatatag ataacgggca cgctgctatt gtaacgtgcg cccgcgcgct agtgctgact 420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatga caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt 480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtgttgcta tgtcacataa ttagcctcgc 540

```

Сторінка

ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgctgttc aaaaaaatca gcgtgcgtcg	600
ataagacttt ggtgcagtct cttcggggtc gcaatttaga ttgcccgcgc ggaggggtatc	660
tggggatttt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca	720
gaccaatgat gttgacacac atcggccatg catgtacgga cggctctattg cgcgagtttg	780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcat	840
tcttagggcg gaatctacat gatattctat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga	900
tggtcataaa gggtaaattt tttagatctg aaataacgca gttgcccaca caacgatcgc	960
gattaaaaga aaaatcggat ggttcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaacc	1020
ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga	1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcatctta aaaatatatc ctgtagtaat	1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat	1200
gaatatttgc aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattcgag ctcgggtacag	1260
cttggctgtg gaatgtgtgt cagttagggt gtggaaagtc cccaggctcc ccagcaggca	1320
gaagtatgca aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct	1380
ccccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtcccgc	1440
ccctaactcc gcccatccc cccctaactc cgcccagttc cgcccattct ccgccccatg	1500
gctgactaat ttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctcggcctct gagctattcc	1560
agaagtagtg aggaggcttt tttggaggcc taggcttttg caaaaagctg cggccgcgtg	1620
ggctccaaac cttctaccag gatcccgca cctctgatgc tgatcacccg gattatgctg	1680
atattgggct gtatccgtcc gacaagctct cttgacggca ggccctctgc agctgcagga	1740
attgtagtaa caggagataa ggcagtcatt gtatacactt cgtctcagac aggggtcaatc	1800
atagtcaagt tgctcccgaa tatgccagg gataaggagg cgtgtgcaaa agccccatta	1860
gaggcatata acagaacact gactactttg ctcactcctc ttggcgactc catccgcaag	1920
atccaagggt ctgtgtccac atctggagga ggcaagcaag gccgcctgat aggtgctgtt	1980
attggcagtg tagctcttgg ggttgcaaca gcggcacaga taacagcagc tgcggcccta	2040
atacaagcca accagaatgc cgccaacatc ctccggctta aggagagcat tgctgcaacc	2100
aatgaagctg tgcattgaagt caccgacgga ttatcacaac tatcagtggc agttgggaag	2160
atgcagcagt ttgtcaatga ccagtttaat aatacggcgc gagaattgga ctgtataaaa	2220
atcacacaac aggttgggtg agaactcaac ctatacctaa ctgaattgac tacagtattc	2280
gggccacaga tcacctcccc tgcattaact cagctgacca tccaggcact ttataattta	2340
gctgggtggca atatggatta cttattaact aagttaggta tagggaacaa tcaactcagc	2400
tcgttaattg gtagcggcct gatcactggt taccctatac tgtatgactc acagactcaa	2460
ctcttgggca tacaagtga tttaccctca gtcgggaact taaataatat gcgtgccacc	2520
tatttggaga ccttatctgt aagtacaacc aaaggatatg cctcagcact tgtcccga	2580

Сторінка

```

gtagtgcac aagtcggttc cgtgatagaa gagcttgaca cctcactctg tatagagtcc 2640
gatctggatt tatattgtac tagaatagtg acattcccca tgtccccagg tatttattcc 2700
tgtttgagcg gcaacacatc agcttgcatg tattcaaaga ctgaaggcgc actcactacg 2760
ccgtatatgg ccccttaaagg ctgagttatt gccaatgtga aaataacaac atgtagatgt 2820
acagaccctc ctggtatcat atcgcaaaat tatggagaag ctgtatccct gatagataga 2880
cattcgtgca atgtcttatt attagacggg ataactctaa ggctcagtgg ggaatttgat 2940
gcaacttatt aaaagaacat ctcaatacta gattctcaag tcatcgtgac aggcaatctt 3000
gatatatcaa ctgaacttgg aaacgtcaac aattcaatca gcaatgcctt ggatagggtg 3060
gcagaaagca acagcaagct agaaaaagtc aatgtcagac taaccagcac atctgctctc 3120
attacctata ttgttctaac tgtcatttct ctagttttcg gtgcacttag tctggtgtta 3180
gcgtgttacc tgatgtacaa acagaaggca caacaaaaga ccttgctatg gcttgggaat 3240
aataccctcg atcagatgag agccactaca agagcatgag cggccgcggg gatccagaca 3300
tgataagata cattgatgag ttgggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct 3360
ttatttgatg aatttgatg gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac 3420
aagttaacaa caacaattgc attgatttta tgtttcaggt tcagggggag gtgtgggagg 3480
ttttttcgga tcctctagag tcgacaatta ttttatttaa taacatatag cccaaagacc 3540
tctatgaaca tttagtcttc cgtatactca acggcgcgtg tacacacgca tctctttgca 3600
tagcgatgaa gtttggtcgg cagcagaaaa tgcagatata caacaatctg gagaaaactt 3660
atcatcacag tggcagtggg aacatacccc ctctatatct atggtataat tatcgtctac 3720
agcgtccagg atagtggcgt gagaaaatgg agatctgcag cctctcttcc catggcatgc 3780
cgctttattg ttcattaaac gcacaatggt ctcaacgcca gatatgggca tagattctga 3840
agaacccgtt gacaatccga agaagaaggc gtgcaggctt ttggaagact cgcacgttgg 3900
tcttataatg tatgatcgag atgtcaccct aatgccacat ggtacaggct tatcgcggtc 3960
atggcgatcg gacttgtaat ttgcaacgat gggcaaagga tcgacgacat gccaaacatt 4020
ctgaacccgt agagatgtta acgatgacga ggatgaatat cccatgctcg ctgccatagt 4080
atcaagtaca ccgcgaataa ggacgcgtcc aacatcgtaa tatgcacaca atgggctaca 4140
cgtgactaac acccccgaat attagtcata tgtgagtttc agtctggctc ccatatagcc 4200
tgtagactat ttgtggttta agtgtgaacg aggcgctgtg aacgagactc gggccgattg 4260
taagaacaag caaatgcact ttccatttaa caagaagtgt agagagaata ctcaacctct 4320
ttggatgtat cctcgag 4337

```

```

<210> 23
<211> 4344
<212> ДНК
<213> штучна послідовність
<220>

```

Сторінка

<223> Часткова послідовність плазмиди рНМ103+NDV-F CA02 для VHV116

<400> 23

```

gagctcaggg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag      60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc      120
atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gctcgtgctg gcaatttctg      180
ggccagggta tgcataattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt      240
gggataaagg tcgtttgggt ctgtcctagc gatataattt atatgacgat atacattaaa      300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgtatg aatgttatgt gtaaatatcg      360
gacaatatag ataacgggca cgctgctatt gtaacgtgctg cccgcgcgct agtgctgact      420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatata caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt      480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtggttgcta tgtcacataa ttagcctcgc      540
ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgctgttc aaaaaaatca gcgtgctgctg      600
ataagacttt ggtgcagtct ctccggggtc gcaatttaga ttgcccgcac ggagggtatc      660
tggggatatt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca      720
gaccaatgat gttgacacac atcggccatg catgtacgga cggctctatt cgcgagtgtg      780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcatt      840
tcttagggcg gaatctacat gatatcttat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga      900
tggtcataaa gggtaaaattt tttagatctg aaataacgca gttgcccaaa caacgatcgc      960
gattaaaaga aaaatcggat ggttcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaacc     1020
ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga     1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcatctta aaaatatatc ctgtagtaat     1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat     1200
gaatatattg aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattcgag ctcgggtacag     1260
cttggctgtg gaatgtgtgt cagttagggt gtggaaagtc cccaggctcc ccagcaggca     1320
gaagtatgca aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct     1380
ccccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtcccg     1440
ccctaactcc gcccatcccg cccctaactc cgcacagttc cgcacattct ccgccccatg     1500
gctgactaat tttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctcggcctct gagctattcc     1560
agaagtagtg aggaggcttt ttggagggcc taggcttttg caaaaagctg cggccgcccac     1620
catgggcagc aagcccagca cctggatcag cgtgaccctg atgctgatca ccagaaccat     1680
gctgatcctg agctgcatct gccccacaag cagcctggac ggcagacccc tggccgctgc     1740
cggcatcgtg gtgaccggcg acaaggccgt gaacatctac accagcagcc agaccggcag     1800
catcatcatc aagctgctgc ccaacatgcc caaggacaaa gaggcctgct ccaaggcccc     1860
cctggaagcc tacaacagaa ccctgaccac cctgctgacc cccctgggct acagcatcag     1920
aagaatccag ggcagcgcca ccacaagcgg cggaggaagg cagggcagac tgggtggcgc     1980

```

Сторінка

tatcatcggg agcgtggccc tgggcgtggc cacagctgcc cagattaccg ctgcagccgc	2040
cctgattcag gccaatcaga acgccgccaa catcctgaga ctgaaagaga gcattgccgc	2100
caccaacgac gccgtgcacg aagtgacaaa cggactgtcc cagctggctg tcgctgtcgg	2160
caagatgcag cagttcgtga acaaccagtt caacaacacc gccagagagc tggactgcat	2220
caagatcgcc cagcaggtgg gcgtggagct gaacctgtac ctgaccgagc tgaccacagt	2280
gttcggcccc cagatcacia gccccgctct gaccagctg acaatccagg ccctgtacaa	2340
cctggctggc ggcaacatgg actatctgct gactaagctg ggagtgggca acaaccagct	2400
gtccagcctg atcgggtccg ggctgatcac aggcaacccc atcctgtacg acagccagac	2460
acagctgctg ggcattccaga tcaacctgcc atccgtggga agcctgaaca acatgagagc	2520
cacctacctg gaaaccctga gcgtgtccac caccaagggc ttcgccagcg ccctggtgcc	2580
caaggtgggt acacaggtgg gcagcgtgat cgaggaaactg gacaccagct actgcatcga	2640
gagcgacatc gacctgtact gcaccagagt ggtgaccttc ccaatgagcc ccggcatcta	2700
cagctgcctg agcggcaaca ccagcgcctg catgtacagc aagaccgaag gagcactgac	2760
aacaccctac atggccctga agggaaagct gatcgccaac tgcaagatga ccacctgcag	2820
atgcgccgac cccccaggca tcatcagcca gaactacggc gaggccgtga gcctgatcga	2880
caaacattcc tgtagcgtgc tgtccctgga tggcatcaca ctgagactga gcggcgagtt	2940
cgacgccacc taccagaaga acatcagcat cctggacagc caggtgatcg tgaccggcaa	3000
cctggacatc agcaccgagc tgggcaacgt gaacaacagc atcagcagca ccctggacaa	3060
gctggccgag tccaacaaca agctgaacaa agtgaacgtg aacctgacca gcacaagcgc	3120
cctgatcacc tacatcgtgc tggccatcgt gtccctggcc ttcggcgtga tcagcctggt	3180
gctggcctgc tacctgatgt acaagcagag agcccagcag aaaaccctgc tgtggctggg	3240
caataacacc ctggaccaga tgagggccac caccagaacc tgatgagcgg ccgcggggat	3300
ccagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa	3360
aaatgcitta tttgtgaaat ttgtgatgct attgccttat ttgtaaccat tataagctgc	3420
aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt gattttatgt ttcaggttca gggggaggtg	3480
tgggaggttt tttcggatcc tctagagtcg acaattatct tatttaataa catatagccc	3540
aaagacctct atgaacattt agtttcccgt atactcaacg gcgcgtgtac acacgcattc	3600
ctttgcatag cgatgaagtt tgttcggcag cagaaaatgc agatatccaa caatctggag	3660
aaaacttata atcacagtgg cagtggaaac atacccctc tatattcatg gtataattat	3720
cgtctacagc gtccaggata gtggcgtgag aaaatggaga tctgcagccc tcttttccat	3780
ggcatgccgc tttattgttc attaaacgca caatggcttc aacgccagat atgggcatag	3840
attctgaaga acccgttgac aatccgaaga agaaggcgtg caggtctttg gaagactcgc	3900
acgttggctt tataatgtat gatcgagatg tcaccctaata gccacatggt acaggcttat	3960
cgcggtcatg gcgatcggac ttgtaatttg caacgatggg caaaggatcg acgacatgcc	4020

Сторінка

```

aaacattctg aaccgtaga gatgttaacg atgacgagga tgaatatccc atgctcgctg 4080
ccatagtatc aagtacaccg cgaataagga cgcgtccaac atcgttatat gcacacaatg 4140
ggctacacgt gactaacacc cccgaatatt agtcatatgt gagtttcagt ctggctccca 4200
tatagcctgt agactatttg tggtttaagt gtgaacgagg cgctgtgaac gagactcggg 4260
ccgattgtaa gaacaagcaa atgcactttc catttaacaa gaagtgtaga gagaatactc 4320
aacctctttg gatgtatcct cgag 4344

```

```

<210> 24
<211> 3988
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Часткова послідовність плазмиди HVTIG2 SV Fwt SbfI для VHVT301

```

```

<400> 24
tgtttcgcac catatccaag ctggctgtcc ctaagagctt attcctgcaa gacctcatac 60
ggaataattg cccgaccaat acttattacg gacataggta ggccgataaa tattatgttg 120
actggaggat ggaaggagg ttttgtaaca gctacatcgc tcgttcatca gcaagcgata 180
ctttggatat ccgagcttca aaagccgcat aaaccccgct ttatttctga atacgcccc 240
acagtaacac atgctgtggt cctggcactt ggaacgccgt gttttatagg caagaacata 300
ctacccaaag aggtcttggg atttctggcg cgtcgttgca atgaagaaat gaattctttg 360
ttccttgaag tgccgacaac tctaaaaacg gtattcgagc accattactt tacgctgga 420
tctgaagtaa atccagcgtt gttgatggag cctaacagat ttttgcaact gatggattcg 480
cggaatatcc tatgtttata cgaatccgct atgtgcgaca accccggagc tcagggtatg 540
atactcagct gttattgttg ccgaccagga ggactccaat gcttagcatt cataagaacg 600
ctagagatgc tatttaacga tgtgctgtcg tctaaagaat ttgtgcattt agccttttaa 660
tgtaaaacca atgacgcatt cactacgctc gtgcgtgcaa tttctgggcc aggggtatga 720
tattccataa cagaaatcga cacttgagaa gaggatctga ctgtttggga taaaggctcg 780
ttgggtctgt cctagcgata taatttatat gacgatatac attaaacatc tgtgtgcagt 840
acttaggtat ttaatcatgt cgatgaaatg ttatgtgtaa atatcggaac atatagataa 900
cgggcacgct gctattgtaa cgtgcgccc cgcgctagt ctgactaata gtgtggatga 960
tgtatacagt atattacaaa cggaaatgat acgtaataaa cctgcaggtc gacccaattc 1020
gagctcggta cagcttggct gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 1080
tccccagcag gcagaagtat gcaaaagcat catctcaatt agtcagcaac cagggtgtgga 1140
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcattctaa ttagtcagca 1200
accatagtcc cggccctaac tccgcccac cgcgcccta ctccgcccag tccgcccac 1260
tctccgccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggccgaggc cgctcggcc 1320
tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggctt ttgcaaaaag 1380

```

Сторінка

ctgcggccgc atgggctcca aaccttctac caggatccca gcacctctga tgctgatcac	1440
ccggattatg ctgatattgg gctgtatccg tccgacaagc tctcttgacg gcaggcctct	1500
tgcagctgca ggaattgtag taacaggaga taaggcagtc aatgtataca cttcgtctca	1560
gacaggggtca atcatagtca agttgctccc gaatatgccc agggataagg aggcgtgtgc	1620
aaaagcccca ttagaggcat ataacagaac actgactact ttgctcactc ctcttgccga	1680
ctccatccgc aagatccaag ggtctgtgtc cacatctgga ggaggcaagc aaggccgcct	1740
gatagggtgct gttattggca gtgtagctct tggggttgca acagcggcac agataacagc	1800
agctgcggcc ctaatacaag ccaaccagaa tgccgccaac atcctccggc ttaaggagag	1860
cattgtgca accaatgaag ctgtgcatga agtcaccgac ggattatcac aactatcagt	1920
ggcagttggg aagatgcagc agtttgtcaa tgaccagttt aataatacgg cgcgagaatt	1980
ggactgtata aaaatcacac aacagggttg ttagaactc aacctatacc taactgaatt	2040
gactacagta ttcgggccac agatcacctc ccctgcatta actcagctga ccatccaggc	2100
actttataat ttagctgggtg gcaatatgga ttacttatta actaagttag gtatagggaa	2160
caatcaactc agctcgttaa ttggtagcgg cctgatcact ggttacccta tactgtatga	2220
ctcacagact caactcttgg gcatacaagt gaattttacc tcagtcggga acttaataa	2280
tatgcgtgcc acctatttgg agaccttacc tgtaagtaca accaaaggat atgcctcagc	2340
acttgtcccg aaagtagtga cacaagtcgg ttccgtgata gaagagcttg acacctcata	2400
ctgtatagag tccgatctgg atttatattg tactagaata gtgacattcc ccatgtcccc	2460
aggtatttat tcctgtttga gcggcaacac atcagcttgc atgtattcaa agactgaagg	2520
cgctactact acgccgtata tggcccttaa aggtcagtt attgccaatt gtaaaataac	2580
aacatgtaga tgtacagacc ctctgtgtat catatcgcaa aattatggag aagctgtatc	2640
cctgatagat agacattcgt gcaatgtctt atcattagac gggataactc taaggctcag	2700
tggggaattt gatgcaactt atcaaaagaa catctcaata ctagattctc aagtcacgt	2760
gacaggcaat cttgatatat caactgaact tggaaacgtc aacaattcaa tcagcaatgc	2820
cttggatagg ttggcagaaa gcaacagcaa gctagaaaaa gtcaatgtca gactaaccag	2880
cacatctgct ctcatctctt atattgttct aactgtcatt tctctagttt tcggtgcact	2940
tagtctggtg ttagcgtgtt acctgatgta caaacagaag gcacaacaaa agaccttgct	3000
atggcttggg aataataccc tcgatcagat gagagccact acaagagcat gagcggccgc	3060
ggggatccag acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac tagaatgcag	3120
tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt aaccattata	3180
agctgcaata aacaagttaa caacaacaat tgcattgatt ttatgtttca ggttcagggg	3240
gaggtgtggg aggttttttc ggatcctcta gaggggatta atcctgcagg ttatgtactc	3300
ttattgattt ataaaaacat acatgcagtg ttgctatgtc acataattag cctcgccgt	3360
ctacgctcca ctgaagataa tgggctcccc ctgttcaaaa aaatcagcgt gcgtcgataa	3420

Сторінка

```

gacttttggtg cagtctcttc ggggtcgcaa tttagatttg ccgcatggag ggtatctggg 3480
gatttttgcc aatgctggag cgacgactgt acgattcgtc ccatcgggat ctagcagacc 3540
aatgatgttg acacacatcg gccatgcatg tacggacggt ctattgcgcg agtttggtat 3600
tttcgaagga caagatggaa gtgtatatgg aaccgacaat aatgttagtt tgcatttctt 3660
agggcggaa ctacatgata tcttatccaa gcggggatg agccagagag atgtgatggt 3720
cataaagggt aaatttttta gatctgaaat aacgcagttg cccaaacaac gatcgcgatt 3780
aaaagaaaaa tcggatgggt caattaggac atgcatggat tctgtgcgca taaaccataa 3840
ccgcagcact gttgggcact tcggtaactc aaatgcgaag cgttgccagt ctgcgataac 3900
tacgcctact atgcacattg ttactcctgc atcttaaaaa tatatcctgt agtaattttc 3960
acagcaatgt cataacatca tctcgcta 3988

```

```

<210> 25
<211> 3707
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Часткова послідовність плазміди pHVTUS10 cds F орт для плазміди vHVT302

```

```

<400> 25
tcccttacgg cggatcgaaa cgacattagg cactactcggg taccattttg cattccgac 60
agcacggatg aaattaggca ggaatgcggt ttatattatg cggcattgga caaacgatat 120
ggcattgatt ggcagtttat gaatgtcttc atgttgggcg taaacggatt cctattgggt 180
cagaagacaa cgacgatata ttagagaga aaaagctacc cagcatagga taaacacaca 240
ttgagcattg agagacatag gtatcgggat ggatgggaaa actacacacg tgaacacca 300
acgacttata tactcgagcg gtgatactac tgagcaagaa tgactgcat ctgagccact 360
gaatgaagac tgtgatgaaa atgtgaccat cgatggaatt ggagaagaat atgcgcagtt 420
cttcattgtc ccgcaatggg tcccaaatct acatcgcttg agcaggata ccaaaaagggt 480
ataccgatgt atggtttcca acagactcaa ttattttccc tattatgagg cgttcaggcg 540
gtctttggtt gatatgtata tgctagggtc gttggggcg cgaactaagc gatctgactg 600
ggagactatt atgcatctgt caccaacgca aagtcggcgt ctacatagaa cttaagatt 660
tgtggagcgt agaattatcc catctaacag ttatatacgc acatcgggcc acgttcgcc 720
ttcgagggca ctccgacag atacgaattt aaagatggat gaataattaa attggaaga 780
gtaactacat taatcgagcg tcatgacggc gtcccgtgaa aatgggaatt ttctactcga 840
aacaccgtga catttgacag acctggaatt gttattctga tatatagtgg gtgtgtctgg 900
ccggcaacat acataatgtg catgcgaaac cactttttca gtgtacgctg acattgtgca 960
acacggaggg gtagcatcta catacaatat atgttgatta cctgcagggc ggccgccacc 1020
atgggcagca agcccagcac aagaatccca gccccctga tgctgatcac ccgcatcatg 1080
ctgatcctgg gctgcatcag acccacaagc tccttgatg gacgccccct ggccgctgcc 1140

```

Сторінка


```

ggcatcgtgg tgaccggcga caaggccgtg aacgtgtaca ccagcagcca gaccggcagc 1200
atcatcgtga agctgctgcc caacatgccc agagacaaag aggcctgcgc caaggccccc 1260
ctggaagcct acaacagaac cctgaccacc ctgctgaccc ccctgggcga cagcatcaga 1320
aagatccagg gctccgtgag cacaagcggc ggaggaaagc agggcagact gatcggcgcc 1380
gtgatcggca gctgtggccct gggagtggct acagctgccc agattaccgc tgcagccgcc 1440
ctgatccagg ccaaccagaa cgccgccaac atcctgagac tgaaagagag cattgccgcc 1500
accaacgagg ccgtgcacga agtgaccgac ggcttgagcc agctgtccgt ggccgtgggc 1560
aagatgcagc agttcgtgaa cgaccagttc aacaacaccg ccagagagct ggactgcatc 1620
aagatcacc agcaggtggg cgtggagctg aacctgtacc tgaccgagct gaccacagtg 1680
ttcggccccc agatcacaag cccagccctg acacagctga ccatccaggc cctgtacaac 1740
ctggctggcg gcaacatgga ctatctgctg acaaagctgg gaatcggcaa caaccagctg 1800
tccagcctga tcggaagcgg cctgatcacc ggctacccca tcctgtacga cagccagaca 1860
cagctgctgg gcatccaggt gaacctgccc agcgtgggca acctgaacaa catgcgcgcc 1920
acctacctgg aaacctgag cgtgtccacc accaagggt acgccagcgc cctggtgccc 1980
aagggtggtg cacaggtggg cagcgtgatc gaggaactgg acaccagcta ctgcatcgag 2040
agcgacctgg acctgtactg caccagaatc gtgaccttc caatgagccc cggcatctac 2100
agctgcctga gcggaacac cagcgccctg atgtacagca agaccgaagg cgcactgaca 2160
acaccctaca tggccctgaa gggaagcgtg atcgccaact gcaagatcac cacctgcaga 2220
tgcaccgacc cccagggcat catcagccag aactacggcg aggccgtgag cctgatcgat 2280
cgccattcct gtaacgtgct gtccctggac ggcatcacac tgagactgag cggcgagttc 2340
gatgccacct accagaagaa catcagcatc ctggacagcc aggtgatcgt gaccggcaac 2400
ctggacatca gcaccgagct gggcaacgtg aataacagca tcagcaacgc cctggacaga 2460
ctggccgaga gcaacagcaa gctggaaaaa gtgaacgtgc gcctgacatc cacttccgct 2520
ctgatcacct acatcgtgct gaccgtgatc agcctggtgt tcggcgccct gagcctggtg 2580
ctggcctgct acctgatgta caagcagaag gcccagcaga aaacctgct gtggctgggc 2640
aacaacaccc tggaccagat gagagccacc accagagcct gatgagcggc cgccccgggc 2700
ctgcaggcat aggcacgctc tgatgttaca gaccacaata ccgcatacat ttattgtaag 2760
gttgtaataa aaggtttatt ctatgtaaga ctacaatact ttcgacattg cttgtataca 2820
tattaaatac tttctcaagt tcctattaca taaaatggga tctatcatta cattcgtaa 2880
gagtctggat aattttactg tttgccagct tcgatcttgg aacgtactgt ggatagtgcc 2940
ttacttgga tcgtgaaat ttgaaacgtc cattatttgg atatcttccg gttgtcccat 3000
atcccgccct ggtaccgctc ggataccttg cccgtatgga ttcgtattga cagtcgcgca 3060
atcggggacc aacaacgcgt gggccacac tcattcggaa attttccgat gattctgaat 3120
atttattgcc gctcgttacg agtcgttgga catatctgta atacatttct tcttctgaag 3180

```

Сторінка

```

gatcgctgca catttgatct atacattggc caggatgttc aagtctcaga tgttgcatte 3240
tggcacagca caactttatg gcatttccga tgtaatcgtc cggcagccct gggggagttc 3300
tatattcgca tattgggatg gtaaggacaa tagcagatct cgcaacctcc agggaggcta 3360
taataacgtt tttaaaggat ggattttctca taaaaatctg tcgcaaatta cactgagaat 3420
atcctttact agcgcggatt gagagcatcg tcgtccaatt ttctaaatgg aaagaaaaca 3480
aggcgggcaa gagtgttcca aacattttca ttttcggcga atctctcaaa tcccatggcg 3540
tgcaattgat tgcaaaattg gcacttccgt tcacgtttgt atctccaaac tctaagacac 3600
ttttaattga aaaactacgt tctagtgtgg aaagaaacct ataggcagac catagaacta 3660
tttgacacca catatctttt tgtatgtcaa actgaccatg atcgtat 3707

```

```

<210> 26
<211> 3707
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Часткова послідовність плазміди pHVT US20 cds F CA02 орт для VHVТ303

```

```

<400> 26
tcccttacgg cggatcgaaa cgacattagg catactcggg taccattttg cattccgac 60
agcacggatg aaattaggca ggaatgcggt ttatattatg cggcattgga caaacgatat 120
ggcattgatt ggcagtttat gaatgtcttc atgttgggcg taaacggatt cctattgggt 180
cagaagacaa cgacgatata tttagagaga aaaagctacc cagcatagga taaacacaca 240
ttgagcattg agagacatag gtatcggtat ggatgggaaa actacacacg tgaacaccaa 300
acgacttata tactcgagcg gtgatactac tgagcaagaa tgacttgcac ctgagccact 360
gaatgaagac tgtgatgaaa atgtgacat cgatggaatt ggagaagaat atgcgcagtt 420
cttcatgtcc ccgcaatggg tcccaaactc acatcgcttg agcgaggata ccaaaaagg 480
ataccgatgt atggtttcca acagactcaa ttattttccc tattatgagg cgttcaggcg 540
gtctttgttt gatatgtata tgctagggtcg gttggggcgt cgacttaagc gatctgactg 600
ggagactatt atgcatctgt caccaacgca aagtcggcgt ctacatagaa ctttaagatt 660
tgtggagcgt agaattatcc catctaacag ttatatacgc acatcgggcc acgttcgcc 720
ttcgagggca ctccgacag atacgaattt aaagatggat gaataattaa attggaaga 780
gtaactacat taatcgagcg tcatgacggc gtcccgtgaa aatgggaatt ttctactcga 840
aacaccgtga catttgacag acctggaatt gttattctga tatatagtgg gtgtgtctgg 900
ccggcaacat acataatgtg catgcgaaac cactttttca gtgtacgctg acattgtgca 960
acacggaggg gtagcatcta catacaatat atgttgatta cctgcagggc ggccgccacc 1020
atgggcagca agcccagcac ctggatcagc gtgaccctga tgctgatcac cagaaccatg 1080
ctgatcctga gctgcatctg cccacaagc agcctggacg gcagaccctt ggccgctgcc 1140
ggcatcgtgg tgaccggcga caaggccgtg aacatctaca ccagcagcca gaccggcagc 1200

```

Сторінка

```

atcatcatca agctgctgcc caacatgccc aaggacaaag aggcctgcgc caaggccccc 1260
ctggaagcct acaacagaac cctgaccacc ctgctgaccc ccctgggcga cagcatcaga 1320
agaatccagg gcagcgccac cacaagcggc ggaggaaagc agggcagact ggtgggcgct 1380
atcatcgga gcgtggccct gggcgtggcc acagctgccc agattaccgc tgcagccgcc 1440
ctgattcagg ccaatcagaa cgccgccaac atcctgagac tgaaagagag cattgccgcc 1500
accaacgacg ccgtgcacga agtgacaaac ggactgtccc agctggctgt cgctgtcggc 1560
aagatgcagc agttcgtgaa caaccagttc aacaacaccg ccagagagct ggactgcac 1620
aagatgcgcc agcaggtggg cgtggagctg aacctgtacc tgaccgagct gaccacagtg 1680
ttcggccccc agatcacaag ccccgctctg acccagctga caatccaggc cctgtacaac 1740
ctggctggcg gcaacatgga ctatctgctg actaagctgg gagtgggcaa caaccagctg 1800
tccagcctga tcgggtccgg gctgacaca ggcaacccca tcctgtacga cagccagaca 1860
cagctgctgg gcatccagat caacctgcca tccgtgggaa gcctgaacaa catgagagcc 1920
acctacctgg aaaccttgag cgtgtccacc accaagggtc tcgccagcgc cctggtgccc 1980
aagtggtgta cacaggtggg cagcgtgac gaggaactgg acaccagcta ctgcatcgag 2040
agcgacatcg acctgtactg caccagagtg gtgaccttcc caatgagccc cggcatctac 2100
agctgcctga gcggcaacac cagcgccctgc atgtacagca agaccgaagg agcactgaca 2160
acaccttaca tggccctgaa gggaagcgtg atcgccaact gcaagatgac cacctgcaga 2220
tgcgccgacc ccccgagcat catcagccag aactacggcg aggcctgag cctgatcgac 2280
aaacattcct gtagcgtgct gtccctggat ggcacacac tgagactgag cggcgagttc 2340
gacgccacct accagaagaa catcagcatc ctggacagcc aggtgatcgt gaccggcaac 2400
ctggacatca gcaccgagct gggcaacgtg aacaacagca tcagcagcac cctggacaag 2460
ctggccgagt ccaacaacaa gctgaacaaa gtgaacgtga acctgaccag cacaagcgcc 2520
ctgatcacct acatcgtgct ggccatcgtg tccttggcct tcggcgtgat cagcctggtg 2580
ctggcctgct acctgatgta caagcagaga gccacgaga aaacctgct gtggctgggc 2640
aataacaccc tggaccagat gagggccacc accagaacct gatgagcggc cgccccgggc 2700
ctgcaggcat aggcacgctc tgatgttaca gaccacaata ccgcatacat ttattgtaag 2760
gttgtaata aaggtttatt ctatgtaaga ctacaatact ttcgacattg cttgtataca 2820
tattaaatac tttctcaagt tcctattaca taaaatggga tctatcatta cattcgtaa 2880
gagcttgat aattttactg tttgccagct tcgatcttgg aacgtactgt ggatagtgcc 2940
ttacttggaa tcgtgaaaat ttgaaacgtc cattatttgg atatcttccg gttgtcccat 3000
atcccgccct ggtaccgctc ggataccttg cccgtatgga ttcgtattga cagtcgcgca 3060
atcggggacc aacaacgcgt ggggccacac tcattcggaa attttccgat gattctgaat 3120
atattattgcc gctcgttacg agtcgttggg catatctgta atacatttct tcttctgaag 3180
gatcgtgca catttgatct atacattggc caggatgttc aagtctcaga tgttgcatc 3240

```

Сторінка


```

tggcacagca caactttatg gcatttccga tgtaatcgtc cggcagccct gggggagttc 3300
tatattcgca tattgggatg gtaaggacaa tagcagatct cgcaacctcc agggaggcta 3360
taataacggt tttaaaggat ggattttctca taaaaatctg tcgcaaatta cactgagaat 3420
atcctttact agcgccgatt gagagcatcg tcgtccaatt ttctaaatgg aaagaaaaca 3480
agggcgggcaa gagtggtcca aacattttca ttttcggcga atctctcaaa tcccatggcg 3540
tgcaattgat tgcaaaattg gcatttccgt tcacgtttgt atctccaaac tctaagacac 3600
ttttaattga aaaactacgt tctagtgtgg aaagaaacct ataggcagac catagaacta 3660
tttgacacca catatctttt tgtatgtcaa actgaccatg atcgtat 3707

```

```

<210> 27
<211> 3946
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Часткова послідовність плазміди НVT IG2 SVFopt syn tail для vHVT304

```

```

<400> 27
tgtttcgcac catatccaag ctggctgtcc ctaagagctt attcctgcaa gacctcatac 60
ggaataattg cccgaccaat acttattacg gacataggta ggccgataaa tattatgttg 120
actggaggat ggaaggagg ttttgtaaca gctacatcgc tcgttcatca gcaagcgata 180
ctttggatat ccgagcttca aaagccgcat aaaccccgct ttatttctga atacgcccc 240
acagtaacac atgctgtggt cctggcactt ggaacgccgt gttttatagg caagaacata 300
ctacccaaag aggtcttggg atttctggcg cgtcgttgca atgaagaaat gaattctttg 360
ttccttgaaa tgccgacaac tctaaaaacg gtattcgagc accattactt tacgcgtgga 420
tctgaagtaa atccagcgtt gttgatggag cctaacagat ttttgcaact gatggattcg 480
cggaataatc tatgtttata cgaatccgct atgtgcgaca accccggagc tcagggtatg 540
atactcagct gttattgtgg ccgaccagga ggactccaat gcttagcatt cataagaacg 600
ctagagatgc tatttaacga tgtgctgtcg tctaaagaat ttgtgcattt agcctttaa 660
tgtaaaacca atgacgcatt cactacgctc gtgctgcaa tttctgggcc agggtatgca 720
tattccataa cagaaatcga cacttgagaa gaggatctga ctgtttggga taaaggctcg 780
ttgggtctgt cctagcgata taatttatat gacgatatac attaaacatc tgtgtgcagt 840
acttaggtat ttaatcatgt cgatgaaatg ttatgtgtaa atatcggaca atatagataa 900
cgggcacgct gctattgtaa cgtgcgccg cgcgctagtg ctgactaata gtgtggatga 960
tgtatacagt atattacaaa cggaatgat acgtaataaa cctgcaggtc gacccaattc 1020
gagctcggta cagcttggct gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 1080
tccccagcag gcagaagtat gcaaaagcat catctcaatt agtcagcaac cagggtgtgga 1140
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaaagca tgcattctaa ttagtcagca 1200
accatagtc cgcgccctaac tccgcccatc ccgccctaa ctccgccag ttccgccat 1260

```

Сторінка

```

tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggccgagggc cgcctcggcc 1320
tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggcctt ttgcaaaaag 1380
ctcccggggc ggccgccacc atgggcagca agcccagcac aagaatccca gccccctga 1440
tgctgatcac cgcgcatcatg ctgacccctgg gctgcatcag acccacaagc tccctggatg 1500
gacgccccct ggccgctgcc ggcacgtggtg tgaccggcga caaggccgtg aacgtgtaca 1560
ccagcagcca gaccggcagc atcatcgtga agctgctgcc caacatgccc agagacaaag 1620
aggcctgcgc caaggcccc ctggaagcct acaacagaac cctgaccacc ctgctgaccc 1680
ccctggggcga cagcatcaga aagatccagg gctccgtgag cacaagcggc ggaggaaagc 1740
agggcagact gatcggcgcc gtgatcggca gcytgccctt gggagtggct acagctgccc 1800
agattaccgc tgcagccgcc ctgatccagg ccaaccagaa cgccgccaac atcctgagac 1860
tgaaagagag cattgccgcc accaacgagg ccgtgcacga agtgaccgac ggcctgagcc 1920
agctgtccgt ggccgtgggc aagatgcagc agttcgtgaa cgaccagtgc aacaacaccg 1980
ccagagagct ggactgcacg aagatcaccg agcagggtggg cgtggagctg aacctgtacc 2040
tgaccgagct gaccacagtg ttcggccccc agatcacaa cccagccctg acacagctga 2100
ccatccaggc cctgtacaac ctggctggcg gcaacatgga ctatctgctg acaaagctgg 2160
gaatcggcaa caaccagctg tccagcctga tcggaagcgg cctgatcacc ggctacccca 2220
tcctgtacga cagccagaca cagctgctgg gcatccaggt gaacctgccc agcgtgggca 2280
acctgaacaa catgcgcgcc acctacctgg aaacctgag cgtgtccacc accaagggct 2340
acgccagcgc cctggtgccc aaggtggtga cacagggtggg cagcgtgac gaggaactgg 2400
acaccagcta ctgcatcgag agcgacctgg acctgtactg caccagaatc gtgaccttcc 2460
caatgagccc cggcatctac agctgcctga gcggcaacac cagcgccctg atgtacagca 2520
agaccgaagg cgcactgaca acacctaca tggccctgaa gggaagcgtg atcgccaact 2580
gcaagatcac cacctgcaga tgcaccgacc ccccaggcat catcagccag aactacggcg 2640
aggccgtgag cctgatcgat cgccattcct gtaacgtgct gtccctggac ggcatcacac 2700
tgagactgag cggcgagtgc gatgccacct accagaagaa catcagcatc ctggacagcc 2760
aggtgatcgt gaccggcaac ctggacatca gcaccgagct gggcaacgtg aataacagca 2820
tcagcaacgc cctggacaga ctggccgaga gcaacagcaa gctggaaaaa gtgaacgtgc 2880
gcctgacatc cacttccgct ctgatcacct acatcgtgct gaccgtgac agcctggtgt 2940
tcggcgccct gagcctggtg ctggcctgct acctgatgta caagcagaag gcccagcaga 3000
aaacctgct gtggctgggc aacaacaccc tggaccagat gagagccacc accagagcct 3060
gatgagcggc cgcgatatca ataaaatc tttattttca ttacatctgt gtgttggttt 3120
tttgtgtgaa tcgatagtac taacatacgc tctccatcaa aacaaaacga aacaaaacaa 3180
actagcaaaa taggctgtcc ccagtgcaag tgcaggtgcc agaacatttc tcttctagac 3240
ctgcagggtta tgtactctta ttgatttata aaaacatasa tgcagtgttg ctatgtcaca 3300

```

Сторінка

taattagcct cgcccgctcta cgctccactg aagataatgg gctcccgcctg ttcaaaaaaa	3360
tcagcgtgcg tcgataagac ttggtgagcag tctcttcggg gtcgcaattt agatttgccg	3420
catggagggt atctggggat ttttgccaat gctggagcga cgactgtacg attcgtccca	3480
tcgggatcta gcagaccaat gatgttgaca cacatcgcc atgcatgtac ggacggtcta	3540
ttgcgagagt ttgttatttt cgaaggacaa gatggaagtg tatatggaac cgacaataat	3600
gttagtttgc atttcttagg gcggaatcta catgatattt tatccaagcg gggatatgagc	3660
cagagagatg tgatggtcat aaagggtaaa ttttttagat ctgaaataac gcagttgccc	3720
aaacaacgat cgcgattaaa agaaaaatcg gatggttcaa ttaggacatg catggattct	3780
gtgcgcataa accataaccg cagcactgtt gggcacttcg gtaactcaaa tgcgaagcgt	3840
tgcacgtctg cgataactac gcctactatg cacattgtta ctcttgcac ttaaaaatat	3900
atcctgtagt aattttcaca gcaatgtcat aacatcatct cgctaa	3946

<210> 28
 <211> 4654
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> Часткова послідовність плазміді рНУТ US2 SV-FCA02 opt-synPA для vHVT307

<400> 28	
tatctccaca tcgtattcag gccacggaa gtcttcgtta tcgaagctat tgttactagt	60
atctggcgac atcgacgggt ctgcaaccgt cgtaccgctt tcgataattt cacagacaat	120
acccatattc gaggcactta ctttcgaaga ctcaacatct acttccatcg ccgccacgta	180
tgtaatttcg ggacgttggg tgatataaaa tatatagtac gcgtccgggt atacacctgt	240
gcgaaagtag tacgagaccg gcagtcaaaa agacgtttcc gatcttccac agctccagtt	300
attcggaagg cgtgggcatg ggtgtgtgca tgataactct cgtcacttta ctagacgaat	360
gcgacgcatt gcctggggcga tctcgtgacg ctgcctccac cctatggatc tttctcatag	420
aacaatgcat ggagcatctg aagaatgatg tgggtgtgcc catattagtc cgtacagcag	480
acctgtgtcg gtttgccaaa tccacattcg ttttgccccg ccggcatcgc ccaattgtga	540
gaattaaatc ggcaggcggg agtggtatgc ccggttcggg attggcagga acgagagatg	600
catttattgt gagactgttt gaagatgtag ccggttgcg taccgaatgg caggatctac	660
tgaccggcta tgtaatgcta gaatcggagg cctccgataa cgtatcgtat agcctgtgga	720
tactcggggc tgcagatata tgcagaactg caatagaate aatacctcta ccaaaacggt	780
tgtttgccat taaagtacca ggcacctggg ctggaatgcc ttgggcccatt ccatgtgaga	840
tacaaacact tctcacgtcc acttgggaac ctaaaattga aaacatagaa gataaggcgt	900
acttcaacga cagtaatatg gcgtgcgtat atcaaattat cggctctcca ccagacgttc	960
cccagctgca ggggcttggg atcgagtcca catgcacccc acctaaacgc aatttgtgtt	1020
gctgcctatg ttgccgtcca atacatgacg acgacgcctc cgttcccatg ggcgttaaga	1080

Сторінка

cagtagataa aaacgtacat gatggcaata tgctttaga ggctcccaag tgtatcacag	1140
ataggggaaa attcaatagt agataaaccc aactagtgtg aggaaattgc atctacttgc	1200
ccccggcct gcaggtcgac ccaattcgag ctccgtacag ctggctgtg gaatgtgtgt	1260
cagttagggg gtggaaagtc cccaggctcc ccagcaggca gaagtatgca aagcatgcat	1320
ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct cccagcagg cagaagtatg	1380
caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtcccg ccctaactcc gccatccccg	1440
cccctaactc cggccagttc cggccattct ccgccccatg gctgactaat tttttttatt	1500
tatgcagagg ccgaggccgc ctccgctctt gagctattcc agaagtagtg aggaggcttt	1560
tttgagggcc taggcttttg caaaaagtc ccggggcggc cgccaccatg ggcagcaagc	1620
ccagcacctg gatcagcgtg accctgatgc tgatcaccag aaccatgctg atcctgagct	1680
gcatctgccc cacaagcagc ctggacggca gacccctggc cgctgccggc atcgtggtga	1740
ccggcgacaa ggccgtgaac atctacacca gcagccagac cggcagcatc atcatcaagc	1800
tgctgccccaa catgccccag gacaaagagg cctgcgcaa ggccccctg gaagcctaca	1860
acagaacctt gaccacctg ctgaccccc tgggcgacag catcagaaga atccagggca	1920
gcgccaccac aagcggcgga ggaaagcagg gcagactggt gggcgctatc atcgggagcg	1980
tggccctggg cgtggccaca gctgccaga ttaccgctgc agccgccctg attcaggcca	2040
atcagaacgc cgccaacatc ctgagactga aagagagcat tgccgccacc aacgacgccg	2100
tgacgaagt gacaaacgga ctgtcccagc tggctgtgc tgtcggaag atgcagcagt	2160
tcgtgaacaa ccagttcaac aacaccgcca gagagctgga ctgcatcaag atcgcccagc	2220
agggtggcgt ggagctgaac ctgtacctga ccgagctgac cacagtgttc ggccccaga	2280
tcacaagccc cgctctgacc cagctgacaa tccaggccct gtacaacctg gctggcgga	2340
acatggacta tctgctgact aagctgggag tgggcaacaa ccagctgtcc agcctgatcg	2400
ggctccggct gatcacaggc aaccccatcc tgtacgacag ccagacacag ctgctgggca	2460
tccagatcaa cctgccatcc gtgggaagcc tgaacaacat gagagccacc tacctggaaa	2520
ccctgagcgt gtccaccacc aagggcttcg ccagcgccct ggtgcccaag gtggtgacac	2580
agggtggcag cgtgatcgag gaactggaca ccagctactg catcgagagc gacatcgacc	2640
tgtactgcac cagagtgggt accctcccaa tgagccccg catctacagc tgcctgagcg	2700
gcaacaccag cgctgcatg tacagcaaga ccgaaggagc actgacaaca ccctacatgg	2760
ccctgaaggg aagcgtgatc gccaaactgca agatgaccac ctgcagatgc gccgacccc	2820
caggcatcat cagccagaac tacggcgagg ccgtgagcct gatcgacaaa cattectgta	2880
gcgtgctgtc cctggatggc atcacactga gactgagcgg cgagttcgac gccacctacc	2940
agaagaacat cagcatcctg gacagccagg tgatcgtgac cggcaacctg gacatcagca	3000
ccgagctggg caacgtgaac aacagcatca gcagaccct ggacaagctg gccgagtcca	3060
acaacaagct gaacaagtg aacgtgaacc tgaccagcac aagcgccctg atcacctaca	3120

Сторінка

```

tcgtgctggc catcgtgtcc ctggccttcg gcgtgatcag cctggtgctg gcctgctacc 3180
tgatgtacaa gcagagagcc cagcagaaaa ccctgctgtg gctgggcaat aacaccctgg 3240
accagatgag ggccaccacc agaacctgat gagcggccgc gatatcaata aaatatcttt 3300
attttcatta catctgtgtg ttggtttttt gtgtgaatcg atagtactaa catacgctct 3360
ccatcaaaac aaaacgaaac aaaacaaact agcaaaatag gctgtcccca gtgcaagtgc 3420
aggtgccaga acatttctct tctagacctg caggcatatg ttgtccatt atgtgtgaca 3480
taatcgtgat gtagtgctac gcaaatgtca attgatagcc catacatggg gctaatatgc 3540
gttactttta gtatgtgagt gaataaaaaa atattacccc tatgatacct gcgtctttat 3600
gctacaagtt ccttcaccat gaccagagcc ggtgcgatca tattcgacaa cttggatatt 3660
cccagaggta gatttggcca gccgcgggga aaaataaatg acttcaacta ctggaccttg 3720
ctaaccgatg agctgacgtg tggaattatt caatgtatgg agtcgcgcga gcgaattgcc 3780
ctagtgcatt cagcaacata cgatcatggg cagtttgaca taaaaaaga tatgtggtgt 3840
caaatagttc tatggtctgc ctataggttt cttccacac tagaacgtag tttttcaatt 3900
aaaagtgtct tagagtttgg agatacaaac gtgaacggaa gtgccaattt tgcaatcaat 3960
tgcacgccat gggatttgag agattcgccg aaaatgaaaa tgtttggaac actcttgccc 4020
gccttgtttt ctttcattt agaaaattgg acgacgatgc tctcaatcgg cgctagtaaa 4080
ggatattctc agtgaattt gcgacagatt tttatgagaa atccatcctt taaaaacgtt 4140
attatagcct ccctggagggt tgcgagatct gctattgtcc ttaccatccc aatatgcgaa 4200
tatagaatc cccaggggt gccggacgat tacatcgga atgccataaa gttgtgctgt 4260
gccagaatgc aacatctgag acttgaacat cctggccaat gtatagatca aatgtgcagc 4320
gatccttcag aagaagaaat gtattacaga tatgtccaac gactcgtaac gagcggcaat 4380
aaatattcag aatcatcgga aaatttccga atgagtgtgg acccagcgtg tgttggtccc 4440
cgattgcgcg actgtcaata cgaatccata cgggcaagggt atccgagcgg taccagggcg 4500
ggatatggga caaccggaag atatccaaat aatggacgtt tcaaattttc acgattccaa 4560
gtaaggcact atccacagta cgttccaaga tcgaagctgg caaacagtaa aattatccag 4620
actcttaacg aatgtaatga tagatcccat tttt 4654

```

```

<210> 29
<211> 5381
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Часткова послідовність плазміди pCD046+NDV-F VII YZCQ для HVT112

```

```

<400> 29
gagctcaggg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag 60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc 120
atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gtcgtgctg gcaatttctg 180

```

Сторінка


```

ggccagggtg tgcatattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt 240
gggataaagg tcgtttgggt ctgtcctagc gatataatgt atatgacgat atacattaaa 300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgtatg aatgttatgt gtaaataatcg 360
gacaatatag ataacgggca cgctgctatt gtaacgtgcg cccgcgcgct agtgctgact 420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatga caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt 480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtggtgcta tgtcacataa ttagcctcgc 540
ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgctgttc aaaaaaatca gcgtgcgctcg 600
ataagacttt ggtgcagtct cttcggggtc gcaatttaga tttgccgcgt ggagggtatc 660
tggggatttt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca 720
gaccaatgat gttgacacac atcggccatg catgtacgga cgggtctattg cgcgagtttg 780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcatt 840
tcttagggcg gaatctacat gatattctat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga 900
tggtcataaa gggtaaattt tttagatctg aaataacgca gttgcccaaa caacgatcgc 960
gattaaaaga aaaatcggat gggtcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaaac 1020
ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga 1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcatctta aaaatatatc ctgtagtaat 1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat 1200
gaatatttgc aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattcaat agtggatccc 1260
ccaactccgc cgtttttatg actagaacca atagttttta atgccaaatg cactgaaatc 1320
ccctaatttg caaagccaaa cgccccctat gtgagtaata cggggacttt ttaccaatt 1380
tcccacgcgg aaagccccc aatacactca tatggcatat gaatcagcac ggtcatgcac 1440
tctaattggc gcccataggg actttccaca tagggggcgt tcaccatttc ccagcatagg 1500
ggtggtgact caatggcctt tacccaagta cattgggtca atgggaggta agccaatggg 1560
tttttcccat tactggcaag cactctgagt caaatgggac tttccactgg gttttgccca 1620
agtacattgg gtcaatggga ggtgagccaa tgggaaaaac ccattgctgc caagtacact 1680
gactcaatag ggactttcca atgggttttt ccattgttgg caagcatata aggtcaatgt 1740
gggtgagtca atagggaact tccattgtat tctgccagc acataaggtc aatagggggg 1800
gaatcaacag gaaagtccca ttggagccaa gtacactgcg tcaataggga ctttccattg 1860
ggttttgcc agtacataag gtcaataggg gatgagtcaa tgggaaaaac ccattggagc 1920
caagtacact gactcaatag ggactttcca ttgggttttg ccagtcacat aagggtcaata 1980
gggggtgagt caacaggaaa gttccattgg agccaagtac attgagtcaa tagggacttt 2040
ccaatgggtt ttgccagta cataagggtca atgggaggta agccaatggg tttttcccat 2100
tactggcacg tatactgagt cattagggac tttccaatgg gttttgccca gtacataagg 2160
tcaatagggg tgaatcaaca ggaaagtccc attggagcca agtacactga gtcaataggg 2220

```

Сторінка

```

actttccatt gggttttgcc cagtacaaaa ggtcaatagg gggtgagtca atgggttttt 2280
cccattattg gcacgtacat aagggtcaata ggggtgagtc attgggtttt tccagccaat 2340
ttaattaaaa cgccatgtac tttcccacca ttgacgtcaa tgggctattg aaactaatgc 2400
aacgtgacct ttaaacggta ctttcccata gctgattaat gggaaagtac cgttctcgag 2460
ccaatacacg tcaatgggaa gtgaaagggc agccaaaacg taacaccgcc ccggttttcc 2520
cctggaaatt ccatattggc acgcattcta ttggctgagc tgcgttctac gtgggtataa 2580
gaggcgcgac cagcgtcggc accgtcgcag tcttcggtct gaccaccgta gaacgcagag 2640
ctcctcgctg caggcgggcg catgggctct aaaccttcta ccaggatccc agcacctctg 2700
atgctgatca cccggattat gctgatattg gactgtatcc gtccgacaag ctctcttgac 2760
ggcaggccctc ttgcagctgc aggaattgta gtaacaggag ataaggcagt caatgtatat 2820
acctcgtctc agacagggtc aatcatagtc aagttgctcc cgaatatgcc caaggataag 2880
gaggcgtgtg cgaaagaccc attagaggca tataacagaa cactgactac tttgtctact 2940
cctcttgggc aatccatccg caagatccaa gggctctgtg ccacgtctgg aggaggcaag 3000
caaggccgcc tgataggtgc tgttattggt agtgtagctc ttgggggtgc aacagcggca 3060
caaataacag cagctgcggc cctaatacaa gccaaaccaga atgctgccaa catccttcgg 3120
cttaaggaga gcattgtctc aaccaatgaa gctgtgcatg aagtcaccga cggattatca 3180
caactatcag tggcagttgg gaagatgcag cagtttgtca atgaccagtt taataatata 3240
gcgcgagaat tggactgtat aaaaatcaca caacaggttg gtgtagaact caacctatac 3300
ctaactgaat tgactacagt attcgggccca cagatcacct cccctgcatt aactcagctg 3360
accatccagg cactttataa tttagctggt ggcaatatgg attacttatt aactaagtta 3420
ggtatagggg acaatcaact cagctcatta attggcagcg gcctgatcac tggttaccct 3480
atatgtatg actcacagac tcaactcttg ggcatacaag tgaatttgcc cttagtcggg 3540
aacttaataa atatgcgtgc cacctattta gagaccttat ctgtaagtac agccaaagga 3600
tatgcctcag cacttgttcc aaaagtagtg acacaagtcg gttctgtgat agaagagctt 3660
gacacctcat actgtataga gtccgatctg gatttatatt gtactagaat agtgacattc 3720
cccatgtccc caggatatta ttcctgttta agcggcaaca catcagcttg catgtattca 3780
aagactgaag gcgcactcac tacgccgtat atggccctta aaggctcagt tattgccaat 3840
tgtaagataa caacatgtag atgtacagac cctcctggta tcatatcgca aaattatgga 3900
gaagctgtat ccctgataga tagacattcg tgcaatgtct tatcattaga cgggataact 3960
ctgaggctca gtggagaatt tgatgcaact tatcaaaaga acatctcaat actagattct 4020
caagtcacg tgacaggcaa tcttgatata tcaactgaac ttggaaacgt caacaattca 4080
atcagcaatg ccttgataa gttggcaaaa agcaacagca agctagaaaa agtcaatgtc 4140
agactaacca gcacatccgc tctcattacc tatattgttc tgactgtcat ttctctagtt 4200
ttcggtgcac taagtctggg tttaacatgt tacctgatgt acaaacaaaa ggcacaacaa 4260

```

Сторінка

```

aagaccttgc tatggcttgg gaataatacc ctcgatcaga tgagagccac tacaagagca 4320
tgagcggccg cggggatcca gacatgataa gatacattga tgagtttggg caaaccacaa 4380
ctagaatgca gtgaaaaaaa tgctttatit gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg 4440
taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattgat tttatgtttc 4500
aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt cggatcctct agagtcgaca attattttat 4560
ttaataacat atagcccaaa gacctctatg aacatttagt ttcccgtata ctcaacggcg 4620
cgtgtacaca cgcattctct tgcatagcga tgaagtttgg tcggcagcag aaaatgcaga 4680
tatccaacaa tctggagaaa acttatcatc acagtggcag tggaaacata cccctctat 4740
attcatggta taattatcgt ctacagcgtc caggatagtg gcgtgagaaa atggagatct 4800
gcagccctcc ttccatggc atgccgcttt attgttcatt aaacgcacaa tggctcaac 4860
gccagatatg ggcatagatt ctgaagaacc cgttgacaat ccgaagaaga aggcgtgcag 4920
gtcttttgaa gactcgcacg ttggtcttat aatgtatgat cgagatgtca ccctaagcc 4980
acatgggtaca ggcttatcgc ggtcatggcg atcggacttg taatttgcaa cgatgggcaa 5040
aggatcgacg acatgccaaa cattctgaac ccgtagagat gttaacgatg acgaggatga 5100
atatcccatg ctcgctgcca tagtatcaag tacaccgca ataaggacgc gtccaacatc 5160
gttatatgca cacaatgggc tacacgtgac taacaccccc gaatattagt catatgtgag 5220
tttcagtctg gctcccatat agcctgtaga ctatttggg tttaagtgtg aacgaggcgc 5280
tgtgaacgag actcggggcg attgtaagaa caagcaaatg cactttccat ttaacaagaa 5340
gtgtagagag aatactcaac ctctttggat gtatcctcga g 5381

```

<210> 30

<211> 5381

<212> ДНК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Часткова послідовність плазміди pCD046+Texas NDV-F для HVT113

<400> 30

```

gagctcaggg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag 60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc 120
atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gtcgtgctg gcaatttctg 180
ggccagggta tgcatattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt 240
gggataaagg tcgtttgggt ctgtcctagc gatataattt atatgacgat atacattaaa 300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgatga aatgttatgt gtaaatatcg 360
gacaatatag ataacgggca cgtgtctatt gtaacgtgcg cccgcgcgct agtgcgtgact 420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatta caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt 480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtgttgcta tgtcacataa ttagcctcgc 540
ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgctgttc aaaaaaatca gcgtgcgtcg 600

```

Сторінка

ataagacttt ggtgcagtct cttcggggtc gcaatttaga ttgcccgcag ggaggggtatc	660
tggggatttt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca	720
gaccaatgat gttgacacac atcggccatg catgtacgga cggctctattg cgcgagtttg	780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcatt	840
tcttagggcg gaatctacat gatattctat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga	900
tggtcataaa gggtaaattt tttagatctg aaataacgca gttgcccata caacgatcgc	960
gattaaaaga aaaatcggat ggttcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaacc	1020
ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga	1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcatctta aaaatatatc ctgtagtaat	1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat	1200
gaatatttgc aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattcaat agtggatccc	1260
ccaactccgc ccgttttatg actagaacca atagttttta atgccaaatg cactgaaatc	1320
ccctaatttg caaagccaaa cgccccctat gtgagtaata cggggacttt ttacccaatt	1380
tcccacgcgg aaagccccc tatacactca tatggcatat gaatcagcac ggtcatgcac	1440
tctaattggc gcccataggg actttccaca tagggggcgt tcaccatttc ccagcatagg	1500
ggtggtgact caatggcctt tacccaagta cattgggtca atgggaggtg agccaatggg	1560
tttttcccat tactggcaag cacactgagt caaatgggac tttccactgg gttttgcca	1620
agtacattgg gtcaatggga ggtgagccaa tgggaaaaac ccattgctgc caagtacact	1680
gactcaatag ggactttcca atgggttttt ccattgttgg caagcatata aggtcaatgt	1740
gggtgagtca atagggactt tccattgtat tctgccagc acataaggtc aatagggggg	1800
gaatcaacag gaaagtccca ttggagccaa gtacactgcg tcaataggga ctttccattg	1860
ggttttgccc agtacataag gtcaataggg gatgagtcaa tgggaaaaac ccattggagc	1920
caagtacact gactcaatag ggactttcca ttgggttttg cccagtacat aaggtaata	1980
gggggtgagt caacaggaaa gtccatttgg agccaagtac attgagtcaa tagggacttt	2040
ccaatgggtt ttgccagta cataaggta atgggaggtg agccaatggg tttttcccat	2100
tactggcagc tatactgagt cattaggga tttccaatgg gttttgcca gtacataagg	2160
tcaatagggg tgaatcaaca ggaaagtccc attggagcca agtacctga gtcaataggg	2220
actttccatt gggttttgcc cagtacaaaa ggtcaatagg ggggtgagtca atgggttttt	2280
cccattattg gcacgtacat aaggtaata ggggtgagtc attgggtttt tccagccaat	2340
tttaattaaaa cgccatgtac tttcccacca ttgacgtcaa tgggctattg aaactaatgc	2400
aacgtgacct ttaaaccgga ctttcccata gctgattaat gggaaagtac cgttctcgag	2460
ccaatacacg tcaatgggaa gtgaaagggc agccaaaacg taacaccgcc ccggttttcc	2520
cctggaaatt ccatattggc acgcattcta ttggctgagc tgcgttctac gtgggtataa	2580
gaggcgcgac cagcgtcggg accgtcgcag tcttcggtct gaccaccgta gaacgcagag	2640

Сторінка

```

ctcctcgctg caggcggccg catgggctcc agatcttcta ccaggatccc ggtacctcta 2700
atgctgatca tccgaaccgc gctgacactg agctgtatcc gtctgacaag ctctcttgat 2760
ggcaggcctc ttgcggctgc agggatcgtg gtaacaggag ataaagcagt caacatatac 2820
acctcatccc agacagggtc aatcatagtt aagttactcc cgaatatgcc caaggacaaa 2880
gagggtgtgtg caaaagcccc attggaggca tacaacagga cactgactac ttactcacc 2940
ccccttggtg attctatccg caggatacaa gagtctgtga ctacttccgg aggaggcaag 3000
caaggccgcc tgatagggtc cattatcggc agtgtagctc ttgggggtgc gacagctgca 3060
cagataacag cagcttcggc cctgatacaa gccaaccaga atgctgcca catcctccgg 3120
cttaaaaga gcatgtctgc aaccaatgaa gctgtgcacg aggtcactga cggattatca 3180
caactagcag tggcagtagg gaagatgcaa cagtttgtca atgaccagtt caataatata 3240
gcgcaagaat tggactgtat aaaaattgca cagcaggctc gtgtagaact caactgtac 3300
ctaactgaat tgactacagt atttgggcca caaatcactt cccctgcctt aactcagctg 3360
actatccaag cgctttacaa tctagctggt ggtaatatgg attacttgct gactaagtta 3420
gggtgtaggga acaaccaact cagctcatta attggtagcg gcttgatcac cggcaaccct 3480
attctgtacg actcacagac tcagatcttg ggtatacagg taactttgcc ttcagttggg 3540
aacctgaata atatgcgtgc cacctacctg gagaccttat ctgtaagcac aaccaagggg 3600
tttgctcag cacttgtccc aaaagtggcg acacaggctc gttccgtgat agaagaactt 3660
gacacctcat actgtatagg gaccgacttg gatttatact gtacaagaat agtgacattc 3720
cctatgtctc ctggtattta ttcttgctcg agcggtaata catcggcttg catgtattca 3780
aagactgaag gcgcacttac tacgccatat atggctctca aaggctcagt tattgccaat 3840
tgcaagctga caacatgtag atgtgcagat cccccaggta tcatatcgca aaattatgga 3900
gaagctgtgt ccttaataga taggcactca tgcaacgtct tctccttaga cgggataact 3960
ctgaggctca gtggggaatt tgatgcaacc tatcaaaaga atatctctat actagattct 4020
caagttatag tgacaggcaa tcttgatata tcaactgagc ttgggaatgt caacaactca 4080
ataagtaatg ccctgaataa gttagaggaa agcaacagca aactagacaa agtcaatgtc 4140
aaactgacca gcacatctgc tctcattacc tacatcgttt taactgtcat atctcttggt 4200
tttggtgtac ttagcctggt tctagcatgc tacctgatgt acaagcaaaa ggcacaacaa 4260
aagaccttgt tatggcttgg gaataatacc cttgatcaga tgagagccac tacaaaaata 4320
tgagcggccg cggggatcca gacatgataa gatacattga tgagtttgga caaaccacaa 4380
ctagaatgca gtgaaaaaaa tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg 4440
taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattgat tttatgtttc 4500
aggttcaggg ggagggtgtg gaggtttttt cggatcctct agagtcgaca attattttat 4560
ttaataacat atagcccaaa gacctctatg aacatttagt ttcccgtata ctcaacggcg 4620
cgtgtacaca cgcattctct tgcatagcga tgaagtttgt tcggcagcag aaaatgcaga 4680

```

Сторінка

tatccaacaa tctggagaaa acttatcatc acagtggcag tggaaacata cccctctat	4740
attcatggta taattatcgt ctacagcgtc caggatagtg gcgtgagaaa atggagatct	4800
gcagccctcc tttccatggc atgccgcttt attgttcatt aaacgcacaa tggctcacaac	4860
gccagatagtg ggcataagatt ctgaagaacc cgttgacaat ccgaagaaga aggcgtgcag	4920
gtctttggaa gactcgcacg ttggctcttat aatgtatgat cgagatgtca ccctaagcc	4980
acatggtaca ggcttatcgc ggtcatggcg atcggacttg taatttgcaa cgatgggcaa	5040
aggatcgacg acatgccaaa cattctgaac ccgtagagat gttaacgatg acgaggatga	5100
atatcccatg ctcgctgcca tagtatcaag tacaccgcga ataaggacgc gtccaacatc	5160
gttatatgca cacaatgggc tacacgtgac taacaccccc gaatttagt catatgtgag	5220
tttcagctcg gctcccatat agcctgtaga ctatttggg tttaagtgtg aacgaggcgc	5280
tgtgaacgag actcgggccg attgtaagaa caagcaaatg cactttccat ttaacaagaa	5340
gtgtagagag aataactaac ctctttggat gtatcctcga g	5381

<210> 31
 <211> 4600
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> Часткова послідовність плазміди рНМ119 для vHVT039

<400> 31	
gagctcaggg tatgatactc agctgttatt gtggccgacc aggaggactc caatgcttag	60
cattcataag aacgctagag atgctattta acgatgtgct gtcgtctaaa gaatttgtgc	120
atttagcctt taaatgtaaa accaatgacg cattcactac gctcgtgcgt gcaatttctg	180
ggccagggta tgcatattcc ataacagaaa tcgacacttg agaagaggat ctgactgttt	240
gggataaagg tcgtttgggt ctgtcctagc gatataattt atatgacgat atacattaaa	300
catctgtgtg cagtacttag gtatttaatc atgtcgatga aatgttatgt gtaaatatcg	360
gacaatatag ataacgggca cgctgctatt gtaacgtgcg cccgcgcgct agtgcgtgact	420
aatagtgtgg atgatgtata cagtatatta caaacggaaa tgatacgtaa taaattatgt	480
actcttattg atttataaaa acatacatgc agtgttgcta tgtcacataa ttagcctcgc	540
ccgtctacgc tccactgaag ataatgggct cccgctgttc aaaaaaatca gcgtgcgtcg	600
ataagacttt ggtgcagtct cttcggggtc gcaatttaga ttgcccgcac ggagggtatc	660
tggggatttt tgccaatgct ggagcgacga ctgtacgatt cgtcccatcg ggatctagca	720
gaccaatgat gtgacacac atcggccatg catgtacgga cggctctattg cgcgagtttg	780
ttattttcga aggacaagat ggaagtgtat atggaaccga caataatgtt agtttgcat	840
tcttagggcg gaattctacat gatattctat ccaagcgggg tatgagccag agagatgtga	900
tggtcataaa gggtaaatTT tttagatctg aaataacgca gttgcccaaa caacgatcgc	960
gattaaaaga aaaatcggat ggttcaatta ggacatgcat ggattctgtg cgcataaacc	1020

Сторінка

ataaccgcag cactgttggg cacttcggta actcaaatgc gaagcgttgc acgtctgcga	1080
taactacgcc tactatgcac attgttactc ctgcattcta aaaatatatc ctgtagtaat	1140
tttcacagca atgtcataac atcatctcgc taaagaatga cctgggattg gagaagtaat	1200
gaatatttgc aaccaatgca ttgaataaac taacattaaa cgaattccga tgttttagtca	1260
cgatagacat cggttcgcgc agccgtcgaa tacagcatta ttttttagtg ttgaaaatgt	1320
agggctgctt cctcacttaa aggaggaaat ggctcgattc atgtttcata gcagtagaaa	1380
aacagattgg accgtcagta agtttagagg gttttatgac tttagcacta tagataatgt	1440
aactgcggcc catcgcatgg cttggaaata tatcaaagaa ctgatttttg caacagcttt	1500
attttcttct gtatttaaat gtggcgaatt gcacatctgt cgtgccgaca gtttgcagat	1560
caacagcaat ggagactatg tatggaaaaa tggaaatatat ataacatag aaaccgaata	1620
tccacttata atgattctgg ggtcagaatc aagcacttca gaaacgcaaa atatgactgc	1680
aattattgat acagatgttt ttctgttgc tttattctatt ttgcagtata tggccccgt	1740
tacggcagat cagggtgcgag tagaacagat taccaacagc cacgccccca tctgaccgt	1800
ccaatattct tgtgtccctg cattttatct cacacaattt atgaacagca tcattaagat	1860
catctcactg cggccgcaag atgggctcca gatcttctac caggatcccg gtacctctaa	1920
tgtgatcat ccgaaccgcg ctgacactga gctgtatccg tctgacaagc tctcttgatg	1980
gcaggcctct tgcggctgca gggatcgtgg taacaggaga taaagcagtc aacatataca	2040
cctcatccca gacagggta atcatagtta agttactccc gaatatgccc aaggacaaaag	2100
aggtgtgtgc aaaagcccca ttggaggcat acaacaggac actgactact ttactacccc	2160
cccttggtga ttctatccgc aggatacaag agtctgtgac tacttccgga ggaaggagac	2220
agagacgctt tataggtgcc attatcggca gtgtagctct tggggttgcg acagctgcac	2280
agataacagc agcttcggcc ctgatacaag ccaaccagaa tgcgtccaac atcctcggc	2340
ttaaagagag cattgtgca accaatgaag ctgtgcacga ggtcactgac ggattatcac	2400
aactagcagt ggcagtaggg aagatgcaac agtttgtcaa tgaccagttc aataatacag	2460
cgcaagaatt ggactgtata aaaattgcac agcagggtcg tgtagaactc aacttgtaac	2520
taactgaatt gactacagta tttgggccac aaatcacttc ccctgcctta actcagctga	2580
ctatccaagc gctttacaat ctgactggtg gtaatatgga ttacttgctg actaagttag	2640
gtgtagggaa caaccaactc agctcattaa ttggtagcgg cttgatcacc ggcaacccta	2700
ttctgtacga ctacagact cagatcttgg gtatacaggt aactttgcct tcagttggga	2760
acctgaataa tatgcgtgcc acctacctgg agaccttatc tgtaagcaca accaagggat	2820
ttgcctcagc acttggtcca aaagtgggtga cacagggtcg ttccgtgata gaagaacttg	2880
acacctcata ctgtatagg accgacttgg atttatactg tacaagaata gtgacattcc	2940
ctatgtctcc tgggtattat tcttgtctga gcggtaatac atcggcttgc atgtattcaa	3000
agactgaagg cgcacttact acgcatata tggctctcaa aggtcagtt attgccaatt	3060

Сторінка

```

gcaagctgac aacatgtaga tgtgcagatc ccccaggtat catatcgcaa aattatggag 3120
aagctgtgtc cttaatagat aggcactcat gcaacgtctt atccttagac gggataactc 3180
tgaggctcag tggggaattt gatgcaacct atcaaaagaa tatctctata ctagattctc 3240
aagttatagt gacaggcaat cttgatatat caactgagct tgggaatgtc aacaactcaa 3300
taagtaatgc cctgaataag ttagaggaaa gcaacagcaa actagacaaa gtcaatgtca 3360
aactgaccag cacatctgct ctcattacct acatcgtttt aactgtcata tctcttgttt 3420
ttggtgtact tagcctggtt ctagcatgct acctgatgta caagcaaaag gcacaacaaa 3480
agacctgtt atggcttggg aataataccc ttgatcagat gagagccact acaaaaatat 3540
gagcggccgc ggggatccag acatgataag atacattgat gagtttggaac aaaccacaac 3600
tagaatgcag tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt 3660
aaccattata agctgcaata aacaagtaa caacaacaat tgcattcatt ttatgtttca 3720
ggttcagggg gaggtgtggg aggttttttc ggatcctcta gagtcgacaa ttattttatt 3780
taataacata tagcccaaag acctctatga acatttagtt tcccgtatac tcaacggcgc 3840
gtgtacacac gcatctcttt gcatagcgat gaagtttggt cggcagcaga aaatgcagat 3900
atccaacaat ctggagaaaa cttatcatca cagtggcagt ggaaacatac cccctctata 3960
ttcatggtat aattatcgct tacagcgctc aggatagtgg cgtgagaaaa tggagatctg 4020
cagccctcct ttccatggca tgccgcttta ttgttcatta aacgcacaat ggtctcaacg 4080
ccagatatgg gcatagattc tgaagaacct gttgacaatc cgaagaagaa ggcgtgcagg 4140
tctttggaag actcgcacgt tggctctata atgtatgatc gagatgtcac cctaattgcca 4200
catggtacag gcttatcgcg gtcattggcg tcggacttgt aatttgcaac gatgggcaaa 4260
ggatcgacga catgccaaac attctgaacc cgtagagatg ttaacgatga cgaggatgaa 4320
tatcccatgc tcgctgccat agtatcaagt acaccgcgaa taaggacgcg tccaacatcg 4380
ttatatgcac acaatgggct acacgtgact aacacccccg aatattagtc atatgtgagt 4440
ttcagctctg ctcccatata gcctgtagac tatttggtgt ttaagtgtga acgaggcgct 4500
gtgaacgaga ctggggccga ttgtaagaac aagcaaatgc actttccatt taacaagaag 4560
tgtagagaga atactcaacc tctttggatg tatcctcgag 4600

```

<210> 32
 <211> 1662
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> Ген NDV Texas F (дикий немодифікований тип)

```

<400> 32
atgggctcca gatcttctac caggatcccc gtacctctaa tgctgatcat ccgaaccgcg 60
ctgacactga gctgtatccg tctgacaagc tctcttgatg gcaggcctct tgcggctgca 120
gggatcgtgg taacaggaga taaagcagtc aacatatata cctcatccca gacaggggtca 180

```

Сторінка


```

atcatagtta agttactccc gaatatgccc aaggacaaag aggtgtgtgc aaaagcccca 240
ttggaggcat acaacaggac actgactact ttactcacc cccttggtga ttctatccgc 300
aggatacaag agtctgtgac tacttccgga ggaaggagac agagacgctt tatagggtgcc 360
attatcgcca gtgtagctct tgggggtgcg acagctgcac agataacagc agcttcggcc 420
ctgatacaag ccaaccagaa tgctgccaac atcctccggc ttaaagagag cattgctgca 480
accaatgaag ctgtgcacga ggtcactgac ggattatcac aactagcagt ggcagtaggg 540
aagatgcaac agtttgtcaa tgaccagttc aataatacag cgcaagaatt ggactgtata 600
aaaattgcac agcaggtcgg tgtagaactc aacttgtagc taactgaatt gactacagta 660
tttgggccac aaatcacttc ccctgcctta actcagctga ctatccaagc gctttacaat 720
ctagctggtg gtaatatgga ttacttgctg actaagttag gtgtagggaa caaccaactc 780
agctcattaa ttggtagcgg ctgtatcacc ggcaacccta ttctgtacga ctacagact 840
cagatcttgg gtatacaggt aactttgcct tcagttggga acctgaataa tatgctgcc 900
acctacctgg agacctatc tgtaagcaca accaagggat ttgcctcagc acttgctcca 960
aaagtggtag cacaggtcgg ttccgtgata gaagaacttg acacctcata ctgtataggg 1020
accgacttgg atttatactg tacaagaata gtgacattcc ctatgtctcc tggattttat 1080
tcttgtctga gcggtaatat atcggcttgc atgtattcaa agactgaagg cgcacttact 1140
acgccatata tggctctcaa aggtcagtt attgccatt gcaagctgac aacatgtaga 1200
tgtgcagatc ccccaggat catatcgcaa aattatggag aagctgtgtc cttaatagat 1260
aggcactcat gcaacgtctt atccttagac gggataactc tgaggctcag tggggaattt 1320
gatgcaacct atcaaaaaga tatctctata ctagattctc aagttatagt gacaggcaat 1380
cttgatatat caactgagct tgggaatgtc aacaactcaa taagtaatgc cctgaataag 1440
ttagagggaaa gcaacagcaa actagacaaa gtcaatgtca aactgaccag cacatctgct 1500
ctcattacct acatcgtttt aactgtcata tctctgttt ttggtgtact tagcctggtt 1560
ctagcatgct acctgatgta caagcaaaag gcacaacaaa agacctgtt atggcttggg 1620
aataataccc ttgatcagat gagagccact acaaaaatat ga 1662

```

<210> 33
 <211> 553
 <212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> NDV Texas F білок (дикий немодифікований тип)

<400> 33

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

Ile Arg Thr Ala Leu Thr Leu Ser Cys Ile Arg Leu Thr Ser Ser Leu
 20 25 30

Сторінка

Asp Gly Arg Pro Leu Ala Ala Ala Gly Ile Val Val Thr Gly Asp Lys
 35 40 45
 Ala Val Asn Ile Tyr Thr Ser Ser Gln Thr Gly Ser Ile Ile Val Lys
 50 55 60
 Leu Leu Pro Asn Met Pro Lys Asp Lys Glu Val Cys Ala Lys Ala Pro
 65 70 75 80
 Leu Glu Ala Tyr Asn Arg Thr Leu Thr Thr Leu Leu Thr Pro Leu Gly
 85 90 95
 Asp Ser Ile Arg Arg Ile Gln Glu Ser Val Thr Thr Ser Gly Gly Arg
 100 105 110
 Arg Gln Arg Arg Phe Ile Gly Ala Ile Ile Gly Ser Val Ala Leu Gly
 115 120 125
 Val Ala Thr Ala Ala Gln Ile Thr Ala Ala Ser Ala Leu Ile Gln Ala
 130 135 140
 Asn Gln Asn Ala Ala Asn Ile Leu Arg Leu Lys Glu Ser Ile Ala Ala
 145 150 155 160
 Thr Asn Glu Ala Val His Glu Val Thr Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ala
 165 170 175
 Val Ala Val Gly Lys Met Gln Gln Phe Val Asn Asp Gln Phe Asn Asn
 180 185 190
 Thr Ala Gln Glu Leu Asp Cys Ile Lys Ile Ala Gln Gln Val Gly Val
 195 200 205
 Glu Leu Asn Leu Tyr Leu Thr Glu Leu Thr Thr Val Phe Gly Pro Gln
 210 215 220
 Ile Thr Ser Pro Ala Leu Thr Gln Leu Thr Ile Gln Ala Leu Tyr Asn
 225 230 235 240
 Leu Ala Gly Gly Asn Met Asp Tyr Leu Leu Thr Lys Leu Gly Val Gly
 245 250 255
 Asn Asn Gln Leu Ser Ser Leu Ile Gly Ser Gly Leu Ile Thr Gly Asn
 260 265 270
 Pro Ile Leu Tyr Asp Ser Gln Thr Gln Ile Leu Gly Ile Gln Val Thr
 275 280 285
 Leu Pro Ser Val Gly Asn Leu Asn Asn Met Arg Ala Thr Tyr Leu Glu
 290 295 300

Сторінка

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

<210> 34
 <211> 1662

Сторінка

<212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> NDV-F YZCQ ДНК послідовність дикого типу

<400> 34
 atgggctcca gatcttctac caggatcccc gtacctctaa tgctgatcat ccgaaccgcg 60
 ctgacactga gctgtatccg tctgacaagc tctcttgatg gcaggcctct tgcggctgca 120
 gggatcgtgg taacaggaga taaagcagtc aacatataca cctcatccca gacaggggtca 180
 atcatagtta agttactccc gaatatgccc aaggacaaag aggtgtgtgc aaaagcccca 240
 ttggaggcat acaacaggac actgactact ttactcacc cccttggtga ttctatccgc 300
 aggatacaag agtctgtgac tacttccgga ggaggcaagc aaggccgcct gatagggtgcc 360
 attatcggca gtgtagctct tggggttgcg acagctgcac agataacagc agcttcggcc 420
 ctgatacaag ccaaccagaa tgctgccaac atcctccggc ttaaagagag cattgtgca 480
 accaatgaag ctgtgcacga ggtcactgac ggattatcac aactagcagt ggcagtaggg 540
 aagatgcaac agtttgtcaa tgaccagttc aataatacag cgcaagaatt ggactgtata 600
 aaaattgcac agcagggtcgg tgtagaactc aacttgtacc taactgaatt gactacagta 660
 ttggggccac aaatcacttc cctgcctta actcagctga ctatccaagc gctttacaat 720
 ctagctggtg gtaatatgga ttacttgctg actaagttag gtgtagggaa caaccaactc 780
 agctcattaa ttggtagcgg cttgatcacc ggcaacccta ttctgtacga ctacacagact 840
 cagatcttgg gtatacagggt aactttgcct tcagttggga acctgaataa tatgcgtgcc 900
 acctacctgg agaccttate tgtaagcaca accaagggat ttgcctcagc acttgtccca 960
 aaagtgggtga cacagggtcgg ttccgtgata gaagaacttg acacctcata ctgtataggg 1020
 accgacttgg atttatactg tacaagaata gtgacattcc ctatgtctcc tggattttat 1080
 tcttgcttga gcggtaatat atcggcttgc atgtattcaa agactgaagg cgcacttact 1140
 acgccatata tggctctcaa aggtcagtt attgccatt gcaagctgac aacatgtaga 1200
 tgtgcagatc ccccagggtat catatcgcaa aattatggag aagctgtgtc cttaatagat 1260
 aggcactcat gcaacgtctt atccttagac gggataactc tgaggctcag tggggaattt 1320
 gatgcaacct atcaaaagaa tatctctata ctgattctc aagttatagt gacaggcaat 1380
 cttgatatat caactgagct tgggaatgtc aacaactcaa taagtaatgc cctgaataag 1440
 ttagaggaaa gcaacagcaa actagacaaa gtcaatgtca aactgaccag cacatctgct 1500
 ctcatctacc acatcgtttt aactgtcata tctcttggtt ttgggtgtact tagcctgggt 1560
 ctgcatgct acctgatgta caagcaaaag gcacaacaaa agaccttggt atggcttggg 1620
 aataataccc ttgatcagat gagagccact acaaaaatat ga 1662

<210> 35
 <211> 553
 <212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
 <213> штучна послідовність

Сторінка

<220>
 <223> NDV-F білок штаму YZCQ дикого типу (амінокислотна послідовність
 штаму NDV-F of Texas зниженої вірулентності, з послідовністю
 розщепленого сайту)

<400> 35

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

Ile Arg Thr Ala Leu Thr Leu Ser Cys Ile Arg Leu Thr Ser Ser Leu
 20 25 30

Asp Gly Arg Pro Leu Ala Ala Ala Gly Ile Val Val Thr Gly Asp Lys
 35 40 45

Ala Val Asn Ile Tyr Thr Ser Ser Gln Thr Gly Ser Ile Ile Val Lys
 50 55 60

Leu Leu Pro Asn Met Pro Lys Asp Lys Glu Val Cys Ala Lys Ala Pro
 65 70 75 80

Leu Glu Ala Tyr Asn Arg Thr Leu Thr Thr Leu Leu Thr Pro Leu Gly
 85 90 95

Asp Ser Ile Arg Arg Ile Gln Glu Ser Val Thr Thr Ser Gly Gly Gly
 100 105 110

Lys Gln Gly Arg Leu Ile Gly Ala Ile Ile Gly Ser Val Ala Leu Gly
 115 120 125

Val Ala Thr Ala Ala Gln Ile Thr Ala Ala Ser Ala Leu Ile Gln Ala
 130 135 140

Asn Gln Asn Ala Ala Asn Ile Leu Arg Leu Lys Glu Ser Ile Ala Ala
 145 150 155 160

Thr Asn Glu Ala Val His Glu Val Thr Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ala
 165 170 175

Val Ala Val Gly Lys Met Gln Gln Phe Val Asn Asp Gln Phe Asn Asn
 180 185 190

Thr Ala Gln Glu Leu Asp Cys Ile Lys Ile Ala Gln Gln Val Gly Val
 195 200 205

Glu Leu Asn Leu Tyr Leu Thr Glu Leu Thr Thr Val Phe Gly Pro Gln
 210 215 220

Ile Thr Ser Pro Ala Leu Thr Gln Leu Thr Ile Gln Ala Leu Tyr Asn
 225 230 235 240

Сторінка

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

Сторінка

Val Phe Gly Val Leu Ser Leu Val Leu Ala Cys Tyr Leu Met Tyr Lys
515 520 525

Gln Lys Ala Gln Gln Lys Thr Leu Leu Trp Leu Gly Asn Asn Thr Leu
530 535 540

Asp Gln Met Arg Ala Thr Thr Lys Ile
545 550

<210> 36
<211> 1662
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> NDV-F Texas ДНК послідовність дикого типу

<400> 36
atgggctcta aaccttctac caggatccca gcacctctga tgctgatcac cgggattatg 60
ctgatattgg actgtatccg tccgacaagc tctcttgacg gcaggcctct tgcagctgca 120
ggaattgtag taacaggaga taaggcagtc aatgtatata cctcgtctca gacagggtca 180
atcatagtca agttgctccc gaatatgccc aaggataagg aggcgtgtgc gaaagaccca 240
ttagaggcat ataacagaac actgactact ttgctcactc ctcttgcgca atccatccgc 300
aagatccaag ggtctgtgtc cacgtctgga ggaggcaagc aaggccgctt gatagggtgt 360
gttattggta gtgtagctct tgggggtgca acagcggcac aaataacagc agctgcggcc 420
ctaatacaag ccaaccagaa tgctgccaac atccttcggc ttaaggagag cattgtctga 480
accaatgaag ctgtgcatga agtcaccgac ggattatcac aactatcagt ggcagttggg 540
aagatgcagc agtttgtaaa tgaccagttt aataatacag cgcgagaatt ggactgtata 600
aaaatcacac aacagggttg tgtagaactc aacctatacc taactgaatt gactacagta 660
ttcgggccac agatcacctc ccctgcatta actcagctga ccatccaggc actttataat 720
ttagctgggt gcaatatgga ttacttatta actaagttag gtatagggaa caatcaactc 780
agctcattaa ttggcagcgg cctgatcact ggttacccta tattgtatga ctcacagact 840
caactcttgg gcatacaagt gaatttgccc tcagtcggga acttaataaa tatgcgtgcc 900
acctatttag agaccttate tgtaagtaca gccaaaggat atgcctcagc acttgttcca 960
aaagtagtga cacaagtcgg ttctgtgata gaagagcttg acacctcata ctgtatagag 1020
tccgatctgg atttatattg tactagaata gtgacattcc ccatgtcccc aggtatttat 1080
tcctgtttaa ggggcaacac atcagcttgc atgtattcaa agactgaagg cgactcact 1140
acgccgtata tggcccttaa aggcctcagtt attgccatt gtaagataac aacatgtaga 1200
tgtacagacc ctcttggtat catatcgcaa aattatggag aagctgtatc cctgatagat 1260
agacattcgt gcaatgtctt atcattagac gggataactc tgaggctcag tggagaattt 1320
gatgcaactt atcaaaagaa catctcaata ctagattctc aagtcacgtg gacaggcaat 1380
cttgatatat caactgaact tggaaacgtc aacaattcaa tcagcaatgc cttggataag 1440

Сторінка

```

ttggcaaaaa gcaacagcaa gctagaaaaa gtcaatgtca gactaaccag cacatccgct 1500
ctcattacct atattgttct gactgtcatt tctctagttt tcggtgcaact aagtctgggt 1560
ttaacatggt acctgatgta caaacaagaag gcacaacaaa agaccttgct atggcttggg 1620
aataataccc tcgatcagat gagagccact acaagagcat ga 1662

```

```

<210> 37
<211> 553
<212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
<213> штучна послідовність

<220>
<223> NDV-F білок штаму Texas дикого типу (амінокислотна послідовність
NDV-F VIId wt YZCQ зниженої вірулентності, з послідовністю розщепленого
сайту)

```

```

<400> 37
Met Gly Ser Lys Pro Ser Thr Arg Ile Pro Ala Pro Leu Met Leu Ile
1 5 10 15
Thr Arg Ile Met Leu Ile Leu Asp Cys Ile Arg Pro Thr Ser Ser Leu
20 25 30
Asp Gly Arg Pro Leu Ala Ala Ala Gly Ile Val Val Thr Gly Asp Lys
35 40 45
Ala Val Asn Val Tyr Thr Ser Ser Gln Thr Gly Ser Ile Ile Val Lys
50 55 60
Leu Leu Pro Asn Met Pro Lys Asp Lys Glu Ala Cys Ala Lys Asp Pro
65 70 75 80
Leu Glu Ala Tyr Asn Arg Thr Leu Thr Thr Leu Leu Thr Pro Leu Gly
85 90 95
Glu Ser Ile Arg Lys Ile Gln Gly Ser Val Ser Thr Ser Gly Gly Gly
100 105 110
Lys Gln Gly Arg Leu Ile Gly Ala Val Ile Gly Ser Val Ala Leu Gly
115 120 125
Val Ala Thr Ala Ala Gln Ile Thr Ala Ala Ala Ala Leu Ile Gln Ala
130 135 140
Asn Gln Asn Ala Ala Asn Ile Leu Arg Leu Lys Glu Ser Ile Ala Ala
145 150 155 160
Thr Asn Glu Ala Val His Glu Val Thr Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ser
165 170 175
Val Ala Val Gly Lys Met Gln Gln Phe Val Asn Asp Gln Phe Asn Asn
180 185 190

```

Сторінка

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

Сторінка

Thr Glu Leu Gly Asn Val Asn Asn Ser Ile Ser Asn Ala Leu Asp Lys
 465 470 475 480
 Leu Ala Lys Ser Asn Ser Lys Leu Glu Lys Val Asn Val Arg Leu Thr
 485 490 495
 Ser Thr Ser Ala Leu Ile Thr Tyr Ile Val Leu Thr Val Ile Ser Leu
 500 505 510
 Val Phe Gly Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Cys Tyr Leu Met Tyr Lys
 515 520 525
 Gln Lys Ala Gln Gln Lys Thr Leu Leu Trp Leu Gly Asn Asn Thr Leu
 530 535 540
 Asp Gln Met Arg Ala Thr Thr Arg Ala
 545 550

<210> 38
 <211> 622
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> MDV gB промотор

<400> 38
 cgatgttttag tcacgataga catcggttcg cccagccgtc gaatacagca ttatatattta 60
 gtggtgaaaa tgtagggctg cttcctcact taaaggagga aatggctcga ttcattgtttc 120
 atagcagtag aaaaacagat tggaccgtca gtaagtttag agggttttat gacttttagca 180
 ctatagataa tgtaactgcg gcccatcgca tggcttggaa atatatcaaa gaactgattt 240
 ttgcaacagc tttattttct tctgtattta aatgtggcga attgcacatc tgtcgtgccg 300
 acagtttgca gatcaacagc aatggagact atgtatggaa aaatggaata tatataacat 360
 atgaaaccga atatccactt ataatgattc tggggtcaga atcaagcact tcagaaacgc 420
 aaaatatgac tgcaattatt gatacagatg ttttttcgtt gctttattct attttgcagt 480
 atatggcccc cgttacggca gatcaggtgc gagtagaaca gattaccaac agccacgccc 540
 ccattctgacc cgtccaatat tcttgtgtcc ctgcatttta tctcacacaa tttatgaaca 600
 gcatcattaa gatcatctca ct 622

<210> 39
 <211> 4850
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> часткова послідовність плазмиди SORF3-US2 gpVar-Ewtsyn для vHVT202

<400> 39
 taaaatggga tctatcatta cattcgtaa gactctggat aattttactg ttgcccagct 60
 сторінка

tcgatcttgg aacgtactgt ggatagtgcc ttacttggaa tcgtgaaaat ttgaaacgtc	120
cattatttgg atatcttccg gttgtcccat atcccgcctt ggtaccgctc ggataccttg	180
cccgtatgga ttcgtattga cagtcgca atcggggacc aacaacgcgt ggggccacac	240
tcattcgga attttccgat gattctgaat atttattgcc gctcgttacg agtcgttga	300
catactgta atacatttct tcttctgaag gatcgtgca catttgatct atacattggc	360
caggatgttc aagtctcaga tgttgcatc tggcacagca caactttatg gcatttccga	420
tgtaatcgtc cggcagccct gggggagttc tatattcgca tattgggatg gtaaggacaa	480
tagcagatct cgcaacctcc agggaggcta taataacgtt tttaaaggat ggatttctca	540
taaaaatctg tcgcaaatta cactgagaat atcctttact agcgccgatt gagagcatcg	600
tcgtccaatt ttctaaatgg aaagaaaaca aggggggcaa gagtgttcca aacattttca	660
ttttcggcga atctctcaaa tcccatggcg tgcaattgat tgcaaaattg gcacttccgt	720
tcacgttgt atctccaaac tctaagacac tttaattga aaaactacgt tctagtgtgg	780
aaagaaacct ataggcagac catagaacta tttagacca catatctttt tgtatgtcaa	840
actgaccatg atcgtatgtt gctgaatgca ctagggcaat tcgctcgcgc gactccatac	900
attgaataat tccacacgtc agctcatcgg ttagcaaggc ccagtagttg aagtcattta	960
tttttccccg cggctggcca aatctacctc tgggaatatc caagttgtcg aatatgatcg	1020
caccggctct ggtcatggtg aaggaacttg tagcataaag acgcaggtat cataggggta	1080
atattttttt attcactcac atactaaaag taacgcata tagcaccatg tatgggctat	1140
caattgacat ttgcgtagca ctacatcacg attatgtaca acataatggg acaacatatg	1200
cctgcagggt agtcatatgt tacttggcag aggccgcatg gaaagtcctt ggacgtggga	1260
catctgatta atacgtgagg aggtcagcca tgttcttttt ggcaaaggac tacggtcatt	1320
ggacgtttga ttggcatggg atagggtcag ccagagttaa cagtgttctt ttggcaaagg	1380
gatacgtgga aagtcccggg ccatttacag taaactgata cggggacaaa gcacagccat	1440
atthagtcat gtattgcttg gcagagggtc tatggaaaagt ccctggacgt gggacgtctg	1500
attaatatga aagaaggta gccagaggta gctgtgtcct ttttggcaaa gggatacggg	1560
tatgggacgt ttgattggac tgggataggg tcagccagag ttaacagtgt tcttttggca	1620
aaggaaacgt ggaaagtccc gggccattta cagtaaaactg atactgggac aaagtacacc	1680
catatttagt catgttcttt ttggcaaaga gcatctggaa agtcccgggc agcattatag	1740
tcacttggca gagggaaagg gtcactcaga gtaagtaca tctttccagg gccaatattc	1800
cagtaaatta cacttagttt tatgcaaatc agccacaaa gggattttcc cggtaatta	1860
tgacttttct cttagtcatg cggtatccaa ttactgcaa attggcagta catactaggt	1920
gattcactga catttggccg tcctctggaa agtccttggg aaccgctcaa gtactgtatc	1980
atggtgactt tgcatttttg gagagcacgc cccactccac cattggtcca cgtaccctat	2040
gggggagttg tttatgagta tataaggggc tccggtttag aagccgggca gagcggccgc	2100

Сторінка


```

atgacaaacc tgcaagatca aaccaaacag attgttccgt tcatacggag ccttctgatg 2160
ccaacaaccg gaccggcgct cattccggac gacaccctgg agaagcacac tctcagggtca 2220
gagacctcga cctacaattt gactgtgggg gacacagggg cagggtctaat tgtctttttc 2280
cctggattcc ctggctcaat tgtgggtgct cactacacac tgcagagcaa tgggaactac 2340
aagttcgatc agatgtctct gactgcccag aacctaccgg ccagctacaa ctactgcagg 2400
ctagttagtc ggagtctcac agtaagggtca agcacactcc ctggtggcgt ttatgcacta 2460
aacggcacca taaacgccgt gaccttccaa ggaagcctga gtgaactgac agatgttagc 2520
tacaacgggt tgatgtctgc aacagccaac atcaacgaca aaattgggaa cgtcctagta 2580
ggggaagggg taaccgtcct cagcttacct acatcatatg atcttgggta tgtgaggctt 2640
gggtacccca taccgcgtat agggcttgac ccaaaaatgg tagcaacatg tgacagcagt 2700
gacaggccca gagtctacac cataactgca gccgataatt accaattctc atcacagtac 2760
caaacagggt gggtacaacat cactactgtt tcagccaaca ttgatgccat cacaagtctc 2820
agcgttgggg gagagctcgt gttcaaaaca agcgtccaaa gccttgtagt gggcgccacc 2880
atctacctta taggctttga tgggactgcg gtaatcacca gagctgtggc cgcaacaat 2940
gggctgacgg cgggcatcga caatcttatg ccattcaatc ttgtgattcc aaccaatgag 3000
ataaccgagc caatcacatc catcaaactg gagatagtga cctccaaaag tgatggtcag 3060
gcagggggaa agatgtcatg gtcggcaagt gggagcctag cagtgcgat ccatggtggc 3120
aactatccag gagccctccg tcccgtcaca ctagtggcct acgaaagagt ggcaacagga 3180
tctgtcgtta cggtcgttgg ggtgagcaac ttcgagctga tcccaaatcc tgaactagca 3240
aagaacctgg ttacagaata tggccgattt gaccagggag ccatgaacta cacgaaattg 3300
atactgagtg agagggaccg ccttggcatc aagaccgtct ggccaacaag ggagtacact 3360
gactttcgtg agtacttcat ggaggtggcc gacctcaact ctcccctgaa gattgcagga 3420
gcatttggct tcaaagacat aatccgggcc ataaggaggt gagcgccgc gatatcaata 3480
aaatatcttt attttcatta catctgtgtg ttggtttttt gtgtgaatcg atagtactaa 3540
catagctctt ccatcaaaac aaaacgaaac aaaacaaact agcaaaatag gctgtcccca 3600
gtgcaagtgc aggtgccaga acatttctct tctagacctg caggcccggg gcaagtagat 3660
gcaatttcct cactactagt gggtttatct actattgaat tttcccctat ctgtgatata 3720
cttgggagcc tctacaagca tattgccatc atgtacgttt ttatctactg tcttaacgcc 3780
catgggaacg gaggcgtcgt cgtcatgtat tggacggcaa cataggcagc aacacaaatt 3840
gcgtttaggt ggggtgcatg tggactcgat accaagcccc tgacgctggg gaacgtctgg 3900
tggagagccg ataatttgat atacgcacgc catattactg tcgttgaagt acgccttata 3960
ttctatgttt tcaaatttag gttcccaagt ggacgtgaga agtgtttgta tctcacatgg 4020
aatggcccaa ggcatccag cccagggtgc tgggtacttta atggcaaca aacgttttgg 4080
tagaggattt gattctattg cagttctgca gatattctga gccccgagta tccacaggct 4140

```

Сторінка

```

atacgatacg ttatcggagg cctccgattc tagcattaca tagccgggtca gtagatcctg 4200
ccatttcggtg gcgcaaccgg ctacatcttc aaacagtctc acaataaatg catctctcgt 4260
tcctgccaat ccggaaccgg gcataccact cccgcctgcc gatttaattc tcacaattgg 4320
gcgatgccgg cggggcaaaa cgaatgtgga ttgggcaaac cgacacaggt ctgctgtacg 4380
gactaatatg ggcacaccca catcattctt cagatgctcc atgcattgtt ctatgagaaa 4440
gatccatagg gtggaggcag cgtcacgaga tcgcccaggc aatcgatcgc attcgtctag 4500
taaagtgcag agagttatca tgcacacacc catgcccacg ccttccgaat aactggagct 4560
gtggaagatc ggaacgtct ttttgactgc cggctctgta ctactttcgc acaggtgtat 4620
acccggacgc gtactatata ttttatatca tccaacgtcc cgaaattaca tacgtggcgg 4680
cgatggaagt agatgttgag tcttcgaaag taagtgcctc gaatatgggt attgtctgtg 4740
aaaatatcga aagcggtagc acggttcgag aaccgtcgat gtcgccagat actagtaaca 4800
atagcttcga taacgaagac ttccgtgggc ctgaatacga tgtggagata 4850

```

```

<210> 40
<211> 4943
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

```

```

<220>
<223> часткова послідовність плазміди SB1US2 gpVIIdwtsyn для VSB1-010

```

```

<400> 40
tctcgtctaa aacgctccag tgctttacag ttcgataatc tggacctggg gacgcgtata 60
ggatcgttcc tccacatgcg ctgctgtcgg tatctcgaat ccccggtatt cagttgaatc 120
gttgggcggag tgtcctcctg gactctgcaa tgttccctag ccgtcttcac tatctcgtgc 180
aaggctctat aatacagttc ctctgcagac ccgtcgttgc tcttcccttc tgcgtcgta 240
gttattttctg taggctccag acgatttgcc tgcatttgtg cgcaacataa tctgattgca 300
ttccctatct cgtcttccgg taatcccata ggtgttcggt attcgcagat aggtagagaa 360
agcaccactg caaatcgtgc aattttcatt gcccacaacca atattttttt taagaacggc 420
atcgccggtg atgtacctg ggcattgtga cgatcgaaac cttatggat gcctaaagag 480
agcattgcgg tccagttctc cagggtgaaa gagaatagcg cgggtagaaa cgggccgatt 540
agttttatct tcgccgcgtc cctaatatcc caagttctgc agtataactt ccacgtccg 600
ttttcgacaa ggtccggcgc gacatagttt gaaatgtcat ctatcagaaa catctcggcc 660
atcgtagaaa aaaacctgta cgcagaccat aaaaccattc ggtaccacat atccttgtgt 720
atatcaaacg atatgttggt tatgtcgttg gcggatgttg tatgaaatag agctaagcgt 780
tctctggatt ccacgcactg aacgattccg ttagtcaatt catctgctaa cataggccaa 840
aagtttatct gtgttacttt tctcggcggg ttggcaaaaac gcccccttgg cacatccatg 900
tcattaaata cagcggcata actcctactc atgtgttcca tagcccagggt ttctgttcgg 960
tctgctacta cgatcagatc agtggcgcga tcagatgcgt gggatgaatg aagtgtatcc 1020

```

Сторінка

gaaagcagtt ttgagatata cgctaaactg tacgacgatt gtggcactaa acgaagcttt 1080
 gcgcgacccc catcccacgc cctgcagggt agtcatatgt tacttggcag aggccgcatg 1140
 gaaagtcctt ggacgtggga catctgatta atacgtgagg aggtcagcca tgttcttttt 1200
 ggcaaaggac tacggtcatt ggacgtttga ttggcatggg atagggtcag ccagagttaa 1260
 cagtgttctt ttggcaaagg gatacgtgga aagtcctggg ccatttacag taaactgata 1320
 cggggacaaa gcacagccat atttagtcat gtattgcttg gcagaggggc tatggaaagt 1380
 ccctggacgt gggacgtctg attaatatga aagaagggtca gccagaggta gctgtgtcct 1440
 ttttgcaaaa gggatacggg tatgggacgt ttgattggac tgggataggg tcagccagag 1500
 ttaacagtgt tcttttgga aaggaaacgt ggaaagtccc gggccattta cagtaaactg 1560
 atactgggac aaagtacacc catatttagt catgttcttt ttggcaaaga gcatctggaa 1620
 agtcccgggc agcattatag tcacttggca gagggaaagg gtcactcaga gttaagtaca 1680
 tctttccagg gccaatattc cagtaaatta cacttagttt tatgcaaac agccacaaag 1740
 gggattttcc cgggtcaatta tgactttttc cttagtcagc cggatccaa ttactgccaa 1800
 attggcagta catactaggt gattcactga catttggcgg tcctctggaa agtccttggg 1860
 aaccgtcaa gtactgtatc atggtgactt tgcatttttg gagagcacgc cccactccac 1920
 catttggcca cgtaccctat gggggagtggt tttatgagta tataaggggc tccggttag 1980
 aagccgggca gagcgccgc atgggctcca aaccttctac caggatccca gcaccttga 2040
 tgctgatcac ccgattatg ctgatattgg gctgtatccg tccgacaagc tctcttgacg 2100
 gcaggcctct tgcagctgca ggaattgtag taacaggaga taaggcagtc aatgtataca 2160
 cttcgtctca gacagggta atcatagtca agttgtccc gaatatgccc agggataagg 2220
 aggcgtgtgc aaaagcccca ttagaggcat ataacagaac actgactact ttgtcactc 2280
 ctcttggcga ctccatccgc aagatccaag ggtctgtgtc cacatctgga ggaggcaagc 2340
 aaggccgcct gataggtgct gttattggca gtgtagctct tggggttgca acagcggcac 2400
 agataacagc agctgcggcc ctaatacaag ccaaccagaa tgccgccaac atcctccggc 2460
 ttaaggagag cattgtctga accaatgaag ctgtgcatga agtcaccgac ggattatcac 2520
 aactatcagt ggcagttggg aagatgcagc agtttgtcaa tgaccagttt aataatacgg 2580
 cgcgagaatt ggactgtata aaaatcacac aacaggttgg tgtagaactc aacctatacc 2640
 taactgaatt gactacagta ttcgggccac agatcacctc ccctgcatta actcagctga 2700
 ccatccaggc actttataat ttagctgggt gcaatatgga ttacttatta actaagttag 2760
 gtatagggaa caatcaactc agctcgttaa ttggtagcgg cctgatcact ggttacccta 2820
 tactgtatga ctacagact caactcttgg gcatacaagt gaatttacct tcagtcggga 2880
 acttaataaa tatgcgtgcc acctatttgg agaccttate tgtaagtaca accaaaggat 2940
 atgcctcagc acttgtcccg aaagtagtga cacaagtcgg ttccgtgata gaagagcttg 3000
 acacctcata ctgtatagag tccgatctgg atttatattg tactagaata gtgacattcc 3060

Сторінка

```

ccatgtcccc aggtatttat tcctgtttga gcggcaacac atcagcttgc atgtattcaa 3120
agactgaagg cgcactcact acgccgtata tggcccttaa aggtcagtt attgccaatt 3180
gtaaaataac aacatgtaga tgtacagacc ctctgtgtat catatcgcaa aattatggag 3240
aagctgtatc cctgatagat agacattcgt gcaatgtctt atcattagac gggataactc 3300
taaggctcag tggggaattt gatgcaactt atcaaaagaa catctcaata cttagattctc 3360
aagtcacgtg gacaggcaat cttgatatat caactgaact tggaaacgtc aacaattcaa 3420
tcagcaatgc cttggatagg ttggcagaaa gcaacagcaa gctagaaaaa gtcaatgtca 3480
gactaaccag cacatctgct ctcatcact atattgttct aactgtcatt tctctagttt 3540
tcggtgcact tagtctgggt ttagcgtgtt acctgatgta caaacagaag gcacaacaaa 3600
agaccttgct atggcttggg aataataccc tcgatcagat gagagccact acaagagcat 3660
gagcggccgc gatatcaata aaatatcttt attttcatta catctgtgtg ttggtttttt 3720
gtgtgaatcg atagtactaa catacgctct ccatcaaaac aaaacgaaac aaaacaaact 3780
agcaaaatag gctgtcccca gtgcaagtgc aggtgccaga acatttctct tctagacctg 3840
caggggagtc tgtgcaaggt taatgaccct cgcagttcat tcggaagtta taactgccgc 3900
cttcgcacat ttctttttgt cctgttttgt attgccataa cagataggaa ttgaaacctg 3960
atcctcctgt tttttgcagc atggccagca acagaatact ttgtcggatc gactacttgc 4020
gcgagatggt tccgttcttg gaggtttcgg cgggtcgggt ggagaacctt ttattttata 4080
cacacacgtc ataccgttgt cgcgaaaatg ttctttgtct tctgccgtct cgaacgtcgg 4140
ttcccacgta gacgttagga gcgttggaaat ggtatcagga agagcccacg gcatgccgga 4200
ccaagtaccc gctactttga ccgcgagcag tctcttcggt aatgggatgt attccagagc 4260
agcgcggcag agatcagcgg cccccactat ccacagactg tatgaagtgt tttctgaaac 4320
atcggactcc aacatcaaat atccagacat aacatcttgc cattcggaag cacatccgcc 4380
gacatcttca aatagcctaa ctataaacga gtctctagtt cctgctaacc cagtacctcg 4440
aatgccagtc ccatccggtg gggttcgtct gataatcggg ctctgacgcc gaggaagaac 4500
taaaaggggt ctggaaaagc ggaacagatc tgcagaccga acgactacag acacgcccac 4560
atcatcatgt atctgttcca tgcattgctt tatgagaaaa atccataagg ccgaggcggc 4620
atctctagat ctcccgggga gtctctcgca ctcatctagg agagtgcga cagttatcat 4680
agacacgccc atttgtgcac caaacgaaaa gttcctgtac tgggtggagc tcggcgcggg 4740
aatcgggtccg tgctctgaaa ccagtgtcta gacagaagac catccggtaa attctggtgt 4800
atgaactgac ggtctccaga cgaacgtcga agacattaac gatggaaact aacgagcttt 4860
cttcaaaagt gtctgattac aacgctaata gaccttacga aactatacgc agcgatacca 4920
gtgacacaga tccgtcgggt tcg 4943

```

<210> 41
<211> 1362

Сторінка

```

<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> IBDV ДНК, яка кодує VP2 білок штаму IBDV E

<400> 41
atgacaaacc tgcaagatca aacccaacag attgttccgt tcatacggag ccttctgatg      60
ccaacaaccg gaccggcgtc cattccggac gacaccctgg agaagcacac tctcagggtca      120
gagacctcga cctacaattt gactgtgggg gacacagggg cagggctaata tgtctttttc      180
cctggattcc ctggctcaat tgtgggtgct cactacacac tgcaagagcaa tgggaactac      240
aagttcgata agatgctcct gactgcccag aacctaccgg ccagctacaa ctactgcagg      300
ctagttagtc ggagtctcac agtaagggtc agcacactcc ctgggtggcg ttatgactta      360
aacggcacca taaacgcccgt gaccttccaa ggaagcctga gtgaactgac agatgttagc      420
tacaacgggt tgatgtctgc aacagccaac atcaacgaca aaattgggaa cgtcctagta      480
ggggaagggg taaccgtcct cagcttacct acatcatatg atcttgggta tgtgaggctt      540
ggtgacccca taccgctat agggcttgac ccaaaaatgg tagcaacatg tgacagcagt      600
gacaggccca gagtctacac cataactgca gccgataatt accaattctc atcacagtac      660
caaacagggt gggtacaat cactactgtc tcagccaaca ttgatgccat cacaagtctc      720
agcgttgggg gagagctcgt gttcaaaaca agcgtccaaa gccttgtagt gggcgccacc      780
atctacctta taggctttga tgggactgag gtaatcacca gagctgtggc cgcaacaat      840
gggctgacgg ccggcatcga caatcttatg ccattcaatc ttgtgattcc aaccaatgag      900
ataaccagc caatcacatc catcaaatg gagatagtga cctccaaaag tgatggtcag      960
gcagggggaac agatgtcatg gtcggcaagt gggagcctag cagtgcgat ccattggtggc      1020
aactatccag gagccctccg tcccgtcaca ctagtggcct acgaaagagt ggcaacagga      1080
tctgtcgta cggtcgctgg ggtgagcaac ttcgagctga tcccaaatcc tgaactagca      1140
aagaacctgg ttacagaata tggccgattt gaccaggag ccattgaacta cagcaaatg      1200
atactgagtg agagggaccg ccttggcatc aagaccgtct ggccaacaag ggagtacact      1260
gactttcgtg agtacttcat ggaggtggcc gacctcaact ctcccctgaa gattgcagga      1320
gcatttggtc tcaaagacat aatccgggcc ataaggaggt ga      1362

<210> 42
<211> 453
<212> PRT (група захисної/радикал транслокації)
<213> штучна послідовність

<220>
<223> IBDV VP2 білок штаму IBDV E

<400> 42
Met Thr Asn Leu Gln Asp Gln Thr Gln Gln Ile Val Pro Phe Ile Arg
1          5          10          15

```

Сторінка

Ser Leu Leu Met Pro Thr Thr Gly Pro Ala Ser Ile Pro Asp Asp Thr
 20 25 30
 Leu Glu Lys His Thr Leu Arg Ser Glu Thr Ser Thr Tyr Asn Leu Thr
 35 40 45
 Val Gly Asp Thr Gly Ser Gly Leu Ile Val Phe Phe Pro Gly Phe Pro
 50 55 60
 Gly Ser Ile Val Gly Ala His Tyr Thr Leu Gln Ser Asn Gly Asn Tyr
 65 70 75 80
 Lys Phe Asp Gln Met Leu Leu Thr Ala Gln Asn Leu Pro Ala Ser Tyr
 85 90 95
 Asn Tyr Cys Arg Leu Val Ser Arg Ser Leu Thr Val Arg Ser Ser Thr
 100 105 110
 Leu Pro Gly Gly Val Tyr Ala Leu Asn Gly Thr Ile Asn Ala Val Thr
 115 120 125
 Phe Gln Gly Ser Leu Ser Glu Leu Thr Asp Val Ser Tyr Asn Gly Leu
 130 135 140
 Met Ser Ala Thr Ala Asn Ile Asn Asp Lys Ile Gly Asn Val Leu Val
 145 150 155 160
 Gly Glu Gly Val Thr Val Leu Ser Leu Pro Thr Ser Tyr Asp Leu Gly
 165 170 175
 Tyr Val Arg Leu Gly Asp Pro Ile Pro Ala Ile Gly Leu Asp Pro Lys
 180 185 190
 Met Val Ala Thr Cys Asp Ser Ser Asp Arg Pro Arg Val Tyr Thr Ile
 195 200 205
 Thr Ala Ala Asp Asn Tyr Gln Phe Ser Ser Gln Tyr Gln Thr Gly Gly
 210 215 220
 Val Thr Ile Thr Leu Phe Ser Ala Asn Ile Asp Ala Ile Thr Ser Leu
 225 230 235 240
 Ser Val Gly Gly Glu Leu Val Phe Lys Thr Ser Val Gln Ser Leu Val
 245 250 255
 Leu Gly Ala Thr Ile Tyr Leu Ile Gly Phe Asp Gly Thr Ala Val Ile
 260 265 270
 Thr Arg Ala Val Ala Ala Asn Asn Gly Leu Thr Ala Gly Ile Asp Asn
 275 280 285

Сторінка

Leu Met Pro Phe Asn Leu Val Ile Pro Thr Asn Glu Ile Thr Gln Pro
 290 295 300

Ile Thr Ser Ile Lys Leu Glu Ile Val Thr Ser Lys Ser Asp Gly Gln
 305 310 315 320

Ala Gly Glu Gln Met Ser Trp Ser Ala Ser Gly Ser Leu Ala Val Thr
 325 330 335

Ile His Gly Gly Asn Tyr Pro Gly Ala Leu Arg Pro Val Thr Leu Val
 340 345 350

Ala Tyr Glu Arg Val Ala Thr Gly Ser Val Val Thr Val Ala Gly Val
 355 360 365

Ser Asn Phe Glu Leu Ile Pro Asn Pro Glu Leu Ala Lys Asn Leu Val
 370 375 380

Thr Glu Tyr Gly Arg Phe Asp Pro Gly Ala Met Asn Tyr Thr Lys Leu
 385 390 395 400

Ile Leu Ser Glu Arg Asp Arg Leu Gly Ile Lys Thr Val Trp Pro Thr
 405 410 415

Arg Glu Tyr Thr Asp Phe Arg Glu Tyr Phe Met Glu Val Ala Asp Leu
 420 425 430

Asn Ser Pro Leu Lys Ile Ala Gly Ala Phe Gly Phe Lys Asp Ile Ile
 435 440 445

Arg Ala Ile Arg Arg
 450

<210> 43
 <211> 884
 <212> ДНК
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> CMV промотор морської свинки

<400> 43
 ttagtcatat gttacttggc agaggccgca tggaaagtcc ctggacgtgg gacatctgat 60
 taatacgtga ggaggtcagc catgttcttt ttggcaaagg actacggtca ttggacgttt 120
 gattggcatg ggatagggtc agccagagtt aacagtgttc ttttggcaaa gggatacgtg 180
 gaaagtcccc ggccatttac agtaaaactga tacggggaca aagcacagcc atatttagtc 240
 atgtattgct tggcagaggg tctatggaaa gtccctggac gtgggacgtc tgattaatat 300
 gaaagaaggt cagccagagg tagctgtgtc ctttttggca aagggatacg gttatgggac 360
 gtttgattgg actgggatag ggtcagccag agttaacagt gttcttttgg caaaggaaac 420
 gtggaaagtc ccgggccatt tacagtaaac tgatactggg acaaagtaca cccatattta 480
 сторінка

gtcatgttct ttttggcaaa gagcatctgg aaagtcccgg gcagcattat agtcacttgg 540
cagagggaaa gggtcactca gagttaagta catctttcca gggccaatat tccagtaaат 600
tacacttagt tttatgcaaa tcagccacaa aggggatttt cccgggtcaat tatgactttt 660
tccttagtca tgcggtatcc aattactgcc aaattggcag tacatactag gtgattcact 720
gacatttggc cgtcctctgg aaagtccctg gaaaccgctc aagtactgta tcatggtgac 780
tttgcatttt tggagagcac gccccactcc accattggtc cacgtaccct atgggggagt 840
ggtttatgag tatataaggg gctccggttt agaagccggg caga 884

<210> 44
<211> 30
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> праймер НМ101

<400> 44
ccggaattcc gatgtttagt cacgatagac 30

<210> 45
<211> 35
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> праймер НМ102

<400> 45
ataagagcgg ccgcagtgag atgatcttaa tgatg 35

<210> 46
<211> 38
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> праймер F-ATG

<400> 46
tatagcggcc gcaagatggg ctccagatct tctaccag 38

<210> 47
<211> 34
<212> ДНК
<213> штучна послідовність

<220>
<223> праймер F-STOP

<400> 47
cgaaggcggcc gtcataattt ttgtagtggc tctc 34

Сторінка

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Композиція, яка містить перший рекомбінантний вектор з герпесвірусу індички (HVT), що містить гетерологічний полінуклеотид, який (i) кодує і експресує антиген F вірусу хвороби Ньюкасла (NDV-F), що має послідовність SEQ ID NO:2, 4, 6, 33, 35 або 37, (ii) функціонально пов'язану з промотором SV40, (iii) функціонально пов'язану із сигналом полі-A SV40 та (iv) оптимізовану за кодоном для цього
- 10 виду таким чином, що її експресія в цьому вигляді збільшена, і другий рекомбінантний вектор HVT, що містить гетерологічний полінуклеотид, який (i) кодує та експресує антиген VP2 вірусу інфекційного бурситу (IBDV), що має послідовність SEQ ID NO:8 або 42, (ii) функціонально пов'язану із сигналом полі-A SV40 та (iii) функціонально пов'язану з промотором CMV.
- 15 2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гетерологічний полінуклеотид, який кодує антиген VP2 IBDV вставлений у локус IG1 генома HVT.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гетерологічний полінуклеотид, який кодує антиген VP2 IBDV вставлений у локус IG1 або SORF3-US2 генома HVT.
- 20 4. Композиція, яка **відрізняється** тим, що містить рекомбінантний вектор HVT, який містить перший гетерологічний полінуклеотид, який (i) кодує і експресує NDV-F, що має послідовність SEQ ID NO: 2, 4, 6, 33, 35 або 37, (ii) функціонально пов'язану з промотором SV40, (iii) функціонально пов'язану з сигналом полі-A SV40 і (iv) оптимізовану за кодоном для цього виду таким чином, що її експресія в цьому вигляді збільшена, і
- 25 другий гетерологічний полінуклеотид, який (i) кодує і експресує VP2 IBDV, що має послідовність SEQ ID NO:8 або 42, (ii) функціонально пов'язану з сигналом полі-A SV40 і (iii) функціонально пов'язану з промотором CMV.
5. Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що перший гетерологічний полінуклеотид вставлений в локус IG1 генома HVT.
- 30 6. Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що другий гетерологічний полінуклеотид вставлений в локус IG1 або SORF3-US2 генома HVT.
7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що для застосування в способі вакцинації птахів проти пташиного патогену, де спосіб включає щонайменше введення вказаної композиції птахів.
8. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що для застосування в способі індуктування захисної імунної відповіді птаха проти пташиного патогену, де спосіб включає щонайменше введення вказаної композиції птахів.
- 35 9. Композиція за будь-яким з пп. 7 або 8, яка **відрізняється** тим, що пташиний патоген є вірусом хвороби Ньюкасла, вірусом інфекційного бурситу, вірусом хвороби Марека або їх комбінацією.
- 40 10. Експресійний рекомбінантний вектор HVT, що містить перший гетерологічний полінуклеотид, який (i) кодує і експресує NDV-F, що має послідовність SEQ ID NO:2, 4, 6, 33, 35 або 37, (ii) функціонально пов'язану з промотором SV40, (iii) функціонально пов'язану з сигналом полі-A SV40, та (iii) оптимізовану за кодоном для цього виду таким чином, що її експресія в цьому вигляді збільшена, і
- 45 другий гетерологічний полінуклеотид, який (i) кодує і експресує VP2 IBDV, що має послідовність SEQ ID NO:8 або 42, (ii) функціонально пов'язану з сигналом полі-A SV40 та (iii) функціонально пов'язану з промотором CMV.
11. Експресійний рекомбінантний вектор HVT за п. 10, який **відрізняється** тим, що перший гетерологічний полінуклеотид вставлений в локус IG1 генома HVT.
- 50 12. Експресійний рекомбінантний вектор HVT за п. 10, який **відрізняється** тим, що другий гетерологічний полінуклеотид вставлений в локус IG1 або SORF3-US2 генома HVT.

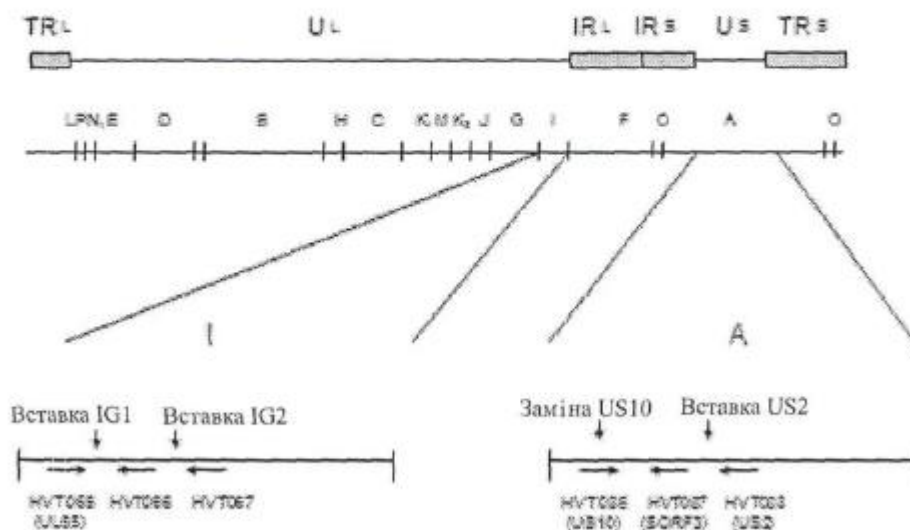
SEO ID NO.	Тип	Ген
1	ДНК	оптимізована за кодонами послідовність ДНК NDV-F Vlld
2	білок	послідовність білка NDV-F з оптимізованого за кодонами штаму Vlld
3	ДНК	послідовність NDV-F Vlld дикого типу
4	білок	послідовність білка NDV-F з штаму Vlld дикого типу
5	ДНК	оптимізована за кодонами послідовність ДНК NDV-F Ca02
6	білок	послідовність білка NDV-F з оптимізованого за кодонами штаму Ca02
7	ДНК	ДНК IBDV, кодує білок VP2
8	білок	білок VP2 IBDV
9	ДНК	промотор SV40
10	ДНК	промотор CMV-IE
11	ДНК	сигнал полі-А SV40
12	ДНК	синтетичний сигнал полі-А
13	оліго	праймер MB080
14	оліго	праймер MB081
15	оліго	праймер optF
16	оліго	праймер RP VlloptF
17	оліго	праймер SV40promoterF
18	ДНК	часткова послідовність ДНК плазмиди pHM103+Fopt (для vHVT1 14)
19	ДНК	часткова послідовність плазмиди pSBI 44 cds SV FCAopt (для vSB 1-009)
20	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHVT US2 SV-Fopt-synPA (для vHVT306)
21	ДНК	часткова послідовність плазмиди pCD046+NDV-F wt (для vHVT1 10)
22	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHM103+NDV-F wt (для vHVT1 11)
23	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHM103+NDV-F CA02 (для vHVT1 16)
24	ДНК	часткова послідовність плазмиди HVTIG2 SV Fwt Sbfl (для vHVT301)
25	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHVTUSIO cds F opt (для vHVT302)
26	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHVTUSIO cds F CA02 opt (для vHVT303)
27	ДНК	частичная последовательность плазмиды HVT IG2 SVFopt syn tail (для vHVT304)
28	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHVT US2 SV-FCA02 opt- synPA (для vHVT307)
29	ДНК	часткова послідовність плазмиди pCD046+NDV-F VII YZCQ (для vHVT112)
30	ДНК	часткова послідовність плазмиди pCD046+NDV Texas F (для vHVT113)
31	ДНК	часткова послідовність плазмиди pHM119 (для vHVT039)
32	ДНК	послідовність ДНК NDV-F Wtm-Texas дикого типу

Fig. 1 (1/2)

33	білок	білок NDV-F з Wimm-Texas дикого типу
34	ДНК	послідовність ДНК NDV-F YZCQ дикого типу
35	білок	білок NDV-F з штаму YZCQ дикого типу
36	ДНК	послідовність ДНК NDV-F Texas дикого типу
37	білок	білок NDV-F з штаму Texas дикого типу
38	ДНК	промотор eB MDV
39	ДНК	часткова послідовність плазмиди HVI SUK1 ⁴ J-Ubz gpvar- Ewtsyn (для vHVT202)
40	ДНК	часткова послідовність плазмиди SB1US2 gpV11dwtsyn (для vSB1-010)
41	ДНК	ДНК IBDV, кодує білок VP2 з штаму E IBDV
42	білок	білок VP2 IBDV з штаму E IBDV
43	ДНК	промотор CMV морської свинки
44	оліго	праймер HM 101
45	оліго	праймер HM 102
46	оліго	праймер F-ATG
47	оліго	праймер F-STOP

Фіг. 1 (2/2)

Геномна структура HVT, ORFs з фрагменту *Bam*HI і розміщення вставок/замін (номер доступу в GenBank для послідовності FC126HVT: AF291866.1)



Фіг. 2

Карта плазмиди рНМ103, що містить оптимізований за кодонами ген NDV-F

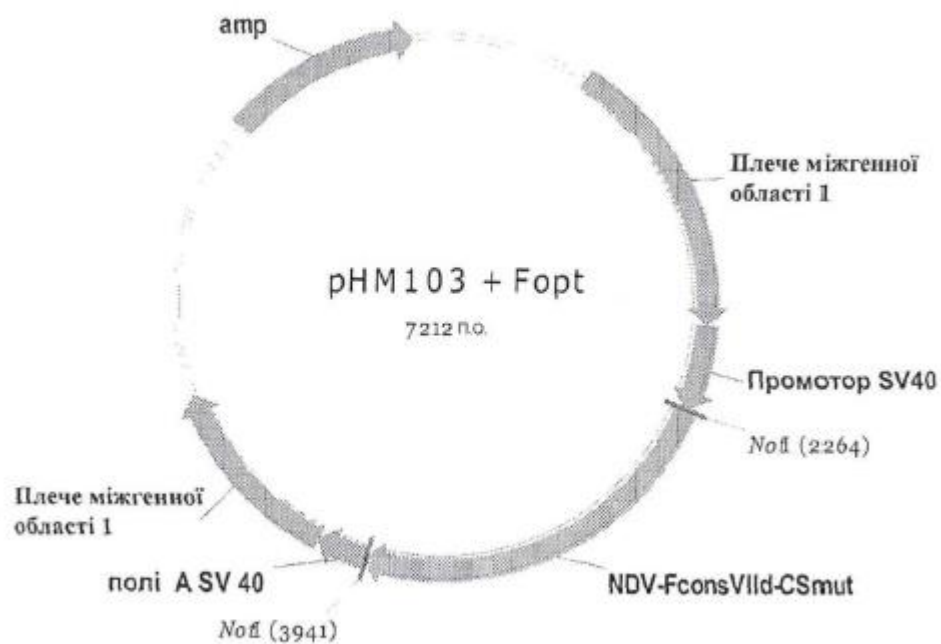
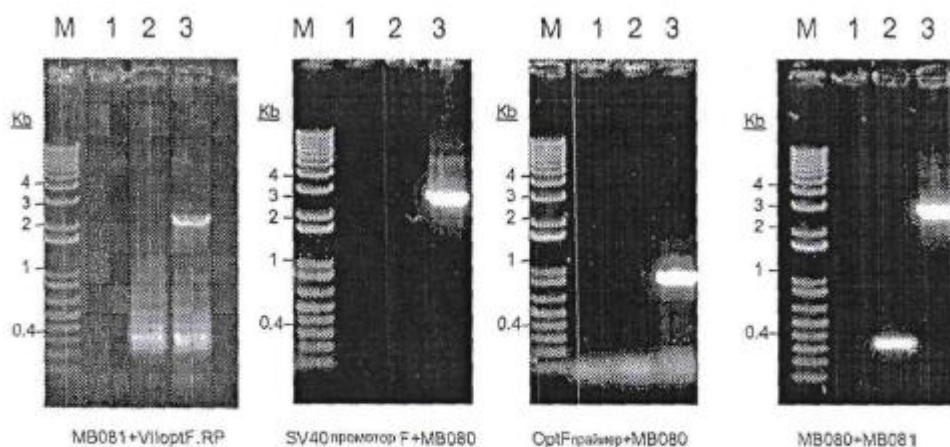


Fig. 3

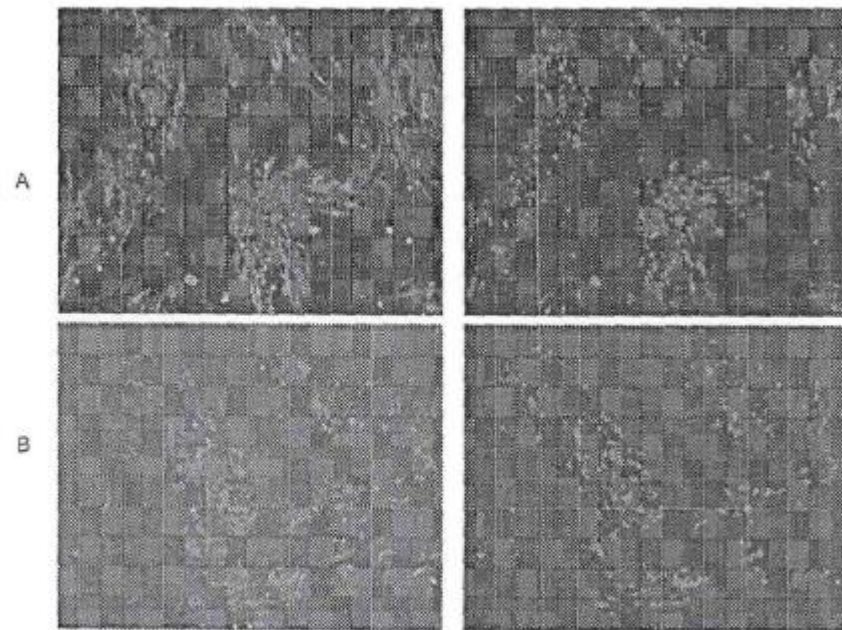
Перевірка vHVT114 методом ПЦР



Дорожка 1: без матриці
Дорожка 2: FC126 c12
Дорожка 3: vHVT114

Fig. 4

Аналіз методом подвійної імуофлуоресценції

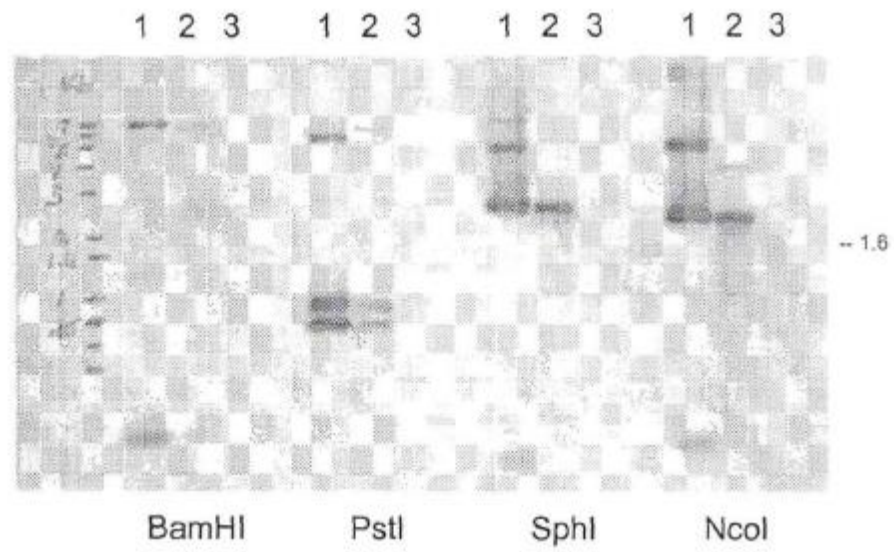


Панель А: з пасажу pre-MSV

Панель В: з пасажу pre-MSV +12

Fig. 5

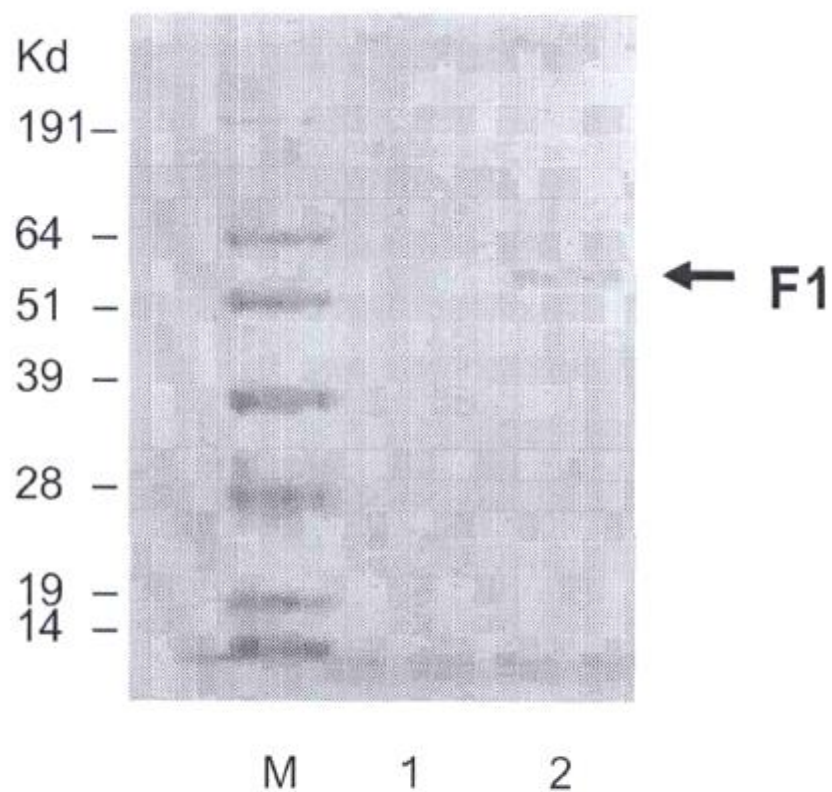
Саузерн-блот з допомогою зонда на NDV-F



1 = донор pHM103+Fort
 2 = vHVT114
 3 = FC126 cl2

Fig. 6

Імунопреципітація і Вестерн-блот vHVT114



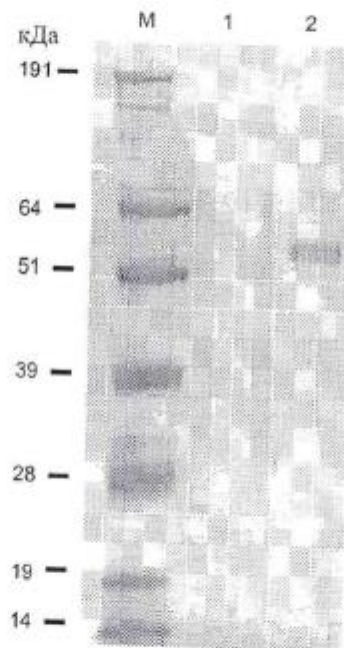
M: зафарбовані стандарти (SeeBlue, Invitrogen)

Дорожка 1: CEF

Дорожка 2: vHVT114

Fig. 7

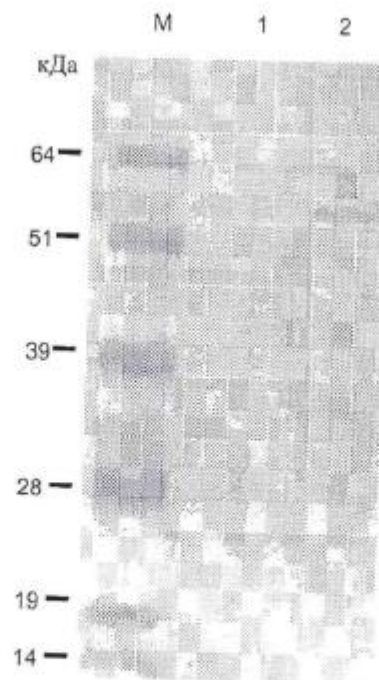
Вестерн-блот імунопреципітату з
інфікованих vHVT306 клітин



М: зафарбовані білкові стандарти (SecBlue, Invitrogen)
Дорожка 1: неінфіковані CEF
Дорожка 2: vHVT306

Fig. 8

Вестерн-блот імунопреципиту з
інфікованих vSB1-009 клітин



M: зафарбовані білкові стандарти (SeeBlue, Invitrogen)
Дорожка 1: неінфіковані CEF
Дорожка 2: вихідний vSB1-009 pre-MSV

Fig. 9

Перевірка vHVT304 і vHVT114 проти зараження NDV ZJ1 і CA02

Титри HI NDV (log2) до зараження

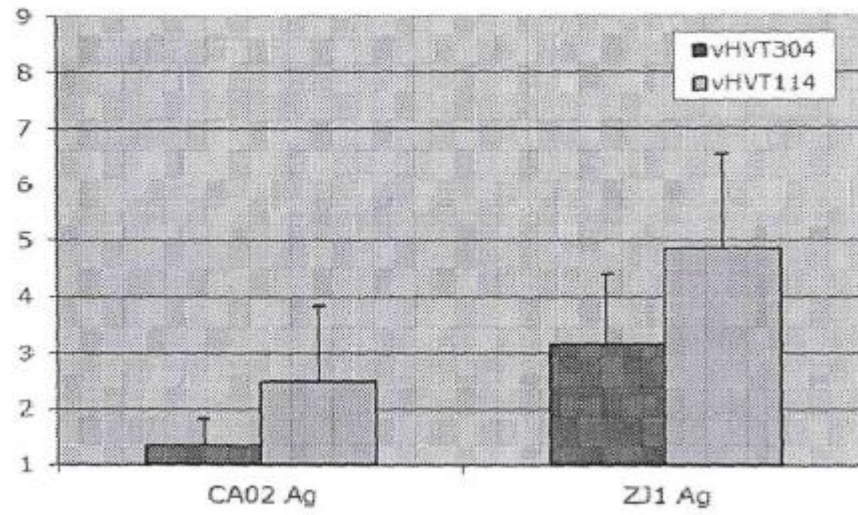
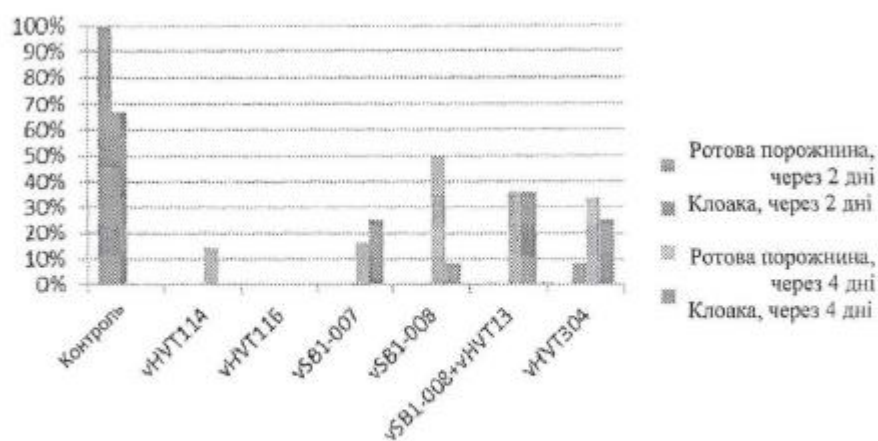


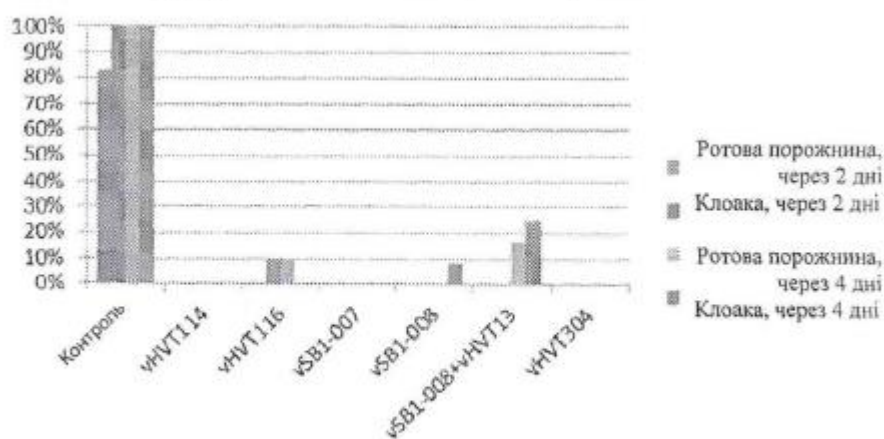
Fig. 10

Виділення вірусу (% позитивних птахів) після зараження CA02

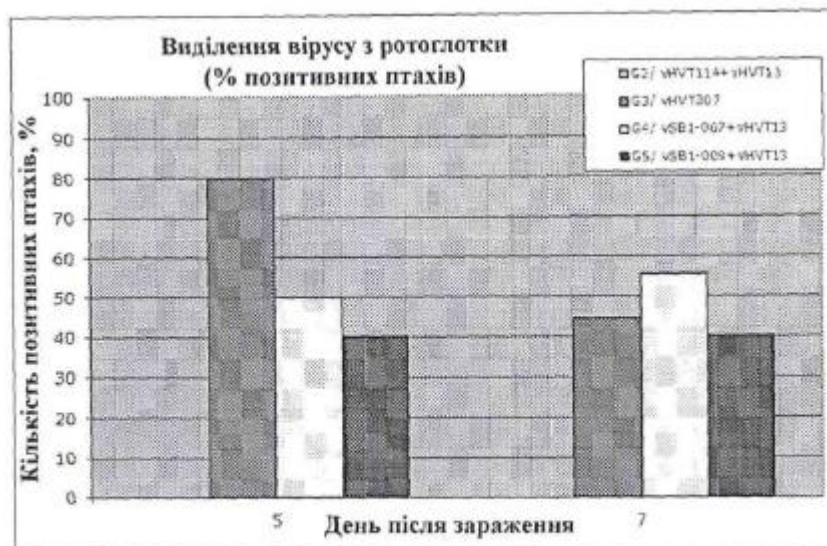


Фіг. 11A

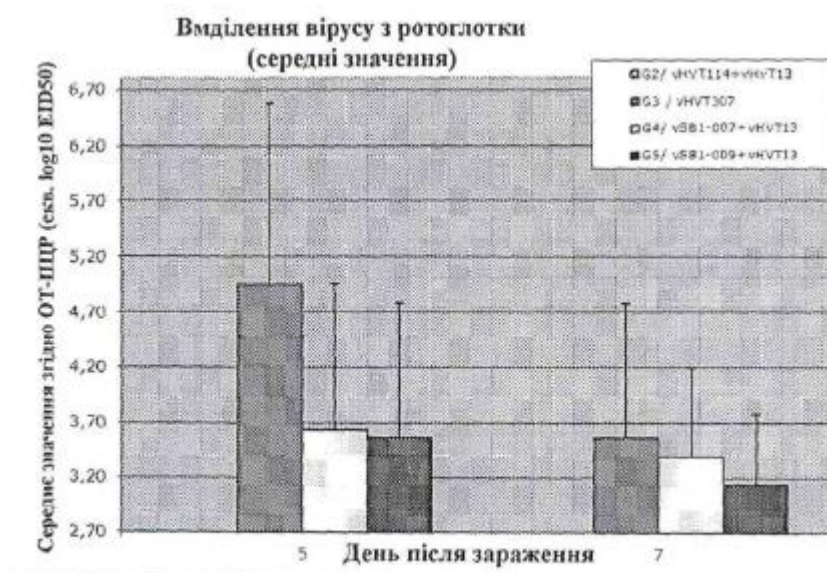
Виділення вірусу (% позитивних птахів) після зараження ZJ1



Фіг. 11B



Фіг. 12А



Фіг. 12В

Вирівнювання послідовностей білків NVD-F

		1	50
SEQ ID NO:2	(1)	MGSKESTRIPAPLMILITRIMLLIGCTIRPTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAV	
SEQ ID NO:33	(1)	MGSRSSTRIPVPLIMLIIPTALTLSCTIRLTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAV	
SEQ ID NO:35	(1)	MGSRSSTRIPVPLIMLIIPTALTLSCTIRLTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAV	
SEQ ID NO:37	(1)	MGSKESTRIPAPLMILITRIMLLIGCTIRPTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAV	
SEQ ID NO:4	(1)	MGSKESTRIPAPLMILITRIMLLIGCTIRPTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAV	
SEQ ID NO:6	(1)	MGSKESTWISVTIMLITRIMLLIGCTIRPTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAV	
		51	100
SEQ ID NO:2	(51)	NVYTSSQTGSIIIVKLLPNMPKDKKACAKAPLEAYNRTLTLLTPLGDSIR	
SEQ ID NO:33	(51)	NIYTSSQTGSIIIVKLLPNMPKDKKACAKAPLEAYNRTLTLLTPLGDSIR	
SEQ ID NO:35	(51)	NIYTSSQTGSIIIVKLLPNMPKDKKACAKAPLEAYNRTLTLLTPLGDSIR	
SEQ ID NO:37	(51)	NVYTSSQTGSIIIVKLLPNMPKDKKACAKAPLEAYNRTLTLLTPLGESIR	
SEQ ID NO:4	(51)	NVYTSSQTGSIIIVKLLPNMPKDKKACAKAPLEAYNRTLTLLTPLGDSIR	
SEQ ID NO:6	(51)	NIYTSSQTGSIIIVKLLPNMPKDKKACAKAPLEAYNRTLTLLTPLGDSIR	
		101	150
SEQ ID NO:2	(101)	KIQGSVSTSGGKQGRIGAVIGSVALGVATAAQITAAALIQANQNAAN	
SEQ ID NO:33	(101)	RIQESVTTSGRRORRFIGATIGSVALGVATAAQITAAALIQANQNAAN	
SEQ ID NO:35	(101)	RIQESVTTSGGKQGRIGAVIGSVALGVATAAQITAAALIQANQNAAN	
SEQ ID NO:37	(101)	KIQGSVSTSGGKQGRIGAVIGSVALGVATAAQITAAALIQANQNAAN	
SEQ ID NO:4	(101)	KIQGSVSTSGGKQGRIGAVIGSVALGVATAAQITAAALIQANQNAAN	
SEQ ID NO:6	(101)	RIQGSATTSGGKQGRIGAVIGSVALGVATAAQITAAALIQANQNAAN	
		151	200
SEQ ID NO:2	(151)	ILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTARELDCI	
SEQ ID NO:33	(151)	ILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTAQELDCI	
SEQ ID NO:35	(151)	ILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTAQELDCI	
SEQ ID NO:37	(151)	ILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTARELDCI	
SEQ ID NO:4	(151)	ILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTARELDCI	
SEQ ID NO:6	(151)	ILRLKESIAATNDVAVHEVTNGLSQLAVAVGKMQQFVNDQFNNTARELDCI	
		201	250
SEQ ID NO:2	(201)	KIQQVGVVELNLYLTTELTTVFGPQITSPALTQLTIQALYNLAGGNMDYLL	
SEQ ID NO:33	(201)	KIAQQVGVVELNLYLTTELTTVFGPQITSPALTQLTIQALYNLAGGNMDYLL	
SEQ ID NO:35	(201)	KIAQQVGVVELNLYLTTELTTVFGPQITSPALTQLTIQALYNLAGGNMDYLL	
SEQ ID NO:37	(201)	KIQQVGVVELNLYLTTELTTVFGPQITSPALTQLTIQALYNLAGGNMDYLL	
SEQ ID NO:4	(201)	KIQQVGVVELNLYLTTELTTVFGPQITSPALTQLTIQALYNLAGGNMDYLL	
SEQ ID NO:6	(201)	KIAQQVGVVELNLYLTTELTTVFGPQITSPALTQLTIQALYNLAGGNMDYLL	
		251	300
SEQ ID NO:2	(251)	TKLGIGNNQLSSLIGSGLITGYPILYDSQTQLLGICQVNLPSVGNLNNMRA	
SEQ ID NO:33	(251)	TKLGIGNNQLSSLIGSGLITGNPILYDSQTQLLGICQVNLPSVGNLNNMRA	
SEQ ID NO:35	(251)	TKLGIGNNQLSSLIGSGLITGNPILYDSQTQLLGICQVNLPSVGNLNNMRA	
SEQ ID NO:37	(251)	TKLGIGNNQLSSLIGSGLITGYPILYDSQTQLLGICQVNLPSVGNLNNMRA	
SEQ ID NO:4	(251)	TKLGIGNNQLSSLIGSGLITGYPILYDSQTQLLGICQVNLPSVGNLNNMRA	
SEQ ID NO:6	(251)	TKLGIGNNQLSSLIGSGLITGNPILYDSQTQLLGICQVNLPSVGNLNNMRA	

Фиг. 13

```

301                                     350
SEQ ID NO:2 (301) TYLETLSVSTTKGFASALVPKVVTVQVGSVIEELDTSYCIESOLDLYCTRI
SEQ ID NO:33 (301) TYLETLSVSTTKGFASALVPKVVTVQVGSVIEELDTSYCIGTOLDLYCTRI
SEQ ID NO:35 (301) TYLETLSVSTTKGFASALVPKVVTVQVGSVIEELDTSYCIGTOLDLYCTRI
SEQ ID NO:37 (301) TYLETLSVSTANGYASALVPKVVTVQVGSVIEELDTSYCIESOLDLYCTRI
SEQ ID NO:4 (301) TYLETLSVSTTKGFASALVPKVVTVQVGSVIEELDTSYCIESOLDLYCTRI
SEQ ID NO:6 (301) TYLETLSVSTTKGFASALVPKVVTVQVGSVIEELDTSYCIESOLDLYCTRI

351                                     400
SEQ ID NO:2 (351) VTFFMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALRGSVIANCKITTCR
SEQ ID NO:33 (351) VTFFMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALRGSVIANCKITTCR
SEQ ID NO:35 (351) VTFFMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALRGSVIANCKITTCR
SEQ ID NO:37 (351) VTFFMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALRGSVIANCKITTCR
SEQ ID NO:4 (351) VTFFMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALRGSVIANCKITTCR
SEQ ID NO:6 (351) VTFFMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALRGSVIANCKITTCR

401                                     450
SEQ ID NO:2 (401) CTDPFGIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISI
SEQ ID NO:33 (401) CADPPGIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISI
SEQ ID NO:35 (401) CADPPGIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISI
SEQ ID NO:37 (401) CTDPFGIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISI
SEQ ID NO:4 (401) CTDPFGIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISI
SEQ ID NO:6 (401) CADPPGIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISI

451                                     500
SEQ ID NO:2 (451) LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNISNALDRIAESNSKLEKVNVLSTSA
SEQ ID NO:33 (451) LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNISNALNKEESNSKLEKVNVLSTSA
SEQ ID NO:35 (451) LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNISNALNKEESNSKLEKVNVLSTSA
SEQ ID NO:37 (451) LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNISNALDKLAKSNSKLEKVNVLSTSA
SEQ ID NO:4 (451) LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNISNALDRIAESNSKLEKVNVLSTSA
SEQ ID NO:6 (451) LDSQVIVTGNLDISTELGNVNNISSTLDKIAESNNKLNKVNVLSTSA

501                                     550
SEQ ID NO:2 (501) LITYIVLTIVISLVFGALSLVLAACYLIMYKQKAQQKTLWLGNNTLDQMRAT
SEQ ID NO:33 (501) LITYIVLTIVISLVFGVLSVLACYLIMYKQKAQQKTLWLGNNTLDQMRAT
SEQ ID NO:35 (501) LITYIVLTIVISLVFGVLSVLACYLIMYKQKAQQKTLWLGNNTLDQMRAT
SEQ ID NO:37 (501) LITYIVLTIVISLVFGALSLGLTCYLIMYKQKAQQKTLWLGNNTLDQMRAT
SEQ ID NO:4 (501) LITYIVLTIVISLVFGALSLVLAACYLIMYKQKAQQKTLWLGNNTLDQMRAT
SEQ ID NO:6 (501) LITYIVLTIVISLVFGVLSVLACYLIMYKQKAQQKTLWLGNNTLDQMRAT

551
SEQ ID NO:2 (551) TRA--
SEQ ID NO:33 (551) TKI--
SEQ ID NO:35 (551) TKI--
SEQ ID NO:37 (551) TRA--
SEQ ID NO:4 (551) TRA--
SEQ ID NO:6 (551) TRT--

```

Фіг. 13 (продовження)

	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:6
SEQ ID NO:2		92%	93%	98%	100%	92%
SEQ ID NO:33			99%	92%	92%	91%
SEQ ID NO:35				92%	93%	92%
SEQ ID NO:37					98%	91%
SEQ ID NO:4						92%
SEQ ID NO:6						

Фіг. 13 (продовження)

Вирівнювання послідовностей ДНК гена NVD-F

		1	50
SEQ ID NO:1	(1)	ATGGGTCAGCAAGGCCAGCACAAAGAATCCAGCCGCCCTGATGCTGATCAG	
SEQ ID NO:3	(1)	ATGGGCTCCAAACCTTCTACCCAGGATCCAGCACCTCTGATGCTGATCAG	
SEQ ID NO:32	(1)	ATGGGCTCCAGATCTTCTACCCAGGATCCCGGTACCTCTAATGCTGATCAT	
SEQ ID NO:34	(1)	ATGGGCTCCAGATCTTCTACCCAGGATCCCGGTACCTCTAATGCTGATCAT	
SEQ ID NO:36	(1)	ATGGGCTCTAAACCTTCTACCCAGGATCCAGCACCTCTGATGCTGATCAG	
SEQ ID NO:5	(1)	ATGGGTCAGCAAGGCCAGCACCTGGATCAGCGTGACCTGATGCTGATCAG	
		51	100
SEQ ID NO:1	(51)	CCGCATCATGCTGATCCCTGGGCTGCATCAGACCCACAAGCTCCCTGGATG	
SEQ ID NO:3	(51)	CCGGATATGCTGATATTGGGCTGTATCCGTCCGACAAGCTCTCTTGACG	
SEQ ID NO:32	(51)	CCGAACGGCGCTGACACTGAGCTGTATCCGTCTGACAAGCTCTCTTGATG	
SEQ ID NO:34	(51)	CCGAACGGCGCTGACACTGAGCTGTATCCGTCTGACAAGCTCTCTTGATG	
SEQ ID NO:36	(51)	CCGGATATGCTGATATTGGACTGTATCCGTCCGACAAGCTCTCTTGACG	
SEQ ID NO:5	(51)	CAGAACCATGCTGATCCCTGAGCTGCATCTGCCCCACAAGCAGCCTGGACG	
		101	150
SEQ ID NO:1	(101)	GACGCCCCCTGGCCCTGCCGGCATCGTGGTGACCGCGACAAGGCCCTG	
SEQ ID NO:3	(101)	GCAGGCTCTTTGCAGCTGCAGGAATTGTAGTAACAGGAGATAAGGCAGTC	
SEQ ID NO:32	(101)	GCAGGCTCTTTGCCGCTGCAGGGATCGTGGTAACAGGAGATAAAGCAGTC	
SEQ ID NO:34	(101)	GCAGGCTCTTTGCCGCTGCAGGGATCGTGGTAACAGGAGATAAAGCAGTC	
SEQ ID NO:36	(101)	GCAGGCTCTTTGCAGCTGCAGGAATTGTAGTAACAGGAGATAAGGCAGTC	
SEQ ID NO:5	(101)	GCAGACCCCTGGCCGCTGCCGGCATCGTGGTGACCGCGACAAGGCCCTG	
		151	200
SEQ ID NO:1	(151)	AACGTGTACACCAGCAGCCAGACCCGCAGCATCATCGTGAACCTGCTGCC	
SEQ ID NO:3	(151)	AATGTATACACTTGGTGTACAGACAGGGTCATCATAGTCAAGTTGCTGCC	
SEQ ID NO:32	(151)	AACATATACACCTCATCCAGACAGGGTCATCATAGTTAAGTTACTGCC	
SEQ ID NO:34	(151)	AACATATACACCTCATCCAGACAGGGTCATCATAGTTAAGTTACTGCC	
SEQ ID NO:36	(151)	AATGTATATACCTTGGTGTACAGACAGGGTCATCATAGTCAAGTTGCTGCC	
SEQ ID NO:5	(151)	AACATGTACACCAGCAGCCAGACCCGCAGCATCATCATCAAGCTGCTGCC	
		201	250
SEQ ID NO:1	(201)	CAACATGCCCAAGGACAAAGAGGCCCTGCCCAAGGCCGCCCTGGAAGCCT	
SEQ ID NO:3	(201)	GAATATGCCCAAGGACAAAGAGGCCCTGTGCAAAAGCCCCATTAGAGGCAT	
SEQ ID NO:32	(201)	GAATATGCCCAAGGACAAAGAGGTGTGTGCAAAAGCCCCATTGGAGGCAT	
SEQ ID NO:34	(201)	GAATATGCCCAAGGACAAAGAGGTGTGTGCAAAAGCCCCATTGGAGGCAT	
SEQ ID NO:36	(201)	GAATATGCCCAAGGACAAAGAGGCCCTGTGCGAAAGACCCATTAGAGGCAT	
SEQ ID NO:5	(201)	CAACATGCCCAAGGACAAAGAGGCCCTGCCCAAGGCCGCCCTGGAAGCCT	
		251	300
SEQ ID NO:1	(251)	ACAACAGAACCTTGACCACCTGCTGACCCCCCTGGGCGACAGCATCAGA	
SEQ ID NO:3	(251)	ATAACAGAACCTGACTACTTTGCTCACTCCTCTGGGCGACTCCATCCGC	
SEQ ID NO:32	(251)	ACAACAGGACCTGACTACTTTACTCAACCCCCCTGGGTGATCTATCCGC	
SEQ ID NO:34	(251)	ACAACAGGACCTGACTACTTTACTCAACCCCCCTGGGTGATCTATCCGC	
SEQ ID NO:36	(251)	ATAACAGAACCTGACTACTTTGCTCACTCCTCTGGGCGAATCCATCCGC	
SEQ ID NO:5	(251)	ACAACAGAACCTTGACCACCTGCTGACCCCCCTGGGCGACAGCATCAGA	

Фіг. 13 (продовження)

		301		350
SEQ ID NO:1	(301)	AAGATCCAGGCTCCGTGAGCACAGCGGCGGAGGAAAGCAGGGCAGACT		
SEQ ID NO:3	(301)	AAGATCCAGGCTCTGTGTCCACATCTGGAGGAGGCAAGCAAGGCGGCT		
SEQ ID NO:32	(301)	AGGATACAAGAGTCTGTGACTACTTCGGGAGGAAGGAGACAAGAGCGCTT		
SEQ ID NO:34	(301)	AGGATACAAGAGTCTGTGACTACTTCGGGAGGAGGCAAGCAAGGCGGCT		
SEQ ID NO:36	(301)	AAGATCCAGGCTCTGTGTCCACGCTGTGGAGGAGGCAAGCAAGGCGGCT		
SEQ ID NO:5	(301)	AGAATCCAGGCGAGCGCCACCACAGCGGCGGAGGAAAGCAGGCGAGACT		
		351		400
SEQ ID NO:1	(351)	GATCGGCGCGGTGATCGGCTAGCGTGGCCCTGGCAGTGGCTACAGCTGCC		
SEQ ID NO:3	(351)	GATAGGTGCTGTTATTGGCAGTGTAGCTCTTGGGGTTGGCAACAGCGGCAC		
SEQ ID NO:32	(351)	TATAGGTGCCATTATCGGCAGTGTAGCTCTTGGGGTTGGCAGCTGCAC		
SEQ ID NO:34	(351)	GATAGGTGCCATTATCGGCAGTGTAGCTCTTGGGGTTGGCAGCTGCAC		
SEQ ID NO:36	(351)	GATAGGTGCTGTTATTGGTAGTGTAGCTCTTGGGGTTGGCAACAGCGGCAC		
SEQ ID NO:5	(351)	GGTGGGCGCTATCATCGGGAGCGTGGCCCTGGCGGTGGCCACAGCTGCC		
		401		450
SEQ ID NO:1	(401)	AGATTACCGCTGCAGCGCGCTGATCCAGGCGCAACAGAAACGCCGCCAAC		
SEQ ID NO:3	(401)	AGATTACAGCAGCTGGCGCGCTTAATACAAGCCAAACAGAAATGCCGCCAAC		
SEQ ID NO:32	(401)	AGATTACAGCAGCTTCGGCGCTGATACAAGCCAAACAGAAATGCTGCCAAC		
SEQ ID NO:34	(401)	AGATTACAGCAGCTTCGGCGCTGATACAAGCCAAACAGAAATGCTGCCAAC		
SEQ ID NO:36	(401)	AAATTACAGCAGCTGCCGCCCTTAATACAAGCCAAACAGAAATGCTGCCAAC		
SEQ ID NO:5	(401)	AGATTACCGCTGCAGCGCGCTGATTACAGGCGCAATCAGAAACGCCGCCAAC		
		451		500
SEQ ID NO:1	(451)	ATCCTGAGAGTGAAGAGAGCATTGCCGCCACCAACGAGGCCGTGCACGA		
SEQ ID NO:3	(451)	ATCCTCGGGCTTAAGGAGAGCATTGCTGCCAACCAATGAAGCTGTGCATGA		
SEQ ID NO:32	(451)	ATCCTCGGGCTTAAGGAGAGCATTGCTGCCAACCAATGAAGCTGTGCACGA		
SEQ ID NO:34	(451)	ATCCTCGGGCTTAAGGAGAGCATTGCTGCCAACCAATGAAGCTGTGCACGA		
SEQ ID NO:36	(451)	ATCCTCGGGCTTAAGGAGAGCATTGCTGCCAACCAATGAAGCTGTGCATGA		
SEQ ID NO:5	(451)	ATCCTGAGAGTGAAGAGAGCATTGCCGCCACCAACGAGGCCGTGCACGA		
		501		550
SEQ ID NO:1	(501)	AGTGACCGACCGCTGAGCCNGCTGTCCGTGGCGGTGGGCAGATGCAGC		
SEQ ID NO:3	(501)	AGTGACCGACCGATTATCACTACTACAGTGCAGTGGGAGATGCAGC		
SEQ ID NO:32	(501)	GGTCACTGACCGATTATCACTACTACAGTGGCAGTAGGGAGATGCAGC		
SEQ ID NO:34	(501)	GGTCACTGACCGATTATCACTACTACAGTGGCAGTAGGGAGATGCAGC		
SEQ ID NO:36	(501)	AGTGACCGACCGATTATCACTACTACAGTGGCAGTGGGAGATGCAGC		
SEQ ID NO:5	(501)	AGTGACAAACGGACTGTCCAGCTGGCTGTCCGTGTCCGCAAGATGCAGC		
		551		600
SEQ ID NO:1	(551)	AGTTCTGTGAACGACAGTTCAACAACACCGCCAGAGAGCTGGACTGCATC		
SEQ ID NO:3	(551)	AGTTCTGTCAATGACCAAGTTAATAATACGGCGGAGAAATGGACTGTATA		
SEQ ID NO:32	(551)	AGTTCTGTCAATGACCAAGTTCAATAATACAGCGCAAGAAATGGACTGTATA		
SEQ ID NO:34	(551)	AGTTCTGTCAATGACCAAGTTCAATAATACAGCGCAAGAAATGGACTGTATA		
SEQ ID NO:36	(551)	AGTTCTGTCAATGACCAAGTTAATAATACAGCGCAAGAAATGGACTGTATA		
SEQ ID NO:5	(551)	AGTTCTGTGAACAACAGTTCAACAACACCGCCAGAGAGCTGGACTGCATC		

Фіг. 13 (продовження)

		601		650
SEQ ID NO:1	(601)	AAGATCACCAGCAGGTGGGCGTGGAGCTGAACCTGTACCTGACCGAGCT		
SEQ ID NO:3	(601)	AAAATCACACACAGGTGGGTGTAGAACTCAACCTATACCTAACTGAATT		
SEQ ID NO:32	(601)	AAAATTGCACAGCAGGTGGGTGTAGAACTCAACCTGTACCTAACTGAATT		
SEQ ID NO:34	(601)	AAAATTGCACAGCAGGTGGGTGTAGAACTCAACCTGTACCTAACTGAATT		
SEQ ID NO:36	(601)	AAAATCACACACAGGTGGGTGTAGAACTCAACCTATACCTAACTGAATT		
SEQ ID NO:5	(601)	AAGATCGCCAGCAGGTGGGCGTGGAGCTGAACCTGTACCTGACCGAGCT		
		651		700
SEQ ID NO:1	(651)	GACCACAGTGTTCGGCCCCAGATCACAAAGCCCCAGCCTGACACAGCTGA		
SEQ ID NO:3	(651)	GACTACAGTATTGGGGCCACAGATCACCTCCCTGCAATTAACACAGCTGA		
SEQ ID NO:32	(651)	GACTACAGTATTGGGGCCACAAATCACTTCCTGCGTTAACACAGCTGA		
SEQ ID NO:34	(651)	GACTACAGTATTGGGGCCACAAATCACTTCCTGCGTTAACACAGCTGA		
SEQ ID NO:36	(651)	GACTACAGTATTGGGGCCACAGATCACCTCCCTGCAATTAACACAGCTGA		
SEQ ID NO:5	(651)	GACCACAGTGTTCGGCCCCAGATCACAAAGCCCCGCTCTGACCAGCTGA		
		701		750
SEQ ID NO:1	(701)	CCATCCAGGCCCTGTAGAACCTGGCTGGCGGCAACATGGACTATCTGGTG		
SEQ ID NO:3	(701)	CCATCCAGGCCACTTTATAATTTAGCTGGTGGCAATATGGATTACTTATTA		
SEQ ID NO:32	(701)	CTATCCAGGCCCTTACAACTAGCTGGTGGTAATATGGATTACTTGGTG		
SEQ ID NO:34	(701)	CTATCCAGGCCCTTACAACTAGCTGGTGGTAATATGGATTACTTGGTG		
SEQ ID NO:36	(701)	CCATCCAGGCCACTTTATAATTTAGCTGGTGGCAATATGGATTACTTATTA		
SEQ ID NO:5	(701)	CAATCCAGGCCCTGTAGAACCTGGCTGGCGGCAACATGGACTATCTGGTG		
		751		800
SEQ ID NO:1	(751)	ACAAAGCTGGGAATCGGCAACAACAGCTGTCCAGCCTGATCGGAAGCGG		
SEQ ID NO:3	(751)	ACTAAGTTAGGTATAGGGAACAATCAACTCAGCTCGTTAATTGGTAGCGG		
SEQ ID NO:32	(751)	ACTAAGTTAGGTGTAGGGAACAACCAACTCAGCTCATTAATTGGTAGCGG		
SEQ ID NO:34	(751)	ACTAAGTTAGGTGTAGGGAACAACCAACTCAGCTCATTAATTGGTAGCGG		
SEQ ID NO:36	(751)	ACTAAGTTAGGTATAGGGAACAATCAACTCAGCTCATTAATTGGTAGCGG		
SEQ ID NO:5	(751)	ACTAAGCTGGGAGTGGGCAACAACAGCTGTCCAGCCTGATCGGTCGGG		
		801		850
SEQ ID NO:1	(801)	CCTGATCACTGGCTACCCCATCCTGTAGGACAGCCAGACACAGCTGCTGG		
SEQ ID NO:3	(801)	CCTGATCACTGGTTACCCATATCTGTATGACTCAGACTCAACTCTTGG		
SEQ ID NO:32	(801)	CTTGATCACTGGCAACCCATTTCTGTAGGACTCAGACTCAGATCTTGG		
SEQ ID NO:34	(801)	CTTGATCACTGGCAACCCATTTCTGTAGGACTCAGACTCAGATCTTGG		
SEQ ID NO:36	(801)	CCTGATCACTGGTTACCCATATTTGTATGACTCAGACTCAACTCTTGG		
SEQ ID NO:5	(801)	GCTGATCAGGCAACCCCATCCTGTAGGACAGCCAGACACAGCTGCTGG		
		851		900
SEQ ID NO:1	(851)	GCATCCAGGTGAACCTGCCAGCGTGGGCAACCTGAACAACATGGCGCC		
SEQ ID NO:3	(851)	GCATACAGTGAATTTACCCCTCAGTCGGGAACCTTAAATAATATGGGTGCC		
SEQ ID NO:32	(851)	GTATACAGGTAACTTTGCCCTTCAGTTGGGAACCTGAATAATATGGGTGCC		
SEQ ID NO:34	(851)	GTATACAGGTAACTTTGCCCTTCAGTTGGGAACCTGAATAATATGGGTGCC		
SEQ ID NO:36	(851)	GCATACAGTGAATTTGCCCTCAGTCGGGAACCTTAAATAATATGGGTGCC		
SEQ ID NO:5	(851)	GCATCCAGATCAACCTGCCATCCGTGGGAAGCCTGAACAACATGAGAGCC		

Фіг. 13 (продовження)

		901	950
SEQ ID NO:1	(901)	ACCTACCTGGAAACCTGAGCGTGTCCACCAACCAAGGGCTACGCCAGCGC	
SEQ ID NO:3	(901)	ACCTATTGGAGACCTTATCTGTAAGTACAAACCAAGGATATGCCTCAGC	
SEQ ID NO:32	(901)	ACCTACCTGGAGACCTTATCTGTAAGTACAAACCAAGGATATGCCTCAGC	
SEQ ID NO:34	(901)	ACCTACCTGGAGACCTTATCTGTAAGTACAAACCAAGGATATGCCTCAGC	
SEQ ID NO:36	(901)	ACCTATTAGAGACCTTATCTGTAAGTACAGCCAAAGGATATGCCTCAGC	
SEQ ID NO:5	(901)	ACCTACCTGGAAACCTGAGCGTGTCCACCAACCAAGGGCTACGCCAGCGC	
		951	1000
SEQ ID NO:1	(951)	CCTGGTGCCTAAGGTGGTGACACAGGTGGGCAGCGTGATCGAGGAACTGG	
SEQ ID NO:3	(951)	ACTTGTCCCGAAGTAGTGACACAAAGTCCGTTCGGTGATAGAGAGCTTG	
SEQ ID NO:32	(951)	ACTTGTCCCGAAGTAGTGACACAAAGTCCGTTCGGTGATAGAGAGCTTG	
SEQ ID NO:34	(951)	ACTTGTCCCGAAGTAGTGACACAAAGTCCGTTCGGTGATAGAGAGCTTG	
SEQ ID NO:36	(951)	ACTTGTTCCTAAGTAGTGACACAAAGTCCGTTCGGTGATAGAGAGCTTG	
SEQ ID NO:5	(951)	CCTGGTGCCTAAGGTGGTGACACAGGTGGGCAGCGTGATCGAGGAACTGG	
		1001	1050
SEQ ID NO:1	(1001)	ACACCAGCTACTGCATCGAGAGCGACCTGGACCTGTATGACACCAGATC	
SEQ ID NO:3	(1001)	ACACCTCATACTGTATAGAGTCCGATCTGGATTTATATTGTAAGAAATA	
SEQ ID NO:32	(1001)	ACACCTCATACTGTATAGAGTCCGATCTGGATTTATATTGTAAGAAATA	
SEQ ID NO:34	(1001)	ACACCTCATACTGTATAGAGTCCGATCTGGATTTATATTGTAAGAAATA	
SEQ ID NO:36	(1001)	ACACCTCATACTGTATAGAGTCCGATCTGGATTTATATTGTAAGAAATA	
SEQ ID NO:5	(1001)	ACACCAGCTACTGCATCGAGAGCGACATCGACCTGTATGACACCAGATG	
		1051	1100
SEQ ID NO:1	(1051)	GTGACCTTCCCAATGAGGCCCGGCATCTACAGCTGCCTGAGCGGCAACAC	
SEQ ID NO:3	(1051)	GTGACATTCCCATGTGCCAGGTATTTATTCCTGTTTGAAGCGCAACAC	
SEQ ID NO:32	(1051)	GTGACATTCCCATGTGCCAGGTATTTATTCCTGTTTGAAGCGCAACAC	
SEQ ID NO:34	(1051)	GTGACATTCCCATGTGCCAGGTATTTATTCCTGTTTGAAGCGCAACAC	
SEQ ID NO:36	(1051)	GTGACATTCCCATGTGCCAGGTATTTATTCCTGTTTGAAGCGGCAACAC	
SEQ ID NO:5	(1051)	GTGACCTTCCCAATGAGGCCCGGCATCTACAGCTGCCTGAGCGGCAACAC	
		1101	1150
SEQ ID NO:1	(1101)	CAGCGCCTGCATGTACAGCAAGACCGAAGGGGCACTGACAACACCTTACA	
SEQ ID NO:3	(1101)	ATCAGCTTGCATGTATTCAAGACTGAAGGGGCACTCACTACGCCGTATA	
SEQ ID NO:32	(1101)	ATCGGCTTGCATGTATTCAAGACTGAAGGGGCACTCACTACGCCGTATA	
SEQ ID NO:34	(1101)	ATCGGCTTGCATGTATTCAAGACTGAAGGGGCACTCACTACGCCGTATA	
SEQ ID NO:36	(1101)	ATCAGCTTGCATGTATTCAAGACTGAAGGGGCACTCACTACGCCGTATA	
SEQ ID NO:5	(1101)	CAGCGCCTGCATGTACAGCAAGACCGAAGGGGCACTGACAACACCTTACA	
		1151	1200
SEQ ID NO:1	(1151)	TGGCCCTGAAGGGGAAGCGTGATCGCCAACTGCAAGATCACCACCTGCAGA	
SEQ ID NO:3	(1151)	TGGCCCTTAAAGGCTCAGTTATTGCCAATTGTAATAACACATGTAGA	
SEQ ID NO:32	(1151)	TGGCTCTCAAGGGCTCAGTTATTGCCAATTGCAAGCTGACACATGTAGA	
SEQ ID NO:34	(1151)	TGGCTCTCAAGGGCTCAGTTATTGCCAATTGCAAGCTGACACATGTAGA	
SEQ ID NO:36	(1151)	TGGCCCTTAAAGGCTCAGTTATTGCCAATTGTAAGATAACACATGTAGA	
SEQ ID NO:5	(1151)	TGGCCCTGAAGGGGAAGCGTGATCGCCAACTGCAAGATCACCACCTGCAGA	

Фіг. 13 (продовження)


```

1201                                     1250
SEQ ID NO:1 (1201) TGCACCGACCCGCCAGGCATCATCAGCCAGAACTACGGCGAGGCCGTGAG
SEQ ID NO:3 (1201) TGTACAGACCCCTCCTGGTATCATATCGCAAAATTATGGAGAAGCTGTATC
SEQ ID NO:32 (1201) TGTGCAGATCCGCCAGGTATCATATCGCAAAATTATGGAGAAGCTGTGTC
SEQ ID NO:34 (1201) TGTGCAGATCCGCCAGGTATCATATCGCAAAATTATGGAGAAGCTGTGTC
SEQ ID NO:36 (1201) TGTACAGACCCCTCCTGGTATCATATCGCAAAATTATGGAGAAGCTGTATC
SEQ ID NO:5 (1201) TGCACCGACCCGCCAGGCATCATCAGCCAGAACTACGGCGAGGCCGTGAG

1251                                     1300
SEQ ID NO:1 (1251) CCTGATCGATCGCCATTCTGTAGCGTGCTGTCCTGGAGGGCATCACAC
SEQ ID NO:3 (1251) CCTGATAGATAGACATTGGTGGCAATGTCTTATCATTAGACGGGATAACTC
SEQ ID NO:32 (1251) CTTAATAGATAGGCACCTCATGCAACGTCTTATCCTTAGACGGGATAACTC
SEQ ID NO:34 (1251) CTTAATAGATAGGCACCTCATGCAACGTCTTATCCTTAGACGGGATAACTC
SEQ ID NO:36 (1251) CCTGATAGATAGACATTGGTGGCAATGTCTTATCATTAGACGGGATAACTC
SEQ ID NO:5 (1251) CCTGATCGACAAACATTCTGTAGCGTGCTGTCCTGGATGGCATCACAC

1301                                     1350
SEQ ID NO:1 (1301) TGAGACTGAGCCGCCAGTTTCGATGCCACCTACCAGAAGAACATCAGCATC
SEQ ID NO:3 (1301) TAAGGCTCAGTCGGGCAATTTGATGCCAATTATCAAAAGAACATCTGAATA
SEQ ID NO:32 (1301) TGAGGCTCAGTCGGGCAATTTGATGCCAATTATCAAAAGAACATCTGTATA
SEQ ID NO:34 (1301) TGAGGCTCAGTCGGGCAATTTGATGCCAATTATCAAAAGAACATCTGTATA
SEQ ID NO:36 (1301) TGAGGCTCAGTCGGGCAATTTGATGCCAATTATCAAAAGAACATCTGAATA
SEQ ID NO:5 (1301) TGAGACTGAGCCGCCAGTTTCGACGCCACCTACCAGAAGAACATCAGCATC

1351                                     1400
SEQ ID NO:1 (1351) CTGGACAGCCAGGTGATCTGTGACCGCAACCTGGACATCAGCACCCGAGCT
SEQ ID NO:3 (1351) CTAGATTCTCAAGTCATGCTGACAGCCAATCTTGATATATCAACTGAACT
SEQ ID NO:32 (1351) CTAGATTCTCAAGTTATAGTGACAGGCAATCTTGATATATCAACTGAGCT
SEQ ID NO:34 (1351) CTAGATTCTCAAGTTATAGTGACAGGCAATCTTGATATATCAACTGAGCT
SEQ ID NO:36 (1351) CTAGATTCTCAAGTCATGCTGACAGGCAATCTTGATATATCAACTGAACT
SEQ ID NO:5 (1351) CTGGACAGCCAGGTGATCTGTGACCGCAACCTGGACATCAGCACCCGAGCT

1401                                     1450
SEQ ID NO:1 (1401) GGGCAACGGTGAATAACAGCATCAGCAACGCCCTGGACAGACTGGCCGAGA
SEQ ID NO:3 (1401) TGGAAACGTCAAACAATTCAATCAGCAATGCCCTGGGATAGGTTGGCAGAAA
SEQ ID NO:32 (1401) TGGGAATGTEAACAACTCAATAAGTAATGCCCTGAATAAGTTAGAGGAAA
SEQ ID NO:34 (1401) TGGGAATGTEAACAACTCAATAAGTAATGCCCTGAATAAGTTAGAGGAAA
SEQ ID NO:36 (1401) TGGAAACGTCAAACAATTCAATCAGCAATGCCCTGGGATAGGTTGGCAGAAA
SEQ ID NO:5 (1401) GGGCAACGGTGAACAACAGCATCAGCAGCACCCCTGGACAAAGCTGGCCGAGT

1451                                     1500
SEQ ID NO:1 (1451) GCAACAGCAAGCTGGAAAAAGTGAACGTGGCCCTGACATCTCAATTGCGCT
SEQ ID NO:3 (1451) GCAACAGCAAGCTAGAAAAAGTCAATGTGAGACTAACCAGCACATCTGCT
SEQ ID NO:32 (1451) GCAACAGCAAACTAGACAAAGTCAATGTCAAACTGACCAGCACATCTGCT
SEQ ID NO:34 (1451) GCAACAGCAAACTAGACAAAGTCAATGTCAAACTGACCAGCACATCTGCT
SEQ ID NO:36 (1451) GCAACAGCAAGCTAGAAAAAGTCAATGTGAGACTAACCAGCACATCTGCT
SEQ ID NO:5 (1451) CCAACAACAAGCTGAACAAGTGAACGTGAACCTGACCAGCACAAAGCCGC

```

Фіг. 13 (продовження)

```

1501                                     1550
SEQ ID NO:1 (1501) CTGATCACTTACATGGTGGCTGACCGTGATCAGCCTGGTGTGCGGCGCGCT
SEQ ID NO:3 (1501) CTCATTACCTATATTGTTCTTACTGTCAATTCCTAGTCTTGGGTGCGCT
SEQ ID NO:32 (1501) CTCATTACCTACATCGTTTAACTGTCAATCTCTTCTTTTGGTGTACT
SEQ ID NO:34 (1501) CTCATTACCTACATCGTTTAACTGTCAATCTCTTCTTTTGGTGTACT
SEQ ID NO:36 (1501) CTCATTACCTATATTGTTCTTACTGTCAATTCCTAGTCTTGGGTGCGCT
SEQ ID NO:5 (1501) CTGATCACCTACATGGTGGCTGGCCATCGTGTCCCTGGCCCTCGGCGGTGAT

1551                                     1600
SEQ ID NO:1 (1551) GAGCCTGGTGGCTGGCCCTGCTACCTGATGTACAAGCAGAAGGCCCGCAGAGA
SEQ ID NO:3 (1551) TAGTCTGGTGTAGCGTGTACCTGATGTACAACAGAGGCCACAACAAA
SEQ ID NO:32 (1551) TAGCCTGGTGTAGCATGCTACCTGATGTACAAGCAAAAGGCACAACAAA
SEQ ID NO:34 (1551) TAGCCTGGTGTAGCATGCTACCTGATGTACAAGCAAAAGGCACAACAAA
SEQ ID NO:36 (1551) AAGTCTGGCTTTACATGTTACCTGATGTACAACCAAAAGGCACAACAAA
SEQ ID NO:5 (1551) CAGCCTGGTGGCTGGCCCTGCTACCTGATGTACAAGCAGAGAGCCCGCAGAGA

1601                                     1650
SEQ ID NO:1 (1601) AAACCTCGTGTGGCTGGCCNACAACACCCCTGGACCCAGATGAGAGCCCAAC
SEQ ID NO:3 (1601) AGACCTTGCCTATGGCTTGGGAATAATACCCCTCGATCAGATGAGAGCCCACT
SEQ ID NO:32 (1601) AGACCTTGTATGGCTTGGGAATAATACCCCTTGATCAGATGAGAGCCCACT
SEQ ID NO:34 (1601) AGACCTTGTATGGCTTGGGAATAATACCCCTTGATCAGATGAGAGCCCACT
SEQ ID NO:36 (1601) AGACCTTGCCTATGGCTTGGGAATAATACCCCTCGATCAGATGAGAGCCCACT
SEQ ID NO:5 (1601) AAACCTCGTGTGGCTGGCCCAATAACACCCCTGGACCCAGATGAGAGCCCAAC

1651                                     1665
SEQ ID NO:1 (1651) ACCAGAGCGCTGATGA
SEQ ID NO:3 (1651) ACAAGAGCATGA---
SEQ ID NO:32 (1651) ACAAAATATGA---
SEQ ID NO:34 (1651) ACAAAATATGA---
SEQ ID NO:36 (1651) ACAAGAGCATGA---
SEQ ID NO:5 (1651) ACCAGAACCTGATGA

```

	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:5
SEQ ID NO:1		72%	71%	71%	71%	92%
SEQ ID NO:3			88%	89%	98%	69%
SEQ ID NO:32				99%	88%	70%
SEQ ID NO:34					88%	71%
SEQ ID NO:36						69%
SEQ ID NO:5						

Фіг. 13 (продовження)

Вирівнювання послідовностей білків VP2 IBDV

		1	50
SEQ ID NO:8	(1)	MTNLQQQTQQIVFFIRSLMLPPTGPAISIPDDTLEKHTLRSETSTYNLTVG	
SEQ ID NO:42	(1)	MTNLQQQTQQIVFFIRSLMLPPTGPAISIPDDTLEKHTLRSETSTYNLTVG	
		51	100
SEQ ID NO:8	(51)	DTGSGLIIVFFPGFPGSIVGAHYTLQSNNGNYKFDQMLLTQNLPAASYNYCR	
SEQ ID NO:42	(51)	DTGSGLIIVFFPGFPGSIVGAHYTLQSNNGNYKFDQMLLTQNLPAASYNYCR	
		101	150
SEQ ID NO:8	(101)	LVSRLSLVRSSTLPGGVYALMGSTINAVTFQGSLSSELTQVSYNGLMGATAN	
SEQ ID NO:42	(101)	LVSRLSLVRSSTLPGGVYALMGSTINAVTFQGSLSSELTQVSYNGLMGATAN	
		151	200
SEQ ID NO:8	(151)	INDKIGNVLVGEQVTVLSLPTSVDLGTVRLGDPPIPAIGLQPKMWATCDSS	
SEQ ID NO:42	(151)	INDKIGNVLVGEQVTVLSLPTSVDLGTVRLGDPPIPAIGLQPKMWATCDSS	
		201	250
SEQ ID NO:8	(201)	DRPRVYTTTAADYQFSSQYQPGGVTTITLFSANIDAITSLGIGTSLVDTQT	
SEQ ID NO:42	(201)	DRPRVYTTTAADYQFSSQYQPGGVTTITLFSANIDAITSLGIGTSLVDTQT	
		251	300
SEQ ID NO:8	(251)	SVQGLVLGATIXLIGFDGTAVITRAVAADNGLTAGTQNLMPFNLVIPTNE	
SEQ ID NO:42	(251)	SVQGLVLGATIXLIGFDGTAVITRAVAADNGLTAGTQNLMPFNLVIPTNE	
		301	350
SEQ ID NO:8	(301)	ITQPTISIKLEIVTSKSGGQAGDQMSWSASGSLAVTIHGGNYPGALREVT	
SEQ ID NO:42	(301)	ITQPTISIKLEIVTSKSGGQAGDQMSWSASGSLAVTIHGGNYPGALREVT	
		351	400
SEQ ID NO:8	(351)	LVAYERVATGSSVTVAGVSNFELIPNELAKNLVTEYGRFDPGAMNYTKL	
SEQ ID NO:42	(351)	LVAYERVATGSSVTVAGVSNFELIPNELAKNLVTEYGRFDPGAMNYTKL	
		401	450
SEQ ID NO:8	(401)	ILSERDRLGIKTVWPTREYTDPREYFMEVADINSFLKLAGAFGFKDITRA	
SEQ ID NO:42	(401)	ILSERDRLGIKTVWPTREYTDPREYFMEVADINSFLKLAGAFGFKDITRA	
		451	
SEQ ID NO:8	(451)	IRR-	
SEQ ID NO:42	(451)	IRR-	

SEQ ID NO:8 на 98% ідентична SEQ ID NO:42

Фіг. 13 (продовження)

Вирівнювання послідовностей ДНК гена VP2 IBDV

		1	50
SEQ ID NO: 7	(1)	ATGACAAACCTGCAAGATCAAACCCAAACAGATTGTTCCGTTTCATACGGAG	
SEQ ID NO: 41	(1)	ATGACAAACCTGCAAGATCAAACCCAAACAGATTGTTCCGTTTCATACGGAG	
		51	100
SEQ ID NO: 7	(51)	CCTTCTGATGCCAACAAACCGGACCGCGTCCATTCCGGACGACACCCCTGG	
SEQ ID NO: 41	(51)	CCTTCTGATGCCAACAAACCGGACCGCGTCCATTCCGGACGACACCCCTGG	
		101	150
SEQ ID NO: 7	(101)	AGAAGCACACTCTCAGGTCAGAGACCTCGACCTACAATTTGACTGTGGGG	
SEQ ID NO: 41	(101)	AGAAGCACACTCTCAGGTCAGAGACCTCGACCTACAATTTGACTGTGGGG	
		151	200
SEQ ID NO: 7	(151)	GACACAGGGTCAGGGCTAATTGTCCTTTTCCCTGGATTCCCTGGCTCAAT	
SEQ ID NO: 41	(151)	GACACAGGGTCAGGGCTAATTGTCCTTTTCCCTGGATTCCCTGGCTCAAT	
		201	250
SEQ ID NO: 7	(201)	TGTGGGTGCTCACTACACACTGCAGAGCAATGGGAACACAACTTCGATC	
SEQ ID NO: 41	(201)	TGTGGGTGCTCACTACACACTGCAGAGCAATGGGAACACAACTTCGATC	
		251	300
SEQ ID NO: 7	(251)	AGATGCTCCTGACTGCCAGAACTACCGGCCAGCTACAACACTACTGCAGA	
SEQ ID NO: 41	(251)	AGATGCTCCTGACTGCCAGAACTACCGGCCAGCTACAACACTACTGCAGG	
		301	350
SEQ ID NO: 7	(301)	CTAGTGAGTCGGAGTCTCACAGTGAGGTCAAGCACACTCCCTGGTGGCGT	
SEQ ID NO: 41	(301)	CTAGTGAGTCGGAGTCTCACAGTAAGGTCAAGCACACTCCCTGGTGGCGT	
		351	400
SEQ ID NO: 7	(351)	TTATGCACTAAACGGCACCATAAACGCCCTGACCTTCCAAGGAAGCCTGA	
SEQ ID NO: 41	(351)	TTATGCACTAAACGGCACCATAAACGCCCTGACCTTCCAAGGAAGCCTGA	
		401	450
SEQ ID NO: 7	(401)	GTGAACAGACAGATGTTAGCTACAAATGGGTGATGTCTGCAACAGCCAAAC	
SEQ ID NO: 41	(401)	GTGAACAGACAGATGTTAGCTACAAACGGGTGATGTCTGCAACAGCCAAAC	
		451	500
SEQ ID NO: 7	(451)	ATCAACGACAAAATTTGGGAATGTCCTGGTAGGGGAAGGGGTCACTGTCT	
SEQ ID NO: 41	(451)	ATCAACGACAAAATTTGGGAACGTCTAGTAGGGGAAGGGGTAAACCTGCT	
		501	550
SEQ ID NO: 7	(501)	CAGCCTACCCACATCATATGATCTTGGGTATGTGAGGCTTGGTGACCCCA	
SEQ ID NO: 41	(501)	CAGCCTACCCACATCATATGATCTTGGGTATGTGAGGCTTGGTGACCCCA	
		551	600
SEQ ID NO: 7	(551)	TTCCCGCTATAGGGCTTGACCCAAAATGTTAGCTACATGCGACAGCAGT	
SEQ ID NO: 41	(551)	TACCCGCTATAGGGCTTGACCCAAAATGTTAGCAACATGTGACAGCAGT	

Фіг. 13 (продовження)

		601	650
SEQ ID NO:7	(601)	GACAGGCCAGAGTCTACACCATAACTGCAGCCGATGATTACCAATTCTC	
SEQ ID NO:41	(601)	GACAGGCCAGAGTCTACACCATAACTGCAGCCGATAATTACCAATTCTC	
		651	700
SEQ ID NO:7	(651)	ATCAGTAGTACCAACAGGTGGGGTAACAATCAGACTGTTCTCAGCCAAACA	
SEQ ID NO:41	(651)	ATCAGTAGTACCAACAGGTGGGGTAACAATCAGACTGTTCTCAGCCAAACA	
		701	750
SEQ ID NO:7	(701)	TTGATGCTATCACAAGCCTCAGCATTGGGGGAGAGCTCGTGTTCAAACA	
SEQ ID NO:41	(701)	TTGATGCCATCACAAGTCTCAGCGTTGGGGGAGAGCTCGTGTTCAAACA	
		751	800
SEQ ID NO:7	(751)	AGCGTCCAAGGCCTTGTACTGGGGCCAGCATCTACCTTATAGGCTTTGA	
SEQ ID NO:41	(751)	AGCGTCCAAGGCCTTGTACTGGGGCCAGCATCTACCTTATAGGCTTTGA	
		801	850
SEQ ID NO:7	(801)	TGGGACTGGGTAAATCACCAGAGCTGTAGCCCGAGATAATGGGCTGACGG	
SEQ ID NO:41	(801)	TGGGACTGGGTAAATCACCAGAGCTGTAGCCCGAACAATGGGCTGACGG	
		851	900
SEQ ID NO:7	(851)	CCGGCACCAGCAATCTTATGCCATTCAATCTTGTTCATTGCAACCAATGAG	
SEQ ID NO:41	(851)	CCGGCATCGACAATCTTATGCCATTCAATCTTGTGATTGCAACCAATGAG	
		901	950
SEQ ID NO:7	(901)	ATAACCCAGCCAATCAGATCCATCAAACTGGAGATAGTGACCTCCAAAAG	
SEQ ID NO:41	(901)	ATAACCCAGCCAATCAGATCCATCAAACTGGAGATAGTGACCTCCAAAAG	
		951	1000
SEQ ID NO:7	(951)	TCGTGGTCAGGCAGGGATCAGATGTCATGGTCCGCCAAGTGGGAGCCTAG	
SEQ ID NO:41	(951)	TGATGGTCAGGCAGGGAAACAGATGTCATGGTCCGCCAAGTGGGAGCCTAG	
		1001	1050
SEQ ID NO:7	(1001)	CAGTGACGATCCATGGTGGCAACTATCCAGGGGCCCTCCGTCCCGTCACA	
SEQ ID NO:41	(1001)	CAGTGACGATCCATGGTGGCAACTATCCAGGAGCCCTCCGTCCCGTCACA	
		1051	1100
SEQ ID NO:7	(1051)	CTAGTAGCCTACGAAAGAGTGGCAACAGGATCCGTCTGTTACGGTCCGTGG	
SEQ ID NO:41	(1051)	CTAGTGGCCTACGAAAGAGTGGCAACAGGATCTGTCTGTTACGGTCCGTGG	
		1101	1150
SEQ ID NO:7	(1101)	GGTGAGTAACTTCGAGCTGATTCCTAAATCCTGAACTAGCAAAAGAACCTGG	
SEQ ID NO:41	(1101)	GGTGAGCAACTTCGAGCTGATCCCAATCCTGAACTAGCAAAAGAACCTGG	
		1151	1200
SEQ ID NO:7	(1151)	TTACAGAATACGGCCGATTGACCCAGGAGCCATGAACTACACAAAATTG	
SEQ ID NO:41	(1151)	TTACAGAATATGGCCGATTGACCCAGGAGCCATGAACTACACGAAATTG	
		1201	1250
SEQ ID NO:7	(1201)	ATACTGAGTGAGAGGGACCGCTTGGCATCAAGACCGTCTGGCCAAACAAG	
SEQ ID NO:41	(1201)	ATACTGAGTGAGAGGGACCGCTTGGCATCAAGACCGTCTGGCCAAACAAG	

Фіг. 13 (продовження)

```

1251                                     1300
SEQ ID NO:7 (1251) GGAGTACACTGATTTTCGTGAGTACTTCATGGAGGTGGCCGACCTCAACT
SEQ ID NO:41 (1251) GGAGTACACTGACFTTCGTGAGTACTTCATGGAGGTGGCCGACCTCAACT

1301                                     1350
SEQ ID NO:7 (1301) CTCCTGTGAGATTGCAGGAGCATTTGGCTTCAAGACATAATCCGGGCT
SEQ ID NO:41 (1301) CTCCTGTGAGATTGCAGGAGCATTTGGCTTCAAGACATAATCCGGGCT

1351      1362
SEQ ID NO:7 (1351) ATAAGGAGGTAA
SEQ ID NO:41 (1351) ATAAGGAGGTGA

```

SEQ ID NO:7 на 97% ідентична SEQ ID NO:41

Фіг. 13 (продовження)

Послідовності ДНК та білків

Оптимізована за кодонами ДНК NDV-F (SEQ ID NO:1)

atgggcagcaagccagcacaagaatcccagccccctgatgctgacacccgcatcat
gctgatccctgggctgcatcagacccacaagctccctggatggacgccccctggcgcgtg
ccggcatcgtggtgacccggcgacaaggccgtgaacgtgtacaccagcagccagaccggc
agcatcatcgtgaagctgctgcccacatgcccagagacaaagaggcctgcccgaaggc
ccccctggaagcctacaacagaaccctgaccaccctgctgacccccctgggcgacagca
tcagaaaagatccagggctccgtgagcacaagcggcgaggaaagcagggcagactgac
ggcgcgtgatcggcagcgtggccctgggagtggctacagctgccagattaccgctgc
agcggccctgatccaggccaaccagaacgcggccaacatcctgagactgaaagagagca
ttgccgccaccaacgaggccgtgcacgaagtgaccgacggcctgagccagctgtccgtg
gccgtgggcaagatgcagcagttcgtgaacgaccagttcaacaacaccgccagagagct
ggactgcatcaagatcacccagcaggtggcggtggagctgaacctgtacctgaccgagc
tgaccacagtgttcggccccccagatcacaaagcccagccctgacacagctgacctccag
gcccctgtacaacctggctggcggcaacatggactatctgctgacaaagctgggaatcgg
caacaaccagctgtccagcctgatcggaaagcggcctgatcacccgctaccccatcctgt
acgacagccagacacagctgctgggcatccaggtgaacctgccagcgtgggcaacctg
aacaacatgcgcgccaacctacctggaaacctgagcgtgtccaccaccaagggctacgc
cagcgccctggtgcccagggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcgaggaactggaca
ccagctactgcatcgagagcgacctggacctgtactgcaccagaatcgtgaccttccca
atgagccccggcatctacagctgcctgagcggcaacaccagcgccctgcatgtacagcaa
gaccgaaggcgcatgacaacacctacatggccctgaagggaagcgtgatcgccaact
gcaagatcacacacctgcagatgcaccgacccccaggcacatcagccagaactacggc
gagcccggtgagcctgatcgatcgccattcctgtaacgtgctgtccctggacggcatcac
actgagactgagcggcgagttcgatgccacctaccagaagaacatcagcatcctggaca
gccaggtgatcgtgaccggcaacctggacatcagcaccgagctgggcaacgtgaataac
agcatcagcaacgcctggacagactggccgagagcaacagcaagctggaaaaagtga
cgtgcgcctgacatccacttcgctctgatccctacatcgtgctgaccgtgatcagcc
tgggtgttcggcgccctgagcctggtgctggcctgctacctgatgtacaagcagaaggcc
cagcagaaaacctgctgtggctgggcaacaacacctggaccagatgagagccaccac
cagagcctgatga

Білок NDV-F (SEQ ID NO:2)

MGSKPSTRIPAPLMLITRIMLILGCIRPTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAVNVYTSSQTGSIIVKL
LPNMPDKFEACAKAPLEAYNRTITTLITFLGDSIRKIQGSVSTSGGGKQGRIGAVIGSVLGA
TAAQITAAALIQAQNAANILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLSVAVGKMQQFVNDQFNNTAR
ELDCIKITQQVGVELNLYLTELTTFVGPQITSALTQTLTQALYNLAGGNMDYLLTKLGIGNNQL
SSLIGSGLITGYPILYDSQTQLLGIVNLPVGNLNNMRATYLETLVSVSTTKGYASALVPKVVQ
VGSVIEELDTSYCIESDLDYCTRIIVTFPMSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALKGSV
IANCKITTCRCTDPPGIIISQNYGEAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISILDSQV
IVTGNLDISTELGNVNNSISNALDRLAESNSKLEKVNVRILTSTALITYIVLTVISLVFGALSLV
LACYLMYKQKAQQKTLLWLGNNTLDQMRATTRA*

Фіг. 14

Послідовність ДНК NDV-F VІІd дикого типу (SEQ ID NO:3)

atggggtccaaaccttctaccaggatcccagcacctctgatgctgatcacccggattat
 gctgatattggggtgtatccgtccgacaagctctcttgacggcaggcctcttgacagctg
 caggaattgtagtaacaggagataaaggcagtcgaatgtatacacttcgtctcagacagg
 tcaatcatagtcgaagttgctcccgaaatattgcccaggagataaggaggcgtgtgcaaaagc
 ccatttagaggcatataacagaacactgactactttgtcactcctcttgccgactcca
 tccgcaagatccaagggtctgtgtccacatctggaggaggcaagcaaggccgctgata
 ggtgctgttattggcagtgtagctcttgggggttgcaacagcggcacagataacagcagc
 tgcggccctaatacaagccaaccagaatgccgccaacatcctccggcttaaggagagca
 ttgctgcaaccaatgaagctgtgcatgaagtcaaccgacggattatcacaaactatcagtg
 gcagttgggaagatgcagcagtttgtcaatgaccagtttaataacggcgcgagaatt
 ggactgtataaaaaatcacacaacagggttggtgtagaactcaacctatacctaactgaat
 tgactacagttattcgggccacagatcacctccctgcattaaactcagctgacctccag
 gcactttataatttagctgggtggcaatatggattacttattaactaagttaggtatagg
 gaacaatcaactcagctcgttaattggtagcggcctgatcactggttaccctatactgt
 atgactcacagactcaactcctgggcatacaagtgaatttaccctcagtcgggaactta
 aataatatgcgtgccacctaatttgagacctaattctgttaagtacaaccaaaggatattgc
 ctacagcaactgtcccgaagtagtgacacaagtcgggtccgtgatagaagagcttgaca
 cctcatactgtatagagtccgatctggatttatattgtactagaatagtgacattcccc
 atgtcccccagggtatttattcctgtttgagcggcaacacatcagcttgcatgtattcaaa
 gactgaaggcgcaactcactacgccttatatggcccttaaaggctcagttattgccaatt
 gtaaaataacaacatgtatgtacagaccctcctggtatcatatcgcaaaattatgga
 gaagctgtatccctgatagatagacattcgtgcaatgtcttatcattagacgggataac
 tctaaggctcagtggggaatttgatgcaacttatcaaaagaacatctcaatactagatt
 ctcaagtcacgtgacaggcaatcttgatatatcaactgaacttgaaacgtcaacaat
 tcaatcagcaatgccttgataggttggcagaaagcaacagcaagctagaaaaagtc aa
 tgtcagactaaccagcacatctgctctcattacctaattgttctaactgtcattttctc
 tagttttcgggtgcacttagtctggtgttagcgtgttacctgatgtacaacagaaggca
 caacaaaagaccttgctatggcttgggaataataccctcgatcagatgagagccactac
 aagagcatga

Амінокислотна послідовність NDV-F VІІd дикого типу (SEQ ID NO:4)

1	MGSKPSTRIP	APLMLITRIM	LIIGCIRPTS	SLDGRPLAAA	GIVVTGDKAV
51	NVYTSSQTGS	IIVKLLPNMP	RDKEACAKAP	LEAYNRTLTT	LLTPLGDSIR
101	KIQGSVSTSG	GGEQRLIGA	VIGSVALGVA	TAAQITAAAA	LIQANQNAAN
151	ILRLKESIAA	TNEAVHEVTD	GLSQLSVAVG	KMQQFVNDQF	NNTARELDCI
201	KITQQVGVEL	NLYLTELTIV	FGPQITSPAL	TQLTIQALYN	LAGGNMDYLL
251	TKLGIGNNQL	SSLIGSGLIT	GYFILDYSQT	QLLGIQVNLP	SVGNLNNMRA
301	TYLETLSVST	TKGYASALVP	KVVTQVGSVI	EELDTSYCIE	SDLDLYCTRI
351	VTFPMSPGIY	SCLSGNTSAC	MYSKTEGALT	TFYMAKGSV	IANCKITTCT
401	CTDPPGIISQ	NYGEAVSLID	RHSCNVLSLD	GITLRLSGEF	DATYOKNISI
451	LDSQVIVTGN	LDISTELGNV	NNSISNALDR	LAESNSKLEK	VNVRLTSTSA
501	LITYIVLTVI	SLVFGALSIV	LACYIMYKQK	AQQKTLNLWG	NNTLDQMRAT
551	TRA*				

Фіг. 14 (продовження)

Послідовність ДНК NDV-F-CA02-CSmut (SEQ ID NO:5) для HVT116

atgggagcaagccagcacctggatcagcgtgaccctgatgctgatcaccagaaccat
 gctgatcctgagctgcatctgccccacaagcagcctggacggcagacccctggccgctg
 ccggcatcgtggtgacggcgacaaaggccgtgaacatctacaccagcagccagaccggc
 agcatcatcatcaagctgctgccccacatgccccaggacaaagaggcctgcccgaaggc
 cccctgggaagcctacaacagaaccctgaccaccctgctgacccccctgggagcagca
 tcagaagaatccagggcagcggccaccacaagcggcgaggaaagcagggcagactggtg
 ggcgctatcatcgggagcgtggccctggcgctggccacagctgcccagattaccgctgc
 agccgcccctgattcaggccaatcagaacggccgccaacatcctgagactgaaagagagca
 ttgcccaccacaacgaagcggcgtgcacgaagtgaacaacggactgtcccagctggctgtc
 gctgtcggcaagatgcagcagttcgtgaacaaccagttcaacaacaccggccagagagct
 ggactgcatcaagatcggccagcaggtggcgctggagctgaacctgtacctgaccgagc
 tgaccacagtggtcggccccagatcacaaagccccgctctgaccagctgacaatccag
 gccctgtacaacctggctggcggaacatggactatctgctgactaagctgggagtggtg
 caacaaccagctgtccagcctgatcgggtcgggctgatcacaggcaaccccatcctgt
 acgacagccagacacagctgctgggcatccagatcaacctgccatccgtgggaagcctg
 aacaacatgagagccacctacctggaacccctgagcgtgtccaccaccaagggttcgc
 cagcgccctggtgcccgaaggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcaggaactggcac
 ccagctactgcatcgagagcgacatcgacctgactgcaccagagtggtgaccttccca
 atgagccccggcatctacagctgcctgagcggcaacaccagcgctgcatgtacagcaa
 gaccgaaggagcactgacaacacctacatggccctgaagggaagcgtgatcgccaact
 gcaagatgaccacctgcagatgcggccgacccccaggcatcatcagccagaactacggc
 gagggcgtgagcctgatcgacaaacattcctgtagcgtgctgtccctggatggcatcac
 actgagactgagcggcgagttcgacggccacctaccagaagaacatcagcatcctggaca
 gccaggtgatcgtgaccggcaacctggacatcagcaccgagctgggcaacgtgaacaac
 agcatcagcagcaccctggacaagctggccgagtcacaacaacagctgaacaaagtga
 cgtgaacctgaccagcacaagcgccctgatcacctacatcgtgctggccatcgtgtccc
 tggccttcggcgctgatcagcctggctggtgctgctacctgatgtacaagcagagagcc
 cagcagaaaaacctgctgtggctgggcaataaacacctggaccagatgagggccaccac
 cagaacctgatga

Амінокислотна послідовність ДНК NDV-F-CA02-CSmut (SEQ ID NO:6) для HVT116

1	MGSKPSTWIS	VTLMILITRM	LILSCICPTS	SLDGRPLAAA	GIVVTGDEAV
51	NIYTSSQTGS	IIIKLLPNMF	KDKEACAKAP	LEAYNRTLT	LLTPLGDSIR
101	RIQGSATTSG	GGKQGRLVGA	IIGSVALGVA	TAAQITAAAA	LIQANQNAAN
151	ILRLKESIAA	TNDVHEVTN	GLSQLAVAVG	KMQQFVNNQF	NNTARELDCI
201	KIAQQVGVEL	NLYLTELT	FGPQITSPAL	TQLTIQALYN	LAGGNMDYLL
251	TKLGVGNQQL	SSLIGSGLIT	GNPILYDSQT	QLLGIQINLP	SVGSLNNHRA
301	TYLETLSVST	TKGFASALVP	KVVTQVGSVI	EELDTSYCIE	SDIDLICTRV
351	VTFPNSPGIY	SCLSGNTSAC	MYSKTEGALT	TFYMLKGSV	IANCKMTICR
401	CADPPGIISQ	NYGEAVSLID	KHSCSVLSLD	GITLRLSGEF	DATYQKNISI
451	LDSQVIVTGN	LDISTELGNV	NNSISSTLDK	LAESNNKLNK	VNVNLTSTSA
501	LITYIVLAIV	SLAFGVISLV	LACYLMYKQR	ACQKTLWLWLG	NNTLDQMRAT
551	TRT*				

Фіг. 14 (продовження)

ДНК, кодуєчи білок VP2 IBDV (SEQ ID NO:7)

ATGACAAACCTGCAAGATCAAACCCAAACAGATTGTTCCGTTTCATACGGAGCCTTCTGAT
 GCCAACAAACCGGACCGGCGTCCATTCCGGACGACACCCCTGGAGAAGCACACTCTCAGGT
 CAGAGACCTCGACCTACAATTTGACTGTGGGGGACACAGGGTCAGGGCTAATTGTCCTT
 TTCCCTGGATTCCCTGGCTCAATTGTGGGTGCTCACTACACACTGCAGAGCAATGGGAA
 CTACAAGTTCGATCAGATGCTCCTGACTGCCCAGAACCTACCGGCCAGCTACAACCTACT
 GCAGACTAGTGAGTCGGAGTCTCAGAGTGAGGTCAAGCACACTCCCTGGTGGCGTTTAT
 GCACTAAACGGCACCATAAACGCCGTGACCTTCCAAGGAAGCCTGAGTGAACGACAGA
 TGTTAGCTACAATGGGTGATGTCTGCAACAGCCAACATCAACGACAAAATTGGGAATG
 TCCTGGTAGGGGAAGGGGTCACTGTCTCAGCCTACCCACATCATATGATCTTGGGTAT
 GTGAGGCTTGGTGACCCCATTCCTCGCTATAGGGCTTGACCCAAAAATGGTAGCTACATG
 CGACAGCAGTGACAGGCCAGAGTCTACACCATAACTGCAGCCGATGATTACCAATTCT
 CATCACAGTACCAACCAGGTGGGGTAACAATCACACTGTTCTCAGCCAACATTGATGCT
 ATCACAAGCCTCAGCATTGGGGGAGAGCTCGTGTTTCAAACAAGCGTCCAAGGCCTTGT
 ACTGGGCGCCACCATCTACCTTATAGGCTTTGATGGGACTGCGGTAATCACCAGAGCTG
 TAGCCGCAGATAATGGGCTGACGGCCGGCACCACCAATCTTATGCCATTCAATCTTGTC
 ATTCCAACCAATGAGATAAACCAGCCAATCACATCCATCAAACTGGAGATAGTGACCTC
 CAAAAGTGGTGGTCAGGCAGGGGATCAGATGTCATGGTCGCAAGTGGGAGCCTAGCAG
 TGACGATCCATGGTGGCAACTATCCAGGGGCCCTCCGTCCCGTCACACTAGTAGCCTAC
 GAAAGAGTGGCAACAGGATCCGTGCTTACGGTTCGCTGGGGTGAGTAACTTCGAGCTGAT
 TCCAAATCCTGAAGTAGCAAGAACCCTGGTTACAGAATACGGCCGATTTGACCCAGGAG
 CCATGAAGTACACAAAATTGATACTGAGTGAGAGGGACCGTCTTGGCATCAAGACCGTC
 TGGCCAACAAAGGAGTACACTGATTTTCGTGAGTACTTCATGGAGGTGGCCGACCTCAA
 CTCTCCCTGAAGATTGCAGGAGCATTGGCTTCAAAGACATAATCCGGGCTATAAGGA
 GGTA

Білок VP2 IBDV (SEQ ID NO:8)

MTNLQDQTOQIVPFIRSLMPTTGPASIPDDTLEKHTLRSETSTYNLTVGDTGSGLIVF
 FPGFPGSIVGAHYTLQSNNGYKFDQMLLTAQNLPASYNRYCRLVSRSLTVRSSTLPGGVY
 ALNGTINAVTFQGSLSLTDVSYNGLMSATANINDKIGNVLVGEVTVLSLPTSYDLGY
 VRLGDPIPAIGLDPKMVATCDSSDRPRVYITAAADDYQFSSQYQPGGVITILFSANIDA
 ITSLSIGGELVFQTSVQGLVLGATIYLIIGFDGTAVITRAVAADNGLTAGTDNLMPFNLV
 IPTNEITQPITSIKLEIVTSKSGGQAGDQMSWSASGSLAVTIHGGNYPGALRPVTLVAY
 ERVATGSVVTVAGVSNFELIPNELAKNLVTEYGRFDPGAMNYTKLILSERDRLGIKTV
 WPTREYTDREYFMEVADLNSPLKIAGAFGFKDIIRAIRR

Промотор SV40 (SEQ ID NO:9)

gaattcgagctcggtacagcttggtgtggaatgtgtgtcagttagggtgtggaaagtc
 cccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaacca
 ggtgtggaaagtcccccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaat
 tagtcagcaaccatagtccecgccctaactccgcccataccgcccctaactccgcccag
 ttccgcccattctccgcccataagctgactaattttttttttatgtagagggccgagg
 ccgctcgcgctctgagctattccagaagtagtgaggaggcttttttgaggccctaggc
 ttttgcaaaaagct

Фіг. 14 (продовження)

aatctgcgcgcgttttatgtactagacaacaaatagtttttaatgccaaatgcactgaaatcc
cctaatttgcaaaagccaaaagcgcacctatgtgagtaatacgggggactttttacccaatt
tcccaagcgggaaagccccctaatacactcatatggcatatgaatcagcacgggtcatgca
ctctaattggcgggcccatagggactttccacatagggggcggttcaccatttcccagcata
ggggtgggtgactcaatggccttttacccaagttacattgggtcaatgggaggttaagccaat
gggtttttcccattactggcaagcacactgagtcaaatgggactttcccattgggttttg
cccaagtacattgggtcaatgggaggtgagccaatgggaaaaacccattgtcgcaagt
acactgactcaaatagggactttccaatgggttttccattgttggcaagcatataaggt
caatgtgggtgagtcfaatagggactttccattgtattctgcgcaggtacataaggtcaat
agggggtgaatcaacaggaaaagtccattggagccaagtacactgcgtcaatagggact
ttccattgggtttttgccagttacataaggtcaataggggatgagtcfaatgggaaaaacc
cattggagccaagtacactgactcaatagggactttccattgggttttgcccaggtaca
aaggtcaataggggggtgagtcacacaggaaaagtccattggagccaagtacattgagtc
atagggactttccaattgggttttgcccagttacataaggtcaatgggaggttaagccaatg
gggttttcccattactggcagttactagtgacttagggactttccaattgggttttg
ccagttacataaggtcaatagggggtgaatcaacaggaaaagtcattggagccaagtaca
ctgagtcfaatagggactttccattgggttttgcccagttacaaaaggtcaataggggggt
agtcaatgggtttttcccattattggcacgtacataaggtcaatagggggtgagtcattg
gggttttccagccaatttaataaaaaagccatgtactttcccaccattgacgtcaatgg
gctattgaaactaatgcaacgtgacctttaaacggtactttcccatagtctgattaatgg
gaaagttaccgtttctcgagccaatacacgtcaatgggaagtgaaggggcagccaaaacgt
aacacgcgcgcgcgttttcccctggaaatttccatttggcacgcattctatttggtgagc
tcggttctacgtgggtataaggaggcgacacgcgtcggtaccgtcgacgtcttcggtc
tgaccaccgtagaacgcgagagctcttcggtcgag

Ggggatacagacatgataagatatcattgatgagtttggacaaaccacaactagaatgca
gtgaaaaaaatgctttatttggaaatttggtagtctattgctttatttgaaccatta
taagctgcaataaacaagttaacaacaacaattgcattgattttatgtttcaggttcag
ggggaggtgtgggaggttttttcggatcctctagagtgcac

actataaaatatacttttttttccattacatctgtgtgtttgggttttttgggtggaatcgatagt
actaacatacgcgtcttccatcaaaaacaaaacgaatacaaaaactagcaaaaataggctg
tccccagtgcaagtgccaggtgccagaacatttctctt

Нуклеотидна послідовність клонованого гену F NDV Texas (дикого типу, на модифікована) (SEQ ID NO:32)

ATGGGCTCCAGATCTTCTACCAAGGATCCCGGTACCTCTAATGCTGATCATCCGAACCGC
GCTGACACTGAGCTGTATCCGTCTGACAAGCTCTCTTGATGGCAGGCCCTCTTGCGGCTG
CAGGGATCGTGGTAACAGGAGATAAAGCAGTCAACATATACACCTCATCCCAGACAGGG
TCAATCATAGTTAAGTTACTCCCGAATATGCCCAAGGACAAAGAGGTGTGTGCAAAAGC
CCCATTGGAGGCATACAACAGGACACTGACTACTTTACTCACCCCCCTTGGTGATTCTA
TCCGCAGGATACAAGAGTCTGTGACTACTTCCGGAGGAAGGAGACAGAGACGCTTTATA
GGTGCCATTATCGGCAGTGTAGCTCTTGGGGTTGCGACAGCTGCACAGATAACAGCAGC
TTCGGCCCTGATACAAGCCAACCGAGAATGCTGCCAACATCCTCCGGCTTAAAGAGAGCA
TTGCTGCAACCAATGAAGCTGTGCACGAGGTCACTGACGGATTATCACAACCTAGCAGTG
GCAGTAGGGAAGATGCAACAGTTTGTCAATGACCAGTTCAATAATACAGCGCAAGAATT
GGACTGTATAAAAAATTGCACAGCAGGTCCGGTGTAGAACTCAACTTGTAACCTAACTGAAT
TGACTACAGTATTTGGGCCACAAATCACTTCCCCCTGCCTTAACTCAGCTGACTATCCAA
GCGCTTTACAATCTAGCTGGTGGTAATATGGATTACTTGCTGACTAAGTTAGGTGTAGG
GAACRAACCAACTCAGCTCATTAAATGGTAGCGGCTTGATCACCGGCAACCCATTCTGT
ACGACTCACAGACTCAGATCTTGGGTATACAGGTAACCTTGCCCTTCAGTTGGGAACCTG
AATAATATGCGTGCCACCTACCTGGAGACCTTATCTGTAAGCACAAACCAAGGGATTTC
CTCAGCACTTGTCCAAAAGTGGTGACACAGGTCCGGTCCGTGATAGAAGAACTTGACA
CCTCATACTGTATAGGGACCGACTTGGATTTATACTGTACAAGAATAGTGACATTCCCT
ATGCTCCTCGGTATTTATTCTTGTCTGAGCGGTAATACATCGGCTTGCAATGATTCAAA
GACTGAAGGCGCACTTACTACGCCATATATGGCTCTCAAAGGCTCAGTTATTGCCAATT
GCAAGCTGACAACATGTAGATGTGCAGATCCCCCAGGTATCATATCGCAAAATTATGGA
GAAGCTGTGTCCTTAATAGATAGGCACTCATGCAACGTCTTATCCTTAGACGGGATAAC
TCTGAGGCTCAGTGGGGAATTTGATGCAACCTATCAAAAGAATATCTCTATACTAGATT
CTCAAGTTATAGTGACAGGCAATCTTGATATATCAACTGAGCTTGGGAATGTCAACAAC
TCAATAAGTAATGCCCTGAATAAGTTAGAGGAAAGCAACAGCAAACTAGACAAAGTCAA
TGTCAAACCTGACCAGCACATCTGCTCTCATTACCTACATCGTTTAACTGTCATATCTC
TTGTTTTTGGTGTACTTAGCCTGGTTCTAGCATGCTACCTGATGTACAAGCAAAAGGCA
CAACAAAAGACCTTGTTATGGCTTGGGAATAATACCCTTGATCAGATGAGAGCCACTAC
AAAAATATGA

Амінокислотна послідовність клонованого гену F NDV Texas (дикого типу, на модифікована; сайт розщеплення підкреслений) (SEQ ID NO:33)

MGRSSTRIPVPLMLIIRTALTLSLSCIRLTSSLDGRPLAAAGIVVTGDKAVNIYTSSQTG
SIIIVKLLPNMPKDKEVCAKAPLEAYNRTLTTLLTPLGDSIRRIQESVTTSGRRRQRRFI
GAIIGSVALGVATAAQITAASALIQAQNQAANIILRLKESIAATNEAVHEVTDGLSQLAV
AVGKMQQVFNDQFNNTAQELDCIKIAQQVGVELNLYLTELTVFPGQITSPALTQLTIQ
ALYNLAGGNMDYLLTKLGVGNQLSSLIGSGLITGNPILYDSQTQILGIQVTLPSVGNL
NNMRATYLETLVSTTKGFASALVPKVVTQVGSVIEELDTSYICIGTDLDLICTRIVTFP
MSPGIYSCLSGNTSACMYSKTEGALTTPYMALKGSVIANCKLTTCRCADPPGIIISQNYG
EAVSLIDRHSCNVLSLDGITLRLSGEFDATYQKNISILDSQVIVTGNLDISTELGNVNN
SISNALNKLSESNKLDKVNKLTSTSAITYIVLTVISLVFGVLSLVLACYLMYKQKA
QQKTLWLGNNTLDQMRATTKI

Фіг. 14 (продовження)

Послідовність ДНК NDV-F YZCQ дикого типу (SEQ ID NO:34)

atgggctccagatcttctaccaggatcccgggtacctctaatagtgatcatccgaaccgc
 gctgacactgagctgtatccgtctgacaagctctcttgatggcaggcctcttgcggctg
 cagggatcgtggtaacaggagataaagcagtcacacatatacacctcatcccagacaggg
 tcaatcatagttaagttactcccgaatatgcccaaggacaaagaggtgtgtgcaaaagc
 cccattggaggcatacaacaggacactgactactttactcaccccccttgggtgattcta
 tccgcaggatacaagagtctgtgactacttccggaggaggcaagcaaggccgctgata
 ggtgccattatcggcagtgtagctcttgggggttgcgacagctgcacagataacagcagc
 ttccggccctgatacaagccaaccagaatgctgccaacatcctccggcttaaagagagca
 ttgctgcaaccaatgaagctgtgcacgaggtcactgacggattatcacaaactagcagtg
 gcagtagggaagatgcaacagtttgcacagcaggtcgggtgtagaactcaactgtacctaactgaat
 ggactgtataaaaattgcacagcaggtcgggtgtagaactcaactgtacctaactgaat
 tgactacagttattggggccacaaatcacttcccctgccttaactcagctgactatccaa
 gcgctttacaatctagctgggtgtaatatggattacttgctgactaagttagggttagg
 gaacaaccaactcagctcattaattggtagcggcttgatcacgggcaaccctattctgt
 acgactcacagactcagatcttgggtatacaggttaactttgccttcagttgggaacctg
 aataatatgcgtgccacctacctggagaccttatctgtaagcacaaaccaagggttgc
 ctccagcacttgccccaaaagtgggtgacacaggtcgggtccctgatagaagaacttgaca
 cctcactgtatagggaccgacttggttatactgtacaagaatagtgacattccct
 atgtctcctgggtatttattcttgcctgagcggtaatacatcggcttgcatgtattcaaa
 gactgaaggcgcacttactacgccatataatggctctcaaaggctcagttattgccaat
 gcaagctgacaacatgtagatgtgcagatccccaggtatcatatcgcaaaattatgga
 gaagctgtgtccttaatagataggcactcatgcaacgtcttataccttagacgggataac
 tctgaggctcagtggggaatttgatgcaacctatcaaaagaatatctctatactagatt
 ctcaagttatagtgacaggcaatcttgatatatcaactgagcttggaatgtcaacaac
 tcaataagtaatgccctgaataagttagaggaaagcaacagcaaaactagacaaagtcaa
 tgtcaaaactgaccagcacatctgctctcattacctacatcgttttaactgtcatatctc
 ttgttttttggtgtacttagcctgggtctagcatgctacctgatgtacaagcaaaaggca
 caacaaaagacctgttatggcttggaataataaccttgatcagatgagagccactac
 aaaaatatga

Блок NDV-F з штаму YZCQ дикого типу (амінокислотна послідовність NDV-F штаму Texas з послідовністю ленто генного сайту розщеплення) (SEQ ID NO:35)

mgsrsstripvpplmliirtaltlscirltssldgrplaaagivvtgdkavniytssqtg
 siivklpnmprkdkevcakapleaynrlltlltplgdsirriqesvttsgggkqgrli
 gaiigvalgvataaqitaasaliqanqnaanilrlkesiaatneavhevtgdlsqlav
 avgkmqgfvdqfnntaqeldcikiaqvgvvelnlyltelttvfpgqitspaltqltiq
 alynlaggnmdylltklgvgnnqlssligsglitgnpilydsqtqilgiqvtlpsvgnl
 nmratylettsvsttkgfasalvpkvvtqvgsvieeldtsycigtldldlyctrivtfp
 mspgiysclsgntsacmysktegalttppymalkgsvlancklttercadppgiisqnyg
 eavslidrhscnvlslldgitlrlsgefdatyqknisildsqvvtgnldistelgnvnn
 sisnalnkleeenskldkvnvklsttsalilityivltvislsvfgvlsivlacylmukqka
 qqklllwlgnntldqmrattki*

Фіг. 14 (продовження)

Послідовність ДНК NDV-F Техас дикого типу (SEQ ID NO:36)

atgggctctaaaccttctaccaggatcccagcacctctgatgctgatcacccggattat
gctgatattggactgtatccgtccgacaagctctcttgacggcaggcctcttgcagctg
caggaaattgtagtaacaggagataaggcagtcgaatgtatataacctcgtctcagacagg
tcaatcatagtcgaagtgtctccgaatatgcccaaggataaggaggcgtgtgcgaaga
cccattagaggcatataacagaacactgactactttgctcactcctcttggcgaatcca
tccgcaagatccaagggtctgtgtccacgtctggaggaggcaagcaaggccgcctgata
ggctgtgttatttggttagttagctcttgggggttgcaacagcggcacaataacagcagc
tgcggccctaataacaagccaaccagaatgctgccaacatccttcggcctaaggagagca
ttgctgcaaccaatgaagctgtgcatgaagtcccgacggattatcacaaactatcagtg
gcagttgggaagatgcagcagtttgtcaatgaccagtttaataatacagcgcgagaatt
ggactgtataaaaaatcacacaacagggttggtgtagaactcaacctatacctaagaat
tgactacagttattcggggccacagatcacctccctgcattaactcagctgaccatccag
gcactttataatttagctgggtggcaatatggattacttattaactaagttaggatatagg
gaacaatcaactcagctcattaattggcagcggcctgatcactggttaccctatatattgt
atgactcacagactcaactcttgggcatacaagtgaatttgccctcagtcgggaactta
aataatatgctgcccactatttagagaccttatctgtaagtacagccaaaggatatgc
ctcagcacttggttccaaaagttagtgacacaagtcgggttctgtgtagaagagcttgaca
cctcactatgtatagagtccgatctggatttatattgtactagaatagtgcattcccc
atgtccccagggtatttattcctgtttaagcggcaacacatcagcttgcatgtattcaaa
gactgaaggcgcactcactacgccttatatggcccttaaaggctcagttattgccaat
gtaagataacaacatgtagatgtacagaccctcctgggtatcatatcgcaaaattatgga
gaagctgtatccctgatagatagacattcgtgcaatgtcttatcattagacgggataac
tctgaggctcagtgaggaaatttgatgcaacttatcaaaagaacatctcaatactagatt
ctcaagtcacgtgacaggcaatcttgatatatcaactgaacttggaacgtcaacaat
tcaatcagcaatgccttgataagttggcaaaaagcaacagcaagctagaaaaagtcaa
tgtagactaaccagcacatccgctctcattacctatatattgttctgactgtcatttctc
tagttttcggtgcactaagtctgggtttaacatgttacctgatgtacaaacaaaaggca
caacaaaagaccttgctatggccttggaataataccctcgatcagatgagagccactac
aagagcatga

**Блок NDV-F з штаму Техас дикого типу (амінокислотна послідовність NDV-
F штаму YZCQ дикого типу з послідовністю ленто генного сайту
розщеплення) (SEQ ID NO:37)**

mgskpstripaplmiltrimlildcirptssldgrplaaagivvtgdkavnyvtssqtg
siivklpnmkpdkdeacakdpleaynrlltlltllplgesirkiqgsvstsggqkqgrli
gavigsvalgvataaagitaalqanqnaanilrlkesiaatneavhevtgdlsqslsv
avgkmqgfvdqfnntareldcikitqvgvvelnlyltelttvfqpqitspaltqltiq
alynlaggnmdylltklgignnqlssligslitgypilydsqtqllgiqvnlpvsgnl
nmratyletllsvstakgyasalvpkvvtqvgsvieeldtsyciesdldlyctrivtfp
mspgiysclsgntsacmysktegalttppymalkgsvianckitterctdppgiisqnyg
eavslidrhscnvlslldgitlrlsgefdatyqknisildsqvvtgnldistelgnvnn
sisnaldklaksnsklekvnvrltstsalityivltvislvfgalslgltcylmykqka
qqktllwlgntldqmratttra*

Фіг. 14 (продовження)

Промотор gB MDV (SEQ ID NO:38)

CGATGTTTAGTCACGATAGACATCGGTTTCGCCCAGCCGTCGAATACAGCATTATATTTTAGTGTTGAA
 AATGTAGGGCTGCTTCTCACTTAAAGGAGGAAATGGCTCGATTTCATGTTTCATAGCAGTAGAAAAAC
 AGATTGGACCGTCAGTAAGTTTAGAGGGTTTTATGACTTTAGCACTATAGATAATGTAAGTGC GGCCC
 ATCGCATGGCTTGAAATATATCAAAGAACTGATTTTTGCAACAGCTTTATTTCTTCTGTATTTAAA
 TGTGGCGAATTGCACATCTGTCGTGCCGACAGTTTGCAGATCAACAGCAATGGAGACTATGTATGGAA
 AAATGGAATATATATAACATATGAAACCGAATATCCACTTATAATGATTCTGGGGTCAGAATCAAGCA
 CTTTCAGAAACGCAAAATATGACTGCAATTATTGATACAGATGTTTTTTCGTTGCTTTATTTCTATTTTG
 CAGTATATGGCCCCCGTTACGGCAGATCAGGTGCGAGTAGAACAGATTACCAACAGCCACGCCCCCAT
 CTGACCCGTCCTCAATATTCTTGTGTCCCTGCATTTTATCTCACACAATTTATGAACAGCATCATTAAGA
 TCATCTCACT

ДНК IBDV, кодуєчи білок VP2 штаму Е IBDV (SEQ ID NO:41)

atgacaaaacctgcaagatcaaaccacaagattgttccttcatacggagccttctgatgccaacaac
 cggaccggcgtccattccggacgacaccctggagaagcacactctcaggtcagagacctcgacctaca
 atttgactgtgggggacacagggtcagggctaattgtcttttccctggattccctggctcaattgtg
 ggtgctcactacacactgcagagcaatgggaaactacaagttcgatcagatgctcctgactgccagaa
 cctaccggccagctacaactactgcaggctagtgcaggagtcctcacagtaaggtcaagcacactcc
 ctggtggcgtttatgcaactaaacggcaccataaacggcgtgaccttccaaggaagcctgagtgaactg
 acagatgttagctacaacgggttgatgtctgcaacagccaacatcaacgacaaaattgggaacgtcct
 agtaggggaaggggtaaccgtcctcagcttaccacatcatatgatcttgggtatgtgaggcttgggtg
 accccataaccgctatagggcttgacccaaaaatggtagcaacatgtgacagcagtgacaggcccaga
 gtctacaccataactgcagccgataattaccaattctcatcacagtaccaaacaggtggggtaacaat
 cacactgttctcagccaacattgatgccatcacaaagtctcagcgttgggggagagctcgtgttcaaaa
 caagcgtccaaaagccttgtaactgggcgccaccatctacettataggctttgatgggactgcggtaatc
 accagagctgtggccgcaaaacaatgggctgacggccggcatcgacaatcttatgccattcaatcttgt
 gattccaaccaatgagataaccagccaatcacatccatcaaaactggagatagtgacctccaaaagtg
 atggtcaggcaggggaacagatgtcatggtcggcaagtgggagcctagcagtgacgatccatgggtggc
 aactatccaggagccctccgtcccgtcacactagtggcctacgaaagagtggcaacaggatctgtcgt
 tacggctcgtgggggtgagcaacttcgagctgatcccaaatcctgaactagcaaaagacctgggtacag
 aatatggccgatttgaccagggagccatgaactacacgaaattgatactgagtgcaggggaccgcctt
 ggcatcaagaccgtctggccaacaaggagtagactgactttcgtgagtacttcatggaggtggccga
 cctcaactctccctgaagattgcaggagcatttggcttcaaagacataatccgggccataaggaggt
 ga

Фіг. 14 (продовження)

Білок VP2 IBDV штаму Е IBDV (SEQ ID NO:42)

mtnlqdtqgqivpfirslmpptgpassipddtlekhtlrsetstynltvgdtgsglivffpgfpgsiv
 gahytlqsnngnykfdqmltlaqnlpasynycrlvsrsltvrsstlpggvyaingtinavtfqgsisel
 tdvsynglmsatanindkignvlvgegvtvlsiptsydlgyvrlgdpipaigldpkmvatcdssdrpr
 vytitaadnyqfssqyqtggvtitlfsanidaitslsvggelvfktsvqslvlgatiyligfdgtavi
 travaanngltagidnlmpfnlviptneitqpitsikleivtsksdggageqmswsasgslavtihgg
 nypgalrpvtlvayervatgsvvtvagvsnfelipnpelaknlvteygrfdpgamnytklilserdrl
 giktvwptreytdfreyfmevadlnsplkiagafgfkdiirairr*

Промотор CMV морської свинки (SEQ ID NO:43)

ttagtcatatgttacttggcagagggccgcatggaaagtccctggacgtgggacatctgattaatacgt
 gaggaggtcagccatgttcttttggcaaaggactacgggtcattggacgtttgattggcatgggatag
 ggtcagccagagttaacagtggtcttttggcaaagggatacgtggaaagtcccgggccatttacagta
 aactgatacggggacaaagcacagccatatttagtcattgtattgcttggcagagggcttatggaaagt
 ccctggacgtgggacgtctgattaatatgaaagaagggtcagccagaggtagctgtgtccttttggca
 aagggtacgggttatgggacgtttgattggactgggatagggtcagccagagttaacagtggtctttt
 ggcaaaggaaacgtggaaagtcccgggccatttacagtaaaactgatactgggacaaagtacaccata
 tttagtcattgttcttttggcaaagagcatctggaaagtcccgggcagcattatagtcacttggcaga
 gggaaagggtcactcagagttaagtacatctttccaggggccaatattccagtaaaattacacttagttt
 tatgcaaatcagccacaaagggtattttcccggtcaattatgactttttccttagtcattgcggtatcc
 aattactgccaaattggcagtacatactagggtgattcactgacatttggccgtcctctggaaagtccc
 tggaaaccgctcaagtactgtatcatggtgactttgcatttttggagagcacgccccactccaccatt
 ggtccacgtaccctatgggggagtggttatgagtatataaggggctccggtttagaagccgggcaga

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність ДНК плазміди рНМ103 + Fort (SEQ ID NO:18)*Сірим та курсивом* = плечі**Чорним та жирним** = Fort NDV

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Сірим курсивом та підкресленим = полі-А SV40

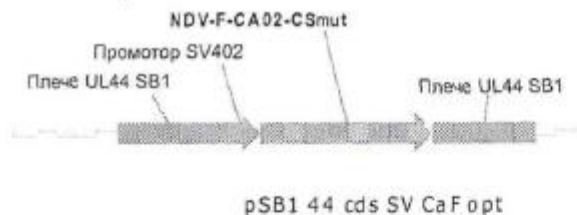
gagctcagggatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcat
tcataagaacgctagagatgctatTTAACgcatgtgctgtcgtcctaaagaatttTgtcatttag
cctTTAAATgtaaaaccaatgacgcattcactacgctcgtgctgcaatttctgggccagggT
atgcataTccataacagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaggTc
gtttgggtctgtcctagcgatataatttataTgacgatatacattaaacatctgtgtgcagta
cttaggtatttaatcatgtcgaTgaaatgttatgtgtaaataTcggacaatatagataacggg
cacgctgctattgtaacgTgcgcccgcgcgctagTgctgactaaatagTgtggatgatgtatac
agtataTTacaaacggaaatgatacgtataaaattatgtactcttattgatttataaaaaacat
acatgcagTgttgctatgtcacataattagcctcgcccgTctacgctccactgaagataatgg
gctcccgcTgttcaaaaaaatcagcgtgctgcgataagactttggTgcagTctcttccggggTc
gcaatttagatttgccgcattggagggtatctggggatttttgccaatgctggagcgacgactg
tacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcgggccatgcatgta
cggacggTctattgCGcgagtttTgtattttcgaaggacaagatggaagtgtatatggaaccg
acaataatgttagtttgcaTTtcttagggcggaatctacatgatatcttatccaagcggggta
tgagccagagagatgtgatggTcataaaggTaaatttttagatctgaaataacgcagTtgC
ccaaacaacgatcgcgattaaagaaaaatcggatggTtcaattaggacatgcatggattctg
tgcgcataaaaccataacCGcagcactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgTtgca
cgtctgcgataactacgcctactatgcacattgttactcctgcatcttaaaaaatatcctgt
agtaattttcacagcaatgtcataacatcatctcgctaaagaatgacctgggattggagaagt
aatgaatatTTgcaaccaatgcattgaataaaactaacattaaacGAATTCGAGCTCGGTACAG
CTTGGCTGTGGAATGTGTGTCAgTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAA
GTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAG
CAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCCGCCCTAACTC
CGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCAGTTCGCCCATTTCTCCGCCCATGGCTGACTAATTT
TTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCTCTGAGCTATTCAGAAGTAGTGAGGAG
GCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTgCGGCCGCCaccatgggcagcaagccag
cacaagaatcccagccccccctgatgctgatcaccgcacatgctgatccctgggctgcatcag
accacacaagctccctggatggacgccccctggccgctgcgggcatcgtggTgaccggcgacaa
ggccgtgaacgtgtacaccagcagccagaccggcagcatcatcgtgaagctgctgcccacat
gccagagacaaagaggcctgcgccaaggccccctggaagcctacaacagaaccctgaccac
cctgctgacccccctgggcgacagcatcagaagatccagggctccgtgagcacaagcggcgg
aggaaaagcagggcagaotgatcggcgccgtgatcggcagcgtggccctgggagtggtacagc
tgcccagattaccgctgcagccgccccctgatccaggc

Фіг. 14 (продовження)

caaccagaacgcccgaacatcctgagactgaaagagagcattgccgccaccaacgaggccgt
 gcacgaagtgaacgacggcctgagccagctgtccgtggccgtgggcaagatgcagcagttcgt
 gaacgaccagttcaacaacacccgccagagagctggactgcatcaagatcaccagcaggtggg
 cgtggagctgaacctgtacctgacccagctgaccacagtggtcgccccccagatcacaagccc
 agccctgacacagctgacctccaggccctgtacaacctggctggcggaacatggactatct
 gctgacaaagctgggaatcgggaacaaccagctgtccagcctgatcggaagcgccctgatcac
 cggctacccccatcctgtacgacagccagacacagctgctgggcatccaggtgaacctgcccag
 cgtgggcaacctgaacaacatgcgcgcacacctacctggaaacctgagcgtgtccaccacca
 gggctacgccagcgccctgggtgcccaagggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcgaggaaat
 ggacaccagctactgcatcgagagcgacctggacctgtactgacccagaatcgtgaccttccc
 aatgagccccggcatctacagctgcctgagcggaacaccagcgccctgcatgtacagcaagac
 cgaaggcgactgacaacacctacatggccctgaagggaagcgtgatcgccaactgcaagat
 caccacctgcagatgcaccgacccccaggcatcatcagccagaactacggcgaggccgtgag
 cctgatcgatcgccattcctgtaacgtgctgtccctggacggcatcacactgagactgagcgg
 cgagttcgatgccacctaccagaagaacatcagcatcctggacagccaggtgatcgtgaccgg
 caacctggacatcagcaccgagctgggcaacgtgaataacagcatcagcaacgcccctggacag
 actggccgagagcaacagcaagctggaaaaagtgaacgtgcgcctgacatccacttccgctct
 gatccctacatcgtgctgacctgatacagcctgggtgttcggcgccctgagcctgggtgctggc
 ctgctacctgatgtacaagcagaaggccagcagaaaaacctgctgtggctgggcaacaacac
 cctggaccagatgagagccaccaccagagcctgatgagcgcccgccggggatccagacatgata
agatacattgatgagtttggacaaaccacaa-ctagaatgcagtgaaaaaatgctttatttgt
gaaatttgtgatgctattgctttatttgtaa-ccattataagctgcaataaacaagttaacaac
aacaattgcattgattttatgtttcagggttcagggggaggtgtgggaggttttttcggatcct
ctagagtcgacaattattttatttaataacatatagcccaaagacctctatgaacatttagtt
 tcccgatatactcaacggcgcggtgtacacacgcctctctttgcatagcgatgaagtttgttcgg
 cagcagaaaaatgcagatatccaacaatctggagaaaaacttatcatcacagtggcagtggaac
 atacccccctctataattcatggtataattatogtctacagcgtccaggatagtgccgtgagaaa
 atggagatctgcagccctcctttccatggcattgccgctttattgttcattaaacgcacaatgg
 tctcaacgccagatatgggcatagattctgaagaaccggttgacaatccgaagaagaaggcgt
 gcaggctctttggaagactcgacgcttggtcttataatgtatgatcgagatgtcacccataatgc
 cacatgggtacaggcttatcgcggtcatggcgatcggaacttgtaatttgcaacgatgggcaaa
 gatcgacgacatgccaacattctgaacccgtagagatgttaacgatgacgaggatgaatatc
 ccattgctcgctgccatagtatcaagtacacccgcgaataaggacgcgtccaacatcgttatatg
 cacacaatgggctacacgtgactaacacccccgaatattagtcatatgtgagtttcagtcctgg
 ctcccataatagcctgtagactatttgggtttaagtgtgaacgaggcgctgtgaacgagactc
 gggccgattgtgaagaacaagcaaatgcactttccatttaacaagaagtgtagagagaatactc
 aacctctttggatgtatcctcgag

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмиди pSB1 44cds SV FCAopt для vSB1-009 (SEQ ID NO:19)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі UL44

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = послідовність NDV-F-CA02-CSmut

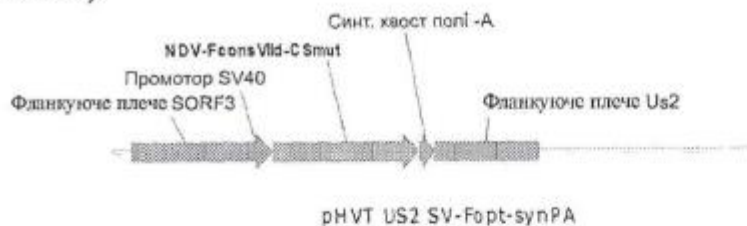
Cttttgtcatgctcggagctctgatcgcatcttatcattacgtctgcatagcaacgtctggagacgtg
acgtggaagaccgggttttttagttgtggcggcagggaagattgcggcatcacgggtccgtatggaga
catttctcctctagccggctttctttcggcgatatacggcggttagctattcacgtggtcagagacgcca
gtcggctctaatgaacacgtgctactaccgtgcaacgtcgggaaattactgtgaacgggtgcataatcgc
ctcggtcgcgcgcgtctcccgccagcacggaacggcgaggcgacgcgcgaagaagacgtatccagtta
cgatacgtcgggggggaatttctctacgataattctgagcctcatagcggtcattctcgattccagcca
tagccagctttcaaaagtacatgtcgaacgcaactaagcaccagtcacacattgaactgacacgttaacgc
agtatatgcgggtttcttgggtgggtacaagtgtcgcgataattccttcogtcgcgctaccacgaggttct
gttccgtccaattcttgtattactgttaataattcggggcaatggctactacottagccgggttcgggtt
tacttctcggggccgacattgttttccgcgacagccgcgggttctgtgctgctacacttgataaatgta
cgcaacgcgaatagcggaataaagcaattggcggccgcgcgagctggtaaatgcataattaggaactgc
catctcgagcatgttgggttgctgttaatacaataattcctgatcgcggagcgattaatttttatatc
atgtgctcatagcgtttcttgcgaactgcgaataaaaactttcgtggctactaaaggggcctatcgtggg
tttatgcgctgtcgaaaaacatgaaaggccgatttaaagctaagttgcgcaggcagaggccactccat
atacgtctcgcgagacgcggctcgcacgccagctgaaataattttccccctgcaggtcgaccCAATTC
GAGCTCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTGCTAGGCTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGC
AGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCC
CAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCCTAACTCCG
CCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCAGTTCGCCCATTCCTCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTAT
TTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCCTGTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAG
GCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTcccggggcggccgccaacatggggcagcaagcccagcacctggatca
gctgacootgatgctgatcaccagaaccatgctgatcctgagctgcatctgccccacaagcagcctg
gacggcagacccctggccgctgcgggcacgtggtgacggcgacaaggccgtgaacatctacaccag
cagccagacggcgagcatcatcatcaagctgctgcccacatgcccaaggacaaagaggcctgcgcca
agggccccctggaagcctac

Фіг. 14 (продовження)

aacagaaccctgaccaccctgctgacccccctgggagacagcatcagaagaatccagggcagcgccac
 cacaagcggcgaggaaagcagggcagactggtgggagctatcatcgggagcgtggccctgggctgg
 ccacagctgcccagattaccgctgcagccgcccctgattcaggccaatcagaacgcgcgaacatcctg
 agactgaaagagagcattgcccgcaccaaagcgcgctgcacgaagtgaacaaacggaactgtccagct
 ggctgtcgtgtcggcaagatgcagcagttcgtgaacaaccagttcaacaacaccgcccagagagctgg
 actgcatcaagatgcccagcaggtgggctgtgagctgaacctgtacctgaccgagctgaccacagtg
 ttccggccccagatcacaaagccccgctctgacccagctgacaatccaggccctgtacaacctggctgg
 cggcaacatggactatctgctgactaagctgggagtgaggcaacaaccagctgtccagcctgacgggt
 ccgggctgatcacaggcaaccccatcctgtacgacagccagacacagctgctgggcatccagatcaac
 ctgccatccgtgggaagcctgaacaacatgagagccacctacctggaaaccctgagcgtgtccaccac
 caagggtctccgcccagcgcctgggtgcccagggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcgaggaactgg
 acaccagctactgcatcgagagcgacatcgacctgtactgcaccagagtgggtgaccttcccaatgagc
 cccggcatctacagctgcctgagcggcaacaccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaaggagcact
 gacaacaccctacatggccctgaagggaagcgtgatcgccaactgcaagatgaccacctgcagatgcg
 ccgacccccccaggcatcatcagccagaactacggcgaggccgtgagcctgatcgacaaacattcctgt
 agcgtgtctgcccgtggatggcatcacactgagactgagcggcgagttcgacgccacctaccagaagaa
 catcagcatcctggacagccaggtgatcgtgacccggcaacctggacatcagcaccgagctggggcaacg
 tgaacaacagcatcagcagcaccctggacaagctggccgagtcacaacaacaagctgaacaaagtgaac
 gtgaacctgaccagcacaagcgcctgatccctacatcgtgctggccatcgtgtccctggccttcgg
 cgtgatcagcctgggtgctggcctgctacctgatgtacaagcagagagcccagcagaaaaacctgctgt
 ggctgggcaataaacacctggaccagatgaggggcaccaccagaacctgatgagcggccgcgatacct
 gcagggtttgcggtgacattgatctggctcatttatatgccccgagctcttgtaacatcgcggaacgcgat
 ttccgtagtaggcacatctcaaatgcaaaaagcggcatgtcaaccgtataggtacatccggccctgctt
 acagtcggtaggggcatatataccaccggaaaaacttcagcttttagactcctcaggtgatgaggaatagta
 tgtaacctctagcagtagcgtatcttcaaaaaaaggtagatccttttccacacggcacagactaaat
 aacgtacactacacaggttctctcgaaacttcgtttggaccgggaattattccctcggcagcgcctaaaa
 agcaaacctctagagtagataaagtgtcagtgaaacctaggcctctcttgttccacggctggaaagctaa
 gggacgaggtacacgcgaccccagccacgcacgaacagagtttaacggaagcgtcgtttgcgggataa
 ggttgtcggacccccgcgggtccgttgaaaagtggctgcgcgcctaccgacgaatacgtcggtaacaat
 tttagaaaatcgaatatgactgcgagtagcgtacaatcgcgaaatacggctctctatatagctactcgg
 ccttaaatatgtaagtatgatgtccctactcccgaaagacgacccgcgacttggtcgcagtagctgggc
 tgctccggtgatggacgagaccacatctgagcgacacaaacggttcgcggttcaggatgccccgggtg
 ttatgcgggtgtacgatcgggatcgtctcttactgtgttcgtcatcacagctacggctcgtgctagcttc
 gctgtttgcattctcttacatgtccctggagtccggtacatgtcctcaccgaatggatcgggttaggct
 atagttgtatgcgcgcgatggggagcaacgctaccgagctagaagccctagatacgtgctcccgacat
 aacagcaagcttgtcgactttactcatgcgaaaaattctaatacgaagctatcgc

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмиди pHVT US2 SV-Fopt-synPA для HVT306 (SEQ ID NO:20)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі SORF3 і US2

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = послідовність NDV-Fcns Vld-C Smut

Сірим курсивом та підкресленим = синтетичний хвіст полі-А

taaaatgggatctatcattacattcgttaagagtcctggataattttactgtttgccagcttcgatctt
ggaacgtactgtggatagtgccttaacttggaatcgtgaaaaatttgaaa cgtccattatttggatatct
tccggttgctcccatatcccgccttggtaccgctcggataccttgcccgatggattcgtattgacagt
cgcgcaatcggggaccaacaacgcgctgggtccacactcattcggaattttccgatgattctgaatat
ttattgccgctcgttacgagtcggttgacatatctgtaatacatttcttcttctgaaggatcgtgca
catttgatctatacattggccaggatgttcaagtcctcagatgttgcatcttgccacagcacaaacttta
tggcatttccgatgtaatcgtccggcagccctgggggagttctataattcgcatattgggatggtaagg
acaatagcagatctcgcaacctccagggaggctataataacgtttttaaggatggatttctcataaa
aatctgtcgcaaatatacactgagaatatcctttactagcgcgattgagagcatcgtcgtccaatttt
ctaaatggaaagaaaaaagggcgggcaagagtggttccaaacattttcattttcggcgaatctctcaaa
tcccatggcggtgcaattgattgcaaaattggcacttccgttcacgtttgatctccaaactctaagac
acttttaattgaaaaactacgttctagtgtggaagaaacctataggcagaccatagaactatttgac
accacatatctttttgtatgtcaaaactgaccatgatcgtatgttgctgaatgcaactagggaattcgc
tcgcgcgactccatacattgaataattccacacgctcagctcatcggttagcaagggtccagtagtgaa
gtcattttatttttcccccgggctggccaaatctacctctgggaatatccaagttgtcgaatatgatcg
caccggctctggtcatggtgaaggaaactttagcatataagacgcaggtatcataggggtaatatTTTT
ttattcactcacatactaaaagtaacgcataattagcaccatgtatgggctatcaattgacatttgct
agcactacatcacgattatgtacaacataatgggacaacatatgcctgcaggtcgacccAATTCGAGC
TCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGC
AGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGC
AGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACCTCCGCCCCA
TCCCGCCCCTAACCTCCGCCCCAGTTCGCCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTAT
GCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCTCTGAGCTATTTCCA

Фіг. 14 (продовження)

cgccaccatgggcagcaagcccagcacaagaatcccagccccctgatgctgatcaccgcacatcatgc
 tgatcctgggctgcatcagacccacaagctccctggatggacgccccctggccgctgcccggcatcgtg
 gtgaccggcgacaagggccgtgaacgtgtacaccagcagccagaccggcagcatcatcgtgaagctgct
 gcccacatgcccagagacaaagaggccctgcccgaaggccccctggaagcctacaacagaaccctga
 ccaccctgctgacccccctgggagacagcatcagaaagatccagggtccgtgagcacaagcggcgga
 ggaaagcagggcagactgatcggcgccgtgatccggccaaccagaacgcgcgccaacatcctgagactgaaagaga
 gattaccgctgcagccgcccctgatccaggccaaccagaacgcgcgccaacatcctgagactgaaagaga
 gcattgccgccaaccagagggccgtgcacgaagtgcacgacggccctgagccagctgtccgtggccgtg
 ggcaagatgcagcagttcgtgaacgaccagttcaacaacacccgcagagagctggactgcatcaagat
 caccagcaggtgggctggagctgaacctgtacctgaocgagctgaccacagtggttcggcccccaga
 tcacaagcccagcccctgacacagctgacctccaggccctgtacaacctggctggcggaacatggac
 tatctgctgacaaagctgggaatcgggaacaaccagctgtccagccctgatcggaaagcggccctgatcac
 cggctacccccatcctgtacgacagccagacacagctgtgggcatccagggtgaacctgcccagcgtgg
 gcaacctgaacaacatgcgcgccaacctacctggaaccttgagcgtgtccaccaccaagggtacggc
 agcgccctgggtgcccagggtgggtgacacaggtgggagcgtgatogaggaactggacaccagctactga
 catcgagagcgacctggacctgtactgcaccagaatcgtgaccttcccaatgagccccggcatctaca
 gctgcctgagcggcaaccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaaggcgactgacaacacctac
 atggccctgaagggaagcgtgatcgccaactgcaagatcacacctgcagatgcaccgaccccccagg
 catcatcagccagaactacggcgaggccgtgagcctgatcgatcgccattcctgtaacgtgctgtccc
 tggacggcatcacactgagactgagcggcgagttcgatgccacctaccagaagaacatcagcatcctg
 gacagccaggtgatcgtgacgggcaacctggacatcagcaccgagctgggcaacgtgaataacagcat
 cagcaacgcccctggacagactggccgagagcaacagcaagctggaaaaagtgaacgtgcccctgacat
 ccacttcgcctctgtatcacctacatcgtgctgacctgatcagccctgggtgttcggcgccctgagccctg
 gtgctggcctgctacctgatgtacaagcagaaggcccagcagaaaacctgctgtggctgggcaacaa
 caccctggaccagatgagagccaccaccagcctgatgagcggccgcatatcaataaaatatcttt
 attttcattacatctgtgtgttgggttttttgtgtgaatcgatagtactaatacagctctccatcaaaa
 acaaaacgaaacaaaacaaaactagcaaaataggctgtccccagtgcgaagtgcaggtgccagaacattt
 ctcttctagacctgcaggccccgggcaagtagatgcaatttccctcacactagttgggtttatctactat
 tgaattttcccttatctgtgatacaactgggagcctctacaagcatattgccatcatgtacgttttta
 totactgtcttaacgcccattgggaacgggagcgtcgtcgtcatgtattggacggcaacataggcagca
 acacaaaattgcgttttaggtgggtgcatgtggaactcgataccaaagcccctgcagctggggaacgtctg
 gtggagagccgataaatttgatatacgcaagccatattactgtcgttgaaagtaogccttatctctatg
 ttttcaaatttaggttcccaagtggacgtgagaagtgtttgtatctcacaatggaatggcccaaggcat
 tocagcccaggtgcctggtactttaatggcaaacaaaacgttttggtagaggtattgattctattgcag
 ttctgcagatatctgcagcccagagtatccacaggctatacgatacgttatcgaggccctccgattct
 agcattacatagccggtcagtagatcctgccattcggtagcgaaccggctacatcttcaaacagctct
 cacaataaatgcatctctcgttcctgccaatccggaaccgggcataccactcccgccctgccgatttaa
 ttctcacaattgggcgatgccggcggggcaaacgaatgtggatttggcaaacgacacaggtctgct
 gtacggactaat

Фіг. 14 (продовження)

atgggcacacccacatcattcttcagatgctccatgcattgttctatgagaaagatccataggggtgga
 ggcagcgtcacgagatcgcccaggcaatcgatcgcatcctcgtctagtaaagtgcagagaggttatcatgc
 acacacccat

Фіг. 14 (продовження)

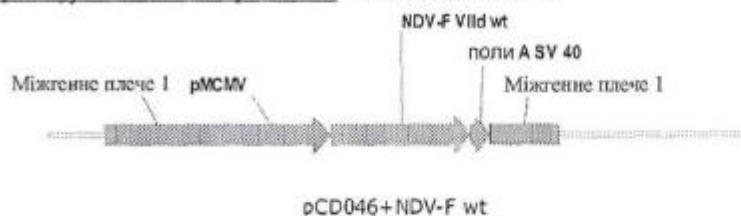
Послідовність плазміди pCD046+NDV-F wt для vHVT110 (SEQ ID NO:21)

Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі міжгенного фрагменту I BamHI

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор mCMV

Чорним та жирним = консенсусна послідовність NDV-F Vldd дикого типу

Сірим курсивом та підкресленим = хвіст полі-A Sv40



gagctcaggggtatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcata
agaacgctagagatgctattttaacgatgfgctgtcgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatg
taaaaccaatgacgcattcactacgctcgtgctgcaatttctgggcccagggtatgcatattccataa
cagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaaggctcgtttgggtctgtcctagcga
tataatttatatgacgatatacattaaacatctgtgtgcagtacttaggtatttaaatcatgtcgtatga
aatgttatgtgtataatatcggaacaatatagataaacgggcaacgctgctattgtaaactgcgcccgcgcg
ctagtgtgactaatagtgtggatgatgtatacagtataattcaaacggaaatgatacgtataaatt
atgtactcttattgattttataaaaaacatacatgacagtgttgctatgtcacataattagcctcgcccg
ctacgctccactgaagataatgggctcccgcgtgttcaaaaaaatcagcgtgcgtcgataagactttgg
tgcagtctcttccggggtcgcaatttagatttgcgcgatggagggtatctggggaattttgccaatgct
ggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcggcca
tgcatgtacggacgggtctattgcgcgagtttgttattttcgaaggacaagatggaagtgtatatggaa
ccgacaataatgttagtttgcatttcttagggcggaatctacatgatatttatccaagcggggtatg
agccagagagatgtgatggtcataaagggtaaatttttagatctgaaataacgcagttgcccacaaca
acgatcgcgattaaaaagaaaaatcggatggttcaattaggacatgcatggattctgtgcgcataaaacc
ataacgcgacgactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgcaacgtctgcgataactacg
cctactatgcacattgttactcctgcatcttaaaaaatatactctgtagtaattttcacagcaatgtca
taacatcatctcgctaaagaatgacctgggattggagaagtaaatgaataatttgcaaccaatgcattga
ataaaactaacattaaacgaattcAATAGTGGATCCCCAACTCCGCCCGTTTTATGACTAGAACCAAT
AGTTTTTAATGCCAAATGCACTGAAATCCCCTAATTTGCAAAGCCAAACGCCCCCTATGTGAGTAATA
CGGGGACTTTTTACCCAATTTCCACGCGGAAAGCCCCCTAATACACTCATATGGCATATGAATCAGC
ACGGTCATGCACTCTAATGGCGGCCCATAGGGACTTTCCACATAGGGGGCGTTTACCATTTCACGCA
TAGGGGTGGTGACTCAATGGCCTTTACCCAAGTACATTGGGTCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTT
TCCCATTACTGGCAAGCACACTGAGTCAAATGGGACTTTCCACTGGGTTTTGCCCAAGTACATTGGGT
CAATGGGAGGTGAGCCAATGGGAAAAACCCATTGCTGCCAAGTACACTGACTCAATAGGGACTTTCCA
ATGGGTTTTTC

Фіг. 14 (продовження)

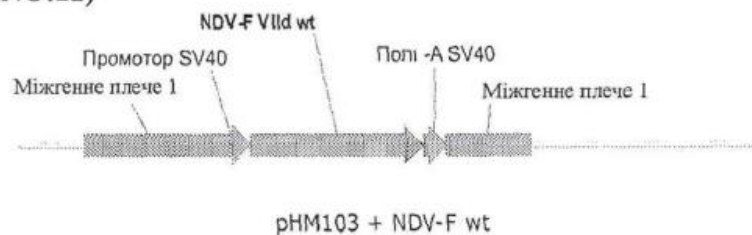
CATTTGTTGGCAAGCATATAAGGTCAATGTGGGTGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGTATTCTGCCCAG
 TACATAAGGTCAATAGGGGGTGAATCAACAGGAAAGTCCCATTGGAGCCAAGTACACTGCGTCAATAG
 GGACTTTCCATTGGGTTTTGCCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGATGAGTCAATGGGAAAAACCCATT
 GGAGCCAAGTACACTGACTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCCAGTACATAAGGTCAATAGGG
 GGTGAGTCAACAGGAAAGTTCATTGGAGCCAAGTACATTGAGTCAATAGGGACTTTCCAATGGGTTT
 TGCCCAGTACATAAGGTCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTTTCCCATTACTGGCACGTATACTGAG
 TCATTAGGGACTTTCCAATGGGTTTTGCCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAATCAACAGGAAAGT
 CCCATTGGAGCCAAGTACACTGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCCAGTACAAAAGGTCA
 ATAGGGGGTGAAGTCAATGGGTTTTTCCCATTATTGGCACGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAGTCATT
 GGGTTTTTCCAGCCAATTTAATTAACCGCATGTACTTTCCACCATTGACGTCAATGGGCTATTGA
 AACTAATGCAACGTGACCTTTAAACGGTACTTTCCCATAGCTGATTAATGGGAAAGTACCGTTCTCGA
 GCCAATACACGTCAATGGGAAGTGAAAGGGCAGCCAAAACGTAACACCGCCCCGGTTTTCCCTGGAA
 ATTCCATATTGGCACGCATTCTATTGGCTGAGCTGCGTTCTACGTGGGTATAAGAGGGCGCGACCAGCG
 TCGGTACCGTCGCAGTCTTCGGTCTGACCACCGTAGAACGCAGAGCTCCTCGCTGCAGGcgcgccgcat
 gggctocaaacotttaccaggatocccagcaoctctgatgctgatcaccggattatgctgatattgg
 gctgtatccgtccgacaagctctcttgacggcaggcctcttgacgtgcaggaaattgtagtaacagga
 gataaggcagtcgaatgtatacactctctctcagacagggtcaatcatagtcaagttgctcccgaaat
 gccagggtataaggaggcgtgtgcaaaagccocattagaggcatataacagaacactgactactttgc
 tcaactctcttgccgactccatccgcaagatccaagggctctgtgtccacatctggaggaggcaagcaa
 ggccgctgataggtgctgttattggcagtgtagctcttggggttgcaacagcggcacagataacagc
 agctgcggccctaatacaagccaaccagaatgcggccaacatcctccggcttaaggagagcattgctg
 caaccaatgaagctgtgcatgaagtcaccgacggattatcacaaactatcagtggcagttgggaagatg
 cagcagtttgtcaatgaccagtttaataatacggcgcgagaattggactgtataaaaaatcacacaaca
 ggttggtgtagaactcaacctatacctaactgaattgactacagtattcgggccacagatcacctccc
 ctgcattaaactagctgacctccaggcaactttataatttagctggtggcaatatggattacttatta
 actaagttaggtatagggacaactcaactcagctcggttaattggtagcggcctgatcactggttacc
 tatactgtatgactcacagactcaactcttgggcatacaagtgaaatttaccctcagctogggaacttaa
 ataatatgcgtgccacctatattgggagacctatctgttaagtacaaccaaggatatgcctcagcactt
 gtcccgaagtagtgacacaagtcgggtccgtgtatagaagagcttgacacctcatactgtatagagtc
 cgatctggattttatattgtactagaatagtgacattcccatgtcccaggtatttattcctgtttga
 gcggcaacacatcagcttgcatgtattcaagactgaaggcgcactcactacgcogtatatggccctt
 aaaggctcagttatttgcaattgtaaaataacaacatgtagatgtacagacctcctggtatcatatc
 gcaaaattatggagaagctgtatccctgatagatagacattcgtgcaatgtcttatcattagacggga
 taactotaaggctcagtggggaatttgatgcaacttatcaaaagaacatctcaatactagattctcaa
 gtcatcgtgacaggcaatcttgatatatcaactgaacttggaacgtcaacaattcaatcagcaatgc
 ctggataggttgccagaaagcaacagcaagctagaaaaagtcgaatgtcagactaaccagcacatctg
 ctctcattacotataattgttctaactgtcatttctctagttttcgggtgcacttagctggtgttagcg
 tgttacctgatgtacaaacagaaggcacaacaaaagacottgctatggcttggggaataataccctoga
 tcagatgagagc

Фіг. 14 (продовження)

cactacaagagcatgagcgccgcggggatccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaac
cacaactagaatgcagtgaaaaaatgctttatgtgtgaaatttgtgatgctattgctttatgttaa
ccattataagctgcaataaacaagttaacaacaacaattgcattgattttatgtttcaggttcagggg
gaggtgtgggaggttttttcggatcctctagagtcgacaattatttatttaataacatatagccaa
 agacctctatgaacatttagtttcccgctatactcaacggcgcggtgtacacacgcatctctttgcatag
 cgatgaagtttgttcggcagcagaaaaatgcagatatccaacaatctggagaaaacttatcatcacagt
 ggcagtggaacataccccctctatatattcatggtataattatcgtctacagcgtccaggatagtggcg
 tgagaaaatggagatctgcagccctcctttccatggcatgccgctttattgttcattaaacgcacaat
 ggtctcaacgccagatatgggcatagattctgaagaaccggttgacaatccgaagaagaaggcgtgca
 ggtctttggaagactcgcacgttggtcttataatgtatgatcgagatgtcacccctaatgccacatggt
 acaggcttatcgcggtcatggcgatcggacttgtaatttgcaacgatgggcaaaggatcgacgacatg
 ccaaacattctgaaccgtagagatgttaacgatgacgaggatgaatatcccatgctcgctgccatag
 tatcaagtaacaccgcgaataaggacgcgtccaacatcgttatatgcacacaatgggcta cacgtgact
 aacacccccgaatattagtcatatgtgagtttcagtcctggctcccatatagcctgtagactatgtg
 gtttaagtgtgaacgaggcgctgtgaacgagactcgggccgattgtaagaacaagcaaatgcactttc
 catttaacaagaagtgtagagagaataactcaacctctttggatgtatcctcgag

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазміди рНМ103 + NDV-F wt для vHVT111 (SEQ ID NO:22)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі міжгенного фрагменту I BamHI

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = консенсусна послідовність NDV-F Vld дикого типу

Сірим курсивом та підкресленим = хвіст полі-A Sv40

gagctcagggatgatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcata
agaacgctagagatgctattttaacgatgtgctgtcgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatg
taaaaccaatgacgcatttactacgctcgtgcgtgcaatttctgggccagggtatgcatattccataa
cagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaggctcgtttgggtctgtcctagcga
tataatttatatgacgatatacattaaacatctgtgtgcagtacttaggtatttaacatgtcgtatga
aatgttatgtgtaaatatcggacaatatagataacgggcacgctgctattgtaacgtgcgccgcgcg
ctagtgtgactaatagtgtggatgatgtatacagtataattacaaacggaatgatacgtataaatt
atgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtgttgctatgtcacataattagcctcgccgt
ctacgctccactgaagataatgggctcccgctgttcaaaaaaatcagcgtgcgtcgataagactttgg
tgcagtctcttcggggtcgcaatttagatttgccgcatggagggtatctggggatttttccaatgct
ggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcggcca
tgcatgtacggacggtctattgcgcgagtttgttattttcgaaggacaagatggaagtgtatatggaa
ccgacaataatgttagtttgcatctttagggcggaatctacatgatatcttatccaagcggggtatg
agccagagagatgtgatggtcataaagggtaaatttttagatctgaaataacgcagttgcccaca
acgatcgcgattaaaagaaaaatcggatgggtcaattaggacatgcatggattctgtgcgcataaacc
ataaccgcagcactgttgggcaacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgacgctctgcgataactacg
octactatgcacattgttaactcctgcatcttaaaaaatatatcctgtagtaattttcacagcaatgtca
taacatcatctcgctaaagaatgacctgggattggagaagtaataatatttgcaaccaatgcattga
ataaactaacattaaacgaattcGAGCTCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGT
GGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAG
GTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAA
CCATAGTCCCGCCCTAACTCCGCCATCCCGCCCTAACTCCGCCAGTTCGCCCATCTCCGCC
CATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCCTCGGCCTCTGAGCTATTCAGAA
GTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAG

Фіг. 14 (продовження)

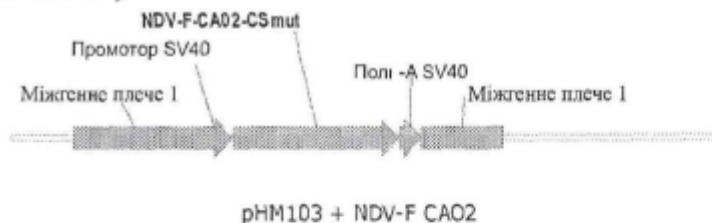
GCTTTTGCAAAAAGCTgcgggccgcatggggtccaaaccttctaccaggatcccagcacctctgatgct
gatcaccocggattatgctgatatggggtgtatccgtccgacaagctctcttgacggcaggcctcttg
cagctgcaggaattgttagtaacaggagataaggcagtcgaatgtatacacttcgtctcagacagggtca
atcatagtcaagttgctcccgaatatgccagggataaggaggcgtgtgcaaaagccccattagaggc
atataacagaacactgactactttgctcactcctcttgggcgaactccatccgcaagatccaagggtctg
tgtccacatctggaggaggcaagcaaggccgctgtataggtgctgttattggcagtgtagctcttggg
gttgcaacagcggcacagataaacagcagctgoggccctaatacaagccaaccagaatgccgccaacat
cctccggcttaaggagagcattgctgcaaccaatgaagctgtgcatgaagtcaccgacggattatcac
aactatcagtggcagttgggaagatgcagcagtttgcaatgaccagtttaataatacggcgcgagaa
ttggactgtataaaaaatcacacaacagggttggtgtagaaactcaacctatacctaactgaattgactac
agtattcggggccacagatcacctccccctgcattaaactcagctgacctccaggcactttataatttag
ctggtggcaataatggattacttattaaactaagttaggta tagggaacaatcaactcagctcgttaatt
ggtagcggcctgatcactggttacctatactgtatgactcacagactcaactcttgggcatacaagt
gaatttacctcagtcgggaacttaataataatgogtgcacactatttggagacottatctgtaagta
caaccaaggatatgcctcagcacttgctccgaaagtagtgacacaagtcgggtccgtgtagaagag
cttgacacctcactgtatagagtccgatctggatttataattgtactagaatagtgacattccccat
gtccccagggtattttatctctgtttgagcggcaacacatcagottgcatgtattcaaagactgaaggcg
cactcactacgccgtatatggccctaaaggctcagttattgccaattgtaaaaataacaacatgtaga
tgtacagacctcctggtatcatatcgcaaaattatggagaagctgtatccctgatagatagacattc
gtgcaatgtcttatcattagacgggataactctaaggctcagtggggaatttgatgcaacttatcaaa
agaacatctcaatactagattctcaagtcacgtgacaggcaatcttgatataatcaactgaacttgga
aacgtcaacaattcaatcagcaatgccttggtataggttggcagaaagcaacagcaagctagaaaaagt
caatgtcagactaaccagcacatctgctctcattacctataattgttctaaactgtcatttctctagttt
tcgggtgcacttagtctggtgttagcgtgttacctgatgtacaaacagaaggccacaacaaaagacctg
ctatggcttgggaataataacctcgcagatgagagccactacaagagcatgagcggccgcggggat
ccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctt
tatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgttaaccattataagctgcaataaaacagtttaaca
acaacaattgcattgattttatgtttcagggttcagggggagggtgtgggaggttttttcggatccctcta
gagtcgacaattattttatttaataacatatagccaaaagacctctatgaacatttagtttcccgat
actcaacggcgcggtgtacacacgcacatctcttgcatagcgatgaagtttggttcggcagcagaaaaatgc
agatatccaacaatctggagaaaaacttatcatcacagtggcagtggaacataccccctctataattca
tggtataattatcgtctacagcgtccaggatagtggcgtgagaaaaatggagatctgcagccctccttt
ccatggcatgcccgttttattgttccattaaacgcacaatggtctcaacgccagatatgggcatagattc
tgaagaacccgttgacaatccgaagaagaaggcgtgcaggtctttggaagactcgacggttggtctta
taatgtatgatcgagatgtcaccctaattgccacatggtacaggcttatcgcggtcatggcgatcggaac
ttgtaatttgcaacgatgggcaaaggatcgacgacatgccaaacattctgaacccgtagagatgttaa
cgatgacgaggatgaatatcccatgctcgtgcatagtatcaagtacacccggaataaggacgcgtc
caacatcgttatatgcacacaatgggctacacgtgactaacacccccgaataattagtcataatgtgagt
ttcagctctggct

Фіг. 14 (продовження)

cccatatagcctgtagactatgttgggttaagtgtgaacgaggcgctgtgaacgagactcgggcccga
ttgtaagaacaagcaaatgcactttccatttaacaagaagtgtagagagaataactcaacctctttgga
tgtatccctcgag

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмід рНМ103 + NDV-F CA02 для vHVT116 (SEQ ID NO:23)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі міжгенного фрагменту I BamHI

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = послідовність NDV-F-CA02-CSmut

Сірим курсивом та підкресленим = хвіст полі-A Sv40

```

gagctcagggtatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcata
agaacgctagagatgctatttaacgatgtgctgtcgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatg
taaaaccaatgacgcattcactacgctcgtgctgcaatttctgggccagggtatgcatattccataa
cagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaaggctgtttgggtctgtcctagcga
tataatttatatgacgataatacattaaacatctgtgtgcagtacttaggtatttaatcatgtcgatga
aatgttatgtgtaaatatcggacaatatagataacgggcaagctgctattgtaacgtgcgcccgcgcg
ctagtgtgactaatagtgtggatgatgtatacagtataattacaaacggaaatgatacgtataaatt
atgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtgttgctatgtcacataattagcctcgccgt
ctacgctccactgaagataatgggctcccgtgttcaaaaaaatcagcgtgcgtcgataagactttgg
tgcagtctcttcggggtcgcaatttagatttgcgcgatggagggtatctggggatttttgccaatgct
ggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcgggca
tgcattgtacggacgggtctattgcgcgagtttgtattttcgaaggacaagatggaagtgtatatggaa
ccgacaataatgttagtttgcatcttcttagggcggaatctacatgatatcttatccaagcggggatg
agccagagagatgtgatggtcataaaagggtaaaatttttagatctgaaataacgcagttgccccaaaca
acgatcgcgattaaaagaaaaatcggaatgggtcaattaggacatgcatggattctgtgcgcataaaacc
ataaccgcagcactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgacagctctgcgataactacg
cctactatgcacattgttactcctgcatcttaaaaaatatactctgtagtaattttcacagcaatgtca
taacatcatctcgctaaagaatgacctgggttggagaagtaatgaatatttgcaaccaatgcattga
ataaactaacaattaaacgaattcGAGCTCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGT
GGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAG
GTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAA
CCATAGTCCCCGCCCTAACTCCGCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCAGTCCGCCCATCTCCGCC
CATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAA
GTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAG
  
```

Фіг. 14 (продовження)

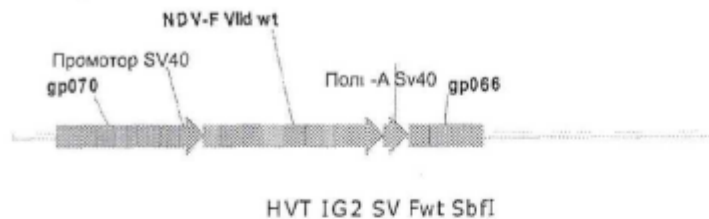
GCTTTTGCAAAAAGCTgcgccgccaccatgggagcaagccagcacctggatcagcgtgacctga
 tgctgatcaccagaaccatgctgactcctgagctgcatctgccccacaagcagcctggacggcagaccc
 ctggccgctgcccgcacgtggtgacggcgacaaagccgtgaacatctacaccagcagccagacgg
 cagcatcatcatcaagctgctgcccacatgcccaggacaaagaggcctgogccaaggccccctgg
 aagcctacaacagaaccctgaccaccctgctgacccccctggcgacagcatcagaagaatccagggc
 agcggccaccacaagcggcgaggaaagcagggcagactgggtggcgctatcctcgggagcgtggccct
 gggcgtggccacagctgcccagattaccgctgcagccgcccctgattcaggccaatcagaacgcgcga
 acatcctgagactgaaagagagcatgtgcggccaccaacgcagcgcctgacgaagtgaacaaaggactg
 tcccagctggctgctgctgctggcaagatgcagcagttcgtgaacaaccagttcaacaacaccggcag
 agagctggactgcatcaagatcgcccagcaggtggcgctggagctgaacctgtacctgaccgagctga
 ccacagtggttcggccccagatcacaagccccgctctgaccagctgacaatccaggccctgtacaac
 ctggctggcggaacatggactatctgctgactaagctgggagtgggcaacaaccagctgtccagcct
 gatgggttcgggctgatcacaggcaacccccatcctgtacgacagccagacacagctgtgggcatcc
 agatcaacctgccaatccgtgggaagcctgaacaacatgagagccacctacctggaaacctgagcgtg
 tocaccaccaagggtcttcggcagcgccctgggtgcccagggtgggtgacacaggtgggcagcgtgatcga
 ggaactggacaccagctactgcatcgagagcgacatcgacctgtactgcaccagagtggtgaccttcc
 caatgagccccggcatctacagctgctgagcggcaacaccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaa
 ggagcactgacaacacctacatggccctgaagggaagcgtgatcgccaactgcaagatgaccacctg
 cagatgcccgcacccccagcgcacatcagccagaactacggcgaggcctgagcctgatcgacaaac
 attcctgtagcgtgctgtccctggatggcatcacactgagactgagcggcgagttcgacgccacctac
 cagaagaacatcagcatcctggacagcaggtgatcgtgacccggcaacctggacatcagcaccgagct
 gggcaacgtgaacaacagcatcagcagcaccctggacaagctggccgagtccaacaacaagctgaaca
 aagtgaacgtgaacctgaccagcacaagcgccctgatcacctacatcgtgctggccatcgtgtccctg
 gccttcggcgctgatcagcctgggtgctggcctgctacctgatgtacaagcagagagcccagcagaaaac
 cctgctgtggctgggcaataacacctggaccagatgaggggccaccaccagaacctgatgagcgccg
 cggggatccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaaaccacaactagaatgcagtgaaaaa
aatgctttatctgtgaaatctgtgatgctattgctttatctgttaaccattataagctgcaataaaca
gttaacaacaacaattgcattgattttatgtttcagggttcagggggaggtgtgggaggttttttcgga
tcccttagagtcgacaattatctttatcttaataacatatagcccaagacctctatgaacatttagttt
 ccogtatactcaacggcgcgctgtacacacgcacatctctttgcatagcgatgaagttgttcggcagcag
 aaaatgcagatatccaacaatctggagaaaacttatcatcacagtggcagtggaacataccccctct
 atattcatgggtataattatcgtctacagcgtccaggatagtggcgtgagaaaatggagatctgcagcc
 ctccctttccatggcatgccgctttatgtttcattaaacgcacaaatgggtctcaacgccagatatgggca
 tagattctgaagaacccgttgacaatccgaagaagaaggcgtgcaggtctttggaagactcgacagtt
 ggtcttataatgtatgatcgagatgtcacccctaattgccacatggtacaggcttatcgcggtcatggcg
 atcggacttgtaatttgcaacgatgggcaaggatcgacgacatgccaaacattctgaacccgtagag
 atgttaacgatgacgaggatgaatatcccatgctcgctgccatagtatcaagtaaccgcgaataagg
 acgcgtccaacatcgttatatgcacacaatgggctacacgtgactaacacccccgaatattagtcata
 tgtgagtttcag

Фіг. 14 (продовження)

tctggctcccatatagcctgtagactatctgtgggttaagtgtgaacgagggcgctgtgaacgagactc
 gggccgattgtgaagaacaagcaaatgcacattccatttaacaagaagtgtagagagaatactcaacct
 ctttgatgtatcctcgag

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмідни HVTIG2 SV Fwt SbfI для vHVT301 (SEQ ID NO:24)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі gp070 і gp066

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = консенсусна послідовність NDV-F Vld дикого типу

Сірим курсивом та підкресленим = хвіст полі-A Sv40

```

tgttttcgaccatatccaaagctggctgtccctaagagcttatttctgcaagacctcataggaataat
tgcccgaccaatacttattacggacataggttagggcgataaataattatgttgactggaggatggaaag
gaggtttttgtaacagctacatcgctcggttcacagcaagcgatactttggatatccgagcttcaaaag
ccgcataaaaccccgctttatttctgaatacggcccaacagtaacacatgcgtgggttcttggcacttgg
aacgctgtgttttataggcaagaacatactacccaaaagaggtcttgggatttctggcgctgtgtgca
atgaagaaatgaattctttgttccttgaaatgccgacaactctaaaaacgggtattcgagcaccattac
tttacgctgtgatctgaagtaaatccagcgttgttgatggagcctaacagatttttgcaactgatgga
ttcgcggaataatcctatgtttatacgaatccgctatgtgcgacaaccccgagctcagggtatgatac
tcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcataagaacgctagagatgcta
tttaacgatgtgtgtgtgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatgtaaaaaccaatgacgcatt
cactacgctcgtgctgcaatttctgggcccagggtatgcataatccataacagaaatcgacacttgag
aagaggatctgactgtttgggataaaggctcgtttgggtctgtcctagcgatataatttatatgacgat
atacattaaaacatctgtgtgcagtacttaggtatttaatacatgtcgatgaaatgttatgtgtaaatat
cggacaatatagataacgggcaagctgtctattgtaacgtgcgcccgcgcgctagtgtgactaatagt
gtggatgatgtatacagtatattacaaacggaaatgatacgtataaaacctgcagggtcgaccCAATTC
GAGCTCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTCTAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGC
AGGCAGAAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCC
CAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCCTAACTCCG
CCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCCAGTTCGCCCCATCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTAT
TTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAG
GCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTgcggccgcgatgggtccaaacctctaccaggatcccagcacctct
gatgctgatcaccggattatgctgatattgggtgttatccgtccgacaagctctcttgacggcaggc
ctcttgagctgcaggaattgtagtaacaggagataaggcagtcgaatgtatacacttcgtctcagaca
gggtcaatcatagtcgaagttgctccgaa

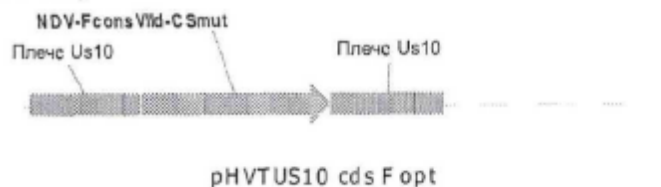
```

Фіг. 14 (продовження)

tatgcccagggaataaggaggcgtgtgcaaaagccccattagaggcatataacagaacactgactactt
 tgcactcctcttggcgactccatccgcaagatccaaggggtctgtgtccacatctggaggaggcaag
 caaggcgcctgataggtgctgttattggcagtgtagctcttgggggtgcaacagcggcacagataac
 agcagctgcgggccctaatacaagccaaccagaatgccgccaacatcctccggcttaaggagagcattg
 ctgcaaccaatgaagctgtgcatgaagtcacgcgagattatcacaactatcagtggcagttgggaag
 atgcagcagtttgtcaatgaccagtttaataatacggcgcgagaattggactgtataaaaaatcacaca
 acaggttggtgtagaactcaacctatacctaactgaattgactacagtatccggggccacagatcacct
 ccctgcatataactcagctgaccatccaggcactttataatttagctgggtggcaatatggattactta
 ttaactaagttaggtatagggacaatcaactcagctcgtaattggtagcggcctgatcactggta
 ccctatactgtatgactcacagactcaactcttgggcatacaagtgaatttaccctcagtcgggaact
 taaataatatgcgtgccacctatttggagaccttatctgtaagtacaaccaaggatatgcctcagca
 cttgtcccgaaagtagtgacacaagtcgggtccgtgatagaagagcttgacacctcactgtataga
 gtccgatctggatttatattgtactagaatagtgcattccccatgtccccagggtatttatctctgtt
 tgagcggcaacacatcagcttgcatgtattcaagactgaaggcgactcactacgccttatatggcc
 cttaaaggctcagttattgccaatgttaaaatacaacatgtagatgtacagacctccttggtatcat
 atcgcaaaattatggagaagctgtatccctgatagatagacattcgtgcaatgtcttatcattagacg
 ggataactotaaggctcagtggggaatttgatgcaacttataaaaagaacatctcaatactagattct
 caagtcactcgtgacaggcaatcttgatatatacaactgaacttggaacgtcaacaattcaatcagcaa
 tgccttggttaggttggcagaaagcaacagcaagctagaaaaagtcaatgtcagactaaccagcacat
 ctgctctcattacctatatattgttctaactgtcatttctctagttttcgggtgcacttagtctggtgta
 gcggtttacctgatgtacaaacagaaggcacacaaaaagaccttgctatggcttgggaataataccct
 cgatcagatgagagccactacaagagcatgagcggcgcggggatccagacatgataagatacattga
 tgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgcta
 ttgctttatttgaaccattataagctgcaatmaacaagtttaacaacaacaattgcattgattttatg
 tttcagggttcagggggagggtgtgggagggttttttcggatcctctagaggggattaatcctgcaggtta
 tgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtggttgctatgtcacataattagcctcgcccgctc
 tacgctccactgaagataatgggctcccgtgttcaaaaaaatcagcgtgcgtcgataagactttgggt
 gcagtcctcttcggggtcgcaatttagatttgccgcagtgagggtatctggggatttttgccaatgctg
 gagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcgcccat
 gcatgtacggacgggtctattgcgcgagtttgttattttcgaaggacaagatggaagtgtatatggaac
 cgacaataatgttagtttgcatctttagggcggaatctacatgatatcttatccaagcgggggtatga
 gccagagagatgtgatgggtcataaagggtaaatttttttagatctgaaataacgcagttgccccaaaca
 cgatcgcgattaaaagaaaaatcggtatggttcaattaggacatgcattggattctgtgcgcataaaaca
 taaccgcagcactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgacgctctgcgataactacgc
 ctactatgcacattgttactcctgcactcttaaaaatatatcctgtagtaattttcacagcaatgtcat
 aacatcatctcgcta

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмідної pHVTUS10 cds F opt для vHVT302 (SEQ ID NO:25)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі US10

Чорним та жирним = послідовність NDV-FconsVld-CSmut

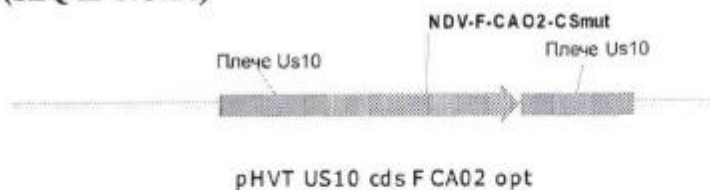
tcccttacggcggatcgaaacgacattaggcatactcgggtaccattttgcattccgatcagcacgga
 tgaatttaggcaggaatgcggtttatattatgcggcattggacaaacgatatggcattgattggcagt
 ttatgaatgtcttcatgttggcgtaaacggattcctattggttcagaagacaacgacgatatattta
 gagagaaaaagctaccagcataggataaacacacattgagcattgagagacataggatatcggtatgg
 atgggaaaaactacacacgtgaacaccaaacgacttatatactcgagcgggtgatactactgagcaagaa
 tgcactgcatctgagccactgaatgaagactgtgatgaaaatgtgaccatcgatggaattggagaaga
 atatgcgacagttcttcatgtccccgcaatgggtcccaaa tctacatcgcttgagcagaggataccaaaa
 aggtataccgatgtatgggttccaacagactcaattattttccctattatgaggcggttcaggcggtct
 ttgtttgatatgtatatgctaggtcggttggggcgctcgacttaagcgatctgactgggagactattat
 gcatctgtcaccacgcaaaagtgcggcgctacatagaactttaagatttgtggagcgtagaattatcc
 catctaacagttatatacgcacatcgggccacgttccgccttcgagggcaactccgacagatacgaat
 ttaaagatggatgaataattaaattggaaagagtaactacattaatcgagcgtcatgacggcgctcccg
 tgaanaatgggaatttttctactcgaaacaccgtagcatttgacagacctggaattgttattctgatata
 tagtgggtgtgtctggccggcaacatacataatgtgcatgcgaaaccaactttttcagtgtagcgtgac
 attgtgcaacacggaggggtagcatctacatacaatata tgttgattacctgcagggcgccggccacc
 atgggcagcaagcccagcacaaagaatcccagccccctgatgctgatcaccgcgcatcatgctgatcct
 gggctgcatcagaccacaagctccctggatggagccccctggccgctgcgggcacgctggtgacccg
 gcgacaaggccgtgaacgtgtacaccagcagccagaccggcagcatcatogtgaagctgctgccccaac
 atgcccagagacaaagaggcctgcgccaaggccccctggaagcctacaacagaacctgaccacctt
 gctgacccccctgggcgacagcatcagaaagatccagggctccgtgagcacaagcggcggaggaaagc
 agggcagactgatcgggcgccgtgatoggcagcgtggccc tgggagtggtacagctgcccagattacc
 gctgcagccgcccctgatccaggccaaccagaacgcgccaaacatcctgagactgaaagagagcattgc
 cgccaccaacgaggccgtgcacgaagtgaccgacggcctgagccagctgtccgtggccgtgggcaaga
 tgcagcagttcgtgaacgaccagttcaacaacacccgcaagagagctggactgcatcaagatcaccag
 caggtgggcgtggagctgaacctgtacctgaccgagctgaccacagtgctcggccccagatcacaaag
 ccagccctga

Фіг. 14 (продовження)

cacagctgaccatocaggccctgtacaacctggctggcggcaacatggactatctgctgacaaagctg
 ggaatcggcaacaaccagctgtccagcctgatcgggaagcggcctgatcacccgctaccccatcctgta
 cgacagccagacacagctgctggcatccagggtgaacctgccagcgtgggcaacctgaacaacatgc
 gcgccacctacctggaaacctgagcgtgtccaccaccaagggctacgccagcgcctgggtgccaag
 gtggtgacacaggtgggcagcgtgatcgaggaactggacaccagctactgcatcgagagcgacctgga
 cctgtactgcaccagaaatcgtgaccttcccaatgagccccggcatctacagctgcctgagcgggaaca
 ccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaaggcgcactgacaacacctacatggcctgaagggaagc
 gtgatcgccaactgcaagatcacccacctgcagatgcaccgacccccagggcatcatcagccagaacta
 cggcgaggccgtgagcctgatcgatcgccattcctgtaacgtgctgtccctggacggcatcacactga
 gactgagcggcgagttcgatgccacctaccagaagaacatcagcatcctggacagccagggtgatcgtg
 accggcaacctggacatcagcacccagcgtgggcaacgtgaataacagcatcagcaacgcctggacag
 actggccgagagcaacagcaagctggaaaaagtgaacgtgcgcctgacatccacttccgctctgatca
 cctacatcgtgctgacogtgatcagcctgggtgttcggcgccctgagcctgggtgctggcctgtacctg
 atgtacaagcagaaggcccagcagaaaaacctgctgtggctgggcaacaacacctggaccagatgag
 agccaccaccagagcctgatgagcggccgccccgggctgcaggcataggcacgctctgatgttacag
 accacaataccgcatacatattttattgtaagggtgttaataaagggtttattctatgtaagactacaatac
 tttcgacattgcttgtatacatattaaatactttctcaagttcctattacataaaatgggatctatca
 ttacattcgttaagagttctggataattttactgtttgccagcttcgatcttggaaactactgtggata
 gtgccttacttggaaatcgtgaaaaatttgaaacgtccattatttggatatcttccggttgtcccatatc
 ccgccttggtaaccgctcggataccttggccgtatggattcgtattgacagtcgcgcgaatcggggacca
 acaacgcgtgggtccacactcattcggaaattttccgatgattctgaatattttattgccgctcgttac
 gagtcgttggacatatctgtaatacattttcttctctgaaggatcgctgcacatttggatctatacatt
 ggccaggatgttcaagttctcagatgttgcattctggcacagcacaaactttatggcatttccgatgtaa
 tcgtccggcagccctgggggagttctatatctgcataattgggatggtaaggacaatagcagatctcgc
 aacctccaggagggtataataacgttttttaaggatggattttctcataaaaaatctgtcgcgaattac
 actgagaatatcctttactagcgccgattgagagcatcgtcgtccaattttctaaatggaaagaaaac
 aaggcgggcaagagtggttccaaacattttcattttcggcgaatctctcaaatcccatggcgtgcaatt
 gattgcaaaattggcacttccgttcacgtttgtatctccaaaactctaagacacttttaattgaaaaac
 tacgttctagtgtggaagaaaacctataggcagaccatagaactatttgacaccacatatctttttgt
 atgtcaaaactgaccatgatcgtat

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмиди pHVTUS10 cds F CA02 opt для vHVT303 (SEQ ID NO:26)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі US10

Чорним та жирним = послідовність NDV-F-CA02-CSmut

tcccttacggcggaatcgaaacgacattaggcatactcgggtaccatTTTgcattccgatcagcacgga
 tgaaattaggcaggaatgcggtttatatattatgcggcattggacaaacgatatggcattgattggcagt
 ttatgaatgtcttcatgttggcgtaaacggattcctattgggtcagaagacaacgacgatataTTTa
 gagagaaaaagctacccagcataggataaaacacacattgagcattgagagacataggatatcggtatgg
 atgggaaaaactacacacgtgaacaccaaacgacttatatactcgagcgggtgatactactgagcaagaa
 tgcactgcatctgagccactgaatgaagactgtgatgaaaatgtgaccatcgatggaattggagaaga
 atatgcgcagttcttcatgtcccgcaatgggtcccaaatctacatcgcttgagcgaggataccaaaa
 aggtataccgatgtatggtttccaacagactcaattatTTTccctattatgagggcgttcaggcgggtct
 ttgtttgatattgtatgtctaggtcggttggggcgctcgacttaagcgatctgactgggagactattat
 gcatctgtcaccaacgcaaagtcggcgctctacatagaactTTTaagatttgtggagcgtagaattatcc
 catctaacagttatatacgcacatcgggccacgttccgccttcgagggcaactccgacagatacgaat
 ttaaagatggatgaataattaaattggaagagtaactacattaatcgagcgctcatgacggcgtcccg
 tgaaaatgggaattttctactcgaaacaccgtgacatttgacagacctggaattgttattctgatata
 tagtgggtgtgtctggccggcaacatacataatgtgcatgcgaaccactTTTtcagtgtacgctgac
 attgtgcaacacggaggggtagcatctacatacaatatatgttgattacctgcagggcggccgccacc
atgggcagcaagcccgacacctggatcagcgtgaccctgatgctgatcaccagaaccatgctgatcct
gagctgcatctgccccacaagcagcctggaoggcagacccctggccgctgocggcatcgtggtgacccg
gcgacaagggcgtgaacatctacaccagcagccagaccggcagcatcatcatcaagctgctgccaac
atgccccaggacaaagaggcctgcgccaaggcccccctggaagcctacaacagaaccctgaccacccct
gctgacccccctgggcgacagcatcagaagaatccagggcagcgccaccacaagcggcgaggaaagc
agggcagactggtgggcgctatcatcgggagcgtggccctgggcgtggccacagctgcccagattacc
gctgcagccgcctgattcaggccaatcagaacgcgcgccaacatcctgagactgaaagagagcattgc
cgccaccaacgacgcctgacgaagtgaacaaacggactgtcccagctggctgtcgtgtcgtggcaaga
tgacagcagttcgtgaacaaccagttcaacaacaccgccaagagagctggactgcatcaagatcgcccag
caggtgggcgtggagctgaacctgtacctgaccgagctgaccacagtggtcgccccccagatcacaag
ccccgctctgaccagctgacaatccaggccctgtacaacctggctggcggaacatggactatctgc
 tg

Фіг. 14 (продовження)

actaagctgggagtgaggcaacaaccagctgtccagcctgatcgggtccgggctgatcacaggcaacc
 catcctgtacgacagccagacacagctgctgggcatccagatcaacctgccatccgtgggaagcctga
 acaacatgagagccacctacctggaaaccctgagcgtgtccaccaccaagggcttcgccagcgcctg
 gtgcccagggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcgaggaactggacaccagctactgcatcgagag
 cgacatcgacctgtactgcaccagagtggtgaccttcccaatgagccccggcatctacagctgcctga
 gcggaacaccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaaggagcactgacaacacctacatggccctg
 aagggaagcgtgatcgccaactgcaagatgaccacctgcagatgcgcgacccccagcgcacatcag
 ccagaactacggcgaggccgtgagcctgatcgacaaacattcctgtagcgtgctgtccctggatggca
 tcacactgagactgagcggcgagttcgacgccacctaccagaagaacatcagcatcctggacagccag
 gtgatcgtgaccggcaacctggacatcagcaccgagcgtgggcaacgtgaacaacagcatcagcagcac
 cctggacaagctggccgagtccaacaacaagctgaacaaagtgaacgtgaacctgaccagcacaagcg
 ccctgatcacctacatcgtgctggccatcgtgtccctggccttcggcgtgatcagcctgggtgctggcc
 tgctacctgatgtacaagcagagagcccagcagaaaaacctgctgtggctgggcaataacacctgga
 ccagatgagggccaccaccagaacctgatgagcggccgccccgggctgcaggcataggcacgctctg
 atgttacagaccacaataaccgcatacattttattgttaagggttgtaataaagggtttattctatgtaaga
 ctacaatactttcgacattgcttgatatacatattaaatactttctcaagttcctattacataaaatgg
 gatctatcattacattcgttaagagtcctggataattttactgtttgccagcttcgatcttggaacgta
 ctgtggatagtgcccttacttggaatcggtgaaaattttgaaacgtccattatttggtatcttccgggtg
 tcccatatcccgccctggtaccgctcggtacaccttgcccgatggattcgtattgacagtcgcgcaat
 cggggaccaacaacgcgtgggtccacactcattcggaattttccgatgattctgaatattttattgcc
 gctcgttacgagtcgttgacatatctgtaatacattttcttctctgaaggatcgtgcacatttgat
 ctatacattggccaggatgttcaagtcctcagatgttgcatctcggcacagcacaactttatggcattt
 ccgatgtaatcgtccggcagccctgggggagttctatattcgcatattgggatggtaaggacaatagc
 agatctcgcaacctccaggaggctataataacgttttttaaggatggattttctcataaaaaatctgtc
 gcaaattacactgagaatatcctttactagcgcgattgagagcatcgtcgtccaattttctaaatgg
 aaagaaaacaaggcgggcaagagtggtccaaacattttcattttcggcgaatctctcaaatcccatgg
 cgtgcaattgattgcaaaattggcacttcggttcacgtttgtatctccaaactctaagacacttttaa
 ttgaaaaactacgttctagtgtggaaagaaacctataggcagaccatagaactatttgacaccacata
 tctttttgtatgtcaaaactgacatgatcgtat

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмиди HVT IG2 SVFopt syn tail для HVT304 (SEQ ID NO:27)



HVT IG2 SVFopt syn tail.

Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі gr070 і gr066

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = послідовність NDV-FconsVld-CSmut

Сірим курсивом та підкресленим = синтетичний хвіст полі-А

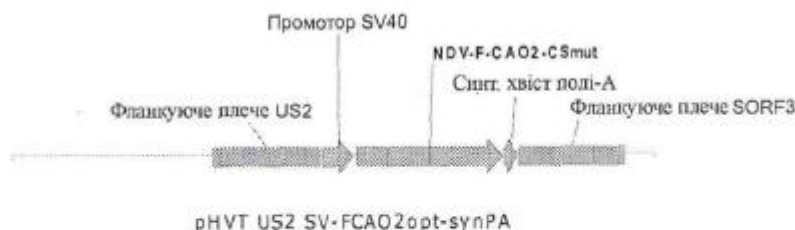
Tgtttcgcaccatatccaagctggctgtccctaagagcttattcctgcaagacctcatacggataaat
tgcccgaccaatacttattacggacataggtaggccgataaaatattatgttgactggaggatggaaaag
gaggttttgtaacagctacatcgctcggttcacagcaagcgataactttggatatccgagcttcaaaag
ccgcataaaaccccgctttatttctgaatacgcccaacagtaacacatgcgtgggttcctggcacttgg
aacgccgtgttttataggcaagaacatactacccaaagaggtcttgggatttctggcgctgcttgca
atgaagaaatgaattctttgttccttgaaatgccgacaactctaaaaacggatttcgagcaccattac
ttacgcgtggatctgaagtaaattccagcgttgttgatggagcctaacagatttttgcaactgatgga
ttcgcggaaaaatcctatgtttatacgaatccgctatgtgcgacaaccccgagctcaggggatgatac
tcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcataaagacgctagagatgcta
tttaacgatgtgctgtcgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatgtaaaaaccaatgacgcatt
cactacgctcgtgctgcaatttctggccagggtatgcataattccataacagaaatcgacacttgag
aagaggatctgactgtttgggataaaggctgtttgggtctgtcctagcgatataatttatatgacgat
atacattaaacatctgtgtgcagtaacttaggtatttaatcatgtcgatgaaatgttatgtgtaaatat
cggacaatatagataacgggcacgctgctattgtaacgtgcgcccgcgcgctagtgtgactaatagt
gtggatgatgtatacagtataattacaaacggaaatgatacgtataaaacctgcaggctcgaccCAATTC
GAGCTCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGC
AGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCC
CAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCCTAACTCCG
CCCATCCCCGCCCTAACTCCGCCCAGTTCGCCCATTTCTCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTAT
TTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAG
GCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTcccgggycggcccgccaccatgggcagcaagcccagcacagaatcc
cagccccctgatgtgtgatcccgcatcatgtgtatcctgggctgcatcagacccacaagctccctg
gatggacgccccctggccgctgcccgcacgtggtgac

Фіг. 14 (продовження)

cggcgacaaggccgtgaacgtgtacaccagcagccagaccggcagcatcatcgtgaagctgctgccca
 acatgcccagagacaaagaggcctgogccaaagccccctggaagcctacaacagaaccctgaccacc
 ctgctgacccccctgggagacagcatcagaaagatccaggggctccgtgagcacaagcggcggaggaaa
 gcaggggcagactgatogggogccgtgatcggcagcgtggccctgggagtggttacagctgccagatta
 ccgctgcagccgcccctgatccaggccaaccagaacgcgcgccaacatcctgagactgaaagagagcatt
 gccgccaccaacagaggccgtgcacgaagtgaaccgacggccctgagccagctgtccgtggcgtgggcaa
 gatgcagcagttcgtgaacgaccagttcaacaacaccgccagagagctggactgcatcaagatcacc
 agcaggtggcgtggagctgaacctgtacctgaccgagctgacccacagtggttcggccccagatcaca
 agcccagccctgacacagctgacctccaggccctgtacaacctggctggcggcaacatggactatct
 gctgacaaaagctggggaatcggcaacaaccagctgtccagcctgatcgggaagcggcctgatcaccggct
 accccatcctgtacgacagccagacacagctgctgggcatccagggtgaacctgcccagcgtgggcaac
 ctgaacaacatgcgcgcacacctacctggaaacctgagcgtgtccaccaccaagggtctacgccagcgc
 cctgggtgccaaagggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcagaggaactggacaccagctactgcacg
 agagcgacctggacctgtactgcaccagaatcgtgaacctcccaatgagccccggcatctacagctgc
 ctgagcgggcaacaccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaaggcgcactgacaacacctacatggc
 cctgaaggggaagcgtgatcggcaactgcaagatcaccacctgcagatgcaaccgacccccagggcatca
 tcagccagaactacggcgaggccgtgagcctgatcgcattccctgtaacgtgctgtccctggac
 ggcatcacactgagactgagcggcgagttcgatgccaactaccagaagaacatcagcatcctggacag
 ccaggtgatcgtgacccggcaacctggacatcagcaccgagctgggcaacgtgaataacagcatcagca
 acgcccctggacagactggccgagagcaacagcaagctggaaaaagtgaacgtgcccctgacatccact
 tccgtctgtatccctacatcgtgtgtacccgtgatcagcctgggtgttcggcgccctgagcctgggtgt
 ggctgtctacctgatgtacaagcagaaggcccagcagaaaaacctgtgtgtggctgggcaacaacaccc
 tggaccagatgagagccaccaccagagcctgatgagcggccgcgatataataaaatatctttatctt
 cattacatctgtgtgttgggtttttgtgtgaatcgatagtagtaacatacgcctctccatcaaaacaaa
 acgaaacaaaaaactagcaaaataggctgtccccagtgcaagtgccaggtgccagaacatttctctt
 ctgacctgcaggttatgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtggttgctatgtcacata
 attagcctcggccgtctacgctccactgaagataatgggctcccgtgttcaaaaaaatcagcgtgcg
 tcgataagacttttggtgcagctctcttcggggctcgcaatttagatttgccgcagtgagggtatctgggg
 atttttgccaatgctggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgtt
 gacacacatcggccatgcatgtacggacggctctattgcgcgagtttggtattttcgaaggacaagatg
 gaagtgtatatggaaccgacaataatgttagtttgatttcttagggcggaatctacatgatatctta
 tccaagcggggtatgagccagagagatgtgatggtcataaagggtaaatttttttagatctgaaataac
 gcagttgccccaaacacgatcgcgattaaaagaaaaatcggatgggttcaattaggacatgcatggatt
 ctgtgcgataaaaccataaccgcagcactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgcaag
 tctgcgataactacgcctactatgcacattgttactcctgcactcttaaaaaatatatcctgtagtaatt
 ttcacagcaatgtcataacatcatctcgctaa

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмідної pHVT US2 SV-FCA02 opt-synPA для HVT307 (SEQ ID NO:28)



Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі US2 і SORF3

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор SV40

Чорним та жирним = послідовність NDV-F-CA02-CSmut

Сірим курсивом та підкресленим = синтетичний хвіст полі-А

tatctccacatcgtattcaggcccaacggaagtcttcgttatcgaagctattgttactagtatctggcg
acatcgacgggtctctgcaaccgctcgtaaccgcttttcgatattttcacagacaatacccatattcgaggca
cttacttttcgaagactcaacatctactttccatcgccgccacgtatgtaatttcgggacggttgatgat
ataaaatataatagtaacgctccgggtatacacctgtgcgaaagtagtacgagaccggcagtcacaaaag
acgtttccgatctttccacagctccagttatttcggaaggcgtgggcatgggtgtgtgcatgataactct
cgtaactttactagacgaatgcgatcgattgcctgggcatctcgtgacgctgcctccaccctatgga
tctttctcatagaacaatgcatggagcatctgaagaatgatgtgggtgtgcccataattagtcgcgtaca
gcagacctgtgtcggtttgcaaaatccacattcgtttttgccccgcgggcatcgccaattgtgagaat
taaatcggcaggcgggagtggtatgcccgggtccggattggcaggaacgagagatgcatttatgtga
gactgtttgaagatgtagccggttgcgctaccgaatggcaggatctactgacgggctatgtaatgcta
gaatcgaggggcctccgataacgtatcgatagcctgtggatactcggggctgcagatatctgcagaaac
tgcaatagaatcaatacctctacaaaaacgtttgtttgccattaaagtaccaggcacctgggctggaa
tgcttggggcattccatgtgagatacaaacacttctcacgtccacttggaacctaatttgaaaac
atagaagataaggcgtaacttcaacgacagtaatatggcgtgcgtatatcaaatatcggtctctccacc
agacgttccccagctgcaggggcttggtatcgagtcacatgcaccccaacctaaacgcaatttgtgtt
gctgcctatgttgccgtccaatacatgacgacgacgcctccgttcccatggggttaagacagtagat
aaaaacgtacatgatggcaatatgctttagagggtcccaagtgtatcacagataggggaaaaattcaa
tagtagataaaacccaactagtgtgaggaattgcatctacttgcggggcgtgcaggtcgaccCAA
TTCGAGCTCGGTACAGCTTGGCTGTGGAATGTGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCC
AGCAGGCAGAAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCT
CCCCAGCAGGCAGAAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCCTAACT
CCGCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCAGTTCCGCCCATCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTTT
TATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTG
GAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTcccggggcgccgccaccatgggcagcaagcccagcacctgga
tcagcgtgacctgatgctg

Фіг. 14 (продовження)

atcaccagaaccatgctgatcctgagctgcatctgccccacaagcagcctggacggcagacccctggc
 cgtgcccggcatcgtggtgacggcgacaaggcctgaacatctacaccagcagccagacccggcagca
 tcatcatcaagctgctgcccacaatgcccaggacaaagaggcctgogccaaggccccctggaagcc
 tacaacagaaccctgaccaccctgctgacccccctggggcgacagcatcagaagaatccagggcagcgc
 caccacaagcggcgaggaaagcagggcagactggtgggcgctatcatcgggagcgtggccctggcg
 tggccacagctgcccagattaccgctgcagccgcctgattcaggccaatcagaacgcggccaacatc
 ctgagactgaaagagagcattgcccgccaccaacgacgcctgacgaagtgaacaaocggactgtccca
 gctggctgtogctgtcggcaagatgcagcagctogtgaacaaccagttcaacaacaccggccagagagc
 tggactgcatcaagatcgccagcaggtggcgctggagctgaacctgtacctgacogagctgaccaca
 gtgttcggccccagatcacaagccccgctctgacccagctgacaatccaggccctgtacaacctggc
 tggcggaacatggactatctgctgactaagctgggagtgaggcaacaaccagctgtccagcctgatcg
 ggtccgggctgatccagggcaacccccatcctgtacgacagccagacacagctgctgggcattccagatc
 aacctgccatocgtgggaagcctgaacaacatgagagccacctacctggaaacctgagcgtgtccac
 caccaagggcttcggcagcgcctgggtgcccagggtggtgacacaggtgggcagcgtgatcgaggaac
 tggacaccagctactgcatcgagagcgacatcgacctgtactgcaccagagtggtgaccttccaatg
 agccccggcatctacagctgcctgagcggcaacaccagcgcctgcatgtacagcaagaccgaaggagc
 actgacaacacccctacatggccctgaagggaagcgtgacggcaactgcaagatgaccacctgcagat
 gcggcgacccccagggcatcactcagccagaactacggcgagggcctgagcctgacgacaaacattcc
 tgtagcgtgctgtccctggatggcatcacactgagactgagcggcgagttcgacgccacctaccagaa
 gaacatcagcatcctggacagccaggtgatcgtgacggcaacctggacatcagcaccgagotgggca
 acgtgaacaacagcatcagcagcaccctggacaagctggccgagtgcaacaacagctgaacaagtg
 aacgtgaacctgaccagcacaagcgcctgatccactacatogtgcctggccatogtgcctggcctt
 cggcgtgatcagcctggtgctggcctgctacctgatgtacaagcagagagccagcagaaaaacctgc
 tgtggctgggcaataacacccctggaccagatgagggccaccaccagaacctgatgagcggccgagata
 tcaataaaaatatctttatctttcattacatctgtgtgttggttttttgtgtgaatcgatagtactaaca
 tacgctctccatcaaaaacaaaacgaaacaaaacaaactagcaaaataggctgtcccagtgcaagtg
 aggtgccagaacatttctctctctagacctgcaggcataatgttgtgccattatgtttgacataaatcgtg
 atgtagtgtctacgcaaatgtcaattgatatgcccatacatgggtgctaataatgcgttacttttagtatgt
 gagtgaataaaaaaataattacccttatgatacctgcgtctttatgctacaagtctcttcacatgacc
 agagccggtgagatcatattcgacaacttggtatattcccagaggttagatttgccagccgcggggaaa
 aataaatgacttcaactactggaccttgctaaccgatgagctgacgtgtggaattattcaatgtatgg
 agtcgcgcgagcgaattgccttagtgcatcagcaacatacgatcatggtcagtttgacatacaaaaa
 gatattgtggtgtcaaatagttctatggtctgcctatagggtttctttccacactagaacgtagtttttc
 aattaaaagtgtcttagagtttgagatacaaacgtgaacggaagtgcgaattttgcaatcaattgca
 cgccatgggatttgagagattcgccgaaaaatgaaaaatgtttggaacactcttgcccgcttgttttct
 ttccatttagaaaaattggacgacgatgctctcaatcggcgctagtaaaaggatattctcagtgtaattt
 gcgacagatttttatgagaaatccatcctttaaaaacggttattatagcctccctggaggttgogagat
 ctgctattgtccttaccatcccaatatgcgaatatagaactccccagggctgcccggacgattacatc
 ggaaatgccataaagtgtgtgctgtgcccagaatgcaacatctgagacttgaacatcctggccaatgtat
 aga

Фіг. 14 (продовження)

tcaaatgtgcagcgatccttcagaagaagaatgtattacagatatgtccaacgactcgtaacgagcg
 gcaataaataattcagaatcatcggaataattccgaatgagtggtgacccacgcggtgtgtggtcccgga
 ttgcgcgactgtcaatacgaatccatacgggcaaggtatccgagcggtaaccagggcggtatgtggac
 aaccggaagatatccaaataatggacgtttcaaattttcacgattccaagtaaggcactatccacagt
 acgttccaagatcgaagctggcaaacagtaaaattatccagactcttaacgaatgtaatgatagatcc
 catttta

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмід рCD046+NDV-F VII YZCQ для HVT112 (SEQ ID NO:29)

Сірим та курсивом = фланкуючі плечі

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = mCMV-IE

Чорним та жирним = NDV-F VII d wt YZCQ

Сірим курсивом та підкресленим = полі-А Sv40

gagctcagggatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcata
agaacgctagagatgctattttaacgatgtgctgtcgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatg
taaaaccaatgacgcatttactacgctcgtgctgcaatttctgggcccagggtatgcataattccataa
cagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaggctggttgggtctgtcctagcga
tataatttatatgacgataacattaaacatctgtgtgcagtaacttaggtatttaatcatgtcgatga
aatgttatgtgtaaatatcggaacaatatagataacgggcacgctgctattgtaacgtgcgcccgcgcg
ctagtgtgactaatagtgtggatgatgtatacagtataattacaaacggaaatgatacgtataataatt
atgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtgttgctatgtcacataattagcctcgccgt
ctacgctccactgaagataatgggctcccgtgttcaaaaaaatcagcgtgctcgataagactttgg
tgcagtctcttcggggtcgcaatttagatttgcgcgcatggagggtatctggggatttttgcgaatgct
ggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcggccca
tgcattgtacggacggtctattgcgcgagtttgttatttgcgaaggacaagatggaagtgtatatggaa
ccgacaataatgttagtttgcatttcttagggcggaatctacatgatatcttatccaagcggggtatg
agccagagagatgtgatggtcataaagggtaaatttttagatctgaaataacgcagttgcccacaac
acgatcgcgattaaaagaaaaatcggaatgggtcaatttaggacatgcatggattctgtgcgcataaacc
ataaccgcagcactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgcaagctctgcgataactacg
cctactatgcacattgttactcctgcattcttaaaaaatatacctgtagtaattttcacagcaatgtca
taacatcatctcgctaaagaatgacctgggattggagaagtaatgaataatttgcaaccaatgcattga
ataaactaacattaaaacGAATTCAATAGTGGATCCCCCACTCCGCCCGTTTTATGACTAGAACCAAT
AGTTTTTAATGCCAATGCACTGAAATCCCCTAATTGCAAGCCAAACGCCCCCTATGTGAGTAATA
CGGGGACTTTTTACCCAATTTCCACGCGGAAAGCCCCCTAATACACTCATATGGCATATGAATCAGC
ACGGTCATGCACTCTAATGGCGGCCCATAGGGACTTTCCACATAGGGGGCGTTTACCATTTCACGCA
TAGGGGTGGTGACTCAATGGCCTTTACCCAAGTACATTGGGTCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTT
TCCCATTACTGGCAAGCAGCACTGAGTCAAATGGGACTTTCCACTGGGTTTTGCCCAAGTACATTGGGT
CAATGGGAGGTGAGCCAATGGGAAAAACCATTTGCTGCCAAGTACACTGACTCAATAGGGACTTTCCA
ATGGGTTTTTCCATTGTTGGCAAGCATATAAGGTCAATGTGGGTGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGT
ATTCTGCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAATCAACAGGAAAGTCCCATTTGGAGCCAAGTACAC
TGCGTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGATGAGTCAATGGG
AAAAACCCATTGGAGCCAAGTACACTGACTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCAGTACATAA
GGTCAATAGGGGGTGAAGTCAACAGGAAAGTTCATTGGAGCCAAGTACATTGAGTCAATAGGGACTTT
CCAATGGGTTTTGCCAGTACATAAGGTCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTTTCCATTACTGGCA
CGTATACTGAGTCATT

Фіг. 14 (продовження)

AGGGACTTTCCAATGGGTTTTGCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAATCAACAGGAAAGTCCCAT
TGGAGCCAAGTACACTGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCAGTACAAAAGGTCAATAGG
GGGTGAGTCAATGGGTTTTTCCCATTATTGGCACGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAGTCATTGGGTT
TTTCCAGCCAATTTAATTAAAACGCCATGTACTTTCCCACCATTGACGTCAATGGGCTATTGAACTA
ATGCAACGTGACCTTTAAACGGTACTTTCCCATAGCTGATTAATGGGAAAGTACCGTCTCGAGCCAA
TACACGTCAATGGGAAGTGAAAGGGCAGCCAAAACGTAAACACCGCCCCGGTTTTCCCCTGGAAATTCC
ATATTGGCACGCATTCTATTGGCTGAGCTGCGTTCTACGTGGGTATAAGAGGCGCGACCAGCTCGGT
ACCGTCGCAGTCTTCGGTCTGACCACCGTAGAACGCAGAGCTCCTCGCTGCAGgcgccgcatgggct
ctaaaccttctaccaggatcccagcacctctgatgtgatcccggtattgctgatattggactgt
atccgtccgacaaagctctcttgacggcaggcctcttgacgtgcagggaattgtagtaacaggagataa
ggcagtcnaatgtatataacctgtctcagacagggtcaatcattagtcagggtgctcccgaaatagccca
aggataaggaggcggtgtgcgaagaccattagaggcatataacagaacactgactactttgctcact
cctcttgccgaatccatccgcaagatccaagggtctgtgtccacgtctggaggaggcaagcaaggccg
cctgatagggtgctgttattggtagttagctcttggggttgcaacagcggcacaaataacagcagctg
cgccctaatacaagccaaccagaatgctgccaacatccttoggottaaggagagcattgctgcaacc
aatgaagctgtgcatgaagtcaccgacggattatcacaactatcagtgccagttgggaagatgcagca
gtttgtcaatgaccagtttaataatacagcgcgagaattggactgtataaaaatcacacaacagggtg
gtgtagaactcaacctatacctaactgaattgactacagttatcgggccacagatcacctcccctgca
ttaactcagctgaccatccaggcactttataatttagctgggtggcaatatggattacttataactaa
gttaggtatagggacaactcaactcagctcattaattggcagcggcctgatcactgggtacccatat
tgtatgactcacagactcaactcttgggcatacaagtgaatttgccctcagtcgggaacttaataat
atgctgtccacctaatttagagaccttatctgtgaagtacagccaaaggatatgcctcagcacttggtcc
aaaagtagtgacacaagtcgggtctgtgtatagaagagcttgacacctcactgtatagagtcagatc
tggatttatattgtactagaatagtgacattccccatgtccccagggtatttatccctgtttaagggc
aacacatcagcttgcatgtattcacaagactgaaggcgcactcactaogccgtatatggcccttaaagg
ctcagttattgccaattgtgaagataacaacatgtatgtacagacctcctgggtatcatatcgcaaa
attatggagaagctgtatccctgatagatagacattcgtgcaatgtcttatcattagacgggataact
ctgaggctcagtgaggaaatttgatgcaacttatcaaaagaacatctcaatactagattctcaagtcac
cgtgacaggcaatcttgatatatacaactgaacttggaacgtcaacaattcaatcagcaatgcctgg
ataagttggcaaaaagcaacagcaagctagaaaaagtcattgtcagactaaccagcacatccgctctc
attacctatattgttctgactgtcattctctagttttcgggtgcactaagctcgggtttaacatgta
cctgatgtacaaaacaaaaggcacaacaaaagaccttgctatggcttggggaataataccctcgatcaga
tgagagccactacaagagcatgagcgccgcccggggatccagacatgataagatacattgatgagtttg
gacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgcttta
tttgttaaccattataagctgcaataaacaagtttaacaacaacaattgcattgattttatgtttcagggt
tcagggggaggtgtgggaggttttttcggatcctctagagtcgacaaattatttttaataacataat
agcccaagacctctatgaacatttagtttcccgatatactcaacggcgcggtgtacacacgcacatctct
tgcatagcgatgaagtttgttcggcagcagaaaaatgcagatatccaacaatctggagaaaaacttatca
tcacagtggcag

Фіг. 14 (продовження)

tggaacataccccctctatattcatggtataattatcgtctacagcgtccaggatagtgccgtgaga
aaatggagatctgcagccctcctttccatggcatgccgctttattgttcattaaacgcacaaatggtct
caacgccagatatgggcatagattctgaagaacccgttgacaatccgaagaagaaggcgtgcagggtct
ttggaagactcgcacgttggtcttataatgtatgatcgagatgtcacctaatgccacatgggtacagg
cttatcgcggtcatggcgatcggacttgtaatttgcaacgatgggcaaggatcgacgcacatgccaaa
cattctgaacccgtagagatgttaacgatgacgaggatgaatatcccatgctcgtgcacatagtatca
agtacaccgcgaataaggacgcgtccaacatcgttatatgcacacaattgggctacacgtgactaacac
ccccgaatattagtcatatgtgagtttcagctcggctcccatatagcctgtagactattttgtggttta
agtgtaacgagggcgctgtgaacgagactcgggcccagattgtagaacaagcaaatgcactttccattt
aacaagaagtgtagagagaatactcaacctctttggatgtatcctcgag

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмід рCD046+NDV Texas F для HVT113 (SEQ ID NO:30)

Сірим та курсивом = фланкуючі плечі

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = mCMV-IE

Чорним та жирним = NDV Texas F

Сірим курсивом та підкресленим = полі-A Sv40

gagctcagggatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcata
agaacgctagagatgctattttaacgatgtgctgtcgtctaaagaatttgtgcatttagcctttaaatg
taaaaccaatgacgcattcactacgctcgtgctgcaatttctgggcccagggtatgcatattccataa
cagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaaggtcggttgggtctgtcctagcga
tataatttatatgacgataatacattaaacatctgtgtgcagtaacttaggtatttaatcatgtcgatga
aatgttatgtgtaaatatcggaacaatatagataacgggcacgctgctattgtaacgtgcgcccgcgcg
ctagtgtgactaataagtgtggatgatgtatacagtataattacaaacggaaatgatacgtaataaatt
atgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtgttgctatgtcacataattagcctcgccgt
ctacgctccactgaagataatgggctcccgctgttcaaaaaaatcagcgtgcgtcgataagactttgg
tgcagtctcttcggggtcgcaatttagatttgccgcagtggagggtatctggggatttttgccaatgct
ggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcggccca
tgcatgtacggacgggtotattgocgcagtttgttatttctgaaggacaagatggaagtgtatatggaa
ccgacaataatgttagtttgcatttcttagggcggaatctacatgatatacttatccaagcggggatg
agccagagagatgtgatggtcataaagggtaaatttttttagatctgaaataacgcagttgcccaca
acgatcgcgattaaaaagaaaaatcggaatgggtcaattaggacatgcattggattctgtgcgcataaacc
ataaccgcagcactgttgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgttgacgtctgcgataactacg
cctactatgcacattgttactcctgcactcttaaaaaatatacctgtagtaattttcacagcaatgtca
taacatcatctcgctaaagaatgacctgggattggagaagtaatgaatatttgcaaccaatgcattga
ataaactaacattaaacGAATTCAATAGTGGATCCCCCACTCCGCCGTTTTATGACTAGAACCAAT
AGTTTTTAAATGCCAATGCACTGAAATCCCCTAATTGCAAGCCAAACGCCCCCTATGTGAGTAATA
CGGGGACTTTTTACCCAATTTCCACGCGGAAAGCCCCCTAATACACTCATATGGCATATGAATCAGC
ACGGTCATGCACTCTAATGGCGGCCCATAGGGACTTTCCACATAGGGGGCGTTCACCATTTCCAGCA
TAGGGGTGGTGACTCAATGGCCTTTACCCAAGTACATTGGGTCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTT
TCCCATTACTGGCAAGCAGCACTGAGTCAAATGGGACTTTCCACTGGGTTTTGCCCAAGTACATTGGGT
CAATGGGAGGTGAGCCAATGGGAAAAACCCATTGCTGCCAAGTACACTGACTCAATAGGGACTTTCCA
ATGGGTTTTTCCATTGTTGGCAAGCATATAAGGTCAATGTGGGTGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGT
ATTCTGCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAATCAACAGGAAAGTCCCATTTGGAGCCAAGTACAC
TGCGTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGATGAGTCAATGGG
AAAAACCCATTGGAGCCAAGTACACTGACTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCAGTACATAA
GGTCAATAGGGGGTGAGTCAACAGGAAAGTCCCATTTGGAGCCAAGTACATTGAGTCAATAGGGACTTT
CCAATGGGTTTTGCCAGTACATAA

Фіг. 14 (продовження)

GGTCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTTTCCCATTTACTGGCACGTATACTGAGTCATTAGGGACTTT
 CCAATGGGTTTTGCCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAATCAACAGGAAAGTCCCATTGGAGCCAA
 GTACACTGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCCAGTACAAAAGGTCAATAGGGGGTGAGTC
 AATGGGTTTTTCCCATTTATTGGCACGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAGTCATTGGGTTTTTCCAGCC
 AATTTAATTAACGCCATGTACTTTCCACCATTGACGTCAATGGGCTATTGAACTAATGCAACGT
 GACCTTTAACGGTACTTTCCCATAGCTGATTAATGGGAAAGTACCGTTCTCGAGCCAATACACGTCA
 ATGGGAAGTGAAAGGGCAGCCAAACGTAACACCGCCCCGGTTTTCCCTGGAAATTCATATTGGCA
 CGCATTCTATTGGCTGAGCTGCGTTCTACGTGGGTATAAGAGGGCGCGACCAGCGTCGGTACCGTCGCA
 GTCTTCGGTCTGACCACCGTAGAACGCAGAGCTCCTCGCTGCAGGcgccgcgcatggggtccagatctt
 ctaccaggatcccgggtacctctaatgctgcatcactccgaacccgctgacactgagctgtatccgtctg
 acaagctctcttctgagggcctcttgcgggtgcagggtatcggtgtaacaggagataaagcagtcacaa
 catatacacctcatcccagacagggtcaatcatagtttaagttactcccgaatatgcccaaggacaaag
 aggtgtgtgcaaaaagccccattggaggcatataacaggacactgactactttactcaccoccttgggt
 gattctataccgcaggatacaagagctctgtgactacttccggaggaggcaagcaaggccgctgtatagg
 tgcattatoggcagtgtagctcttggggttgogacagctgcacagataacagcagcttcggccctga
 tacaagccaaccagaatgctgccaacatcctccggcttaagagagcattgctgcaaccaatgaagct
 gtgcacgaggtcactgacggattatcacactagcagtgccagtagggaagatgcaacagtttgtcaa
 tgaccagttcaataatacagcgcaagaattggactgtataaaaaattgcacagcaggtcgggtgtagaac
 tcaacttgtaactaactgaattgactacagtagtttggggccacaaatcacttccocctgccttaactcag
 ctgactatacaagcgttttacaactctagctgggtggttaatatggattacttgcgtacaaagttagggtg
 aggyaacaaccaactcagctcatttaattggtagcggttgatcacccgcaaccctattctgtacgact
 cacagactcagatcttgggtatacaggttaacttgccttcagttgggaacctgaataatatgctgtcc
 acctacocctggagaccttatctgttaagcacaccaagggtttgcctcagcacttgcocaaaagtgggt
 gacacaggtcgggttccgtgatagaagaacttgacacctcactgtatagggacccgacttggatttat
 actgtacaagaatagtgacattccctatgtctcctgggtatttatcttctgtctgagcggtaatacatcg
 gcttgcatgtattcaagactgaaggcgcaacttactacgccatataatggctctcaaggctcagttat
 tgccaattgcaagctgacaacatgtagatgtgcagatccccaggtatcataatcgcaaaattatggag
 aagctgtgtccttaataatagataggcactcatgcaacgtcttatccttagacgggataactctgaggctc
 agtggggaatttgatgcaacctatcaaaagaatatctctatactagattctcaagttatagtgacagg
 caatcttgatataatcaactgagcttgggaatgtcaacaactcaataagtaatgcootgaataagtttag
 aggaaagcaacagcaaaactagacaaagtcaatgtcaaaactgaccagcacatctgctctcattacctac
 atcgttttaactgtcataatctcttgttttgggtgtaacttagcctgggtctagcatgctacctgatgta
 caagcaaaaggcacaacaaaagacctgttatggccttgggaataatacccttgatcagatgagagcca
 ctacaaaaatatgagcgccgcggggatccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaacca
 caactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgaacc
 attataagctgcaataaacaagtttaacaacaacaattgcattgattttatgtttcaggttcaggggga
 ggtgtgggaggttttttcggatcctctagagtcgacaattattttatttaataacatatagcccaag
 acctctatgaacatttagtttcccgataactcaacggcgcggtgtacacacgcacatctctttgcatagcg
 atgaagtttgtt

Фіг. 14 (продовження)

cggcagcagaaaaatgcagatatccaacaatctggagaaaaacttatcatcacagtgccagtggaacat
 accccctctatatctcatggtataattatcgtctacagcgtccaggatagtgccgtgagaaaaatggaga
 tctgcagccctcctttccatggcatgcccgtttattgtttcattaaacgcacaaatggtctcaacgccag
 atatgggcatagattctgaagaaccggttgacaatccgaagaagaaggcgtgcaggctcttggagac
 tcgcacgttggtcttataatgtatgatcgagatgtcacccctaatgccacatggtacaggcttatcgcg
 gtcatggcgatcggacttgaatttgcaacgatgggcaaggatcgacgacatgcaaacattctgaa
 cccgtagagatgttaacgatgacgaggatgaatatcccatgctcgctgccatagtatcaagtacaccg
 cgaataaggacgcgtccaacatcgttatatgcacacaatgggctacacgtgactaacacccccgaata
 ttagtcatatgtgagtttcagctctggctcccatatagcctgtagactatttgtggtttaagtgtgaac
 gaggcgctgtgaacgagactcgggcccattgtgaagaacaagcaaatgcactttccatttaacaagaag
 ttagagagaataactcaacctcttggatgtatcctcgag

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмід рНМ119 для НVT039 (SEQ ID NO:31)

Сірим та курсивом = рекомбінаційні плечі міжгенного фрагменту I BamHI

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = промотор gB MDV

Чорним та жирним = послідовність NDV-F дикого типу не модифікованого штаму Texas

Сірим курсивом та підкресленим = хвіст полі-A Sv40

```

gagctcaggggtatgatactcagctgttattgtggccgaccaggaggactccaatgcttagcattcata
agaacgctagagatgctatTTAACgatgtgctgtcgtctaaagaatttTgtgcatttagcctTTAAATg
taaaaccaatgacgcattcactacgctcgtgcgtgcaattTctgggcccagggatgcatattccataa
cagaaatcgacacttgagaagaggatctgactgtttgggataaaggTcgTttgggtctgtcctagcga
tataatttatatgacgataTacaTTAAacatctgtgtgcagtacttaggtattTaatcatgtcgatga
aatgttatgtgtaaatatcggaCaatatagataaacgggcacgctgctattgtTaaCgtgcgcccgcgcg
ctagtgtcTgactaatagtgtggatgatgtatacagtataTTaCaacCGgaaatgatacgtTaaTaaatt
atgtactcttattgatttataaaaaacatacatgcagtgtTgctatgtcacataaattagcctcgccgt
ctacgctccactgaagataatgggctcccgtgtTcaaaaaaatcagcgtgcgtcgataaagactttgg
TgcagtctcttcggggTcgcaatttagattTgcgcgatggagggtatctggggattttTgccaatgct
ggagcgacgactgtacgattcgtcccatcgggatctagcagaccaatgatgttgacacacatcgGCCa
TgcattgtacggacggtctattgCgcgagttTgttatTTtcgaaggCaagatggaaTgtatatggaa
ccgacaataatgttagTttgcatTTcttagggcggaatctacatgatatacttatccaagcggggTatg
agccagagagatgtgatggTcataaagggtaaatttttttagatctgaaataacgcagTtgcccaaaCa
acgatcgcgattaaaaagaaaaatcggaTggTtCaattaggacatgcattggattctgtgcgcataaaac
ataaccgcagcactgtTgggcacttcggtaactcaaatgcgaagcgtTgcacgtctgcgataactacg
cctactatgcacattgtTactcctgcatacttaaaaaatatctctgtagtaattttcacagcaatgtCa
taacatcatctcgctaaagaatgacctgggatTggagaagtaatgaatatTTgcaaccaatgcattga
ataaactaacattaaacgaattcCGATGTTTAGTCACGATAGACATCGGTTCCGCCAGCCGTCGAATA
CAGCATTATATTTTAGTGTGAAAATGTAGGGCTGCTTCCTCACTTAAAGGAGGAAATGGCTCGATTc
ATGTTTCATAGCAGTAGAAAAACAGATTGGACCGTCAGTAAGTTTAGAGGGTTTTATGACTTTAGCAC
TATAGATAATGTAACTGCGGCCCATCGCATGGCTTGGAATATATCAAAGAAGTGAATTTTGCACAG
CTTTATTTCTTCTGTATTTAAATGTGGCGAATTGCACATCTGTCTGCGCCGACAGTTTGCAGATCAAC
AGCAATGGAGACTATGTATGGAAAAATGGAATATATATAACATATGAAACCGAATATCCACTTATAAT
GATTCTGGGGTCAGAATCAAGCACTTCAGAAAACGCAAAATATGACTGCAATTATTGATACAGATGTTT
TTTCGTTGCTTTATTTCTATTTTGCAGTATATGGCCCCCGTTACGGCAGATCAGGTGCGAGTAGAACAG
ATTACCAACAGCCACGCCCCCATCTGACCCGTCCAATATTCTTGTGTCCCTGCATTTTATCTCACACA
ATTTATGAACAGCATCATTAAGATCATCTCACTgcgggccgcaagatgggctccagatcttctaccagg
atcccggtacctctaattgctgatcatccgaaccgcgctgacactgagctgtatccgtctgacaagctc
cttTgatggcaggcctcttggggctgcagggaTc

```

Фіг. 14 (продовження)

gtggtaacaggagataaagcagtcacacatatcacacctatcccagacaggggtcaatcatagtttaagtt
 actcccgaatatgcccaggacaaaagggtgtgtgtgcaaaagccccattggaggcatacaacaggacac
 tgactacttttactaccccccttgggtgattctatccgcaggatataagagttctgtgactacttccgga
 ggaaggagacagagacgctttataggtgccattatcggcagtgtagctcttgggggtgacagagctgc
 acagataacagcagcttccggccctgatacaagccaaccagaatgctgccaacatcctccggcttaag
 agagcattgtctgcaaccaatgaagctgtgcacgaggtcactgacggattatcacaactagcagtgga
 gtagggaagatgcaacagtttgtcaatgaccagttcaataatacagcgcaagaattggactgtataaa
 aattgcacagcaggtcggtgtagaactcaactgtacctaactgaattgactacagttatttgggccac
 aaatcaacttcccctgccttaactcagctgactatccaagcgctttacaatctagctgggtggtaatatg
 gattacttgcctgactaagtttaggtgtagggaacaaccaactcagctcattaatggtagcggttgat
 caccggcaaccctattctgtacgactcacagactcagatcttgggtatacaggtaactttgccttcag
 ttgggaacctgaataatatgctgcccacctacctggagaccttatctgtaagcacaaccaagggtatt
 gcctcagcaottgtcccaaaagtgggtgacacaggtcggttccgtgtagaagaacttgacacctcata
 ctgtatagggacggacttggatttatactgtacaagaatagtgacattccctatgtctcctgggtattt
 attcttctgtgagcggttaatacatcggttgcattgtattcaagactgaaggcgcaacttactacgcca
 tatatggctctcaagggtcagttattgccaattgcaagctgacaacatgtagatgtgcagatcccc
 aggtatcatatcgcaaaattatggagaagctgtgtccttaatagataggcactcatgcaacgtcctat
 ccttagacgggataactctgagggtcagtggggaatttgatgcaacctatcaaaagaatatctctata
 ctgattctcaagttatagtgacaggcaatcttgatatatacaactgagcttgggaatgtcaacaactc
 aataagtaattgcccctgaataagttagaggaaagcaacagcaaaactagacaaaagtcaatgtcaaaactga
 ccagcacatctgtctcattacctacatogttttaactgtcatatctcttgttttgggtgtacttagc
 ctggttctagcatgtacactgatgtacaagcaaaaggcacaacaaaagacctgttatggcttgggaa
 taatacccttgatcagatgagagccactacaaaaatatgagcgggccgcggggatccagacatgataag
 atacattgatgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaattt
 gtgatgctatttgcctttatttgttaaccattataagctgcaataaaacaagttaacaacaacaattgcatt
 ctttttatgtttcagggttcagggggaggtgtgggaggttttttcggatcctctagagtcgacaattat
 tttattttaataacatatagcccaaagacctctatgaacatttagtttcccgtatactcaacggcgct
 gtacacacgcatctcttgcatacgcatgaagtttgttcggcagcagaaaaatgcagatatccaacaat
 ctggagaaaaacttatcatcacagtggcagtggaacataccccctctatattcatggtataattatcg
 tctacagcgtccaggatagtggcgtgagaaaaatggagatctgcagccctcctttccatggcatgccgc
 tttattgttcattaaacgcacaatgggtctcaacgccagatatgggcatagattctgaagaaccogttg
 acaatccgaagaagaaggcggtgcaggtcttgggaagactcgacggttggtcttataatgtatgatcga
 gatgtcaccctaattgccacatgggtacaggcttatcgcggtcatggcgatcggaacttgtaatttgcaac
 gatgggcaaaaggatcgacgacatgccaaacattctgaacccgtagagatgttaacgatgacgaggatg
 aatatccccatgctcgctgccatagtatcaagtacacccgcaataaggacgogtccaacatcggttatat
 gcacacaatgggtacacgtgactaacacccccgaatatattagtcatatgtgagtttcagtcctggctcc
 catatagcctgtagactatttgtgggtttaaagtgtaacgagggcgctgtgaacgagactcggggcgatt
 gtaagaacaagcaaatgcactttccatttaacaagaagtgtagagagaatactcaacctcttggatg
 tatcctcgag

Фіг. 14 (продовження)

**Часткова послідовність плазмідн SORF3-US2 gpVar-Ewtsyn для HVT202
(SEQ ID NO:39)**

Сірим та курсивом = фланкуючі плечі

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = гр CMV

Чорним та жирним = Варіант Е дикого типу

Сірим курсивом та підкресленим = синт. полі-А

taaaatgggatctatcattacattcggttaagagctctggataatcttactgtttgccagcttcgatctt
ggaacgtactgtggatagtgcccttacttggaatcgtgaaaatttgaaacgtccattatttggaatctt
tccggttggtcccatatcccgccttggtaccgctcggataccttgcccgtatggattcgtattgacagt
cgcgcaatcggggaccaacaacgcgtgggtccacactcattcggaaatcttcgatgattctgaatat
ttattgccgctcgttacgagtcgttggacatatctgtaatacatttcttcttctgaaggatcgtgca
catttgatctatacattggccaggatgttcaagtcctcagatgttgcaattctggcacagcacaaactta
tggcatttccgatgtaatcgtccggcagccctggggagttctatattcgcatattgggatggtaagg
acaatagcagatctcgcaacctccaggaggctataataacgtttttaaaggatggatttctcataaa
aatctgtcgcaaatcactgagaatatcctttactagcgcgattgagagcatcgtcgtccaatctt
ctaaatggaaagaaaacaaggcgggcaagagtggtccaaacatttctcatttctcggcgaatctctcaa
tcccatggcgtgcaattgattgcaaaattggcacttccgttcaogtttgatctccaaactctaagac
acttttaattgaaaaactacgttctagtgtggaagaaacctataggcagaccatagaactatttgac
accacatatctttttgtatgtcaaaactgaccatgatcgtatgttgctgaatgcactaggggcaattcgc
tcgcgcgactccatacattgaataattccacacgctcagctcatcggttagcaagggtccagtagttgaa
gtcatttatttttcccgcggtggtggccaaatctacctctgggaatatccaagttgtcgaatatgatcg
caccggtctggtcatggtgaaggaaactgttagcataaagacgcaggtatcatagggttaatatcttt
ttattcactcacataactaaaagtaacgcatattagcaccatgtatgggctatcaattgacatttgctg
agcactacatcacgattatgtacaacataatgggacaacatatgcctgcaggTTAGTCATATGTTACT
TGGCAGAGGCCGCATGGAAAGTCCCTGGACGTGGGACATCTGATTAATACGTGAGGAGGTGAGCCATG
TTCTTTTTGGCAAAGGACTACGGTCATTGGACGTTTGATTGGCATGGGATAGGGTCAGCCAGAGTTAA
CAGTGTCTTTTTGGCAAAGGGATACGTGGAAAGTCCCGGGCCATTTACAGTAAACTGATACGGGGACA
AAGCACAGCCATATTTAGTCATGTATTGCTTGGCAGAGGGTCTATGGAAAGTCCCTGGACGTGGGACG
TCTGATTAATATGAAAGAAGGTGAGCCAGAGGTAGCTGTGTCCTTTTTGGCAAAGGGATACGGTTATG
GGACGTTTGATTGGACTGGGATAGGGTCAGCCAGAGTTAACAGTGTCTTTTTGGCAAAGGAAACGTGG
AAAGTCCCGGGCCATTTACAGTAAACTGATACTGGGACAAAGTACACCCATATTTAGTCATGTTCTTT
TTGGCAAAGAGCATCTGGAAAGTCCCGGGCAGCATTATAGTCACTTGGCAGAGGGAAAGGGTCACTCA
GAGTTAAGTACATCTTTCCAGGGCCAATATTCAGTAAATTACACTTAGTTTTATGCAATCAGCCAC
AAAGGGGATTTTCCCGGTCAATTATGACTTTTTCTTAGTCATGCGGTATCCAATTACTGCCAAATTG
GCAGTACATACTAGGTGATTCACTGACATTTGGCCGTCTCTGGAAAGTCCCTGGAAACCGCTCAAGT
ACTGTATCATGGTGACTTTGCATTTTTGGAGAGCACGCCCCACTCCACCATTGGTCCACGTACCCAT
GGGGGAGTGGTTTATGAGTATATAAGGGGCTCCGGTTTAGAAGCCGGGCAGAgcgccgcatgacaaa
octgcaagatcaaaacc

Фіг. 14 (продовження)

caacagattgttcogttcatacggagccttctgatgccaacaacgggacggcggtccattccggacga
 caccctggagaagcacactctcaggtcagagacctcgacctaatttgactgtgggggacacagggg
 cagggctaatgtctttttccctggattccctgggtcaaattgtgggtgctcactacacactgcagagc
 aatgggaactacaagttcgatcagatgctcctgactgccagaaacctaccggccagctacaactactg
 caggctagtgtcggagtctcagagtaagggtcaagcacactccctgggtggcgtttatgcactaaacg
 gcaccataaacgcctgacottccaaggaagcctgagtgaaactgacagatgttagctacaacgggttg
 atgtctgcaacagccaacatcaacgacaaaaattgggaacgtcctagtaggggaagggttaacgtcct
 cagcttacccacatcatatgatcttgggtatgtgaggcttggtgacccatacccgctatagggcttg
 acccaaaaatggtagcaacatgtgacagcagtgacaggccagagctctacaccataactgcagccgat
 aattaccaattctcatcacagtaccaaacaggtggggtaacaatcacactgttctcagccaacattga
 tgccatcacaaagtctcagcgttgggggagagctogtggttcaaaacaagcgtccaaagccttgtagtgg
 gggccacatctacottataggctttgatgggactgoggtaatcaccagagctgtggcggcaacaat
 gggctgacggccggcatcgacaattcttatgccattcaatcttgtgattccaaccaatgagataacca
 gccaatcacatccatcaaaactggagatagtgcctccaaaagtgtggtcaggcagggggaacagatgt
 catggtcggcaagtgggagcctagcagtgacgatccatgggtggcaactatccaggagcctcctgctcc
 gtcacactagtggcctacgaaagagtggaacaggatctgtogttacggtcgtgggtgagcaactt
 cgagctgatcccaaatcctgaactagcaaaagaaacctgggttacagaatatggccgatttgaccaggag
 ccatgaactacacgaaattgatactgagtgagagggaaccgccttggcatcaagaccgtctggccaaca
 agggagtacactgactttctgtgagtacttcatggaggtggccgacctcaactctccctgaagattgc
 agggagcatttggcttcaaaagacataatccggggccataaaggaggtgagcggccggcgatatacaataaaat
atctttatcttcatcatctgtgtgttgggttttttgtgtgaatcgatagtagtaacatacgcctctcc
atcaaaacaaaacgaaacaaaaaaaactagcaaaaataggctgtccccagtgcaagtgcaagtgccaga
acatttctctcttagacctgcaggcccggggcaagtagatgcaatttccctcacactagttgggtttat
 ctactattgaatttccctatctgtgatacacttgggaacgtctacaaagcatattgccatcatgtac
 gtttttatctactgtcttaacgcccattgggaacgggagcgtcgtogtcatgtattggacggcaacata
 ggcagcaacacaaaattgcgttttaggtgggggtgcatgtggactcgataccaagcccctgcagctgggga
 acgtctgggtggagagccgataatttgatatacgcacgccaataatactgtcgttgaagtacgccttato
 ttctatgttttcaaaatttaggttcccaagtggacgtgagaagtgtttgtatctcacatgggaatggccc
 aaggcattccagcccaggtgcctggtaactttaatggcaacaaacggttttggtagaggtattgattct
 attgcagttctgcagatatctgcagccccgagtatccacaggctatacgatacgttatcgagggcctc
 cgattctagcattacatagccggtcagtagatcctgccattcggtagcgcgaacccggctacatcttcaa
 acagctctcacataaaatgcattctctcgttccctgccaatccggaacccgggcataccactcccgcctgcc
 gatttaattctcacaattgggcgatgcccggcggggcaaaacgaatgtggatttggcaaacggcacacag
 gtctgtgtacggactaataatgggcacacccacatcattcttcagatgctccatgcattgttctatga
 gaaagatccataggggtggaggcagcgtcacgagatcgccagggaatcgatcgattcgtotagtaaa
 gtgacgagagttatcatgcacacacccatgccacgccttccgaataaactggagctgtggaagatcgg
 aaacgtctttttgactgccggtctcgtactacttttcgcaagggtgtataccgggaacgcgtactatata
 ttttatatcatccaacgtcccgaattacatacgtggcggcgatggaagtagatgtttgagtcttcgaa
 agtaagtgcctc

Фіг. 14 (продовження)

Gaatatgggtattgtctgtgaaaatatcgaaagcggtagcagcgggtgcagaaccgtcgatgtcgccag
 atactagtaacaatagcttcgataacgaagacttccgtgggcctgaatac
 gatgtggagata

Фіг. 14 (продовження)

Часткова послідовність плазмиди SB1US2 gpVlIdwtsyn для vSB1-010 (SEQ ID NO:40)

Сірим та курсивом = фланкуючі плечі

Сірим ТА ПРОПИСНИМ = gp CMV

Чорним та жирним = NDV-F VІІd дикого типу

Сірим курсивом та підкресленим = синт. полі-А

tctcgtctaaaaacgctccagtgctttacagttcgataaatctggacctggggacgcggtataggatcggt
cctccacatgcgctgctgctcggtatctcgaatccccgggtattcagttgaatcggttgccggagtgctcct
cctggactctgcaatggtccctagccgctcttcaatatctcgtgcaaggctctataatacagttccctct
gcagaccgctcggttgctcttcccttctgctcgtttagttatctctgtaggctccagacgatttgccgtg
catttggtgcgcaacataatctgattgcattccctatctcgtcttccggtaatcccatagggtgttcgggt
attcgcagataggtagagaaagcaccactgcgaatcgtgcaatttccattgccccaaaccaatattttt
tttaagaacggcatcgccggttaatgtacctcgggcattgtgacgacgaaacccttatggatgcctaa
agagagcattgcgggtccagttctccaggtgaaaagagaaatagcgcgggtagaaaacgggcccagattagt
ttatcttccgcccgtccctaataatcccaagttctgcagttataacttccatcgctccgttttcgacaagg
tccggcgcgacatagtttgaaatgtcatctatcagaaacatctcgcacctcgtagaaaaaacctgta
cgagaccataaaaaaccattcggtaccacatatccttggtgtatatcaaacgatattgttggttatgtcgt
tgccggatgttggtatgaaatagagctaagcgttctcgtgattccacgcactgaacgattccgttagtc
aattcatctgctaacataggccaaaagtttattcgtgttaacttttctcggcggttttgcaaaaacgccc
ccttgccacatccatgtcattaaatacagcggcataactcctaactcatgtgttccatagcccagggtt
ctgttcgggtctgtaactacgatcagatcagtgccgcatcagatgcgtgggatgaatgaagtgtatcc
gaaagcagttttgagatatagctaaactgtacgacgattgtggcactaaacgaagctttgcgcgacc
cccatcccaacgcccctgcaggTTAGTCATATGTTACTTGGCAGAGGCCGCATGGAAAGTCCCTGGACGT
GGGACATCTGATTAATACGTGAGGAGGTCAGCCATGTTCTTTTGGCAAAGGACTACGGTCATTGGAC
GTTTGATTGGCATGGGATAGGGTCAGCCAGAGTTAACAGTGTCTTTTGGCAAAGGGATACGTGGAAA
GTCCCGGGCCATTACAGTAAACTGATACGGGGACAAAGCACAGCCATATTTAGTCATGTATTGCTTG
GCAGAGGGTCTATGGAAAGTCCCTGGACGTGGGACGTCTGATTAATATGAAAGAAGGTCAGCCAGAGG
TAGCTGTGTCTTTTGGCAAAGGGATACGGTTATGGGACGTCTGATTGGACTGGGATAGGGTCAGCC
AGAGTTAACAGTGTCTTTTGGCAAAGGAAACGTGGAAAGTCCCGGGCCATTTACAGTAAACTGATAC
TGGGACAAAGTACACCCATATTTAGTCATGTCTTTTGGCAAAGAGCATCTGGAAAGTCCCGGGCAG
CATTATAGTCACTTGGCAGAGGGAAAGGGTCACTCAGAGTTAAGTACATCTTTCCAGGGCCAATATTC
CAGTAAATTACACTTAGTTTTATGCAAATCAGCCACAAAGGGGATTTTCCCGGTCAATTATGACTTTT
TCCTTAGTCATGCGGTATCCAATTACTGCCAAATTGGCAGTACATACTAGGTGATTCACTGACATTTG
GCCGTCTCTGGAAAGTCCCTGGAAACCGCTCAAGTACTGTATCATGGTGACTTTGCATTTTGGAGA
GCACGCCCCACTCCACCATTGGTCCACGTACCCATATGGGGGAGTGGTTTATGAGTATATAAGGGGCTC
CGGTTTAGAAGCCGGGCAGAgcgcccgcatggggtccaaacctctaccaggatcccagcacctctga
tgctgatcaccoggtattatgctgatattgggctgtatccgtccgacaagctctcttgacggcaggcct
cttcagctgcagggaattgtagtaacaggagataaggcagtcgaatgtatacaactcgtctcagacagg
gtcaatc

Фіг. 14 (продовження)

atagtcaagttgtctcccgaatatgccagggataaggaggcgtgtgcaaaagccccattagaggcata
 taacagaacactgactactttgtctactctcttggcgactccatccgcaagatccaagggtctgtgt
 ccacatctggaggaggcaagcaaggccgctgataggtgtgttattggcagtgtagctcttggggtt
 gcaacagcggcacagataacagcagctgccccttaatacaagccaaccagaatgocgccaacatcct
 ccggcttaaggagagcattgtgtgcaaccaatgaagctgtgcatgaagtcacgcaggtattacacaac
 tatcagtggtcagttgggaagatgcagcagtttgtcaatgaccagtttaataatacggcgcgagaattg
 gactgtataaaaaatcacacaacaggttgggtgtagaactcaacctatacctaactgaattgactacagt
 attcggggccacagatcacctcccctgcatttaactcagctgaccaatccaggcaactttataatttagctg
 gtggcaatatggattacttattaactaagtttaggtatagggacaatcaactcagctcgttaattggt
 agcggcctgatcactggttacctatactgtatgactcacagactcaactcttgggcatacaagtga
 ttacctcagtcgggaacttaataataatgogtgcacctatttggagaccttatctgtaagtacaa
 ccaaggatattgcctcagcacttgtcccgaagtagtgacacaagtcgggttcogttagagaagcgtt
 gacacctcactgtatagagtccgatctggatttatattgtactagaatagtgacattccccatgtc
 ccagggtattttattctgtttgagcggcaacacatcagcttgcatgtattcaaaagactgaaggcgac
 tactacgcctgtatattggcccttaagggtcagttattgccaattgtaaaaataacaacatgtagatgt
 acagaccctcctggtatcatatcgcaaaattatggagaagctgtatccctgtatagatagacattcgtg
 caatgtottatcattagacgggataaactotaagggtcagtggggaatttgatgcaacttatcaaaaga
 acatctcaatactagatttctcaagtcacgtgacaggcaatcttgatatatacaactgaacttggaac
 gtcaacaattcaatcagcaatgccttggtataggttggcagaagcaacagcaagctagaaaaagtcaa
 tgtcagactaaccagcacatctgtctcattacatatattgttctaactgtcatttctctagttttog
 gtgcacttagtctggtgttagcgtgttacctgatgtacaaacagaaggccacaacaaaagacctgtcta
 tggcttgggaataataccctcgatcagatgagagccactacaagagcatgagcggcccgcatatcaat
aaaaatatctttattttcattacatctgtgtgttgggttttttgggtgtaatcgatagtagtaacatacgc
tctccatcaaaaacaaaacgaaacaaaacaaactagcaaaaataggctgtccccagtgcaagtgcaagtg
ccagaacattttctctcttagacctgcaggggagttctgtgcaagggttaatgacctcgagttcattcg
gaagttataactgccccttcgcacatttctttttgtcctgttttgtattgccataacagataggaat
 tgaacacctgatcctcctgttttttgcagcatggccagcaacagaataactttgtcggatcgactacttg
 cgcgagatgggttccgttcttggaggttccggcgggtcgggtggagaacctatttttatcacacac
 gtcataccgttgtcgcgaaaaatgttcttgtctctgcgtctcgaacgtcgggtcccccagtagacgt
 taggagcgttgggaatggtatcaggaagagcccacggcatgcgggaccaagtaaccgctactttgacog
 cgagcagttctctcggttaatgggatgtattccagagcagcgcggcagagatcagcggccccactatc
 cacagactgtatgaagtgttttctgaaacatcggaactccaacatcaaaatatccagacataacatcttg
 ccattcgggaagcacatccgcccagatcttcaaatagcctaactataaaacaggtctctagttcctgtcta
 acccagtaacctcgaatgccagtcacctccgggtgggttccgtcctgataatcggtctctgacgcggagga
 agaactaaaaaggggtctggaagcgggaacagatctgcagaccgaacgactacagacacgcccacatc
 atcatgtatctgttccatgcatgttcttatgagaaaaatccataaggccgagggcgcatctctagatc
 tcccggggagttctctgcactcatctaggagagtgacgacagttatcatagacacgcccattttgtgca
 ccaaacgaaaaagttcctgtactggtggagcgtcggcgcggaatcgggtccgtgctctgaaaccagtg
 ctgacagaaga

Фіг. 14 (продовження)

ccatccggtaaatctgtgtatgaactgacggtctccagacgaacgtcgaagacattaacgatggaa
 actaacgagctttcttcaaaagtgtctgattacaacgctaatagaccttacgaaactatacgacgagga
 taccagtgacacagatccgtcgggtgtcg

Фіг. 14 (продовження)

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601