(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 764 079**

(51) Int. Cl.:

C07K 14/115 (2006.01)
A61K 39/155 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2012 PCT/US2012/039026**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12166450**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012 E 12725974 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 2714722**

(54) Título: **Vacunas genéticas contra el virus Hendra y el virus Nipah**

(30) Prioridad:

27.05.2011 US 201161491037 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2020

(73) Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US

(72) Inventor/es:

AUDONNET, JEAN-CHRISTOPHE;
MINKE, JULES, MAARTEN;
MEBATSION, TESHOME y
CHARREYRE, CATHERINE

(74) Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 764 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Vacunas genéticas contra el virus Hendra y el virus Nipah

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta Solicitud reivindica beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos Nº de Serie 61/491.037 presentada el 27 de mayo, 2011.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere a formulaciones para combatir el virus Hendra y virus Nipah en animales. Específicamente, la presente invención se refiere a vectores que contienen y expresan in vivo o in vitro antígenos F y G del virus Hendra que provocan una respuesta inmune en animales y humanos contra el virus Hendra y el virus Nipah, incluyendo composiciones que comprenden dichos vectores, y composiciones para su uso en procedimientos de vacunación contra el virus Hendra y el virus Nipah virus. La presente invención también se refiere a vectores que contienen y expresan in vivo o in vitro la proteína F o G de Hendra que provocan una respuesta inmune en animales contra el virus Hendra y Nipah, y composiciones que comprenden dichos vectores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] El virus Hendra es la fuente de una enfermedad que ha surgido recientemente en animales y humanos. El virus Hendra fue reconocido por primera vez en septiembre de 1994 después de un brote de la enfermedad respiratoria entre veinte caballos y dos seres humanos en Hendra, Queensland, Australia (Selvey LA, et al, Med J Australia 1.995, 162: 642-5). Trece caballos y un ser humano murieron. En 1995, se identificó un segundo brote no relacionado que se había producido en agosto de 1994 en Mackay, Queensland, en el que murieron dos caballos murieron y se infectó un ser humano (Hooper PT, et al, Vet Australian J 1996; 74. 244-5; Rogers. RJ, et al, Australia Vet J 1996; 74: 243-4). Cuatro de las siete personas que contrajeron el virus de caballos infectados han muerto desde que la enfermedad apareció por primera vez en 1994. La tasa de mortalidad se ha reportado en más del 70% en los caballos y el 50% en los seres humanos.

[0004] El virus Nipah es un miembro de la familia Paramyxoviridae y está relacionado con el virus Hendra (anteriormente llamado morbilivirus equino). El virus Nipah se aisló inicialmente en 1999 tras el examen de muestras de un brote de encefalitis y enfermedad respiratoria entre hombres adultos en Malasia y Singapur (véase, por ejemplo, Chua et al, Lancet 1999,354 (9186): 1257-9 y Paton. et al, Lancet 1999 Oct 9; 354 (9186): 1253-6). El huésped para el virus Nipah es aún desconocido, pero los zorros voladores (murciélagos del género *Pteropus*) se sospecha que es el huésped natural. La infección con virus Nipah en seres humanos se ha asociado a una encefalitis caracterizada por fiebre y somnolencia y una enfermedad más grave del sistema nervioso central, tal como coma, convulsiones e incapacidad para mantener la respiración (véase, por ejemplo, Lee et al., Ann Neurol. 1999 septiembre; 46 (3): 428-32). La enfermedad por el virus Nipah empieza con 3-14 días de fiebre y dolor de cabeza, seguido de somnolencia y desorientación caracterizada por confusión mental. Estos signos y síntomas pueden progresar hasta el coma el plazo de 24-48 horas. Algunos pacientes han tenido una enfermedad respiratoria durante la primera parte de sus infecciones. La enfermedad nerviosa grave con encefalitis por el virus Nipah se ha destacado por algunas secuelas, tales como convulsiones persistentes y cambios de personalidad. Durante el brote de la enfermedad por el virus Nipah en 1998-1999, alrededor del 40% de los pacientes con enfermedad nerviosa grave que ingresaron en los hospitales murieron de la enfermedad (véase, por ejemplo, Lam y Chua, Clin Infect Dis 2002 1 de mayo; 34 Suppl. 2: S48 -51).

[0005] El virus Hendra, como la mayoría de otros paramixovirus, poseen dos glicoproteínas de superficie, una proteína de fusión (F) y una proteína de unión (G), que están implicadas en la promoción de la fusión entre la membrana viral y la membrana de la célula huésped diana. El virus Hendra y el virus Nipah requieren sus proteínas de unión y de fusión para iniciar la fusión de membranas (Bossart et al, J Virol 2002; 76: 11186-98). Se llevaron a cabo varios estudios para comprender las funciones de las proteínas G y F en la infección por el virus. Se construyó una glicoproteína G soluble del virus Hendra y se mostró la capacidad de unirse a células permisivas por la infección del virus Hedra y el virus Nipah (Bossart et al, J Virol 2005; 79: 6690-6702). Se observó que los anticuerpos monoclonales específicos para la proteína de fusión del virus Nipah neutralizaba el virus Hedra in vitro y protegía los hamsters del virus Hendra (Guillaume et al, Virology 2009; 387: 459-465). Se evaluó una proteína G de Hendra soluble recombinante en adyuvante CpG en un modelo de gato (McEachern et al, Vaccine 2008; 26:. 3842-3852).

[0006] En la actualidad no hay una vacuna con licencia contra Hendra. Por lo tanto, existe una necesidad general de una vacuna Hendra para la protección contra la infección por el virus Hendra y el virus Nipah, la prevención de la enfermedad en animales y humanos y la prevención de la propagación del virus a animales o humanos no infectados.

[0007] La presente invención proporciona una solución para optimizar el efecto inmunológico y eficaz de la vacuna contra el virus Hendra al tiempo que conserva una alta seguridad para los animales vacunados.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

[0008] La presente invención proporciona una composición para usar en un procedimiento de vacunación de un animal, comprendiendo dicha composición un vector de expresión, en la que el vector comprende un primer polinucleótido que codifica un polipéptido G del virus Hendra y un segundo polinucleótido que codifica un polipéptido F del virus Hendra, en la que dicho vector es un vector de viruela del canario; además en la que el polipéptido G del virus Hendra es la SEQ ID NO: 3 y el polipéptido F del virus Hendra es la SEQ ID NO: 6, comprendiendo dicha composición además un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. La presente invención proporciona además una composición para usar en un procedimiento de vacunación de un animal, comprendiendo dicha composición dos o más vectores de expresión, en la que la composición comprende un primer vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido G del virus Hendra y un segundo vector de expresión que comprende una polinucleótido que codifica un polipéptido F del virus Hendra, en la que dichos vectores son vectores de la viruela del canario; además en la que el polipéptido G del virus Hendra es la SEQ ID NO: 3 y el polipéptido F del virus Hendra es la SEQ ID NO: 6, comprendiendo dicha composición además un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

[0009] Se describe en el presente documento un vector recombinante, tal como un virus recombinante, que contiene y expresa al menos una molécula de ácido nucleico exógeno y, la al menos una molécula de ácido nucleico exógena puede comprender una molécula de ácido nucleico que codifica un inmunógeno o epítopo de interés de virus Hendra, tal como F o G o una combinación de las mismas.

[0010] Se describen en el presente documento composiciones o vacunas que comprenden un vector de expresión o el producto o productos de expresión de dicho vector de expresión. Las composiciones o vacunas pueden comprender dos o más de dichos vectores de expresión o el producto o productos de expresión de dichos vectores de expresión. La presente invención se refiere además a una vacuna o composición que puede comprender uno o más del vector recombinante o de expresión mencionado anteriormente, portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y adicionalmente uno o más antígenos. El antígeno o antígenos adicionales pueden ser el antígeno o antígenos del virus Nipah.

[0011] Se describen en el presente documento procedimientos para inducir una respuesta inmunológica (o inmunogénica) o de protección contra virus Hendra o virus Nipah, así como procedimientos para prevenir o tratar el estado o estados de la enfermedad causados por el virus Hendra o virus Nipah, que comprende administrar el vector de expresión o un producto de expresión del vector de expresión, o una composición que comprende el vector de expresión, o una composición que comprende un producto de expresión del vector de expresión.

[0012] La descripción se refiere a productos de expresión del virus, así como anticuerpos generados a partir de los productos de expresión o la expresión de los mismos in vivo y usos para tales productos y anticuerpos, por ejemplo, en aplicaciones de diagnóstico. La descripción también se refiere a un procedimiento de hiperinmunización de caballos para inducir anticuerpos policlonales para seroterapia en animales y humanos que comprende al menos una administración de la composición o vector de la presente descripción.

[0013] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de, y abarcadas por, la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor en conjunción con los dibujos adjuntos, en los que:
La Figura 1 es la tabla que muestra la SEQ ID NO asignada a las respectivas secuencias de ADN y proteína.
La Figura 2 representa los mapas de plásmido de p362-Hendra G y p362-Hendra F.
La figura 3 muestra el resultado de transferencia Southern de vCP3004 (Hendra G).
La figura 4 muestra el resultado de transferencia Western de vCP3004 (Hendra G).
La figura 5 muestra el resultado de transferencia Southern de vCP3005 (Hendra F).
La figura 6 muestra el resultado de transferencia Western de vCP3005 (Hendra F).
La Figura 7 representa el ensayo de fusión de vCP3004, vCP3005 y vCP3004 + vCP3005.
Las figuras 8A-8C muestran la unión del ELISA y ensayos de bloqueo y SNT contra Hendra.
Las figuras 9A-9C muestran la unión del ELISA y ensayos de bloqueo y SNT contra Nipah.
Las figuras 10A-10B muestran los datos de serología VN de caballos vacunados con vCP3004 + vCP3005 contra Hendra y Nipah.
La figura 11 muestra las secuencias de ADN y proteínas.
La figura 12 muestra la alineación de secuencias de proteínas y ADN y los procentajes de identidad de secuencias.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0015] Se proporcionan composiciones que comprenden uno o más vectores de expresión que comprenden uno o más polinucleótidos que codifican uno o más antígenos, polipéptido o polipéptidos del virus Hendra y fragmentos y variantes de los mismos que provocan una respuesta inmunogénica en un animal o ser humano. El vector de expresión que comprende el polinucleótido que codifica el antígeno o antígenos o polipéptido o polipéptidos o fragmentos o variantes del vius Hendra se puede formular en vacunas o composiciones farmacéuticas y se usa para provocar o estimular una respuesta protectora en un animal o ser humano. En una realización, el antígeno o polipéptido del virus Hendra es una proteína de fusión (F) del virus Hendra, una proteína de unión (G) del virus Hendra, o un fragmento activo o variante de las mismas.

[0016] Se reconoce que los polipéptidos descritos en el presente documento pueden ser polipéptidos de longitud completa o fragmentos activos o variantes de los mismos. Por "fragmentos activos" o "variantes activas" se entiende que los fragmentos o variantes conservan la naturaleza antigénica del polipéptido. Por lo tanto, en el presente documento se describe cualquier polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra que provoca una respuesta inmunogénica en un animal. El polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra puede ser cualquier polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra, tal como, pero no limitado a, una proteína, péptido o fragmento o variante de los mismos, que provoca, induce o estimula una respuesta en un animal.

[0017] Un polipéptido del virus Hendra particular de interés es la proteína de fusión (F) del virus Hendra y la proteína unión (G) del virus Hendra. Se reconoce además que puedne utilizarse los precursores de cualquiera de estos antígenos. Los polipéptidos antigénicos de la invención son capaces de proteger contra el virus Hendra. Es decir, son capaces de estimular una respuesta inmunitaria en un animal o ser humano.

[0018] El término "antígeno" o "inmunógeno" significa una sustancia que induce una respuesta inmune específica en un animal huésped. El antígeno puede comprender un organismo completo, muerto, atenuado o vivo; una subunidad o parte de un organismo; un vector recombinante que contiene un inserto con propiedades inmunogénicas; un trozo o fragmento de ADN capaz de inducir una respuesta inmune tras la presentación a un animal huésped; un polipéptido, un epítopo, un hapteno, o cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, el inmunógeno o antígeno puede comprender una toxina o antitoxina.

[0019] El términos "proteína", "péptido", "polipéptido" y "fragmento de polipéptido" se usan indistintamente en este documento para referirse a polímeros de residuos de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados o análogos de aminoácidos, y puede estar interrumpido por restos químicos distintos de aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado naturalmente o mediante intervención; por ejemplo la formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación, tal como conjugación con un componente de marcaje o bioactivo.

[0020] El término "polipéptido o antígeno del virus Hendra" se refiere a cualquier antígeno o polipéptido identificado en cualquier cepa de virus Hendra. El antígeno o polipéptido puede ser nativo de la cepa del virus Hendra particular. El antígeno o polipéptido puede optimizarse a partir de su forma nativa. El polipéptido o antígeno del virus Hendra incluyen, por ejemplo, proteína de fusión (F), proteína de unión (G) y proteína de la nucleocápside (N).

[0021] El término "polipéptido inmunogénico o antigénico", como se usa en el presente documento, incluye polipéptidos que son inmunológicamente activos en el sentido de que una vez que se administra al huésped, es capaz de evocar una respuesta inmune de tipo humoral y/o celular dirigida contra la proteína. Preferiblemente, el fragmento de proteína es tal que tiene sustancialmente la misma actividad inmunológica que la proteína total. Por lo tanto, un fragmento de proteína descrito en el presente documento comprende o consiste esencialmente en o consiste en al menos un epítopo o determinante antigénico. Una proteína o polipéptido "inmunogénico", como se usa en el presente documento, incluye la secuencia de longitud completa de la proteína, análogos de la misma, o fragmentos inmunogénicos de la misma. Por "fragmento inmunogénico" se entiende un fragmento de una proteína que incluye uno o más epítopos y de este modo provoca la respuesta inmunológica descrita anteriormente. Tales fragmentos pueden ser identificados usando cualquier técnica de mapeo de epítopos, bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996). Por ejemplo, los epítopos lineales pueden determinarse, por ejemplo, sintetizando simultáneamente gran cantidad de péptidos sobre soportes sólidos, los péptidos correspondientes a porciones de la molécula de proteína, y haciendo reaccionar los péptidos con anticuerpos mientras los péptidos están todavía unidos a los soportes. Tales técnicas se conocen en el sector y se describen en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. No. 4.708.871; Geysen et al., 1984; Geysen et al., 1986. De manera similar, los epítopos conformacionales son fácilmente identificados mediante la determinación de la conformación espacial de aminoácidos, tales como mediante, por ejemplo, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear de 2 dimensiones. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols, supra.

[0022] Tal como se discute en el presente documento, la invención abarca fragmentos activos y variantes del polipéptido antigénico. Por lo tanto, el término "polipéptido inmunogénico o antigénico" contempla además deleciones, adiciones y sustituciones a la secuencia, siempre que el polipéptido funcione para producir una respuesta inmunológica tal como se define en este documento. El término "variación conservativa" se refiere a la

sustitución de un residuo de aminoácido por otro residuo biológicamente similar, o la sustitución de un nucleótido en una secuencia de ácido nucleico de tal manera que el residuo de aminoácido codificado no cambia o es otro residuo biológicamente similar. A este respecto, las sustituciones particularmente preferidas serán generalmente de naturaleza conservativa, es decir, aquellas sustituciones que tienen lugar dentro de una familia de aminoácidos. Por ejemplo, los aminoácidos se dividen generalmente en cuatro familias: (1) ácidos - aspartato y glutamato; (2) básicos - lisina, arginina, histidina; (3) no polares - alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares sin carga - glicina, asparagina, glutamina, cistina, serina, treonina, tirosina. La fenilalanina, el triptófano y la tirosina se clasifican a veces como aminoácidos aromáticos. Los ejemplos de variaciones conservativas incluyen la sustitución de un resto hidrófobo, tal como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro residuo hidrófobo, o la sustitución de un residuo polar por otro residuo polar, tal como la sustitución de arginina por lisina, ácido glutámico por ácido aspártico, o glutamina por asparagina, y similares; o una sustitución conservativa similar de un aminoácido por un aminoácido estructuralmente relacionado que no tendrá un efecto importante sobre la actividad biológica. Las proteínas que tienen sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que la molécula de referencia, pero que poseen sustituciones de aminoácidos menores que no afectan sustancialmente a la inmunogenicidad de la proteína están, por lo tanto, dentro de la definición del polipéptido de referencia. Todos los polipéptidos producidos por estas modificaciones se incluyen en el presente documento. El término "variación conservativa" también incluye el uso de un aminoácido sustituido en lugar de un aminoácido parental no sustituido siempre que los anticuerpos producidos contra el polipéptido sustituido también inmunorreaccionen con el polipéptido no sustituido.

[**0023**] El término "epítopo" se refiere al sitio en un antígeno o hapteno al cual responden células B y/o células T específicas. El término también se usa indistintamente con "determinante antigénico" o "sitio determinante antigénico". Los anticuerpos que reconocen el mismo epítopo pueden identificarse en un inmunoensayo simple que muestra la capacidad de un anticuerpo para bloquear la unión de otro anticuerpo a un antígeno diana.

[0024] Una "respuesta inmunológica" a una composición o vacuna es el desarrollo en el huésped de una respuesta inmune celular y/o mediada por anticuerpos a una composición o vacuna de interés. Normalmente, una "respuesta inmunológica" incluye, pero no se limita a, uno o más de los siguientes efectos: la producción de anticuerpos, células B, células T auxiliares, y/o células T citotóxicas, dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Preferentemente, el huésped mostrará tanto una respuesta inmunológica terapéutica o protectora, tal que la resistencia a una nueva infección se verá aumentada y/o la gravedad clínica de la enfermedad se verá reducida. Dicha protección se demostrará por una reducción o ausencia de síntomas normalmente mostradas por un huésped infectado, un tiempo de recuperación más rápido y/o un título viral disminuido en el huésped infectado.

[0025] Por "animal" se entienden mamíferos, aves, y similares. Animal o huésped tal como se usa en el presente documento incluye mamíferos y humanos. El animal puede seleccionarse del grupo que consiste en equino (por ejemplo, caballos), caninos (por ejemplo, perros, lobos, zorros, coyotes, chacales), felino (por ejemplo, leones, tigres, gatos domésticos, gatos salvajes, otros gatos grandes, y otros felinos incluyendo guepardos y lince), ovino (por ejemplo, ovejas), bovino (por ejemplo, ganado), porcino (por ejemplo, cerdo), aves (por ejemplo, pollo, pato, ganso, pavo, codorniz, faisán, loro, pinzones, halcón, cuervo, avestruz, emu y casuario), primate (por ejemplo, prosimio, tarsero, mono, gibón, mono), hurones, focas, y pescado. El término "animal" también incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo etapas embrionaria y fetal.

[0026] A menos que se explique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Los términos singulares "un", "una", y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Del mismo modo, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[**0027**] Cabe indicar que en esta descripción y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como "comprende" "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de Patentes de Estados Unidos; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados de manera explícita, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan una característica básica o novedosa de la invención.

Composiciones

[0028] La presente invención se refiere a una vacuna recombinante o composición de virus Hendra que puede comprender al menos un recombinante o vector de expresión que comprende uno o más polinucleótidos que codifican uno o más polipéptidos, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra. La vacuna o composición puede comprender además un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. El polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra puede ser cualquier polipéptido,

antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra, tal como, pero no limitado a, una proteína, péptido o fragmento de la misma, que provoca, induce o estimula una respuesta en un animal.

[0029] En otra realización, el portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, puede ser una emulsión de agua-en-aceite. En aún otra realización, la emulsión de agua-en-aceite puede ser una emulsión triple de agua/aceite/agua (W/O/W). En aún otra realización, el portador, excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser una emulsión de aceite-en-agua. En otra realización, el portador, excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable pueden ser polímeros de ácido acrílico o metacrílico, anhídrido maleico y polímeros derivados de alquenilo.

[0030] Tal como se describe en el presente documento, el polipéptido, antígeno o fragmento o variante del mismo del virus Hendra puede ser un polipéptido F o un fragmento o variante del mismo del virus Hendra. También se describe en este documento, el polipéptido F o un fragmento o variante del mismo del virsu Hendra es un polipéptido recombinante producido por un gen F del virus Hendra. De acuerdo con la invención, el gen F del virus Hendra puede tener al menos 70% de identidad con la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 4 o 5. De acuerdo con la invención, el polipéptido F del virus Hendra es la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 6.

[0031] Tal como se describe en el presente documento, el polipéptido, antígeno o fragmento o variante del mismo del virus Hendra puede ser un polipéptido G o fragmento o variante del mismo del virus Hendra. Tal como se describe en el presente documento, el polipéptido G o fragmento o variante del mismo del virus Hendra es un polipéptido recombinante producido por un gen G del virus Hendra. De acuerdo con la invención, el gen G del virus Hendra puede tener al menos 70% de identidad con la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 1 o 2. De acuerdo con la invención, el polipéptido G del virus Hendra es la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 3.

[0032] Los antígenos sintéticos también se incluyen dentro de la definición, por ejemplo, poliepítopos, epítopos flanqueantes, y otros antígenos recombinantes o derivados sintéticamente. Los fragmentos inmunogénicos, para los propósitos de la presente descripción, por lo general, incluirán al menos aproximadamente 3 aminoácidos, al menos aproximadamente 5 aminoácidos, al menos aproximadamente 10-15 aminoácidos, o aproximadamente 15-25 aminoácidos o más aminoácidos, de la molécula. No hay un límite superior crítico para la longitud del fragmento, que podría comprender casi la longitud completa de la secuencia de la proteína, o incluso una proteína de fusión que comprende al menos un epítopo de la proteína.

[**0033]** Por consiguiente, una estructura mínima de un polinucleótido que expresa un epítopo es el que comprende o consiste esencialmente en o consiste en nucleótidos que codifican un epítopo o determinante antigénico de un polipéptido del virus Hendra. Un polinucleótido que codifica un fragmento de un polipéptido del virus Hendra puede comprender o consistir esencialmente en o consistir en un mínimo de 15 nucleótidos, aproximadamente 30-45 nucleótidos, aproximadamente 45-75, o al menos 75, 87 o 150 nucleótidos consecutivos o contiguos de la secuencia que codifica el polipéptido. Los procedimientos de determinación de epítopo, tales como, la generación de bibliotecas de péptidos que se solapan, Pepscan (Geysen et al, 1984 (Hemmer et al., 1998); Geysen y col., 1985; Van der Zee. R. et al, 1989; Geysen., 1990; Multipin.RTM Peptide Synthesis Kits de Chiron) y algoritmos (de Groot et al, 1999; PCT/US2004/022605) se pueden utilizar en la práctica de la invención.

[0034] El término "ácido nucleico" y "polinucleótido" se refiere a ARN o ADN que es lineal o ramificado, monocatenario o bicatenario, o un híbrido de los mismos. El término también abarca híbridos de ARN/ADN. Los siguientes son ejemplos no limitativos de polinucleótidos: un gen o fragmento de gen, exones, intrones, ARNm, ARNt, ARNr, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácidos nucleicos y cebadores. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos, uracilo, otros azúcares y grupos de unión, tales como fluororibosa y tiolato, y ramas de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos se puede modificar adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante conjugación, con un componente de marcaje. Otros tipos de modificaciones incluidas en esta definición son los agentes de bloqueo, sustitución de uno o más de los nucleótidos naturales por un análogo, y la introducción de medios para unir el polinucleótido a proteínas, iones metálicos, componentes de marcaje, otros polinucleótidos o soporte sólido. Los polinucleótidos se pueden obtener por síntesis química o derivados de un microorganismo.

[**0035**] El término "gen" se utiliza ampliamente para referirse a cualquier segmento de polinucleótido asociado con una función biológica. Por lo tanto, los genes incluyen intrones y exones como en la secuencia genómica, o sólo las secuencias de codificación como en ADNc y/o las secuencias reguladoras requeridas para su expresión. Por ejemplo, el gen también se refiere a un fragmento de ácido nucleico que expresa ARNm o ARN funcional, o codifica una proteína específica, y que incluye secuencias reguladoras.

[0036] Un componente biológico "aislado" (tal como un ácido nucleico o proteína u orgánulo) se refiere a un componente que se ha separado sustancialmente o purificado de otros componentes biológicos en la célula del organismo en el que se produce naturalmente el componente, por ejemplo, otro de ADN y ARN, proteínas y orgánulos cromosómicos y extracromosómicos. Los ácidos nucleicos y proteínas que han sido "aislados" incluyen

ácidos nucleicos y proteínas purificados mediante procedimientos de purificación estándar. El término también abarca ácidos nucleicos y proteínas preparados por tecnología recombinante, así como síntesis química.

[**0037**] El término "purificado" como se usa en el presente documento no requiere pureza absoluta; más bien, se pretende como un término relativo. Así, por ejemplo, una preparación de polipéptido parcialmente purificado es una en la que el polipéptido está más enriquecido que el polipéptido está en su medio natural. Es decir el polipéptido se separa de los componentes celulares. Por "sustancialmente purificado" se entiende que al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 98%, o más de los componentes o materiales celulares se han eliminado. Del mismo modo, un polipéptido puede estar parcialmente purificado. Por "parcialmente purificado" se entiende que se elimina menos del 60% de los componentes o materiales celulares. Lo mismo se aplica a los polinucleótidos. Los polipéptidos descritos en este documento se pueden purificar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica.

[0038] Además, los homólogos de los polipéptidos F o G del virus Hendra se pretende que estén dentro del alcance de la presente descripción. Tal como se usa en el presente documento, el término "homólogos" incluye ortólogos, análogos y parálogos. El término "análogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos que tienen la misma función o similar, pero que han evolucionado por separado en organismos no relacionados. El término "ortólogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos de diferentes especies, pero que han evolucionado a partir de un gen ancestral común por especiación. Normalmente, los ortólogos codifican polipéptidos que tienen las mismas funciones o similares. El término "parálogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos que están relacionados por duplicación dentro de un genoma. Los parálogos normalmente tienen diferentes funciones, pero estas funciones pueden estar relacionadas. Por ejemplo, los análogos, ortólogos, y parálogos de un polipéptido del virus Hendra de tipo salvaje pueden diferir del polipéptido del virus Hendra de tipo salvaje en modificaciones posteriores a la traducción, en diferencias en la secuencia de aminoácidos, o en ambos. En particular, los homólogos de la descripción mostrarán generalmente al menos el 80-85%, 85-90%, 90-95%, o 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidad de secuencia, con la totalidad o parte de las secuencias de polipéptidos o polinucleótidos de virus Hendra de tipo salvaje, y mostrarán una función similar.

[0039] Se describe en el presente documento, la presente descripción proporciona un vector de expresión que comprende uno o más polinucleótidos que codifican uno o más polipéptidos que tienen al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia como la expuesta en la SEQ ID NO: 3 o 6. Se describe en el presente documento, la presente descripción proporciona fragmentos y variantes de los polipéptidos F o G del virus Hendra identificados anteriormente (SEQ ID NO: 3,6), que fácilmente pueden ser preparados por un experto en la técnica usando técnicas de biología molecular bien conocidas. Las variantes son polipép1tidos homólogos que tienen secuencias de aminoácidos con al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad con las secuencias de aminoácidos como se exponen en SEQ ID NO : 3 o 6.

[0040] Las variantes incluyen variantes alélicas. El término "variante alélica" se refiere a un polinucleótido o un polipéptido que contiene polimorfismos que conducen a cambios en las secuencias de aminoácidos de una proteína y que existen dentro de una población natural (por ejemplo, una especie o variedad de virus). Tales variaciones alélicas naturales pueden dar lugar típicamente al 1-5% de la variación en un polinucleótido o un polipéptido. Las variantes alélicas pueden identificarse por secuenciación de la secuencia de ácido nucleico de interés en un conjunto de diferentes especies, que puede llevarse a cabo fácilmente utilizando sondas de hibridación para identificar el locus genético del mismo gen en estas especies. Cualquiera y todas de dichas variaciones de ácido nucleico y los polimorfismos o variaciones de aminoácidos resultantes que son el resultado de la variación alélica natural y que no alteran la actividad funcional del gen de interés, se pretende que estén dentro del alcance de la descripción.

[0041] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" o "variante" se refiere a un polipéptido, o un ácido nucleico que codifica un polipéptido, que tiene una o más variaciones conservativas de aminoácidos u otras modificaciones menores, tales que (1) el polipéptido correspondiente tiene una función sustancialmente equivalente en comparación con el polipéptido de tipo salvaje o (2) un anticuerpo generado contra el polipéptido es inmunorreactivo con el polipéptido de tipo salvaje. Estas variantes o derivados incluyen polipéptidos que tienen modificaciones menores de las secuencias de aminoácidos primarias del polipéptido del virus Hendra que pueden dar lugar a péptidos que tienen una actividad sustancialmente equivalente en comparación con el polipéptido homólogo sin modificar. Tales modificaciones pueden ser deliberadas, como mediante mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser espontáneas. El término "variante" contempla además deleciones, adiciones y sustituciones en la secuencia, siempre que el polipéptido funcione para producir una respuesta inmunológica tal como se define en este documento.

[0042] Un fragmento inmunogénico de un polipéptido de virus Hendra incluye al menos 8, 10, 13, 14, 15, o 20 aminoácidos consecutivos, al menos 21 aminoácidos, al menos 23 aminoácidos, al menos 25 aminoácidos, o al menos 30 aminoácidos de un polipéptido de virus Hendra que tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 3, 6, o variantes de las mismas.

[0043] También se describe en el presente documento un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido F de virus Hendra, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia como la expuesta en la SEQ ID NO: 6. En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 6, o una variante conservativa, una variante alélica, un homólogo o un fragmento inmunogénico que comprende al menos ocho o al menos diez aminoácidos consecutivos de uno de estos polipéptidos, o una combinación de estos polipéptidos.

[0044] También se describe en el presente documento un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido G de virus Hendra, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia como la expuesta en la SEQ ID NO: 3. En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 3, o una variante conservativa, una variante alélica, un homólogo o un fragmento inmunogénico que comprende al menos ocho o al menos diez aminoácidos consecutivos de uno de estos polipéptidos, o una combinación de estos polipéptidos.

[0045] También se describe en el presente documento un vector de expresión que comprende dos polinucleótidos que codifican un polipéptido F de virus Hendra, tales como un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 6 y un polipéptido G del virus Hendra, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia como la expuesta en la SEQ ID NO: 3.

[0046] En una realización, el polinucleótido de la presente invención incluye un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, o una variante de la misma. En otra realización, el polinucleótido de la presente invención incluye un polinucleótido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 95%, 96 %, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con una de un polinucleótido que tiene una secuencia como la expuesta en la SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, o una variante de la misma.

[0047] Los polinucleótidos de la descripción incluyen secuencias que son degeneradas como resultado del código genético, por ejemplo, el uso de codones optimizados para un huésped específico. Tal como se usa en el presente documento, "optimizado" se refiere a un polinucleótido que se modifica mediante ingeniería genética para incrementar su expresión en una especie determinada. Para proporcionar polinucleótidos optimizados que codifican polipéptidos del virus Hendra, la secuencia de ADN del gen del virus Hendra se puede modificar para 1) comprender codones preferidos por genes altamente expresados en una especie particular; 2) comprender un contenido de A + T o G + C en la composición de bases de nucleótidos con el hallado sustancialmente en dicha especie; 3) formar una secuencia de iniciación de dicha especie; o 4) eliminar secuencias que causan la desestabilización, la poliadenilación inapropiada, la degradación y la terminación de ARN, o que forman horquillas de estructura secundaria o sitios de empalme de ARN. El aumento de la expresión de la proteína del virus Hendra en dicha especie se puede lograr mediante la utilización de la frecuencia de distribución del uso de codones en eucariotas y procariotas, o en una especie particular. El término "frecuencia de uso de codones preferida" se refiere a la preferencia exhibida por una célula huésped específica en el uso de codones de nucleótidos para especificar un aminoácido determinado. Hay 20 aminoácidos naturales, la mayoría de los cuales son especificados por más de un codón. Por lo tanto, todas las secuencias de nucleótidos degeneradas están incluidas en la descripción, siempre que la secuencia de aminoácidos del polipéptido del virus Hendra codificada por la secuencia de nucleótidos esté funcionalmente inalterada.

[**0048]** La identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos puede establecerse por el “blas” por parejas del NCBI (Centro Nacional de Información sobre Biotecnología) y la matriz BLOSUM62, utilizando los parámetros estándar (véase, por ejemplo, el algoritmo BLAST o BLASTX disponible en el servidor del "Centro Nacional de Información sobre Biotecnología" (NCBI, Bethesda, Md., EE.UU.), así como en Altschul et al.

[0049] La "identidad" con respecto a secuencias puede referirse al número de posiciones con nucleótidos o aminoácidos idénticos dividido por el número de nucleótidos o aminoácidos en la más corta de las dos secuencias en las que la alineación de las dos secuencias puede determinarse según el algoritmo de Wilbur y Lipman (Wilbur y Lipman), por ejemplo, usando un tamaño de ventana de 20 nucleótidos, una longitud de palabra de 4 nucleótidos, y una penalización por hueco de 4, y el análisis asistido por ordenador y la interpretación de los datos de secuencia que incluye la alineación se pueden realizar convenientemente utilizando programas disponibles comercialmente (por ejemplo, Intelligenetics® Suite, Intelligenetics Inc. CA). Cuando las secuencias de ARN se dice que son similares o tienen un grado de identidad u homología de secuencia con secuencias de ADN, la timidina (T) en la secuencia de ADN se considera igual a uracilo (U) en la secuencia de ARN. Por lo tanto, las secuencias de ARN están dentro del alcance de la invención y pueden derivarse de secuencias de ADN, considerando la timidina (T) en la secuencia de ADN igual a uracilo (U) en las secuencias de ARN.

[0050] La identidad de secuencia o similitud de secuencia de dos secuencias de aminoácidos, o la identidad de secuencia entre dos secuencias de nucleótidos se puede determinar utilizando el paquete de software Vector NTI (Invitrogen, 1600 Faraday Ave., Carlsbad, CA).

[**0051**] Los siguientes documentos proporcionan algoritmos para comparar la identidad u homología relativa de secuencias, y adicionalmente o alternativamente con respecto a lo anterior, las enseñanzas de estas referencias pueden utilizarse para determinar el porcentaje de homología o identidad: Needleman SB y Wunsch CD; Smith TF y Waterman MS; Smith TF, Waterman MS y Sadler JR; Feng DF y Dolittle RF; Higgins DG y Sharp PM; Thompson JD, Higgins DG y Gibson TJ; y, Devereux J, Haeberlie P y Smithies O. Y, sin demasiada experimentación, el experto puede consultar muchos otros programas o referencias para determinar el porcentaje de homología.

[**0052**] Las reacciones de hibridación se pueden realizar bajo condiciones de diferente "rigurosidad". Las condiciones que aumentan la rigurosidad de una reacción de hibridación son bien conocidos. Véase, por ejemplo, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", segunda edición (Sambrook et al, 1989).

[0053] La presente invención abarca el polinucleótido o polinucléotidos del virus Hendra contenido en una molécula de vector o un vector de expresión y unido operativamente a un elemento promotor y opcionalmente a un potenciador.

[0054] La presente invención abarca además una vacuna o composición que puede comprender uno o más vectores recombinantes mencionados anteriormente que comprenden uno o más polinucleótidos que codifican uno o más polipéptidos o antígenos del virus Hendra, un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. La presente invención se refiere además a una vacuna o composición que puede comprender uno o más vectores de expresión o recombinantes mencionados anteriormente y adicionalmente uno o más antígenos. El antígeno o antígenos adicionales puede ser un antígeno o antígenos del virus Nipah. El antígeno puede comprender un organismo completo, muerto, atenuado o vivo; una subunidad o parte de un organismo; un vector recombinante que contiene un inserto con propiedades inmunogénicas; una pieza o fragmento de ADN capaz de inducir una respuesta inmune tras la presentación a un animal huésped; un polipéptido, un epítopo, un hapteno, o cualquier combinación de los mismos.

[0055] Un "vector" se refiere a un ADN recombinante o plásmido de ARN o virus que comprende un polinucleótido heterólogo para liberarse a una célula diana, ya sea in vitro o in vivo. El polinucleótido heterólogo puede comprender una secuencia de interés para los fines de prevención o terapia, y opcionalmente puede estar en forma de un casete de expresión. Tal como se usa en este documento, un vector no necesita ser capaz de replicación en la última célula diana o sujeto. El término incluye vectores de clonación y vectores virales.

[0056] El término "recombinante" significa un polinucleótido de origen semisintético o sintético que, o bien no se produce en la naturaleza o está ligado a otro polinucleótido en una disposición no encontrada en la naturaleza.

[**0057]** "Heterólogo" significa derivado de una entidad genéticamente distinta del resto de la entidad a la que se está comparando. Por ejemplo, un polinucleótido puede colocarse mediante técnicas de ingeniería genética en un plásmido o vector derivado de una fuente diferente, y es un polinucleótido heterólogo. Un promotor eliminado de su secuencia codificante nativa y unido operativamente a una secuencia codificante distinta de la secuencia nativa es un promotor heterólogo.

[**0058**] Los polinucleótidos de la presente invención pueden comprender secuencias adicionales, tales como secuencias adicionales de codificación dentro de la misma unidad de transcripción, elementos de control, tales como promotores, sitios de unión a ribosomas, 5'UTR, 3'UTR, terminadores de transcripción, sitios de poliadenilación, unidades de transcripción adicionales bajo el control del mismo promotor o diferente, secuencias que permiten la clonación, expresión, recombinación homóloga y transformación de una célula huésped, y cualquier constructo, tal como pueda ser deseable para proporcionar realizaciones de esta invención.

[0059] Los elementos para la expresión de un polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra están presentes en un vector de la invención. De una manera mínima, éste comprende un codón de iniciación (ATG), un codón de terminación y un promotor, y opcionalmente también una secuencia de poliadenilación para ciertos vectores tales como vectores plásmidos y ciertos vectores virales, por ejemplo, vectores virales distintos del virus de los poxvirus. Cuando el polinucleótido codifica un fragmento de polipéptido, por ejemplo, un polipéptido de vrus Hendra, en el vector, un ATG se coloca en 5' del marco de lectura y un codón de parada se coloca en 3'. Pueden estar presentes otros elementos de control de la expresión, tales como secuencias potenciadoras, secuencias estabilizantes, tales como secuencias de intrones y secuencias señal que permiten la secreción de la proteína.

[0060] La presente invención también se refiere a composiciones o vacunas que comprenden los vectores. La composición o vacuna puede comprender uno o más vectores, por ejemplo, vectores de expresión, tales como vectores de expresión in vivo, que comprenden y expresan uno o más polipéptidos, antígenos, epítopos o inmunógenos del virus Hendra. En una realización, el vector contiene y expresa uno o más polinucleótidos que comprenden uno o más polinucleótidos que codifican y/o expresan uno o más antígenos, polipéptidos, epítopos o

inmunógenos del virus Hendra, en un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

[0061] De acuerdo con otra realización, el vector o vectores en la composición o vacuna comprenden, o consisten esencialmente en, o consisten en un polinucleótido o polinucleótidos que codifican una o más proteínas o fragmento o fragmentos de un polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno de virus Hendra. En otra realización, la composición o vacuna comprende uno, dos, o más vectores que comprenden polinucleótidos que codifican y expresan, ventajosamente, in vivo, un polipéptido, antígeno, proteína de fusión del virus Hendra o un epítopo del mismo. La invención también está dirigida a mezclas de vectores que comprenden polinucleótidos que codifican y expresan diferentes polipéptidos antígenos, epítopos, proteína de fusión o inmunógenos del virus Hendra, por ejemplo, un polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno F y/o G del virus Hendra, de patógenos que causan enfermedad en diferentes especies, tales como, pero no limitado a, seres humanos, caballos, cerdos, vacas o ganado, perros y gatos.

[0062] En la presente invención se utiliza un vector viral recombinante para expresar una o más secuencias codificantes o fragmentos de las mismas que codifican uno o más polipéptidos del virus Hendra o fragmento o variante del mismo. Específicamente, el vector viral puede expresar una o más secuencias del virus Hendra, más específicamente uno o más genes del virus Hendra o fragmentos del mismo que codifican los polipéptidos F o G del virus Hendra. El vector viral contemplado en este documento incluye, pero no limitado a, virus de la viruela [por ejemplo, virus vaccinia o virus vaccinia atenuado, virus de la viruela aviar o virus de la viruela aviar atenuado (por ejemplo, viruela del canario, viruela aviar, viruela de tórtola, viruela de la paloma, viruela de codorniz, ALVAC, TROVAC; véase, por ejemplo, US 5,505,941, US 5,494,8070), virus de la viruela del mapache, virus de la viruela porcina, etc.], adenovirus (por ejemplo, adenovirus humano, adenovirus canino), virus del herpes (por ejemplo, virus del herpes canino,virus del herpes felino, virus del herpes bovino, virus del herpes de cerdo, virus del herpes equino), baculovirus, retrovirus, etc. En otra realización, el vector de expresión de la viruela aviar puede ser un vector de viruela del canario, tal como, ALVAC. En el presente documento se describe que el vector de expresión de la viruela aviar puede ser un vector de la viruela aviar, tal como, TROVAC. El polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno del virus Hendra, puede ser una proteína F o G del virus Hendra. El uno o más polinucleótidos que codifican el polipéptido F del virus Hendra o polipéptido G del virus Hendra, o ambas proteínas F y G, se insertan bajo el control de un promotor de virus de la viruela específico, por ejemplo, el promotor de vaccinia 7,5 kDa (Cochran et al., 1985), el promotor de vaccinia I3L (Riviere et al., 1992), el promotor de vaccinia HA (Shida, 1986), el promotor de la viruela vacuna ATI (Funahashi et al., 1988), el promotor de vaccinia H6 (Taylor et al, 1988b; Guo et al, 1989; Perkus et al, 1989), entre otros.

[0063] Según una realización adicional de la invención, el vector de expresión es un vector plásmido, en particular un vector de expresión in vivo. En un ejemplo específico, no limitativo, se pueden utilizar el plásmido pVR1020 o 1012 (VICAL Inc.; Luke et al, 1997; Hartikka et al, 1996, véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.846.946 y 6.451.769) como vector para la inserción de una secuencia de polinucleótidos. El plásmido pVR1020 se deriva de pVR1012 y contiene la secuencia de señal de tPA humano. En una realización, la señal de tPA humana comprende del aminoácido M (1) al aminoácido S (23) del número de acceso GenBank HUMTPA14. En otro ejemplo específico, no limitativo, el plásmido utilizado como vector para la inserción de una secuencia de polinucleótidos puede contener la secuencia de péptido señal de IGF1 equino del aminoácido M (24) al aminoácido A (48) del número de acceso GenBank U28070. Información adicional sobre plásmidos de ADN que pueden consultarse o emplearse en la práctica se encuentran, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos No. 6.852.705.; 6.818.628; 6.586.412; 6.576.243; 6.558.674; 6.464.984; 6.451.770; 6.376.473 y 6.221.362.

[0064] El término plásmido cubre cualquier unidad de transcripción de ADN que comprende un polinucleótido de acuerdo con la invención y los elementos necesarios para su expresión in vivo en una célula o células del huésped o diana deseados; y, en este sentido, cabe indicar que un plásmido circular, superenrollado o no superenrollado, así como una forma lineal, se pretende que estén dentro del alcance de la invención.

[0065] Cada plásmido comprende o incluye o consiste esencialmente en, además del polinucleótido o polinucleótidos que codifican el polipéptido o polipéptidos, antígeno o antígenos, epítopos o inmunógenos del virus Hendra, opcionalmente fusionado con una secuencia de péptido heterólogo, variante, análogo o fragmento, unidos operativamente a un promotor o bajo el control de un promotor o dependientes de un promotor. En general, es ventajoso emplear un promotor fuerte funcional en células eucariotas. El promotor fuerte puede ser, pero no limitado a, el promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV-IE) de origen humano o murino, o que tiene opcionalmente otro origen, tal como la rata o cobaya.

[0066] En términos más generales, el promotor tiene un origen viral o un origen celular. Un promotor fuerte viral distinto del CMV-IE que puede emplearse útilmente en la práctica de la invención es el promotor temprano/tardío del virus SV40 o el promotor LTR del virus del sarcoma de Rous. Un promotor fuerte celular que puede emplearse útilmente en la práctica de la invención es el promotor de un gen del citoesqueleto, tal como, por ejemplo, el promotor de desmina (Kwissa et al., 2000), o el promotor de actina (Miyazaki et al., 1989).

[0067] En cuanto a la señal de poliadenilación (poliA) para los plásmidos y vectores virales distintos de poxvirus, puede utilizarse la señal de poli (A) del gen de la hormona de crecimiento bovino (bGH) (véase el documento US 5.122.458), o la señal de poli (A) del gen de la β-globina de conejo o la señal de poli (A) del virus SV40.

[0068] Una "célula huésped" indica una célula procariota o eucariota que ha sido alterada genéticamente, o es capaz de ser alterada genéticamente mediante la administración de un polinucleótido exógeno, tal como un plásmido o vector recombinante. Cuando se hace referencia a células genéticamente modificadas, el término se refiere tanto a la célula originalmente alterada como a la progenie de la misma.

Procedimientos de uso y artículo de fabricación

[0069] En el presente documento se describen las siguientes realizaciones de procedimiento. Se describe en el presente documento un procedimiento de vacunación de un animal que comprende administrar la composición que comprende un vector que comprende uno o más polinucleótidos que codifican uno o más polipéptidos del virus Hendra o fragmentos o variantes de los mismos y un portador, excipiente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, a un animal y ser humano. En un aspecto, el animal es un equino, un canino, un felino o un porcino.

[0070] También se describe en el presente documento un procedimiento de vacunación de un animal que comprende una composición que comprende uno o más vectores que comprenden uno o más polinucleótidos que codifican uno o más polipéptidos del virus Hendra y opcionalmente un portador, excipiente, vehículo, o adyuvante farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y opcionalmente una o más composiciones que comprenden antígenos adicionales.

[0071] En una realización de la invención, puede utilizarse un régimen de sensibilización-refuerzo, que se compone de al menos una administración primaria y al menos una administración de refuerzo usando al menos un polipéptido, antígeno, epítopo o inmunógeno común. La administración puede comprender una, dos, o más vacunas o composiciones que comprenden antígenos iguales o diferentes. Típicamente, la composición o composiciones inmunológicas o vacuna o vacunas utilizadas en la administración primaria son de naturaleza diferente de las utilizadas como refuerzo. Sin embargo, se observa que la misma composición o composiciones se pueden utilizar como administración primaria y administración de refuerzo. Este protocolo de administración se llama "sensibilización-refuerzo".

[0072] Un régimen de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización y al menos una administración de refuerzo usando al menos un polipéptido común y/o variantes o fragmentos del mismo. La vacuna utilizada en la administración de sensibilización puede ser de naturaleza diferente a la utilizada como vacuna de refuerzo posterior. La administración de sensibilización puede comprender una o más administraciones. Del mismo modo, la administración de refuerzo puede comprender una o más administraciones. La administración de sensibilización puede comprender uno o más antígenos y la administración de refuerzo puede comprender uno o más antígenos.

[0073] En un aspecto del protocolo o régimen de sensibilización-refuerzo de la invención, un protocolo de sensibilización-refuerzo puede comprender la administración de una composición que comprende un vector viral recombinante que contiene y expresa uno o más polipéptidos antígenos y/o variantes o fragmentos de los mismos del virus Hendra in vivo, seguido por la administración de uno o más polipéptidos o antígenos del virus Hendra recombinantes, o una composición o vacuna viral inactivada que comprende los polipéptidos o antígenos del virus Hendra, o una composición o vacuna basada en un plásmido de ADN que expresa uno o más polipéptidos o antígenos del virus Hendra. Del mismo modo, un protocolo de sensibilización-refuerzo puede comprender la administración de una composición que comprende uno o más antígenos del virus Hendra recombinantes, o una composición o vacuna viral inactivada que comprende los polipéptidos o antígenos del virus Hendra, o una composición o vacuna basada en un plásmido de ADN que expresa el polipéptido o antígeno del virus Hendra, seguido de la administración de un vector viral recombinante que contiene y expresa uno o más polipéptidos o antígenos del virus Hendra y/o variantes o fragmentos de los mismos in vivo. Se observa además que tanto la primaria como la administración secundaria puede comprender el vector viral recombinante que contiene y expresa uno o más polipéptidos del virus Hendra de la invención. Por lo tanto, el vector viral Hendra recombinante de la invención puede administrarse en cualquier orden con uno o más antígenos del virus Hendra recombinante, una composición o vacuna viral inactivada que comprende los antígenos del virus Hendra, o una composición o vacuna basada en un plásmido de ADN que expresa uno o más antígenos del virus Hendra, o alternativamente se pueden usar solos como las composiciones primarias y secundarias.

[0074] El volumen de dosis de composiciones para especies diana que son mamíferos, por ejemplo, el volumen de dosis de composiciones de perro, basado en vectores virales, por ejemplo, composiciones basadas en vectores virales no poxvirus es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 ml, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 ml, y de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,0 ml.

[0075] La eficacia de las vacunas puede probarse aproximadamente de 2 a 4 semanas después de la última inmunización mediante la estimulación de los animales, tales como caballos, gatos, perros, cerdos, o animales experimentales de laboratorio (tales como hurones y cobayas) con una cepa virulenta de la cepa del virus Hendra. Ambas cepas homólogas y heterólogas se utilizan para la estimulación para probar la eficacia de la vacuna. El animal puede ser estimulado por pulverización, por vía intranasal, por vía intraocular, por vía intratraqueal y/o por vía oral. La estimulación viral puede ser de aproximadamente 10^{5-8} EID_{50} en un volumen dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, si la administración es por pulverización, una suspensión de virus se pulveriza para generar gotas de aproximadamente 1 a 100 μm, si la administración es intranasal, intratraqueal u oral, el volumen del virus de estimulación es de aproximadamente 0,5 ml, 1-2 ml, y 5-10 ml, respectivamente. Los animales pueden ser observados diariamente durante 14 días después de la estimulación para detectar signos clínicos, por ejemplo, deshidratación y fiebre. Además, los grupos de animales pueden ser sometidos a eutanasia y se evaluar hallazgos patológicos de hemorragia pulmonar y pleural, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, bronconeumonía y los órganos internos. Se pueden recoger hisopos orofaríngeos de todos los animales después de la estimulación para aislar el virus. La presencia o ausencia de antígenos virales en los tejidos respiratorios puede evaluarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). Las muestras de sangre pueden recogerse antes y después de la estimulación y pueden ser analizados por la presencia de anticuerpo específico del virus Hendra.

[0076] Las diversas administraciones se realizan preferiblemente con de 1 a 6 semanas de diferencia. El intervalo de tiempo preferido es de 3 a 5 semanas, y óptimamente 4 semanas. Según una realización, también se prevé un intervalo de refuerzo de seis meses o un intervalo de refuerzo anual. Los animales, por ejemplo, caballos, pueden tener al menos 4 semanas de vida en el momento de la primera administración.

[0077] Se debe entender por un experto en la técnica que la presente descripción se proporciona a modo de ejemplo y la presente invención no se limita a ello. A partir de la descripción de este documento y el conocimiento en la técnica, el experto en la materia puede determinar el número de administraciones, la vía de administración, y las dosis a utilizar para cada protocolo de inyección, sin gran experimentación.

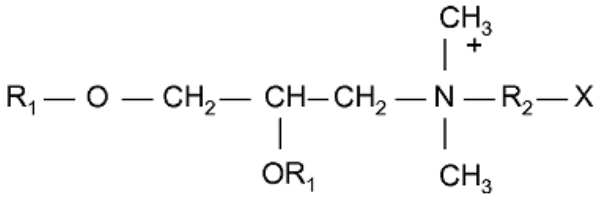
[0078] La presente invención contempla al menos una administración a un animal de una cantidad eficaz de la composición terapéutica fabricada de acuerdo con la invención. El animal puede ser macho, hembra, hembra embarazada y recién nacido. Esta administración puede ser a través de diversas rutas que incluyen, pero no limitado a, intramuscular (IM), intradérmica (ID) o subcutánea (SC) o mediante administración intranasal o por vía oral. La composición terapéutica de acuerdo con la invención también se puede administrar mediante un aparato sin aguja (como, por ejemplo, con un aparato Pigjet, Dermojet, Biojector, Avijet (Merial, GA, EE.UU.), Vetjet o Vitajet (Bioject, Oregon, EE.UU.)). Otro enfoque para la administración de composiciones de plásmido es usar electroporación (véase, por ejemplo Tollefsen et al, 2002; Tollefsen et al., 2003; Babiuk et al, 2002; solicitud PCT No. WO99/01158). En otra realización, la composición terapéutica se administra al animal mediante pistola de genes o bombardeo de partículas de oro.

[0079] La composición o vacuna recombinante se puede administrar a un animal o infectarse o transfectarse en células en una cantidad de aproximadamente 1,0 log10 TCID50 (o CCID50) a aproximadamente 20,0 log10 TCID50 (o CCID50), de aproximadamente 1,0 log10 TCID50 (o CCID50) a aproximadamente 15,0 log10 TCID50 (o CCID50), de aproximadamente 2,0 log10 TCID50 (o CCID50) a aproximadamente 10,0 log10 TCID50 (o CCID50), o de aproximadamente 4,0 log10 TCID50 (o CCID50) a aproximadamente 8,0 log10 TCID50 (o CCID50).

[0080] En una realización, la invención proporciona la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación para el suministro y expresión de un antígeno o epítopo del virus Hendra en una célula diana. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz es experimentación rutinaria para un experto en la técnica. En una realización, la formulación comprende un vector de expresión que comprende un polinucleótido que expresa uno o más antígenos o epítopos del virus Hendra y un portador, vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

[0081] Los portadores o vehículos o excipientes o adyuvantes farmacéutica o veterinariamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un portador o vehículo o excipiente o adyuvante farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser una solución de NaCl al 0,9% (por ejemplo, solución salina) o un tampón fosfato. Otro portador o vehículo o excipiente o adyuvante farmacéutica o veterinariamente aceptable que se puede utilizar para los procedimientos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, poli-(L-glutamato) o polivinilpirrolidona. El portador o vehículo o excipiente o adyuvante farmacéuticamente o veterinariamente aceptable puede ser cualquier compuesto o combinación de compuestos que faciliten la administración del vector (o proteína expresada a partir de un vector de la invención in vitro) y la transfección o infección y/o mejoren la conservación del vector o proteína en un huésped. Las dosis y volúmenes de dosis se describen en el presente documento en la descripción general y también se pueden determinar por el experto en la materia a partir de esta descripción en relación con el conocimiento en la técnica, sin gran experimentación.

[**0082**] Los lípidos catiónicos que contienen una sal de amonio cuaternario que son ventajosamente, pero no exclusivamente, adecuados para plásmidos, son aquellos que tienen la siguiente fórmula:



en la que R1 es un radical alifático de cadena lineal saturado o insaturado que tiene de 12 a 18 átomos de carbono, R2 es otro radical alifático que contiene 2 o 3 átomos de carbono y X es un grupo amina o hidroxilo, por ejemplo, DMRIE. En otra realización, el lípido catiónico puede estar asociado con un lípido neutro, por ejemplo DOPE.

[0083] Entre estos lípidos catiónicos, se da preferencia a DMRIE (N-(2-hidroxietil)-N,N-dimetil-2,3-bis(tetradeciloxi)-1-propano amonio; WO96/34109), ventajosamente asociado con un lípido neutro, ventajosamente DOPE (dioleoil-fosfatidil-etanolamina; Behr, 1994), para formar DMRIE-DOPE.

[**0084**] Cuando DOPE está presente, la relación molar de DMRIE:DOPE es ventajosamente aproximadamente 95:aproximadamente 5 a aproximadamente 5:aproximadamente 95, más ventajosamente aproximadamente 1:aproximadamente 1, por ejemplo, 1:1.

[0085] En otra realización, el portador, excipiente o vehículo o adyuvante farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser una emulsión de agua-en-aceite. Ejemplos de emulsiones de agua-en-aceite adecuados incluyen emulsiones de agua-en-aceite vacunales de base aecite que son estables y fluidas a 4ºC que contienen: de 6 a 50% v/v de una fase acuosa que contiene el antígeno, preferiblemente de 12 a 25% v/v, de 50 a 94% v/v de una fase aceite que contiene en total o en parte un aceite no metabolizable (por ejemplo, aceite mineral, tal como aceite de parafina) y/o aceite metabolizable (por ejemplo, aceite vegetal, o ácido graso, un poliol o ésteres de alcohol), de 0,2 a 20% p/v de tensioactivos, preferiblemente de 3 a 8% p/v, estando el último en total o en parte, o en una mezcla, ya sea de ésteres de poliglicerol ésteres, siendo dichos ésteres de poliglicerol preferiblemente (poli)ricinoleatos de poliglicerol, o aceites de ricino polioxietilenados u otros aceites de ricino polioxietilenados hidrogenados. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse en una emulsión de agua-en-aceite incluyen ésteres de sorbitán etoxilados (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN 80®), disponible de AppliChem, Inc., Cheshire, CT) y ésteres de sorbitán (por ejemplo, monooleato de sorbitán (SPAN 80®, disponible de Sigma Aldrich, St. Louis, MO). Además, con respecto a una emulsión de agua-en-aceite, véase también el documento US 6.919.084. En algunas realizaciones, la fase acuosa que contiene antígeno comprende una solución salina que comprende uno o más agentes tamponantes. Un ejemplo de una solución tampón adecuada es solución salina tamponada con fosfato. En una realización, la emulsión de agua-en-aceite puede ser una emulsión triple agua/aceite/agua (W/O/W) (US 6.358.500). Ejemplos de otras emulsiones adecuadas se describen en US 7.371.395.

[**0086**] Las composiciones y vacunas inmunológicas según la invención puede comprender o consistir esencialmente en uno o más portadores, excipientes, vehículos o adyuvantes farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. Los adyuvantes adecuados para uso en la práctica de la presente invención son (1) polímeros de ácido acrílico o metacrílico, anhídrido maleico y polímeros derivados con alquenilo, (2) secuencias inmunoestimulantes (ISS), tales como secuencias de oligodesoxirribonucleótidos que tienen una o más unidades CpG no metiladas (Klinman et al, 1996;. WO98/16247), (3) una emulsión de aceite en agua, tal como la emulsión SPT descrita en la página 147 de "Vaccine Design, the Subunit and Adjuvant Approach", publicado por M. Powell, M. Newman, Plenum Press 1995, y la emulsión MF59 descrita en la página 183 de la misma obra, (4) lípidos catiónicos que contienen una sal de amonio cuaternario, por ejemplo, DDA (5) citoquinas, (6) hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, (7) saponina u (8) otros adyuvantes tratados en cualquier documento citado o (9) cualquier combinación o mezclas de los mismos.

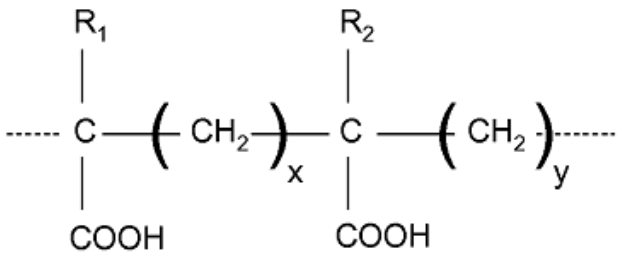
[**0087]** La emulsión de aceite en agua (3), que es especialmente apropiada para vectores virales, puede basarse en: aceite de parafina líquido ligero (tipo farmacopea europea), aceite de isoprenoide, tal como escualano, escualeno, aceite resultante de la oligomerización de alquenos, por ejemplo, isobuteno o deceno, ésteres de ácidos o alcoholes que tienen un grupo alquilo de cadena lineal, tales como aceites vegetales, oleato de etilo, propilenglicol, di(caprilato/caprato), tri(caprilato/caprato) de glicerol y dioleato de propilenglicol, o ésteres de alcoholes grasos o ácidos ramificados, especialmente ésteres de ácido isoesteárico.

[**0088**] El aceite se utiliza en combinación con emulsionantes para formar una emulsión. Los emulsionantes pueden ser tensioactivos no iónicos, tales como: ésteres de, por una parte, sorbitán, manida (por ejemplo, oleato de anhidromanitol), glicerol, poliglicerol o propilenglicol y, por otra parte, ácidos oleico, isoesteárico, ricinoleico o hidroxiesteárico, estando dichos ésteres opcionalmente etoxilados, o bloques de copolímero de polioxipropileno-polioxietileno, tal como Pluronic, por ejemplo, L121.

[**0089**] Entre los polímeros adyuvantes de tipo (1), se da preferencia a polímeros de ácido acrílico o metacrílico reticulado, especialmente reticulado por polialquenil éteres de azúcares o polialcoholes. Estos compuestos son conocidos bajo el nombre de carbómero (Pharmeuropa, vol. 8, no. 2, junio de 1996). Un experto en la técnica también puede hacer referencia a US 2909462, que proporciona tales polímeros acrílicos reticulados por un compuesto polihidroxílico que tiene al menos tres grupos hidroxilo, preferiblemente no más de ocho de tales grupos, estando los átomos de hidrógeno de al menos tres grupos hidroxilo sustituidos por radicales alifáticos insaturados que tienen al menos dos átomos de carbono. Los radicales preferidos son aquellos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilos, alilos y otros grupos etilénicamente insaturados. Los radicales insaturados también pueden contener otros sustituyentes, tales como metilo. Los productos vendidos bajo el nombre Carbopol (BF Goodrich, Ohio, EE.UU.) son especialmente adecuados. Se reticulan por alil sacarosa o por alilpentaeritritol. Entre ellos, se hace referencia a Carbopol 974P, 934P y 971P.

[**0090**] En cuanto a los copolímeros derivados de anhídrido maleico-alquenilo, se da preferencia a EMA (Monsanto), que son copolímeros de etileno-anhídrido maleico de cadena lineal o reticulados y están, por ejemplo, reticulados por divinil éter. .

[0091] Con respecto a la estructura, los polímeros de ácido acrílico o metacrílico y EMA están formados preferentemente por unidades básicas que tienen la siguiente fórmula:



en la que:
- R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, representan H o CH3
- x = 0 o 1, preferiblemente x = 1
- y = 1 o 2, con x + y = 2.

Para EMA, x = 0 e y = 2 y para carbómeros x = y = 1.

[0092] Estos polímeros son solubles en agua o solución salina fisiológica (20 g/1 NaCl) y el pH se puede ajustar a de 7,3 a 7,4, por ejemplo, mediante sosa (NaOH), para proporcionar la solución adyuvante en la que se puede incorporar el vector o vectores de expresión. La concentración de polímero en la composición inmunológica o de vacuna final puede oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1,5% p/v, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1% p/v, y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4% p/v.

[0093] La citoquina o citoquinas (5) pueden estar en forma de proteína en la composición inmunológica o de vacuna, o pueden coexpresarse en el huésped con el inmunógeno o inmunógenos o epítopo o epítopos de los mismos. Se da preferencia a la coexpresión de la citoquina o citoquinas, ya sea por el mismo vector que expresa el inmunógeno o inmunógenos o epítopo epítopos del mismo, o por un vector separado de la misma.

[0094] La invención comprende la preparación de tales composiciones de combinación; por ejemplo mezclando los componentes activos, de forma ventajosa entre sí y con un adyuvante, portador, citoquina, y/o diluyente.

[0095] Las citoquinas que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), interferón α (IFNα), interferón β (IFN-β), interferón γ (IFN-γ), interleuquina-1α (IL-1 α), interleuquina-1 β (IL-1 β), interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-5 (IL-5), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-7 (IL-7), interleuquina-8 (IL-8), interleuquina-9 (IL-9) , interleuquina-10 (IL-10), interleuquina-11 (IL-11), interleuquina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral α (TNF-α), factor de necrosis tumoral β (TNF-β), y factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Se entiende que las citoquinas se pueden coadministrar y/o administrar secuencialmente con la composición inmunológica o de vacuna de la presente invención. Así, por ejemplo, la vacuna de la presente invención puede también contener una molécula de ácido nucleico exógena que expresa in vivo una citoquina adecuada, por ejemplo, una citoquina emparejada a este huésped a vacunar o en el que debe provocarse una respuesta inmunológica (por ejemplo, una citoquina canina para las preparaciones a administrar a canino).

[0096] La invención se describirá a continuación adicionalmente a modo de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

[0097] Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, usando las descripciones anteriores, poner en práctica la presente invención en su extensión más completa. Los ejemplos siguientes detallados se deben interpretar como meramente ilustrativos, y sin limitaciones de la descripción precedente en modo alguno. Los expertos en la técnica reconocerán rápidamente las variaciones apropiadas de los procedimientos en cuanto a los reactivos y a las condiciones y técnicas de reacción.

[0098] La construcción de insertos de ADN, plásmidos y vectores virales o vegetales recombinantes se llevó a cabo utilizando las técnicas estándar de biología molecular descritas por J. Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York, 1989).

Ejemplo 1 Construcción del plásmido que contiene el gen G del virus Hendra - pC5 H6p, el plásmido p362-Hendra G

[0099] El polipéptido G del virus Hendra sintético (SEQ ID NO: 2) optimizado para la expresión en Equus caballus se clonó en el vector pUC57 (GenScript Corporation, New Jersey, EE.UU.). El fragmento EcoRV/KpnI que contiene el fragmento G del virus Hendra del vector pUC57 se clonó en pCXL-148-2 (material patentado por Merial Limited) que contiene el promotor H6 de vaccinia que da como resultado el plásmido p362-Hendra G (véase el mapa de plásmido de la figura 2).

Ejemplo 2 Construcción del plásmido que contiene el gen F del virus Hendra - pC5 H6p, el plásmido p362-Hendra F

[0100] El polipéptido F del virus Hendra sintético (SEQ ID NO: 5) optimizado para la expresión en Equus caballus se clonó en el vector pUC57. El fragmento EcoRV/KpnI que contiene el fragmento F del virus Hendra del vector pUC57 se clonó en pCXL-148-2 (material patentado por Merial Limited) que contiene el promotor H6 de vaccinia que da como resultado el plásmido p362-Hendra F (véase el mapa de plásmido de la figura 2).

Ejemplo 3 Generación y caracterización de ALVAC recombinante que contiene gen G del virus Hendra en loci C5 de ALVAC (vCP3004)

A. Generación de vCP3004

[0101] El RIV (recombinante in vitro) se realizó mediante transfección de células de fibroblastos de embriones de pollo primarias (1° CEF) con plásmido donante linealizado con NotI p362-Hendra G. Las células transfectadas se infectaron posteriormente con ALVAC parental como virus de rescate a MOI (multiplicidad de infección) de 10. Después de 24 horas, se recogieron las células transfectadas/infectadas, se sonicaron y se utilizaron para el cribado de virus recombinante. Las placas recombinantes se cribaron basándose en el procedimiento de hibridación por elevación de placa utilizando una sonda específica de G de Hendra que se marcó con peroxidasa de rábano picante de acuerdo con el protocolo del fabricante (GE Healthcare, Cat # RPN3001). Después de cuatro rondas secuenciales de purificación en placa, se generaron los recombinantes designados como vCP3004.1.1.1.1. y vCP3004.5.3.2.2 y se confirmó por hibridación como 100% positivo para el inserto G de Hendra y 100% negativo para el ORF C5.

B. Análisis genómico

[0102] Se extrajo ADN genómico de vCP3004.1.1.1.1 y se digirió con BamHI, HindIII y PstI, se separó por electroforesis en agarosa y después se transfirió a una membrana de nylon. Se realizó una transferencia Southern mediante el sondeo con una sonda de G de Hendra. Los cebadores usados para generar la sonda de G de Hendra son:

HenG.1F	GGCTCTGACCGACAAAATCG (SEQ ID NO: 13)
HenG.1R	GAACTGCAGGATGATGTCCC (SEQ ID NO: 14)

[0103] Se observaron 704 pb y 903 pb de bandas de digestión BamHI, 12293 pb de banda digestión HindIII, 614 pb, 309 pb y 94 pb de bandas de digestión PstI a los tamaños esperados, lo que indica la correcta inserción de G de Hendra en el locus C5 (véase la Figura 3).

C. Análisis de la expresión

[0104] Las células de CEF primarias se infectaron con vCP3004.1.1.1.1 a MOI de 10 y se incubaron a 37 °C durante 24 horas. A continuación, se recogieron las células y el sobrenadante de cultivo. Las proteínas de la muestra se separaron en un gel SDS-PAGE al 10%, se transfirieron a una membrana de PVDF. Un suero desarrollado en cobayas reaccionó fuertemente con la proteína G con un tamaño molecular aparente de aproximadamente 70 kDa. El resultado se muestra en la Figura 4.

D. Análisis de Secuencia

[0105] Se realizó un análisis más detallado del ADN genómico del conjunto de P3 mediante amplificación por PCR y el análisis de la secuencia de los brazos flanqueantes del locus C5 y el inserto G de Hendra. Se utilizaron los cebadores C5R.1F y C5L.2R situados en el extremo de los brazos del locus C5 en el plásmido donante para amplificar el fragmento completo C5R-Hendra G inserto-C5L.

C5R.1F	ATTCTATCGGAAGATAGGATACCAG (SEQ ID NO: 15)
C5L.2R	GGAGATACCTTTAGATATGGATCTG (SEQ ID NO: 16)

[0106] Los resultados mostraron que las secuencias del inserto de Hendra G y los brazos izquierdo y derecho C5 alrededor del inserto de G en vCP3004.1.1.1.1 eran correctas.

Ejemplo 4 Generación y caracterización de ALVAC recombinante que contiene gen F del virus Hendra en el loci C5 de ALVAC (vCP3005)

A. Generación de vCP3005

[0107] El RIV (recombinante in vitro) se realizó mediante transfección de células de fibroblastos de embriones de pollo primarias (1° CEF) con plásmido donante linealizado con NotI p362-Hendra F. Las células transfectadas se infectaron posteriormente con ALVAC parental como virus de rescate a MOI (multiplicidad de infección) de 10. Después de 24 horas, se recogieron las células transfectadas/infectadas, se sonicaron y se utilizaron para el cribado de virus recombinante. Las placas recombinantes se cribaron basándose en el procedimiento de hibridación por elevación de placa utilizando una sonda específica de F de Hendra que se marcó con peroxidasa de rábano picante de acuerdo con el protocolo del fabricante (GE Healthcare, Cat # RPN3001). Después de cuatro rondas secuenciales de purificación en placa, se generaron los recombinantes designados como vCP3005.3.4.1. y vCP3005.5.3.2 y se confirmó por hibridación como 100% positivo para el inserto F de Hendra y 100% negativo para el ORF C5.

B. Análisis genómico

[0108] Se extrajo ADN genómico de vCP3005.3.4.1 y se digirió con BamHI, HindIII y PstI, se separó por electroforesis en agarosa y después se transfirió a una membrana de nylon. Se realizó una transferencia Southern mediante el sondeo con una sonda de F de Hendra. Los cebadores usados para generar la sonda de F de Hendra son:

HenF.1F	CCATCGAACTGTATAACAAT (SEQ ID NO: 17)
HenF.1R	GGAGATGATGATGTTGCCCA (SEQ ID NO: 18)

[0109] Se observaron 704 pb y 903 pb de bandas de digestión BamHI, 12293 pb de banda digestión HindIII, 614 pb, 309 pb y 94 pb de bandas de digestión PstI a los tamaños esperados, lo que indica la correcta inserción de F de Hendra en el locus C5 (véase la Figura 5).

C. Análisis de la expresión

[0110] Las células CEF primarias se infectaron con vCP3005.3.4.1 a MOI de 10 y se incubaron a 37 °C durante 24 horas. A continuación, se recogieron las células y el sobrenadante de cultivo. Las proteínas de la muestra se separaron en un gel SDS-PAGE al 10%, se transfirieron a una membrana de PVDF. Cuando un suero desarrollado en cobayas se utilizó en la transferencia Western, se reconoció una banda apenas visible correspondiente a la proteína F_0 no escindida a aproximadamente 60 kDa. El resultado se muestra en la Figura 6.

D. Análisis de Secuencia

[0111] Se realizó un análisis más detallado del ADN genómico del conjunto de P3 mediante amplificación por PCR y el análisis de la secuencia de los brazos flanqueantes del locus C5 y el inserto F de Hendra. Se utilizaron los cebadores C5R.1F (SEQ ID NO: 15) y C5L.2R (SEQ ID NO: 16) situados en el extremo de los brazos del locus C5 en el plásmido donante para amplificar el fragmento completo C5R-Hendra F inserto-C5L.

Ejemplo 5 Ensayo de Fusión

[0112] La co-infección simultánea de células HEK293 con el ALVAC-Hendra G (vCP3004) y ALVAC Hendra F (vCP3005) a una MOI de 10 + 10 dio como resultado la formación de sincitios, mientras que las infecciones individuales de los virus recombinantes ALVAC Hendra F (vCP3005) o ALVAC Hendra G (vCP3004) a una MOI de 20 no dio como resultado la formación de sincitios, lo que demuestra la funcionalidad de ambas proteínas (véase la Figura 7).

Ejemplo 6 Estudio de serología de caballos vacunados con ALVAC-Hendra F o G y ALVAC-Nipah F o G

[0113] Se construyeron vectores la viruela del canario (ALVAC) que contenían polinucleótidos (SEQ ID NO: 19 y 21) que codificaban la proteína de Nipah F (SEQ ID NO: 20) y la proteína de Nipah G (SEQ ID NO: 22), tal como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. Estados Unidos 2007/0031455.

[0114] En este estudio, dos grupos de caballos fueron vacunados IM con la mezcla de vector vCP-Hendra G (vCP3004) y vector vCP-Nipah F (vector de ALVAC que contiene Nipah F) en D0 y D28. El grupo 1 recibió la mezcla de vectores en Carbomer a 5,8 log10 TCID50/dosis. El grupo 2 recibió la mezcla de vectores en Carbomer a 6,8 log10 TCID50/dosis. Los sueros se titularon para anticuerpos contra proteínas G y F de Hendra y proteínas G y F de Nipah en prueba de titulación de seroneutralización (SNT). Los sueros también se ensayaron en ensayos de bloqueo y unión de ELISA ue utilizaban anticuerpos contra la proteína G de Hendra y la proteína G de Nipah, respectivamente.

[0115] Las Figuras 8A-C muestran el ensayo de unión de ELISA y ensayo de bloqueo usando anticuerpos contra la proteína G de Hendra, y la prueba de SNT contra proteínas G y F de Hendra. Las figuras 9A-C muestran el ensayo de unión y el ensayo de bloqueo utilizando anticuerpos contra la proteína G de Nipah G, y la prueba de SNT contra las proteínas G y F de Nipah.

[0116] Los resultados mostraron que la vacunación de los caballos con vector vCP-Hendra G y vector vCP-Nipah F indujo respuestas anti-Hendra y anti-Nipah incluso tan tarde como D70.

Ejemplo 8 Estudio clínico y de Serología de caballos y canarios vacunados

[0117] Las vacunas de caballos y canarios utilizando vCP3004 (ALVAC-Hendra G) + vCP3005 (ALVAC-Hendra F), vCP3004 (ALVAC-Hendra G) solo y vCP3005 (ALVAC-Hendra F) solo se realizaron en el Día 0, Día 28 y D183. Se recogieron hisopos de sangre, orina, nasal/oral/rectal y ocular y se probaron para la evaluación de propagación/diseminación. El diseño del experimento con vCP3004 (ALVAC-Hendra G) + vCP3005 (ALVAC-Hendra F) se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1 Vacunación con vCP3004 (ALVAC-Hendra G) + vCP3005 (ALVAC-Hendra F) y ensayo clínico en caballos

Grupo	Vacuna	Título de antígeno diana (después de dilución)	Vacunación	Recogida de suero	Examen clínico	Muestreo por biodifusibilidad
1 (n = 4)	viruela de canario recombinante que expresa F (vCP3005) y G (vCP3004) de Hendra en Carbopol	5,5$\log_{10}$ $CCID_{50}$/dosis	D0, D28 y D183 1 ml ruta IM	D0, D14, D28, D71, D85, D99, D127, D155, D183, D197, D204, D211	D0, D0 + 4/6h, D1 a D3 , D28, D28 + 4/6H, D29 a D31	No realizado
2 (n = 4)		6,9$\log_{10}$ $CCID_{50}$/dosis				D0, D0+4/6h, D1, D2, D3, D7, D14

[0118] El resultado clínico demostró que las vacunas son seguras para ambos grupos. No hay ninguna diferencia entre los grupos 1 y 2. Los datos de biodifusibilidad mostraron que ningún virus se detectó en ninguna de las muestras.

[0119] La Figura 10A muestra el ensayo la neutralización del virus (VN) contra Hendra. Ambos grupos se mostraron por encima del umbral de protección teórico (título 64) desde D70 en adelante hasta D155. Después de la tercera inyección en D183, ambos grupos mostraron un efecto de refuerzo claro.

[0120] La Figura 10B muestra la prueba de VN contra Nipah. Los resultados mostraron una buena reactividad cruzada contra Nipah. La mayoría de los caballos se mostraron por encima del umbral de protección (título 60) después de la tercera inyección en D183, y algunos caballos mostraron alguna protección incluso después de la segunda inyección en D28.

[0121] El diseño del experimento con vCP3004 (ALVAC-Hendra G) se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 Vacunación con vCP3004 (ALVAC-Hendra G) y prueba clínica en canarios

Grupo		Inoculación en D0 mediante ruta transcutánea	Examen clínico	Eutanasia y muestreo*
A	A1 (n = 16)	50 µl de vCP3004 (7,0$\log_{10}$ $CCID_{50}$/dosis)	D0, D0 + 3h/5h, D1 , D3, D6, D8, D10, D13, D15, D16	8 pájaros en D8 8 pájaros en D16
	A2	PBS + 50% de glicerina (inoculado con		D16

	(n = 4)	placebo y se mantuvo en contacto con canarios en A1)		
B	B1 (n = 16)	50 µl de CPpp** (7,0$\log_{10}$ $CCID_{50}$/dosis)		8 pájaros en D8 8 pájaros en D16
	B2 (n = 4)	PBS + 50% de glicerina (inoculado con placebo y se mantuvo en contacto con canarios en B11)		D16
* Muestreo: - la piel en el sitio de inyección para la histología y el aislamiento del virus - cerebro, pulmón, bazo, hígado, riñón agrupado para el aislamiento del virus ** CPpp: - virus de viruela de canario inactivado como control.				

[0122] No se informó de signos clínicos en ninguno de los cuatro grupos. No hay diferencia en la histología entre los grupos vacunados.

[0123] En D8, se detectó virus en la piel de todos los canarios vacunados con CPpp (que van desde 2,79 hasta 6,65 $\log_{10}$ $CCID_{50}$/ml) y todos los canarios menos uno vacunados con vCP3004 (que van desde 3,22 hasta 6,80 $\log_{10}$ $CCID_{50}$/ml). En D16, no se detectó ningún virus en ninguno de los grupos vacunados.

[0124] El muestreo del conjunto de órganos mostró que no se detectó ningún virus en ningún canario en los dos grupos inoculados y los dos grupos de contacto en D8 y D16.

[0125] Los resultados demostraron la seguridad y la ausencia de difusión de vCP3004 administrado a título elevado por vía transcutánea al canario. La ausencia de reacciones y el aislamiento del virus en los canarios centinela confirmaron la ausencia de propagación de vCP3004 en esta especie.

[0126] El diseño del experimento con vCP3005 (ALVAC-Hendra F) se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 Vacunación con vCP3005 (ALVAC-Hendra F) y diseño de la prueba clínica en canarios

Grupo		Inoculación en D0 mediante ruta transcutánea	Examen clínico	Eutanasia y muestreo
A	A1 (n = 16)	50 µl de vCP3005 (7,0$\log_{10}$ $CCID_{50}$/dosis)	D0, D0 + 3h/5h, D1 , D3, D6, D8, D10, D13, D15, D16	8 pájaros en D8 8 pájaros en D16
	A2 (n = 4)	PBS + 50% de glicerina (inoculado con placebo y se mantuvo en contacto con canarios en A1)		D16
B	B1 (n = 16)	50 µl de CPpp (7,0$\log_{10}$ $CCID_{50}$/dosis)		8 pájaros en D8 8 pájaros en D16
	B2 (n = 4)	PBS + 50% de glicerina (inoculado con placebo y se mantuvo en contacto con canarios en B11)		D16

[0127] El resultado mostró que no había ningún signo clínico para nigún grupo vacunado. En D8 y D16, después del primer pasaje, ningún virus pudo aislarse de las muestras de órganos en ambos grupos inoculados y animales de contacto. Este estudio demostró la seguridad y la ausencia de difusión de vCP3005 administrado a título elevado por vía transcutánea al canario. La ausencia de reacciones y el aislamiento del virus en los canarios centinela confirmaron la ausencia de propagación de vCP3005 en esta especie.

LISTA DE SECUENCIAS

```
<110>  Merial Limited
       Audonnet, Jean-christophe
       Mink, Jules
       Mebatsion, Teshome
       Charreyre, Catherine

<120>  COMPOSICIONES RECOMBINANTES DE VIRUS HENDRA Y USOS DE LAS MISMAS

<130>  MER 10-154

<150>  61/491,037
<151>  2011-05-27

<160>  33

<170>  PatentIn version 3.5
```

<210> 1
<211> 1815
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> ADN de tipo salvaje que codifica la proteína G del virus Hendra

<400> 1
atgatggctg attccaaatt ggtaagcctg aacaataatc tatctggtaa aatcaaggat 60
caaggtaaag ttatcaagaa ttattacggc acaatggaca tcaagaaaat taacgatggg 120
ttattagata gtaagatact tggggcgttt aacacagtga tagctttgtt gggatcaatc 180
atcatcattg tgatgaatat catgataatt caaaattaca ccagaacgac tgataatcag 240
gcactaatca aagagtcact ccagagtgta cagcaacaaa tcaaagcttt aacagacaaa 300
atcgggacag agataggccc caaagtctca ctaattgaca catccagcac catcacaatt 360
cctgctaaca tagggttact gggatccaag ataagtcagt ctaccagcag tattaatgag 420
aatgttaacg ataaatgcaa atttactctt cctcctttaa agattcatga gtgtaatatc 480
tcttgtccga atcctttgcc tttcagagaa taccgaccaa tctcacaagg ggtgagtgat 540
cttgtaggac tgccgaacca gatctgtcta cagaagacaa catcaacaat cttaaagccc 600
aggctgatat cctatactct accaattaat accagagaag gggtttgcat cactgaccca 660
cttttggctg ttgataatgg cttcttcgcc tatagccatc ttgaaaagat cggatcatgt 720
actagaggaa ttgcaaaaca aaggataata ggggtgggtg aggtattgga taggggtgat 780
aaggtgccat caatgtttat gaccaatgtt tggacaccac ccaatccaag caccatccat 840
cattgcagct caacttacca tgaagatttt tattacacat tgtgcgcagt gtcccatgtg 900
ggagatccta tccttaacag tacttcctgg acagagtcac tgtctctgat tcgtcttgct 960
gtaagaccaa aaagtgatag tggagactac aatcagaaat acatcgctat aactaaagtt 1020
gaaagaggga agtacgataa ggtgatgcct tacggtccat caggtatcaa gcaaggggat 1080
acattgtact ttccggccgt cggtttttg ccaaggaccg aatttcaata taatgactct 1140
aattgtccca taattcattg caagtacagc aaagcagaaa actgtaggct ttcaatgggt 1200
gtcaactcca aaagtcatta tattttgaga tcaggactat tgaagtataa tctatctctt 1260
ggaggagaca tcatactcca atttatcgag attgctgaca atagattgac catcggttct 1320
cctagtaaga tatacaattc cctaggtcaa cccgttttct accaggcatc atattcttgg 1380
gatacgatga ttaaattagg cgatgttgat accgttgacc ctctaagagt acagtggaga 1440
aataacagtg tgatttctag acctggacag tcacagtgtc ctcgatttaa tgtctgtccc 1500
gaggtatgct gggaagggac atataatgat gcttttctaa tagaccggct aaactgggtt 1560
agtgctggtg tttatttaaa cagtaaccaa actgcagaga accctgtgtt tgccgtattc 1620
aaggataacg agatccttta ccaagttcca ctggctgaag atgacacaaa tgcacaaaaa 1680
accatcacag attgcttctt gctggagaat gtcatatggt gtatatcact agtagaaata 1740
tacgatacag gagacagtgt gataaggcca aaactatttg cagtcaagat acctgcccaa 1800

tgttcagaga gttga 1815

<210> 2
<211> 1812
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> ADN de codones optimizados que codifica la proteína G de Hendra

<400> 2
atggccgact ccaagctggt gtctctgaac aataacctga gcggcaagat caaagaccag 60

ggcaaagtga tcaagaacta ctatggaacc atggacatca agaagatcaa cgacggactg 120

ctggattcca agatcctggg cgccttcaac acagtgatcg ctctgctggg ctctatcatc 180

atcatcgtga tgaacatcat gatcatccag aattacacca gaaccacaga caaccaggcc 240

ctgatcaagg agtctctgca gagcgtgcag cagcagatca aggctctgac cgacaaaatc 300

gggacagaaa tcggacccaa ggtgagcctg atcgatacca gctccaccat cacaatccct 360

gccaacatcg gactgctggg ctccaaaatc agccagtcca cctctagcat caacgagaat 420

gtgaacgaca agtgcaaatt cacactgccc cctctgaaga tccacgagtg caacatcagc 480

tgtccaaatc ccctgccttt tagggaatac agacctatca gccagggagt gtccgacctg 540

gtgggactgc caaaccagat ctgtctgcag aagaccacat ccaccatcct gaaacctagg 600

ctgatctctt acaccctgcc aatcaacaca agagagggcg tgtgcatcac agacccccctg 660

ctggccgtgg ataatgggtt ctttgcttat agccatctgg agaagatcgg atcctgtacc 720

aggggcatcg ccaaacagag aatcatcggg gtgggagaag tgctggacag gggcgataag 780

gtgccaagca tgttcatgac caacgtgtgg acaccaccca atccctccac catccaccat 840

tgctcctcta cataccacga ggacttttac tataccctgt gtgccgtgtc ccatgtgggc 900

gatccaatcc tgaactctac cagctggaca gaatccctgt ctctgatcag gctggccgtg 960

agacctaaga gcgactccgg ggattacaat cagaagtata tcgctatcac caaagtggag 1020

aggggaaagt acgacaaagt gatgccatat gggcccagcg gaatcaagca gggcgatacc 1080

ctgtacttcc ccgccgtggg gtttctgcct agaacagagt tccagtacaa cgactccaat 1140

tgccccatca tccactgtaa gtattctaaa gctgaaaact gcaggctgag catgggagtg 1200

aattctaaga gccattacat cctgagatcc ggcctgctga aatataacct gtctctgggc 1260

ggggacatca tcctgcagtt catcgagatc gccgataaca gactgaccat cgggtccccc 1320

tctaagatct acaatagcct gggacagcct gtgttttacc aggctagcta ttcctgggac 1380

accatgatca aactgggcga cgtggataca gtggatcctc tgcgcgtgca gtggcggaat 1440

aactccgtga tctctaggcc aggacagtcc cagtgtccca gattcaacgt gtgccctgaa 1500

gtgtgttggg aaggcaccta caacgacgcc tttctgatcg ataggctgaa ttgggtgtct 1560

gctggggtgt atctgaatag caaccagaca gccgagaacc ctgtgttcgc tgtgtttaag 1620

gacaatgaga tcctgtacca ggtgccactg gccgaagacg ataccaacgc tcagaaaacc 1680

atcacagatt gcttcctgct ggagaatgtg atctggtgta tctctctggt ggaaatctat 1740

gacaccggcg atagcgtgat cagacccaag ctgtttgccg tgaaaatccc tgctcagtgc 1800

tctgaaagct ga 1812

<210> 3
<211> 600
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Hendra

<400> 3

Met Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Leu Asn Asn Asn Leu Ser Gly Lys
1 5 10 15

Ile Lys Asp Gln Gly Lys Val Ile Lys Asn Tyr Tyr Gly Thr Met Asp
20 25 30

Ile Lys Lys Ile Asn Asp Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Gly Ala
35 40 45

Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Ile Ile Ile Val Met
50 55 60

Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Thr Thr Asp Asn Gln Ala
65 70 75 80

Leu Ile Lys Glu Ser Leu Gln Ser Val Gln Gln Gln Ile Lys Ala Leu
85 90 95

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

Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly Ser
115 120 125

Lys Ile Ser Gln Ser Thr Ser Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Asp Lys
130 135 140

Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile Ser
145 150 155 160

Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Ile Ser Gln Gly
165 170 175

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

Thr Ser Thr Ile Leu Lys Pro Arg Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro Ile
195 200 205

Asn Thr Arg Glu Gly Val Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Val Asp
210 215 220

Asn Gly Phe Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Lys Ile Gly Ser Cys Thr
225 230 235 240

Arg Gly Ile Ala Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu Asp
245 250 255

Arg Gly Asp Lys Val Pro Ser Met Phe Met Thr Asn Val Trp Thr Pro
260 265 270

Pro Asn Pro Ser Thr Ile His His Cys Ser Ser Thr Tyr His Glu Asp
275 280 285

Phe Tyr Tyr Thr Leu Cys Ala Val Ser His Val Gly Asp Pro Ile Leu
290 295 300

Asn Ser Thr Ser Trp Thr Glu Ser Leu Ser Leu Ile Arg Leu Ala Val
305 310 315 320

Arg Pro Lys Ser Asp Ser Gly Asp Tyr Asn Gln Lys Tyr Ile Ala Ile
325 330 335

Thr Lys Val Glu Arg Gly Lys Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly Pro
340 345 350

Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly Phe
355 360 365

Leu Pro Arg Thr Glu Phe Gln Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile Ile
370 375 380

His Cys Lys Tyr Ser Lys Ala Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly Val
385 390 395 400

Asn Ser Lys Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr Asn
405 410 415

Leu Ser Leu Gly Gly Asp Ile Ile Leu Gln Phe Ile Glu Ile Ala Asp
420 425 430

Asn Arg Leu Thr Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asn Ser Leu Gly
435 440 445

Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Tyr Ser Trp Asp Thr Met Ile Lys
450 455 460

Leu Gly Asp Val Asp Thr Val Asp Pro Leu Arg Val Gln Trp Arg Asn
465 470 475 480

Asn Ser Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe Asn
485 490 495

Val Cys Pro Glu Val Cys Trp Glu Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe Leu
500 505 510

Ile Asp Arg Leu Asn Trp Val Ser Ala Gly Val Tyr Leu Asn Ser Asn
515 520 525

Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Ala Val Phe Lys Asp Asn Glu Ile
530 535 540

Leu Tyr Gln Val Pro Leu Ala Glu Asp Asp Thr Asn Ala Gln Lys Thr
545 550 555 560

Ile Thr Asp Cys Phe Leu Leu Glu Asn Val Ile Trp Cys Ile Ser Leu
565 570 575

Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Ser Val Ile Arg Pro Lys Leu Phe
580 585 590

Ala Val Lys Ile Pro Ala Gln Cys
595 600

<210> 4
<211> 1641
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> ADN de tipo salvaje que codifica la proteína F de Hendra

<400> 4
atggctacac aagaggtcag gctaaagtgt ttgctctgtg ggatcatagt tctggttttg 60

tcattagaag ggctagggat actacattat gagaaactta gtaagatagg gctggttaaa 120

ggtattacaa gaaagtacaa gattaagagt aaccctttga ccaaggatat tgtgatcaaa 180

atgatcccta atgtctcgaa tgtctcaaag tgcaccggga ctgttatgga gaattacaaa 240

agcagactca cagggattct ctcaccaatc aaaggcgcca tcgaactgta caataataac 300

acgcatgacc tagttggtga tgtcaagctt gcaggtgtgg tgatggcagg gattgcaatc 360

gggatagcta ctgctgcaca aatcacagca ggtgttgcct tatatgaggc aatgaagaac 420

gcagacaata tcaataaact caagagcagc atagagtcta caaatgaggc tgttgtcaaa 480

ttacaggaaa cagctgagaa aacagtctac gtccttactg ctcttcaaga ttacatcaac 540

actaaccttg ttcctacaat agatcaaatt agctgcaagc aaacagagct cgcattagac 600

ttggcgttgt ctaagtatct gtctgatctg ctctttgttt tcggacctaa cttacaggat 660

ccagtctcta attccatgac tatccaagca atatctcaag catttggggg caattacgaa 720

accttactga gaacgcttgg ttacgcgacc gaggacttcg acgacctttt agaaagtgat 780

agcatagcag gccagatagt ctatgtagat ctcagtagct attacataat agtaagggtg 840

tattttccca tactaacaga gatccaacag gcttatgtgc aggagttgct tccagtgagt 900

tttaataacg ataattcaga atggatcagc attgtcccga atttcgtgct gattaggaac 960

acgctgattt caaatataga agtcaagtac tgcttaatca ccaagaaaag tgtgatttgt 1020

aatcaggact atgctacacc catgacggct agcgtgagag aatgcttgac aggatccaca 1080

gataagtgcc caagggagtt agtagtctca tcccatgttc caagatttgc cctctcagga 1140

ggagtcttgt ttgcaaattg tataagtgtg acatgtcagt gtcagactac tgggagggca 1200

atatctcaat caggggaaca gacactactg atgattgaca atactacctg cacaacagtt 1260

gttctaggaa acataatcat aagccttgga aaatatttgg gatcaataaa ttacaattct 1320

gagagcattg ctgttgggcc accagtctat acagacaaag ttgatatctc aagtcagata 1380

tctagtatga atcaatcact acaacaatct aaggattaca ttaaagaagc tcaaaagatc 1440

ttggacactg tgaatccgtc gttgataagt atgctatcaa tgatcatcct ttatgttttg 1500

tccattgcag cactgtgcat tggtctgatc actttcataa gctttgtaat agttgagaaa 1560

aagagaggga attacagcag gctagatgat aggcaagtgc gaccggtcag taatggtgat 1620

ctgtattata ttggaacata a 1641

<210> 5
<211> 1641
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> ADN de codones optimizados que codifica la proteína F de Hendra

<400> 5
atggccaccc aggaggtgcg cctgaagtgc ctgctgtgtg gcatcatcgt gctggtgctg 60

agcctggagg gactgggaat cctgcactac gaaaaactgt ccaagatcgg cctggtgaag 120

gggatcaccc ggaagtataa aatcaagagc aatcccctga caaaggacat cgtgatcaaa 180

atgatcccta atgtgagcaa cgtgtccaag tgcaccggca cagtgatgga gaactacaaa 240

tctaggctga ccgggatcct gagccctatc aagggagcca tcgaactgta taacaataac 300

acacatgacc tggtgggcga tgtgaaactg gccggggtgg tcatggccgg aatcgctatc 360

ggcatcgcta ccgctgctca gatcacagct ggagtggctc tgtacgaggc catgaagaat 420

gctgacaata tcaacaaact gaagagctcc atcgagtcca ccaacgaagc cgtggtgaag 480

ctgcaggaga ccgctgaaaa aacagtgtac gtgctgacag ccctgcagga ctatatcaat 540

accaacctgg tgccaacaat cgatcagatc agctgtaagc agaccgaact ggccctggac 600

ctggctctgt ctaaatacct gagcgatctg ctgttcgtgt ttggcccaaa tctgcaggat 660

cccgtgtcca actctatgac catccaggcc atctcccagg ctttcggcgg gaactacgag 720

accctgctga ggacactggg gtatgccacc gaggactttg acgatctgct ggaaagcgat 780

tccatcgctg gacagatcgt gtacgtggac ctgtctagct actatatcat cgtgagagtg 840

tacttcccaa tcctgaccga gatccagcag gcctatgtgc aggaactgct gcccgtgagc 900

ttcaataacg ataattccga gtggatctct atcgtgccta actttgtgct gatccgcaat 960

accctgatct ctaacatcga agtgaagtac tgcctgatca caaagaaaag cgtgatctgt 1020

aaccaggact atgccacccc catgacagct agcgtgcggg agtgcctgac cggatccacc 1080

gataagtgtc ctagggaact ggtggtgtcc tctcacgtgc caagattcgc cctgtctgga 1140

ggcgtgctgt ttgctaactg catcagcgtg acctgccagt gtcagaccac aggcagagcc 1200

atctctcaga gcggggagca gacactgctg atgatcgaca ataccacatg taccacagtg 1260

gtgctgggca acatcatcat ctccctgggg aagtacctgg gatctatcaa ttataactcc 1320

gaatctatcg ccgtggggcc ccctgtgtac accgacaaag tggacatcag cagccagatc 1380

tctagcatga atcagagcct gcagcagtcc aaagactata tcaaggaggc ccagaaaatc 1440

ctggataccg tgaacccatc tctgatcagc atgctgtcca tgatcatcct gtacgtgctg 1500

tccatcgccg ctctgtgcat cggactgatc accttcatca gctttgtgat cgtggagaag 1560

aaacgcggca attactcccg gctggacgat aggcaggtga gacccgtgtc taacggagac 1620

ctgtactata tcggcacctg a 1641

<210> 6
<211> 546
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra

<400> 6

Met Ala Thr Gln Glu Val Arg Leu Lys Cys Leu Leu Cys Gly Ile Ile
1 5 10 15

Val Leu Val Leu Ser Leu Glu Gly Leu Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Ile Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Val Ser Lys Cys Thr Gly Thr Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Ser Arg Leu Thr Gly Ile Leu Ser Pro Ile Lys Gly Ala Ile Glu Leu
85 90 95

Tyr Asn Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Lys Leu Ala Gly
100 105 110

Val Val Met Ala Gly Ile Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile
130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ala Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Ser
195 200 205

Asp Leu Leu Phe Val Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn
210 215 220

Ser Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Thr Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu
245 250 255

Leu Glu Ser Asp Ser Ile Ala Gly Gln Ile Val Tyr Val Asp Leu Ser
260 265 270

Ser Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile
275 280 285

Gln Gln Ala Tyr Val Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp
290 295 300

Asn Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Val Leu Ile Arg Asn
305 310 315 320

Thr Leu Ile Ser Asn Ile Glu Val Lys Tyr Cys Leu Ile Thr Lys Lys
325 330 335

Ser Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Ala Ser Val
340 345 350

Arg Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Asp Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val
355 360 365

Val Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Gly Gly Val Leu Phe
370 375 380

Ala Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala
385 390 395 400

Ile Ser Gln Ser Gly Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr
405 410 415

Cys Thr Thr Val Val Leu Gly Asn Ile Ile Ile Ser Leu Gly Lys Tyr
420 425 430

Leu Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Ser Glu Ser Ile Ala Val Gly Pro Pro
435 440 445

Val Tyr Thr Asp Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Lys Ile
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ala Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

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

Asp Asp Arg Gln Val Arg Pro Val Ser Asn Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile
530 535 540

Gly Thr
545

<210> 7
<211> 1936
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> parte de plásmido p362 que contienen G de Hendra y promotor H6

<400> 7
ttctttattc tatacttaaa aagtgaaaat aaatacaaag gttcttgagg gttgtgttaa 60

attgaaagcg agaaataatc ataaattatt tcattatcgc gatatccgtt aagtttgtat 120

cgtaatggcc gactccaagc tggtgtctct gaacaataac ctgagcggca agatcaaaga 180

ccagggcaaa gtgatcaaga actactatgg aaccatggac atcaagaaga tcaacgacgg 240

actgctggat tccaagatcc tgggcgcctt caacacagtg atcgctctgc tgggctctat 300

catcatcatc gtgatgaaca tcatgatcat ccagaattac accagaacca cagacaacca 360

ggccctgatc aaggagtctc tgcagagcgt gcagcagcag atcaaggctc tgaccgacaa 420

aatcgggaca gaaatcggac ccaaggtgag cctgatcgat accagctcca ccatcacaat 480

ccctgccaac atcggactgc tgggctccaa aatcagccag tccacctcta gcatcaacga 540
gaatgtgaac gacaagtgca aattcacact gccccctctg aagatccacg agtgcaacat 600
cagctgtcca aatcccctgc cttttaggga atacagacct atcagccagg gagtgtccga 660
cctggtggga ctgccaaacc agatctgtct gcagaagacc acatccacca tcctgaaacc 720
taggctgatc tcttacaccc tgccaatcaa cacaagagag ggcgtgtgca tcacagaccc 780
cctgctggcc gtggataatg ggttctttgc ttatagccat ctggagaaga tcggatcctg 840
taccaggggc atcgccaaac agagaatcat cggggtggga gaagtgctgg acaggggcga 900
taaggtgcca agcatgttca tgaccaacgt gtggacacca cccaatccct ccaccatcca 960
ccattgctcc tctacatacc acgaggactt ttactatacc ctgtgtgccg tgtcccatgt 1020
gggcgatcca atcctgaact ctaccagctg gacagaatcc ctgtctctga tcaggctggc 1080
cgtgagacct aagagcgact ccggggatta caatcagaag tatatcgcta tcaccaaagt 1140
ggagagggga aagtacgaca aagtgatgcc atatgggccc agcggaatca agcagggcga 1200
taccctgtac ttccccgccg tggggtttct gcctagaaca gagttccagt acaacgactc 1260
caattgcccc atcatccact gtaagtattc taaagctgaa aactgcaggc tgagcatggg 1320
agtgaattct aagagccatt acatcctgag atccggcctg ctgaaatata acctgtctct 1380
gggcggggac atcatcctgc agttcatcga gatcgccgat aacagactga ccatcgggtc 1440
cccctctaag atctacaata gcctgggaca gcctgtgttt taccaggcta gctattcctg 1500
ggacaccatg atcaaactgg gcgacgtgga tacagtggat cctctgcgcg tgcagtggcg 1560
gaataactcc gtgatctcta ggccaggaca gtcccagtgt cccagattca acgtgtgccc 1620
tgaagtgtgt tgggaaggca cctacaacga cgcctttctg atcgataggc tgaattgggt 1680
gtctgctggg gtgtatctga atagcaacca gacagccgag aaccctgtgt tcgctgtgtt 1740
taaggacaat gagatcctgt accaggtgcc actggccgaa gacgatacca acgctcagaa 1800
aaccatcaca gattgcttcc tgctggagaa tgtgatctgg tgtatctctc tggtggaaat 1860
ctatgacacc ggcgatagcg tgatcagacc caagctgttt gccgtgaaaa tccctgctca 1920
gtgctctgaa agctga 1936

<210> 8
<211> 4113
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> parte del plásmido p362 que contiene el gen G, promtoor H6 y brazos C5

<400> 8
ggaaacagct atgaccatga ttacgaattg cggccgcaat tctgaatgtt aaatgttata 60
ctttggatga agctataaat atgcattgga aaaataatcc atttaaagaa aggattcaaa 120
tactacaaaa cctaagcgat aatatgttaa ctaagcttat tcttaacgac gctttaaata 180
tacacaaata aacataattt ttgtataacc taacaaataa ctaaaacata aaaataataa 240

aaggaaatgt aatatcgtaa ttattttact caggaatggg gttaaatatt tatatcacgt 300
gtatatctat actgttatcg tatactcttt acaattacta ttacgaatat gcaagagata 360
ataagattac gtatttaaga gaatcttgtc atgataattg ggtacgacat agtgataaat 420
gctatttcgc atcgttacat aaagtcagtt ggaaagatgg atttgacaga tgtaacttaa 480
taggtgcaaa aatgttaaat aacagcattc tatcggaaga taggatacca gttatattat 540
acaaaaatca ctggttggat aaaacagatt ctgcaatatt cgtaaaagat gaagattact 600
gcgaatttgt aaactatgac aataaaaagc catttatctc aacgacatcg tgtaattctt 660
ccatgtttta tgtatgtgtt tcagatatta tgagattact ataaactttt tgtatactta 720
tattccgtaa actatattaa tcatgaagaa aatgaaaaag tatagaagct gttcacgagc 780
ggttgttgaa aacaacaaaa ttatacattc aagatggctt acatatacgt ctgtgaggct 840
atcatggata atgacaatgc atctctaaat aggtttttgg acaatggatt cgaccctaac 900
acggaatatg gtactctaca atctcctctt gaaatggctg taatgttcaa gaataccgag 960
gctataaaaa tcttgatgag gtatggagct aaacctgtag ttactgaatg cacaacttct 1020
tgtctgcatg atgcggtgtt gagagacgac tacaaaatag tgaaagatct gttgaagaat 1080
aactatgtaa acaatgttct ttacagcgga ggctttactc ctttgtgttt ggcagcttac 1140
cttaacaaag ttaatttggt taaacttcta ttggctcatt cggcggatgt agatatttca 1200
aacacggatc ggttaactcc tctacatata gccgtatcaa ataaaaattt aacaatggtt 1260
aaacttctat tgaacaaagg tgctgatact gacttgctgg ataacatggg acgtactcct 1320
ttaatgatcg ctgtacaatc tggaaatatt gaaatatgta gcacactact taaaaaaaat 1380
aaaatgtcca gaactgggaa aaattgatct tgccagctgt aattcatggt agaaaagaag 1440
tgctcaggct acttttcaac aaaggagcag atgtaaacta catctttgaa agaaatggaa 1500
aatcatatac tgttttggaa ttgattaaag aaagttactc tgagacacaa aagaggtagc 1560
tgaagtggta ctctcaaagg tacgtgacta attagctata aaaaggatcc gggttaatta 1620
attagtcatc aggcagggcg agaacgagac tatctgctcg ttaattaatt agagcttctt 1680
tattctatac ttaaaaagtg aaaataaata caaaggttct tgagggttgt gttaaattga 1740
aagcgagaaa taatcataaa ttatttcatt atcgcgatat ccgttaagtt tgtatcgtaa 1800
tggccgactc caagctggtg tctctgaaca ataacctgag cggcaagatc aaagaccagg 1860
gcaaagtgat caagaactac tatggaacca tggacatcaa gaagatcaac gacggactgc 1920
tggattccaa gatcctgggc gccttcaaca cagtgatcgc tctgctgggc tctatcatca 1980
tcatcgtgat gaacatcatg atcatccaga attacaccag aaccacagac aaccaggccc 2040
tgatcaagga gtctctgcag agcgtgcagc agcagatcaa ggctctgacc gacaaaatcg 2100
ggacagaaat cggacccaag gtgagcctga tcgataccag ctccaccatc acaatccctg 2160
ccaacatcgg actgctgggc tccaaaatca gccagtccac ctctagcatc aacgagaatg 2220
tgaacgacaa gtgcaaattc acactgcccc ctctgaagat ccacgagtgc aacatcagct 2280

gtccaaatcc cctgcctttt agggaataca gacctatcag ccagggagtg tccgacctgg 2340
tgggactgcc aaaccagatc tgtctgcaga agaccacatc caccatcctg aaacctaggc 2400
tgatctctta caccctgcca atcaacacaa gagagggcgt gtgcatcaca gacccccctgc 2460
tggccgtgga taatgggttc tttgcttata gccatctgga gaagatcgga tcctgtacca 2520
ggggcatcgc caaacagaga atcatcgggg tgggagaagt gctggacagg ggcgataagg 2580
tgccaagcat gttcatgacc aacgtgtgga caccacccaa tccctccacc atccaccatt 2640
gctcctctac ataccacgag gacttttact ataccctgtg tgccgtgtcc catgtgggcg 2700
atccaatcct gaactctacc agctggacag aatccctgtc tctgatcagg ctggccgtga 2760
gacctaagag cgactccggg gattacaatc agaagtatat cgctatcacc aaagtggaga 2820
ggggaaagta cgacaaagtg atgccatatg ggcccagcgg aatcaagcag ggcgataccc 2880
tgtacttccc cgccgtgggg tttctgccta gaacagagtt ccagtacaac gactccaatt 2940
gccccatcat ccactgtaag tattctaaag ctgaaaactg caggctgagc atgggagtga 3000
attctaagag ccattacatc ctgagatccg gcctgctgaa atataacctg tctctgggcg 3060
gggacatcat cctgcagttc atcgagatcg ccgataacag actgaccatc gggtcccccct 3120
ctaagatcta caatagcctg ggacagcctg tgttttacca ggctagctat tcctgggaca 3180
ccatgatcaa actgggcgac gtggatacag tggatcctct gcgcgtgcag tggcggaata 3240
actccgtgat ctctaggcca ggacagtccc agtgtcccag attcaacgtg tgccctgaag 3300
tgtgttggga aggcacctac aacgacgcct ttctgatcga taggctgaat tgggtgtctg 3360
ctggggtgta tctgaatagc aaccagacag ccgagaaccc tgtgttcgct gtgtttaagg 3420
acaatgagat cctgtaccag gtgccactgg ccgaagacga taccaacgct cagaaaacca 3480
tcacagattg cttcctgctg gagaatgtga tctggtgtat ctctctggtg gaaatctatg 3540
acaccggcga tagcgtgatc agacccaagc tgtttgccgt gaaaatccct gctcagtgct 3600
ctgaaagctg atttttatgg taccctcgag tctagaatcg atcccgggtt tttatgacta 3660
gttaatcacg gccgcttata aagatctaaa atgcataatt tctaaataat gaaaaaaagt 3720
acatcatgag caacgcgtta gtatatttta caatggagat taacgctcta taccgttcta 3780
tgtttattga ttcagatgat gttttagaaa agaaagttat tgaatatgaa aactttaatg 3840
aagatgaaga tgacgacgat gattattgtt gtaaatctgt tttagatgaa gaagatgacg 3900
cgctaaagta tactatggtt acaaagtata agtctatact actaatggcg acttgtgcaa 3960
gaaggtatag tatagtgaaa atgttgttag attatgatta tgaaaaacca aataaatcag 4020
atccatatct aaaggtatct cctttgcaca taatttcatc tattcctagt ttagaatacc 4080
tgcagccaag cttggcactg gccgtcgttt tac 4113

<210> 9
<211> 6698
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de plásmido p362 completa

<400> 9
gcgcccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat gcagctggca 60
cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct 120
cactcattag gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat 180
tgtgagcgga taacaatttc acacaggaaa cagctatgac catgattacg aattgcggcc 240
gcaattctga atgttaaatg ttatactttg gatgaagcta taaatatgca ttggaaaaat 300
aatccattta aagaaaggat tcaaatacta caaaacctaa gcgataatat gttaactaag 360
cttattctta acgacgcttt aaatatacac aaataaacat aatttttgta taacctaaca 420
aataactaaa acataaaaat aataaaagga aatgtaatat cgtaattatt ttactcagga 480
atggggttaa atatttatat cacgtgtata tctatactgt tatcgtatac tctttacaat 540
tactattacg aatatgcaag agataataag attacgtatt taagagaatc ttgtcatgat 600
aattgggtac gacatagtga taaatgctat ttcgcatcgt tacataaagt cagttggaaa 660
gatggatttg acagatgtaa cttaataggt gcaaaaatgt taaataacag cattctatcg 720
gaagatagga taccagttat attatacaaa aatcactggt tggataaaac agattctgca 780
atattcgtaa aagatgaaga ttactgcgaa tttgtaaact atgacaataa aaagccattt 840
atctcaacga catcgtgtaa ttcttccatg ttttatgtat gtgtttcaga tattatgaga 900
ttactataaa ctttttgtat acttatattc cgtaaactat attaatcatg aagaaaatga 960
aaaagtatag aagctgttca cgagcggttg ttgaaaacaa caaaattata cattcaagat 1020
ggcttacata tacgtctgtg aggctatcat ggataatgac aatgcatctc taaataggtt 1080
tttggacaat ggattcgacc ctaacacgga atatggtact ctacaatctc ctcttgaaat 1140
ggctgtaatg ttcaagaata ccgaggctat aaaaatcttg atgaggtatg gagctaaacc 1200
tgtagttact gaatgcacaa cttcttgtct gcatgatgcg gtgttgagag acgactacaa 1260
aatagtgaaa gatctgttga agaataacta tgtaaacaat gttctttaca gcggaggctt 1320
tactcctttg tgtttggcag cttaccttaa caaagttaat ttggttaaac ttctattggc 1380
tcattcggcg gatgtagata tttcaaacac ggatcggtta actcctctac atatagccgt 1440
atcaaataaa aatttaacaa tggttaaact tctattgaac aaaggtgctg atactgactt 1500
gctggataac atgggacgta ctcctttaat gatcgctgta caatctggaa atattgaaat 1560
atgtagcaca ctacttaaaa aaaataaaat gtccagaact gggaaaaatt gatcttgcca 1620
gctgtaattc atggtagaaa agaagtgctc aggctacttt tcaacaaagg agcagatgta 1680
aactacatct ttgaaagaaa tggaaaatca tatactgttt tggaattgat taaagaaagt 1740
tactctgaga cacaaaagag gtagctgaag tggtactctc aaaggtacgt gactaattag 1800
ctataaaaag gatccgggtt aattaattag tcatcaggca gggcgagaac gagactatct 1860
gctcgttaat taattagagc ttctttattc tatacttaaa aagtgaaaat aaatacaaag 1920

gttcttgagg gttgtgttaa attgaaagcg agaaataatc ataaattatt tcattatcgc 1980
gatatccgtt aagtttgtat cgtaatggcc gactccaagc tggtgtctct gaacaataac 2040
ctgagcggca agatcaaaga ccagggcaaa gtgatcaaga actactatgg aaccatggac 2100
atcaagaaga tcaacgacgg actgctggat tccaagatcc tgggcgcctt caacacagtg 2160
atcgctctgc tgggctctat catcatcatc gtgatgaaca tcatgatcat ccagaattac 2220
accagaacca cagacaacca ggccctgatc aaggagtctc tgcagagcgt gcagcagcag 2280
atcaaggctc tgaccgacaa aatcgggaca gaaatcggac ccaaggtgag cctgatcgat 2340
accagctcca ccatcacaat ccctgccaac atcggactgc tgggctccaa aatcagccag 2400
tccacctcta gcatcaacga gaatgtgaac gacaagtgca aattcacact gccccctctg 2460
aagatccacg agtgcaacat cagctgtcca aatcccctgc cttttaggga atacagacct 2520
atcagccagg gagtgtccga cctggtggga ctgccaaacc agatctgtct gcagaagacc 2580
acatccacca tcctgaaacc taggctgatc tcttacaccc tgccaatcaa cacaagagag 2640
ggcgtgtgca tcacagaccc cctgctggcc gtggataatg ggttctttgc ttatagccat 2700
ctggagaaga tcggatcctg taccaggggc atcgccaaac agagaatcat cggggtggga 2760
gaagtgctgg acaggggcga taaggtgcca agcatgttca tgaccaacgt gtggacacca 2820
cccaatccct ccaccatcca ccattgctcc tctacatacc acgaggactt ttactatacc 2880
ctgtgtgccg tgtcccatgt gggcgatcca atcctgaact ctaccagctg gacagaatcc 2940
ctgtctctga tcaggctggc cgtgagacct aagagcgact ccggggatta caatcagaag 3000
tatatcgcta tcaccaaagt ggagagggga aagtacgaca aagtgatgcc atatgggccc 3060
agcggaatca agcagggcga taccctgtac ttccccgccg tggggtttct gcctagaaca 3120
gagttccagt acaacgactc caattgcccc atcatccact gtaagtattc taaagctgaa 3180
aactgcaggc tgagcatggg agtgaattct aagagccatt acatcctgag atccggcctg 3240
ctgaaatata acctgtctct gggcggggac atcatcctgc agttcatcga gatcgccgat 3300
aacagactga ccatcgggtc cccctctaag atctacaata gcctgggaca gcctgtgttt 3360
taccaggcta gctattcctg ggacaccatg atcaaactgg gcgacgtgga tacagtggat 3420
cctctgcgcg tgcagtggcg gaataactcc gtgatctcta ggccaggaca gtcccagtgt 3480
cccagattca acgtgtgccc tgaagtgtgt tgggaaggca cctacaacga cgcctttctg 3540
atcgataggc tgaattgggt gtctgctggg gtgtatctga atagcaacca gacagccgag 3600
aaccctgtgt tcgctgtgtt taaggacaat gagatcctgt accaggtgcc actggccgaa 3660
gacgatacca acgctcagaa aaccatcaca gattgcttcc tgctggagaa tgtgatctgg 3720
tgtatctctc tggtggaaat ctatgacacc ggcgatagcg tgatcagacc caagctgttt 3780
gccgtgaaaa tccctgctca gtgctctgaa agctgatttt tatggtaccc tcgagtctag 3840
aatcgatccc gggtttttat gactagttaa tcacggccgc ttataaagat ctaaaatgca 3900
taatttctaa ataatgaaaa aaagtacatc atgagcaacg cgttagtata ttttacaatg 3960

gagattaacg ctctataccg ttctatgttt attgattcag atgatgtttt agaaaagaaa 4020
gttattgaat atgaaaactt taatgaagat gaagatgacg acgatgatta ttgttgtaaa 4080
tctgttttag atgaagaaga tgacgcgcta aagtatacta tggttacaaa gtataagtct 4140
atactactaa tggcgacttg tgcaagaagg tatagtatag tgaaaatgtt gttagattat 4200
gattatgaaa aaccaaataa atcagatcca tatctaaagg tatctccttt gcacataatt 4260
tcatctattc ctagtttaga atacctgcag ccaagcttgg cactggccgt cgttttacaa 4320
cgtcgtgact gggaaaaccc tggcgttacc caacttaatc gccttgcagc acatccccct 4380
ttcgccagct ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc 4440
agcctgaatg gcgaatggcg cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct gtgcggtatt 4500
tcacaccgca tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gttaagccag 4560
ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc 4620
gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca 4680
tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc 4740
atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc 4800
cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc 4860
tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc 4920
gcccttattc cctttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcaccc agaaacgctg 4980
gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat 5040
ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc aatgatgagc 5100
acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgta ttgacgccgg gcaagagcaa 5160
ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa 5220
aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat aaccatgagt 5280
gataacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct 5340
tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat 5400
gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg 5460
cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg 5520
atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc tggctggttt 5580
attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc agcactgggg 5640
ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca ggcaactatg 5700
gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggtaactg 5760
tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa 5820
aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt 5880
tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt 5940
tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt 6000

ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag 6060

ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa gaactctgta 6120

gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat 6180

aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg 6240

ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta caccgaactg 6300

agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac 6360

aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgagggagct tccagggggga 6420

aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt 6480

ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggcctttta 6540

cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt atcccctgat 6600

tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg cagccgaacg 6660

accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaaga 6698

<210> 10
<211> 1765
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> parte del plásmido p362 que contiene el gen F y el promotor H6

<400> 10
ttctttattc tatacttaaa aagtgaaaat aaatacaaag gttcttgagg gttgtgttaa 60

attgaaagcg agaaataatc ataaattatt tcattatcgc gatatccgtt aagtttgtat 120

cgtaatggcc acccaggagg tgcgcctgaa gtgcctgctg tgtggcatca tcgtgctggt 180

gctgagcctg gagggactgg gaatcctgca ctacgaaaaa ctgtccaaga tcggcctggt 240

gaaggggatc acccggaagt ataaaatcaa gagcaatccc ctgacaaagg acatcgtgat 300

caaaatgatc cctaatgtga gcaacgtgtc caagtgcacc ggcacagtga tggagaacta 360

caaatctagg ctgaccggga tcctgagccc tatcaaggga gccatcgaac tgtataacaa 420

taacacacat gacctggtgg gcgatgtgaa actggccggg gtggtcatgg ccggaatcgc 480

tatcggcatc gctaccgctg ctcagatcac agctggagtg gctctgtacg aggccatgaa 540

gaatgctgac aatatcaaca aactgaagag ctccatcgag tccaccaacg aagccgtggt 600

gaagctgcag gagaccgctg aaaaaacagt gtacgtgctg acagccctgc aggactatat 660

caataccaac ctggtgccaa caatcgatca gatcagctgt aagcagaccg aactggccct 720

ggacctggct ctgtctaaat acctgagcga tctgctgttc gtgtttggcc caaatctgca 780

ggatcccgtg tccaactcta tgaccatcca ggccatctcc caggctttcg gcgggaacta 840

cgagaccctg ctgaggacac tggggtatgc caccgaggac tttgacgatc tgctggaaag 900

cgattccatc gctggacaga tcgtgtacgt ggacctgtct agctactata tcatcgtgag 960

agtgtacttc ccaatcctga ccgagatcca gcaggcctat gtgcaggaac tgctgcccgt 1020

gagcttcaat aacgataatt ccgagtggat ctctatcgtg cctaactttg tgctgatccg 1080
caataccctg atctctaaca tcgaagtgaa gtactgcctg atcacaaaga aaagcgtgat 1140
ctgtaaccag gactatgcca cccccatgac agctagcgtg cgggagtgcc tgaccggatc 1200
caccgataag tgtcctaggg aactggtggt gtcctctcac gtgccaagat tcgccctgtc 1260
tggaggcgtg ctgtttgcta actgcatcag cgtgacctgc cagtgtcaga ccacaggcag 1320
agccatctct cagagcgggg agcagacact gctgatgatc gacaatacca catgtaccac 1380
agtggtgctg ggcaacatca tcatctccct ggggaagtac ctgggatcta tcaattataa 1440
ctccgaatct atcgccgtgg ggccccctgt gtacaccgac aaagtggaca tcagcagcca 1500
gatctctagc atgaatcaga gcctgcagca gtccaaagac tatatcaagg aggcccagaa 1560
aatcctggat accgtgaacc catctctgat cagcatgctg tccatgatca tcctgtacgt 1620
gctgtccatc gccgctctgt gcatcggact gatcaccttc atcagctttg tgatcgtgga 1680
gaagaaacgc ggcaattact cccggctgga cgataggcag gtgagacccg tgtctaacgg 1740
agacctgtac tatatcggca cctga 1765

<210> 11
<211> 3942
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> parte del plásmido p362 que contiene el gen F, el promotor H6 y brazos C5

<400> 11
ggaaacagct atgaccatga ttacgaattg cggccgcaat tctgaatgtt aaatgttata 60
ctttggatga agctataaat atgcattgga aaaataatcc atttaaagaa aggattcaaa 120
tactacaaaa cctaagcgat aatatgttaa ctaagcttat tcttaacgac gctttaaata 180
tacacaaata aacataattt ttgtataacc taacaaataa ctaaaacata aaaataataa 240
aaggaaatgt aatatcgtaa ttattttact caggaatggg gttaaatatt tatatcacgt 300
gtatatctat actgttatcg tatactcttt acaattacta ttacgaatat gcaagagata 360
ataagattac gtatttaaga gaatcttgtc atgataattg ggtacgacat agtgataaat 420
gctatttcgc atcgttacat aaagtcagtt ggaaagatgg atttgacaga tgtaacttaa 480
taggtgcaaa aatgttaaat aacagcattc tatcggaaga taggatacca gttatattat 540
acaaaaatca ctggttggat aaaacagatt ctgcaatatt cgtaaaagat gaagattact 600
gcgaatttgt aaactatgac aataaaaagc catttatctc aacgacatcg tgtaattctt 660
ccatgtttta tgtatgtgtt tcagatatta tgagattact ataaactttt tgtatactta 720
tattccgtaa actatattaa tcatgaagaa aatgaaaaag tatagaagct gttcacgagc 780
ggttgttgaa aacaacaaaa ttatacattc aagatggctt acatatacgt ctgtgaggct 840
atcatggata atgacaatgc atctctaaat aggtttttgg acaatggatt cgaccctaac 900

acggaatatg gtactctaca atctcctctt gaaatggctg taatgttcaa gaataccgag 960
gctataaaaa tcttgatgag gtatggagct aaacctgtag ttactgaatg cacaacttct 1020
tgtctgcatg atgcggtgtt gagagacgac tacaaaatag tgaaagatct gttgaagaat 1080
aactatgtaa acaatgttct ttacagcgga ggctttactc ctttgtgttt ggcagcttac 1140
cttaacaaag ttaatttggt taaacttcta ttggctcatt cggcggatgt agatatttca 1200
aacacggatc ggttaactcc tctacatata gccgtatcaa ataaaaattt aacaatggtt 1260
aaacttctat tgaacaaagg tgctgatact gacttgctgg ataacatggg acgtactcct 1320
ttaatgatcg ctgtacaatc tggaaatatt gaaatatgta gcacactact taaaaaaaat 1380
aaaatgtcca gaactgggaa aaattgatct tgccagctgt aattcatggt agaaaagaag 1440
tgctcaggct acttttcaac aaaggagcag atgtaaacta catctttgaa agaaatggaa 1500
aatcatatac tgttttggaa ttgattaaag aaagttactc tgagacacaa aagaggtagc 1560
tgaagtggta ctctcaaagg tacgtgacta attagctata aaaaggatcc gggttaatta 1620
attagtcatc aggcagggcg agaacgagac tatctgctcg ttaattaatt agagcttctt 1680
tattctatac ttaaaaagtg aaaataaata caaaggttct tgagggttgt gttaaattga 1740
aagcgagaaa taatcataaa ttatttcatt atcgcgatat ccgttaagtt tgtatcgtaa 1800
tggccaccca ggaggtgcgc ctgaagtgcc tgctgtgtgg catcatcgtg ctggtgctga 1860
gcctggaggg actgggaatc ctgcactacg aaaaactgtc caagatcggc ctggtgaagg 1920
ggatcacccg gaagtataaa atcaagagca atcccctgac aaaggacatc gtgatcaaaa 1980
tgatccctaa tgtgagcaac gtgtccaagt gcaccggcac agtgatggag aactacaaat 2040
ctaggctgac cgggatcctg agccctatca agggagccat cgaactgtat aacaataaca 2100
cacatgacct ggtgggcgat gtgaaactgg ccggggtggt catggccgga atcgctatcg 2160
gcatcgctac cgctgctcag atcacagctg gagtggctct gtacgaggcc atgaagaatg 2220
ctgacaatat caacaaactg aagagctcca tcgagtccac caacgaagcc gtggtgaagc 2280
tgcaggagac cgctgaaaaa acagtgtacg tgctgacagc cctgcaggac tatatcaata 2340
ccaacctggt gccaacaatc gatcagatca gctgtaagca gaccgaactg gccctggacc 2400
tggctctgtc taaatacctg agcgatctgc tgttcgtgtt tggcccaaat ctgcaggatc 2460
ccgtgtccaa ctctatgacc atccaggcca tctcccaggc tttcggcggg aactacgaga 2520
ccctgctgag gacactgggg tatgccaccg aggactttga cgatctgctg gaaagcgatt 2580
ccatcgctgg acagatcgtg tacgtggacc tgtctagcta ctatatcatc gtgagagtgt 2640
acttcccaat cctgaccgag atccagcagg cctatgtgca ggaactgctg cccgtgagct 2700
tcaataacga taattccgag tggatctcta tcgtgcctaa ctttgtgctg atccgcaata 2760
ccctgatctc taacatcgaa gtgaagtact gcctgatcac aaagaaaagc gtgatctgta 2820
accaggacta tgccaccccc atgacagcta gcgtgcggga gtgcctgacc ggatccaccg 2880
ataagtgtcc tagggaactg gtggtgtcct ctcacgtgcc aagattcgcc ctgtctggag 2940

gcgtgctgtt tgctaactgc atcagcgtga cctgccagtg tcagaccaca ggcagagcca 3000
tctctcagag cggggagcag acactgctga tgatcgacaa taccacatgt accacagtgg 3060
tgctgggcaa catcatcatc tccctgggga agtacctggg atctatcaat tataactccg 3120
aatctatcgc cgtggggccc cctgtgtaca ccgacaaagt ggacatcagc agccagatct 3180
ctagcatgaa tcagagcctg cagcagtcca aagactatat caaggaggcc cagaaaatcc 3240
tggataccgt gaacccatct ctgatcagca tgctgtccat gatcatcctg tacgtgctgt 3300
ccatcgccgc tctgtgcatc ggactgatca ccttcatcag ctttgtgatc gtggagaaga 3360
aacgcggcaa ttactcccgg ctggacgata ggcaggtgag acccgtgtct aacggagacc 3420
tgtactatat cggcacctga tttttatggt accctcgagt ctagaatcga tcccgggttt 3480
ttatgactag ttaatcacgg ccgcttataa agatctaaaa tgcataattt ctaaataatg 3540
aaaaaaagta catcatgagc aacgcgttag tatattttac aatggagatt aacgctctat 3600
accgttctat gtttattgat tcagatgatg ttttagaaaa gaaagttatt gaatatgaaa 3660
actttaatga agatgaagat gacgacgatg attattgttg taaatctgtt ttagatgaag 3720
aagatgacgc gctaaagtat actatggtta caaagtataa gtctatacta ctaatggcga 3780
cttgtgcaag aaggtatagt atagtgaaaa tgttgttaga ttatgattat gaaaaaccaa 3840
ataaatcaga tccatatcta aaggtatctc ctttgcacat aatttcatct attcctagtt 3900
tagaatacct gcagccaagc ttggcactgg ccgtcgtttt ac 3942

<210> 12
<211> 6527
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de plásmido p362 completa que contiene el gen F

<400> 12
gcgcccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat gcagctggca 60
cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct 120
cactcattag gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat 180
tgtgagcgga taacaatttc acacaggaaa cagctatgac catgattacg aattgcggcc 240
gcaattctga atgttaaatg ttatactttg gatgaagcta taaatatgca ttggaaaaat 300
aatccattta aagaaaggat tcaaatacta caaaacctaa gcgataatat gttaactaag 360
cttattctta acgacgcttt aaatatacac aaataaacat aatttttgta taacctaaca 420
aataactaaa acataaaaat aataaaagga aatgtaatat cgtaattatt ttactcagga 480
atggggttaa atatttatat cacgtgtata tctatactgt tatcgtatac tctttacaat 540
tactattacg aatatgcaag agataataag attacgtatt taagagaatc ttgtcatgat 600
aattgggtac gacatagtga taaatgctat ttcgcatcgt tacataaagt cagttggaaa 660
gatggatttg acagatgtaa cttaataggt gcaaaaatgt taaataacag cattctatcg 720

gaagatagga taccagttat attatacaaa aatcactggt tggataaaac agattctgca 780
atattcgtaa aagatgaaga ttactgcgaa tttgtaaact atgacaataa aaagccattt 840
atctcaacga catcgtgtaa ttcttccatg ttttatgtat gtgtttcaga tattatgaga 900
ttactataaa ctttttgtat acttatattc cgtaaactat attaatcatg aagaaaatga 960
aaaagtatag aagctgttca cgagcggttg ttgaaaacaa caaaattata cattcaagat 1020
ggcttacata tacgtctgtg aggctatcat ggataatgac aatgcatctc taaataggtt 1080
tttggacaat ggattcgacc ctaacacgga atatggtact ctacaatctc ctcttgaaat 1140
ggctgtaatg ttcaagaata ccgaggctat aaaaatcttg atgaggtatg gagctaaacc 1200
tgtagttact gaatgcacaa cttcttgtct gcatgatgcg gtgttgagag acgactacaa 1260
aatagtgaaa gatctgttga agaataacta tgtaaacaat gttctttaca gcggaggctt 1320
tactcctttg tgtttggcag cttaccttaa caaagttaat ttggttaaac ttctattggc 1380
tcattcggcg gatgtagata tttcaaacac ggatcggtta actcctctac atatagccgt 1440
atcaaataaa aatttaacaa tggttaaact tctattgaac aaaggtgctg atactgactt 1500
gctggataac atgggacgta ctcctttaat gatcgctgta caatctggaa atattgaaat 1560
atgtagcaca ctacttaaaa aaaataaaat gtccagaact gggaaaaatt gatcttgcca 1620
gctgtaattc atggtagaaa agaagtgctc aggctacttt tcaacaaagg agcagatgta 1680
aactacatct ttgaaagaaa tggaaaatca tatactgttt tggaattgat taaagaaagt 1740
tactctgaga cacaaaagag gtagctgaag tggtactctc aaaggtacgt gactaattag 1800
ctataaaaag gatccgggtt aattaattag tcatcaggca gggcgagaac gagactatct 1860
gctcgttaat taattagagc ttctttattc tatacttaaa aagtgaaaat aaatacaaag 1920
gttcttgagg gttgtgttaa attgaaagcg agaaataatc ataaattatt tcattatcgc 1980
gatatccgtt aagtttgtat cgtaatggcc acccaggagg tgcgcctgaa gtgcctgctg 2040
tgtggcatca tcgtgctggt gctgagcctg gagggactgg gaatcctgca ctacgaaaaa 2100
ctgtccaaga tcggcctggt gaaggggatc acccggaagt ataaaatcaa gagcaatccc 2160
ctgacaaagg acatcgtgat caaaatgatc cctaatgtga gcaacgtgtc caagtgcacc 2220
ggcacagtga tggagaacta caaatctagg ctgaccggga tcctgagccc tatcaaggga 2280
gccatcgaac tgtataacaa taacacacat gacctggtgg gcgatgtgaa actggccggg 2340
gtggtcatgg ccggaatcgc tatcggcatc gctaccgctg ctcagatcac agctggagtg 2400
gctctgtacg aggccatgaa gaatgctgac aatatcaaca aactgaagag ctccatcgag 2460
tccaccaacg aagccgtggt gaagctgcag gagaccgctg aaaaaacagt gtacgtgctg 2520
acagccctgc aggactatat caataccaac ctggtgccaa caatcgatca gatcagctgt 2580
aagcagaccg aactggccct ggacctggct ctgtctaaat acctgagcga tctgctgttc 2640
gtgtttggcc caaatctgca ggatcccgtg tccaactcta tgaccatcca ggccatctcc 2700
caggctttcg gcgggaacta cgagaccctg ctgaggacac tggggtatgc caccgaggac 2760

tttgacgatc tgctggaaag cgattccatc gctggacaga tcgtgtacgt ggacctgtct 2820
agctactata tcatcgtgag agtgtacttc ccaatcctga ccgagatcca gcaggcctat 2880
gtgcaggaac tgctgcccgt gagcttcaat aacgataatt ccgagtggat ctctatcgtg 2940
cctaactttg tgctgatccg caataccctg atctctaaca tcgaagtgaa gtactgcctg 3000
atcacaaaga aaagcgtgat ctgtaaccag gactatgcca cccccatgac agctagcgtg 3060
cgggagtgcc tgaccggatc caccgataag tgtcctaggg aactggtggt gtcctctcac 3120
gtgccaagat tcgccctgtc tggaggcgtg ctgtttgcta actgcatcag cgtgacctgc 3180
cagtgtcaga ccacaggcag agccatctct cagagcgggg agcagacact gctgatgatc 3240
gacaatacca catgtaccac agtggtgctg ggcaacatca tcatctccct ggggaagtac 3300
ctgggatcta tcaattataa ctccgaatct atcgccgtgg ggccccctgt gtacaccgac 3360
aaagtggaca tcagcagcca gatctctagc atgaatcaga gcctgcagca gtccaaagac 3420
tatatcaagg aggcccagaa aatcctggat accgtgaacc catctctgat cagcatgctg 3480
tccatgatca tcctgtacgt gctgtccatc gccgctctgt gcatcggact gatcaccttc 3540
atcagctttg tgatcgtgga gaagaaacgc ggcaattact cccggctgga cgataggcag 3600
gtgagacccg tgtctaacgg agacctgtac tatatcggca cctgattttt atggtaccct 3660
cgagtctaga atcgatcccg ggtttttatg actagttaat cacggccgct tataaagatc 3720
taaaatgcat aatttctaaa taatgaaaaa aagtacatca tgagcaacgc gttagtatat 3780
tttacaatgg agattaacgc tctataccgt tctatgttta ttgattcaga tgatgtttta 3840
gaaaagaaag ttattgaata tgaaaacttt aatgaagatg aagatgacga cgatgattat 3900
tgttgtaaat ctgttttaga tgaagaagat gacgcgctaa agtatactat ggttacaaag 3960
tataagtcta tactactaat ggcgacttgt gcaagaaggt atagtatagt gaaaatgttg 4020
ttagattatg attatgaaaa accaaataaa tcagatccat atctaaaggt atctcctttg 4080
cacataattt catctattcc tagtttagaa tacctgcagc caagcttggc actggccgtc 4140
gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct ggcgttaccc aacttaatcg ccttgcagca 4200
catccccctt tcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc gcaccgatcg cccttcccaa 4260
cagttgcgca gcctgaatgg cgaatggcgc ctgatgcggt attttctcct tacgcatctg 4320
tgcggtattt cacaccgcat atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag 4380
ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc 4440
ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt 4500
tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga aagggcctcg tgatacgcct atttttatag 4560
gttaatgtca tgataataat ggtttcttag acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg 4620
cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga 4680
caataaccct gataaatgct tcaataatat tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat 4740
ttccgtgtcg cccttattcc ctttttgcg gcattttgcc ttcctgtttt tgctcaccca 4800

gaaacgctgg tgaaagtaaa agatgctgaa gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc 4860
gaactggatc tcaacagcgg taagatcctt gagagttttc gccccgaaga acgttttcca 4920
atgatgagca cttttaaagt tctgctatgt ggcgcggtat tatcccgtat tgacgccggg 4980
caagagcaac tcggtcgccg catacactat tctcagaatg acttggttga gtactcacca 5040
gtcacagaaa agcatcttac ggatggcatg acagtaagag aattatgcag tgctgccata 5100
accatgagtg ataacactgc ggccaactta cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag 5160
ctaaccgctt ttttgcacaa catgggggat catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg 5220
gagctgaatg aagccatacc aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgt agcaatggca 5280
acaacgttgc gcaaactatt aactggcgaa ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta 5340
atagactgga tggaggcgga taaagttgca ggaccacttc tgcgctcggc ccttccggct 5400
ggctggttta ttgctgataa atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcgcgg tatcattgca 5460
gcactggggc cagatggtaa gccctcccgt atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag 5520
gcaactatgg atgaacgaaa tagacagatc gctgagatag gtgcctcact gattaagcat 5580
tggtaactgt cagaccaagt ttactcatat atactttaga ttgatttaaa acttcatttt 5640
taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa 5700
cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga 5760
gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg 5820
gtggtttgtt tgccggatca agagctacca actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc 5880
agagcgcaga taccaaatac tgtccttcta gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag 5940
aactctgtag caccgcctac atacctcgct ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc 6000
agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg 6060
cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc acacagccca gcttggagcg aacgacctac 6120
accgaactga gatacctaca gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga 6180
aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt 6240
ccagggggaa acgcctggta tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag 6300
cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg 6360
gcctttttac ggttcctggc cttttgctgg ccttttgctc acatgttctt tcctgcgtta 6420
tcccctgatt ctgtggataa ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc 6480
agccgaacga ccgagcgcag cgagtcagtg agcgaggaag cggaaga 6527

<210> 13
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> cebador HenG.1F

<400> 13

ggctctgacc gacaaaatcg 20

<210> 14
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> cebador HenG.1R

<400> 14
gaactgcagg atgatgtccc 20

<210> 15
<211> 25
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> cebador C5R.1F

<400> 15
attctatcgg aagataggat accag 25

<210> 16
<211> 25
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> cebador C5L.2R

<400> 16
ggagatacct ttagatatgg atctg 25

<210> 17
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> cebador HenF.1F

<400> 17
ccatcgaact gtataacaat 20

<210> 18
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> cebador HenF.1R

<400> 18
ggagatgatg atgttgccca 20

<210> 19
<211> 1641
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> ADN que codifica la proteína F de Nipah

<400> 19
atggtagtta tacttgacaa gagatgttat tgtaatcttt taatattgat tttgatgatc 60

tcggagtgta gtgttgggat tctacattat gagaaattga gtaaaattgg acttgtcaaa 120

ggagtaacaa gaaaatacaa gattaaaagc aatcctctca caaaagacat tgttataaaa 180

atgattccga atgtgtcgaa catgtctcag tgcacaggga gtgtcatgga aaattataaa 240

acacgattaa acggtatctt aacacctata aagggagcgt tagagatcta caaaaacaac 300

actcatgacc ttgtcggtga tgtgagatta gccggagtta taatggcagg agttgctatt 360

gggattgcaa ccgcagctca aatcactgca ggtgtagcac tatatgaggc aatgaagaat 420

gctgacaaca tcaacaaact caaaagcagc attgaatcaa ctaatgaagc tgtcgttaaa 480

cttcaagaga ctgcagaaaa gacagtctat gtgctgactg ctctacagga ttacattaat 540

actaatttag taccgacaat tgacaagata agctgcaaac agacagaact ctcactagat 600

ctggcattat caaagtacct ctctgatttg ctttttgtat ttggccccaa ccttcaagac 660

ccagtttcta attcaatgac tatacaggct atatctcagg cattcggtgg aaattatgaa 720

acactgctaa gaacattggg ttacgctaca gaagactttg atgatcttct agaaagtgac 780

agcataacag gtcaaatcat ctatgttgat ctaagtagct actatataat tgtcagggtt 840

tattttccta ttctgactga aattcaacag gcctatatcc aagagttgtt accagtgagc 900

ttcaacaatg ataattcaga atggatcagt attgtcccaa atttcatatt ggtaaggaat 960

acattaatat caaatataga gattggattt tgcctaatta caaagaggag cgtgatctgc 1020

aaccaagatt atgccacacc tatgaccaac aacatgagag aatgtttaac gggatcgact 1080

gagaagtgtc ctcgagagct ggttgtttca tcacatgttc ccagatttgc actatctaac 1140

ggggttctgt ttgccaattg cataagtgtt acatgtcagt gtcaaacaac aggcagggca 1200

atctcacaat caggagaaca aactctgctg atgattgaca acaccacctg tcctacagcc 1260

gtactcggta atgtgattat cagcttaggg aaatatctgg ggtcagtaaa ttataattct 1320

gaaggcattg ctatcggtcc tccagtcttt acagataaag ttgatatatc aagtcagata 1380

tccagcatga atcagtcctt acaacagtct aaggactata tcaaagaggc tcaacgactc 1440

cttgatactg ttaatccatc attaataagc atgttgtcta tgatcatact gtatgtatta 1500

tcgatcgcat cgttgtgtat agggttgatt acatttatca gttttatcat tgttgagaaa 1560

aagagaaaca cctacagcag attagaggat aggagagtca gacctacaag cagtggggat 1620

ctctactaca ttgggacata g 1641

<210> 20
<211> 546
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Nipah

<400> 20

Met Val Val Ile Leu Asp Lys Arg Cys Tyr Cys Asn Leu Leu Ile Leu
1 5 10 15

Ile Leu Met Ile Ser Glu Cys Ser Val Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Val Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Met Ser Gln Cys Thr Gly Ser Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Thr Arg Leu Asn Gly Ile Leu Thr Pro Ile Lys Gly Ala Leu Glu Ile
85 90 95

Tyr Lys Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Arg Leu Ala Gly
100 105 110

Val Ile Met Ala Gly Val Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile
130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ser Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Ser
195 200 205

Asp Leu Leu Phe Val Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn
210 215 220

Ser Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Thr Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu
245 250 255

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

260 265 270

Ser Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile
275 280 285

Gln Gln Ala Tyr Ile Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp
290 295 300

Asn Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Ile Leu Val Arg Asn
305 310 315 320

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

Ser Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Asn Asn Met
340 345 350

Arg Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Glu Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val
355 360 365

Val Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Asn Gly Val Leu Phe
370 375 380

Ala Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala
385 390 395 400

Ile Ser Gln Ser Gly Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr
405 410 415

Cys Pro Thr Ala Val Leu Gly Asn Val Ile Ile Ser Leu Gly Lys Tyr
420 425 430

Leu Gly Ser Val Asn Tyr Asn Ser Glu Gly Ile Ala Ile Gly Pro Pro
435 440 445

Val Phe Thr Asp Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Arg Leu
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ser Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

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

Glu Asp Arg Arg Val Arg Pro Thr Ser Ser Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile

530 535 540

Gly Thr
545

<210> 21
<211> 1809
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> ADN que codifica la proteína G de Nipah

<400> 21
atgccggcag aaaacaagaa agttagattc gaaaatacta cttcagacaa agggaaaatt 60

cctagtaaag ttattaagag ctactacgga accatggaca ttaagaaaat aaatgaagga 120

ttattggaca gcaaaatatt aagtgctttc aacacagtaa tagcattgct tggatctatc 180

gtgatcatag tgatgaatat aatgatcatc caaaattaca caagatcaac agacaatcag 240

gccgtgatca aagatgcgtt gcagggtatc caacagcaga tcaaagggct tgctgacaaa 300

atcggcacag agatagggcc caaagtatca ctgattgaca catccagtac cattactatc 360

ccagctaaca ttgggctgtt aggttcaaag atcagccagt cgactgcaag tataaatgag 420

aatgtgaatg aaaaatgcaa attcacactg cctcccttga aaatccacga atgtaacatt 480

tcttgtccta acccactccc ttttagagag tataggccac agacagaagg ggtgagcaat 540

ctagtaggat tacctaataa tatttgcctg caaaagacat ctaatcagat attgaagcca 600

aagctgattt catacacttt acccgtagtc ggtcaaagtg gtacctgtat cacagaccca 660

ttgctggcta tggacgaggg ctattttgca tatagccacc tggaaagaat cggatcatgt 720

tcaagagggg tctccaaaca aagaataata ggagttggag aggtactaga cagaggtgat 780

gaagttcctt ctttatttat gaccaatgtc tggaccccac caaatccaaa caccgtttac 840

cactgtagtg ctgtatacaa caatgaattc tattatgtac tttgtgcagt gtcaactgtt 900

ggagacccta ttctgaatag cacctactgg tccggatctc taatgatgac ccgtctagct 960

gtgaaaccca agagtaatgg tgggggttac aatcaacatc aacttgccct acgaagtatc 1020

gagaaaggga ggtatgataa agttatgccg tatggacctt caggcatcaa acagggtgac 1080

accctgtatt ttcctgctgt aggatttttg gtcaggacag agtttaaata caatgattca 1140

aattgtccca tcacgaagtg tcaatacagt aaacctgaaa attgcaggct atctatgggg 1200

attagaccaa acagccatta tatccttcga tctggactat taaaatacaa tctatcagat 1260

ggggagaacc ccaaagttgt attcattgaa atatctgatc aaagattatc tattggatct 1320

cctagcaaaa tctatgattc tttgggtcaa cctgttttct accaagcgtc attttcatgg 1380

gatactatga ttaaatttgg agatgttcta acagtcaacc ctctggttgt caattggcgt 1440

aataacacgg taatatcaag acccgggcaa tcacaatgcc ctagattcaa tacatgtcca 1500

gagatctgct gggaaggagt ttataatgat gcattcctaa ttgacagaat caattggata 1560

agcgcgggtg tattccttga cagcaatcag accgcagaaa atcctgtttt tactgtattc 1620

aaagataatg aaatacttta tagggcacaa ctggcttctg aggacaccaa tgcacaaaaa 1680

acaataacta attgttttct cttgaagaat aagatttggt gcatatcatt ggttgagata 1740

tatgacacag gagacaatgt cataagaccc aaactattcg cggttaagat accagagcaa 1800

tgtacataa 1809

<210> 22
<211> 602
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Nipah

<400> 22

Met Pro Ala Glu Asn Lys Lys Val Arg Phe Glu Asn Thr Thr Ser Asp
1 5 10 15

Lys Gly Lys Ile Pro Ser Lys Val Ile Lys Ser Tyr Tyr Gly Thr Met
20 25 30

Asp Ile Lys Lys Ile Asn Glu Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Ser
35 40 45

Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Val Ile Ile Val
50 55 60

Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Ser Thr Asp Asn Gln
65 70 75 80

Ala Val Ile Lys Asp Ala Leu Gln Gly Ile Gln Gln Gln Ile Lys Gly
85 90 95

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

Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly
115 120 125

Ser Lys Ile Ser Gln Ser Thr Ala Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Glu
130 135 140

Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile
145 150 155 160

Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Gln Thr Glu
165 170 175

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

Thr Ser Asn Gln Ile Leu Lys Pro Lys Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Val Val Gly Gln Ser Gly Thr Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Met
210 215 220

Asp Glu Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Arg Ile Gly Ser Cys
225 230 235 240

Ser Arg Gly Val Ser Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Gly Asp Glu Val Pro Ser Leu Phe Met Thr Asn Val Trp Thr
260 265 270

Pro Pro Asn Pro Asn Thr Val Tyr His Cys Ser Ala Val Tyr Asn Asn
275 280 285

Glu Phe Tyr Tyr Val Leu Cys Ala Val Ser Thr Val Gly Asp Pro Ile
290 295 300

Leu Asn Ser Thr Tyr Trp Ser Gly Ser Leu Met Met Thr Arg Leu Ala
305 310 315 320

Val Lys Pro Lys Ser Asn Gly Gly Gly Tyr Asn Gln His Gln Leu Ala
325 330 335

Leu Arg Ser Ile Glu Lys Gly Arg Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly
340 345 350

Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly
355 360 365

Phe Leu Val Arg Thr Glu Phe Lys Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile
370 375 380

Thr Lys Cys Gln Tyr Ser Lys Pro Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly
385 390 395 400

Ile Arg Pro Asn Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr
405 410 415

Asn Leu Ser Asp Gly Glu Asn Pro Lys Val Val Phe Ile Glu Ile Ser
420 425 430

Asp Gln Arg Leu Ser Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asp Ser Leu
435 440 445

Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Phe Ser Trp Asp Thr Met Ile
450 455 460

Lys Phe Gly Asp Val Leu Thr Val Asn Pro Leu Val Val Asn Trp Arg
465 470 475 480

Asn Asn Thr Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe
485 490 495

Asn Thr Cys Pro Glu Ile Cys Trp Glu Gly Val Tyr Asn Asp Ala Phe
500 505 510

Leu Ile Asp Arg Ile Asn Trp Ile Ser Ala Gly Val Phe Leu Asp Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Thr Val Phe Lys Asp Asn Glu
530 535 540

Ile Leu Tyr Arg Ala Gln Leu Ala Ser Glu Asp Thr Asn Ala Gln Lys
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asn Cys Phe Leu Leu Lys Asn Lys Ile Trp Cys Ile Ser
565 570 575

Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Asn Val Ile Arg Pro Lys Leu
580 585 590

Phe Ala Val Lys Ile Pro Glu Gln Cys Thr
595 600

<210> 23
<211> 546
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra AAB39505

<400> 23

Met Ala Thr Gln Glu Val Arg Leu Lys Cys Leu Leu Cys Gly Ile Ile
1 5 10 15

Val Leu Val Leu Ser Leu Glu Gly Leu Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Ile Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Val Ser Lys Cys Thr Gly Thr Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Ser Arg Leu Thr Gly Ile Leu Ser Pro Ile Lys Gly Ala Ile Glu Leu

85 90 95

Tyr Asn Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Lys Leu Ala Gly
100 105 110

Val Val Met Ala Gly Ile Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile
130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ala Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Leu
195 200 205

Ile Cys Ser Cys Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn Ser
210 215 220

Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu Thr
225 230 235 240

Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu Leu
245 250 255

Glu Ser Asp Ser Ile Thr Gly Gln Ile Val Tyr Val Asp Leu Ser Ser
260 265 270

Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile Gln
275 280 285

Gln Ala Tyr Val Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp Asn
290 295 300

Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Val Leu Ile Arg Asn Thr
305 310 315 320

Leu Ile Ser Asn Ile Glu Val Lys Tyr Cys Leu Ile Thr Lys Lys Ser
325 330 335

Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Ala Ser Val Arg
340 345 350

Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Asp Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val Val

355 360 365

Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Gly Gly Val Leu Phe Ala
370 375 380

Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala Ile
385 390 395 400

Ser Gln Ser Arg Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr Cys
405 410 415

Thr Thr Val Val Leu Gly Asn Ile Ile Ile Ser Leu Pro Lys Tyr Leu
420 425 430

Gly Ser Ile Lys Leu Gln Val Leu Arg Ala Leu Leu Leu Gly His Gln
435 440 445

Ser Ile Gln Thr Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Lys Ile
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ala Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

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

Asp Asp Arg Gln Val Arg Pro Val Ser Asn Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile
530 535 540

Gly Thr
545

<210> 24
<211> 552
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra AAV80428

<400> 24

Met Val Val Ile Leu Asp Lys Arg Cys Tyr Cys Asn Leu Leu Ile Leu
1 5 10 15

Ile Leu Met Ile Ser Glu Cys Ser Val Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Val Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Met Ser Gln Cys Thr Gly Ser Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Thr Arg Leu Asn Gly Ile Leu Thr Pro Ile Lys Gly Ala Leu Glu Ile
85 90 95

Tyr Lys Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Arg Leu Ala Gly
100 105 110

Val Ile Met Ala Gly Val Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile
130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ser Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Ser
195 200 205

Asp Leu Leu Phe Val Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn
210 215 220

Ser Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Thr Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu
245 250 255

Leu Glu Ser Asp Ser Ile Thr Gly Gln Ile Ile Tyr Val Asp Leu Ser
260 265 270

Ser Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile
275 280 285

Gln Gln Ala Tyr Ile Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp
290 295 300

Asn Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Ile Leu Val Arg Asn
305 310 315 320

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

Ser Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Asn Asn Met
340 345 350

Arg Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Glu Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val
355 360 365

Val Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Asn Gly Val Leu Phe
370 375 380

Ala Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala
385 390 395 400

Ile Ser Gln Ser Gly Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr
405 410 415

Cys Pro Thr Ala Val Leu Gly Asn Val Ile Ile Ser Leu Gly Lys Tyr
420 425 430

Leu Gly Ser Val Asn Tyr Asn Ser Glu Gly Ile Ala Ile Gly Pro Pro
435 440 445

Val Phe Thr Asp Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Arg Leu
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ser Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

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

Glu Asp Arg Arg Val Arg Pro Thr Ser Ser Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile
530 535 540

Gly Thr Asp Thr Tyr Arg Tyr Ile
545 550

<210> 25
<211> 546
<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra NP_112026

<400> 25

Met Val Val Ile Leu Asp Lys Arg Cys Tyr Cys Asn Leu Leu Ile Leu
1 5 10 15

Ile Leu Met Ile Ser Glu Cys Ser Val Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Val Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Met Ser Gln Cys Thr Gly Ser Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Thr Arg Leu Asn Gly Ile Leu Thr Pro Ile Lys Gly Ala Leu Glu Ile
85 90 95

Tyr Lys Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Arg Leu Ala Gly
100 105 110

Val Ile Met Ala Gly Val Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile
130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ser Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Ser
195 200 205

Asp Leu Leu Phe Val Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn
210 215 220

Ser Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Thr Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu

245 250 255

Leu Glu Ser Asp Ser Ile Thr Gly Gln Ile Ile Tyr Val Asp Leu Ser
260 265 270

Ser Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile
275 280 285

Gln Gln Ala Tyr Ile Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp
290 295 300

Asn Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Ile Leu Val Arg Asn
305 310 315 320

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

Ser Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Asn Asn Met
340 345 350

Arg Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Glu Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val
355 360 365

Val Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Asn Gly Val Leu Phe
370 375 380

Ala Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala
385 390 395 400

Ile Ser Gln Ser Gly Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr
405 410 415

Cys Pro Thr Ala Val Leu Gly Asn Val Ile Ile Ser Leu Gly Lys Tyr
420 425 430

Leu Gly Ser Val Asn Tyr Asn Ser Glu Gly Ile Ala Ile Gly Pro Pro
435 440 445

Val Phe Thr Asp Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Arg Leu
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ser Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

Ile Ser Phe Ile Ile Val Glu Lys Lys Arg Asn Thr Tyr Ser Arg Leu

515 520 525

Glu Asp Arg Arg Val Arg Pro Thr Ser Ser Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile
530 535 540

Gly Thr
545

<210> 26
<211> 546
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra AEQ38114

<400> 26

Met Ala Thr Gln Glu Val Arg Leu Lys Cys Leu Leu Cys Gly Ile Ile
1 5 10 15

Val Leu Val Leu Ser Leu Glu Gly Leu Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Ile Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Val Ser Lys Cys Thr Gly Thr Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Ser Arg Leu Thr Gly Ile Leu Ser Pro Ile Lys Gly Ala Ile Glu Leu
85 90 95

Tyr Asn Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Lys Leu Ala Gly
100 105 110

Val Val Met Ala Gly Ile Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile
130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ala Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Ser
195 200 205

Asp Leu Leu Phe Val Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn
210 215 220

Ser Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Thr Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu
245 250 255

Leu Glu Ser Asp Ser Ile Thr Gly Gln Ile Val Tyr Val Asp Leu Ser
260 265 270

Ser Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile
275 280 285

Gln Gln Ala Tyr Val Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp
290 295 300

Asn Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Val Leu Ile Arg Asn
305 310 315 320

Thr Leu Ile Ser Asn Ile Glu Val Lys Tyr Cys Leu Ile Thr Lys Lys
325 330 335

Ser Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Ala Ser Val
340 345 350

Arg Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Asp Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val
355 360 365

Val Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Gly Gly Val Leu Phe
370 375 380

Ala Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala
385 390 395 400

Ile Ser Gln Ser Gly Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr
405 410 415

Cys Thr Thr Val Val Leu Gly Asn Ile Ile Ile Ser Leu Gly Lys Tyr
420 425 430

Leu Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Ser Glu Ser Ile Ala Val Gly Pro Pro
435 440 445

Val Tyr Thr Asp Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Lys Ile
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ala Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

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

Asp Asp Arg Gln Val Arg Pro Val Ser Asn Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile
530 535 540

Gly Thr
545

<210> 27
<211> 546
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra AEB21197

<400> 27

Met Ala Thr Gln Glu Val Arg Leu Lys Cys Leu Leu Cys Gly Ile Ile
1 5 10 15

Val Leu Val Leu Ser Leu Glu Gly Leu Gly Ile Leu His Tyr Glu Lys
20 25 30

Leu Ser Lys Ile Gly Leu Val Lys Gly Ile Thr Arg Lys Tyr Lys Ile
35 40 45

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

Val Ser Asn Val Ser Lys Cys Thr Gly Thr Val Met Glu Asn Tyr Lys
65 70 75 80

Ser Arg Leu Thr Gly Ile Leu Ser Pro Ile Lys Gly Ala Ile Glu Leu
85 90 95

Tyr Asn Asn Asn Thr His Asp Leu Val Gly Asp Val Lys Leu Ala Gly
100 105 110

Val Val Met Ala Gly Ile Ala Ile Gly Ile Ala Thr Ala Ala Gln Ile
115 120 125

Thr Ala Gly Val Ala Leu Tyr Glu Ala Met Lys Asn Ala Asp Asn Ile

130 135 140

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

Leu Gln Glu Thr Ala Glu Lys Thr Val Tyr Val Leu Thr Ala Leu Gln
165 170 175

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

Lys Gln Thr Glu Leu Ala Leu Asp Leu Ala Leu Ser Lys Tyr Leu Ser
195 200 205

Asp Leu Leu Phe Val Phe Gly Pro Asn Leu Gln Asp Pro Val Ser Asn
210 215 220

Ser Met Thr Ile Gln Ala Ile Ser Gln Ala Phe Gly Gly Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Thr Leu Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ala Thr Glu Asp Phe Asp Asp Leu
245 250 255

Leu Glu Ser Asp Ser Ile Thr Gly Gln Ile Val Tyr Val Asp Leu Ser
260 265 270

Ser Tyr Tyr Ile Ile Val Arg Val Tyr Phe Pro Ile Leu Thr Glu Ile
275 280 285

Gln Gln Ala Tyr Val Gln Glu Leu Leu Pro Val Ser Phe Asn Asn Asp
290 295 300

Asn Ser Glu Trp Ile Ser Ile Val Pro Asn Phe Val Leu Ile Arg Asn
305 310 315 320

Thr Leu Ile Ser Asn Ile Glu Val Lys Tyr Cys Leu Ile Thr Lys Lys
325 330 335

Ser Val Ile Cys Asn Gln Asp Tyr Ala Thr Pro Met Thr Ala Ser Val
340 345 350

Arg Glu Cys Leu Thr Gly Ser Thr Asp Lys Cys Pro Arg Glu Leu Val
355 360 365

Val Ser Ser His Val Pro Arg Phe Ala Leu Ser Gly Gly Val Leu Phe
370 375 380

Ala Asn Cys Ile Ser Val Thr Cys Gln Cys Gln Thr Thr Gly Arg Ala
385 390 395 400

Ile Ser Gln Ser Gly Glu Gln Thr Leu Leu Met Ile Asp Asn Thr Thr

405 410 415

Cys Thr Thr Val Val Leu Gly Asn Ile Ile Ile Ser Leu Gly Lys Tyr
420 425 430

Leu Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Ser Glu Ser Ile Ala Val Gly Pro Pro
435 440 445

Val Tyr Thr Asp Lys Val Asp Ile Ser Ser Gln Ile Ser Ser Met Asn
450 455 460

Gln Ser Leu Gln Gln Ser Lys Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Gln Lys Ile
465 470 475 480

Leu Asp Thr Val Asn Pro Ser Leu Ile Ser Met Leu Ser Met Ile Ile
485 490 495

Leu Tyr Val Leu Ser Ile Ala Ala Leu Cys Ile Gly Leu Ile Thr Phe
500 505 510

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

Asp Asp Arg Gln Val Arg Pro Val Ser Asn Gly Asp Leu Tyr Tyr Ile
530 535 540

Gly Thr
545

<210> 28
<211> 611
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína F de Hendra AAV80425

<400> 28

Met Gly Pro Ala Glu Asn Lys Lys Val Arg Phe Glu Asn Thr Thr Ser
1 5 10 15

Asp Lys Gly Lys Ile Pro Ser Lys Val Ile Lys Ser Tyr Tyr Gly Thr
20 25 30

Met Asp Ile Lys Lys Ile Asn Glu Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu
35 40 45

Ser Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Val Ile Ile
50 55 60

Val Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Ser Thr Asp Asn
65 70 75 80

Gln Ala Val Ile Lys Asp Ala Leu Gln Gly Ile Gln Gln Gln Ile Lys
85 90 95

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

Ile Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu
115 120 125

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

Glu Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn
145 150 155 160

Ile Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Gln Thr
165 170 175

Glu Gly Val Ser Asn Leu Val Gly Leu Pro Asn Asn Ile Cys Leu Gln
180 185 190

Lys Thr Ser Asn Gln Ile Leu Lys Pro Lys Leu Ile Ser Tyr Thr Leu
195 200 205

Pro Val Val Gly Gln Ser Gly Thr Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala
210 215 220

Met Asp Glu Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Arg Ile Gly Ser
225 230 235 240

Cys Ser Arg Gly Val Ser Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val
245 250 255

Leu Asp Arg Gly Asp Glu Val Pro Ser Leu Phe Met Thr Asn Val Trp
260 265 270

Thr Pro Pro Asn Pro Asn Thr Val Tyr His Cys Ser Ala Val Tyr Asn
275 280 285

Asn Glu Phe Tyr Tyr Val Leu Cys Ala Val Ser Thr Val Gly Asp Pro
290 295 300

Ile Leu Asn Ser Thr Tyr Trp Ser Gly Ser Leu Met Met Thr Arg Leu
305 310 315 320

Ala Val Lys Pro Lys Ser Asn Gly Gly Gly Tyr Asn Gln His Gln Leu
325 330 335

Ala Leu Arg Ser Ile Glu Lys Gly Arg Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr
340 345 350

Gly Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val
355 360 365

Gly Phe Leu Val Arg Thr Glu Phe Lys Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro
370 375 380

Ile Thr Lys Cys Gln Tyr Ser Lys Pro Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met
385 390 395 400

Gly Ile Arg Pro Asn Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys
405 410 415

Tyr Asn Leu Ser Asp Gly Glu Asn Pro Lys Val Val Phe Ile Glu Ile
420 425 430

Ser Asp Gln Arg Leu Ser Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asp Ser
435 440 445

Leu Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Phe Ser Trp Asp Thr Met
450 455 460

Ile Lys Phe Gly Asp Val Leu Thr Val Asn Pro Leu Val Val Asn Trp
465 470 475 480

Arg Asn Asn Thr Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg
485 490 495

Phe Asn Thr Cys Pro Glu Ile Cys Trp Glu Gly Val Tyr Asn Asp Ala
500 505 510

Phe Leu Ile Asp Arg Ile Asn Trp Ile Ser Ala Gly Val Phe Leu Asp
515 520 525

Ser Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Thr Val Phe Lys Asp Asn
530 535 540

Glu Ile Leu Tyr Arg Ala Gln Leu Ala Ser Glu Asp Thr Asn Ala Gln
545 550 555 560

Lys Thr Ile Thr Asn Cys Phe Leu Leu Lys Asn Lys Ile Trp Cys Ile
565 570 575

Ser Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Asn Val Ile Arg Pro Lys
580 585 590

Leu Phe Ala Val Lys Ile Pro Glu Gln Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro
595 600 605

Asp Tyr Ala
610

<210> 29
<211> 604
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Hendra AEB21216

<400> 29

Met Met Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Pro Asn Asn Asn Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys Ile Lys Asp Gln Gly Lys Val Ile Lys Asn Tyr Tyr Gly Thr Met
20 25 30

Asp Ile Lys Lys Ile Asn Asp Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Gly
35 40 45

Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Ile Ile Ile Val
50 55 60

Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Thr Thr Asp Asn Gln
65 70 75 80

Ala Leu Ile Lys Glu Ser Leu Gln Ser Val Gln Gln Gln Ile Lys Ala
85 90 95

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

Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly
115 120 125

Ser Lys Ile Ser Gln Ser Thr Ser Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Asp
130 135 140

Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile
145 150 155 160

Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Ile Ser Gln
165 170 175

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

Thr Thr Ser Thr Ile Leu Lys Pro Arg Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Ile Asn Thr Arg Glu Gly Val Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Val
210 215 220

Asp Asn Gly Phe Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Lys Ile Gly Ser Cys

225 230 235 240

Thr Arg Gly Ile Ala Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Gly Asp Lys Val Pro Ser Met Phe Met Thr Asn Val Trp Thr
260 265 270

Pro Pro Asn Pro Ser Thr Ile His His Cys Ser Ser Thr Tyr His Glu
275 280 285

Asp Phe Tyr Tyr Thr Leu Cys Ala Val Ser His Val Gly Asp Pro Ile
290 295 300

Leu Asn Ser Thr Ser Trp Thr Glu Ser Leu Ser Leu Ile Arg Leu Ala
305 310 315 320

Val Arg Pro Lys Ser Asp Ser Gly Asp Tyr Asn Gln Lys Tyr Ile Ala
325 330 335

Ile Asn Lys Val Glu Arg Gly Lys Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly
340 345 350

Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly
355 360 365

Phe Leu Pro Arg Thr Glu Phe Gln Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile
370 375 380

Ile His Cys Lys Tyr Ser Lys Ala Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly
385 390 395 400

Val Asn Ser Lys Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr
405 410 415

Asn Leu Ser Leu Gly Gly Asp Ile Ile Leu Gln Phe Ile Glu Ile Ala
420 425 430

Asp Asn Arg Leu Thr Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asn Ser Leu
435 440 445

Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Tyr Ser Trp Asp Thr Met Ile
450 455 460

Lys Leu Gly Asp Val Asp Thr Val Asp Pro Leu Arg Val Gln Trp Arg
465 470 475 480

Asn Asn Ser Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe
485 490 495

Asn Val Cys Pro Glu Val Cys Trp Glu Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe

500 505 510

Leu Ile Asp Arg Leu Asn Trp Val Ser Ala Gly Val Tyr Leu Asn Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Ala Val Phe Lys Asp Asn Glu
530 535 540

Ile Leu Tyr Gln Val Pro Leu Ala Glu Asp Asp Thr Asn Ala Gln Lys
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asp Cys Phe Leu Leu Glu Asn Val Ile Trp Cys Ile Ser
565 570 575

Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Ser Val Ile Arg Pro Lys Leu
580 585 590

Phe Ala Val Lys Ile Pro Ala Gln Cys Ser Glu Ser
595 600

<210> 30
<211> 604
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Hendra AEB21206

<400> 30

Met Met Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Leu Asn Asn Asn Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys Ile Lys Asp Gln Gly Lys Val Ile Lys Asn Tyr Tyr Gly Thr Met
20 25 30

Asp Ile Lys Lys Ile Asn Asp Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Gly
35 40 45

Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Ile Ile Ile Val
50 55 60

Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Thr Thr Asp Asn Gln
65 70 75 80

Ala Leu Ile Lys Glu Ser Leu Gln Ser Val Gln Gln Gln Ile Lys Ala
85 90 95

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

Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly
115 120 125

Ser Lys Ile Ser Gln Ser Thr Ser Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Asp
130 135 140

Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile
145 150 155 160

Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Ile Ser Gln
165 170 175

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

Thr Thr Ser Thr Ile Leu Lys Pro Arg Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Ile Asn Thr Arg Glu Gly Val Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Val
210 215 220

Asp Asn Gly Phe Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Lys Ile Gly Ser Cys
225 230 235 240

Thr Arg Gly Ile Ala Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Gly Asp Lys Val Pro Ser Met Phe Met Thr Asn Val Trp Thr
260 265 270

Pro Pro Asn Pro Ser Thr Ile His His Cys Ser Ser Thr Tyr His Glu
275 280 285

Asp Phe Tyr Tyr Thr Leu Cys Ala Val Ser His Val Gly Asp Pro Ile
290 295 300

Leu Asn Ser Thr Ser Trp Thr Glu Ser Leu Ser Leu Ile Arg Leu Ala
305 310 315 320

Val Arg Pro Lys Ser Asp Ser Gly Asn Tyr Asn Gln Lys Tyr Ile Ala
325 330 335

Ile Thr Lys Val Glu Arg Gly Lys Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly
340 345 350

Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly
355 360 365

Phe Leu Pro Arg Thr Glu Phe Gln Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile
370 375 380

Ile His Cys Lys Tyr Ser Lys Ala Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly
385 390 395 400

Val Asn Ser Lys Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr
405 410 415

Asn Leu Ser Leu Gly Gly Asp Ile Ile Leu Gln Phe Ile Glu Ile Ala
420 425 430

Asp Asn Arg Leu Thr Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asn Ser Leu
435 440 445

Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Tyr Ser Trp Asp Thr Met Ile
450 455 460

Lys Leu Gly Asp Ile Asp Thr Val Asp Pro Leu Arg Val Gln Trp Arg
465 470 475 480

Asn Asn Ser Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe
485 490 495

Asn Val Cys Pro Glu Val Cys Trp Glu Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe
500 505 510

Leu Ile Asp Arg Leu Asn Trp Val Ser Ala Gly Val Tyr Leu Asn Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Ala Val Phe Lys Asp Asn Glu
530 535 540

Ile Leu Tyr Gln Val Pro Leu Ala Glu Asp Asp Thr Asn Ala Gln Lys
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asp Cys Phe Leu Leu Glu Asn Val Ile Trp Cys Ile Ser
565 570 575

Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Ser Val Ile Arg Pro Lys Leu
580 585 590

Phe Ala Val Lys Ile Pro Ala Gln Cys Ser Glu Ser
595 600

<210> 31
<211> 613
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Hendra AAV80426

<400> 31

Met Met Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Leu Asn Asn Asn Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys Ile Lys Asp Gln Gly Lys Val Ile Lys Asn Tyr Tyr Gly Thr Met

20 25 30

Asp Ile Lys Lys Ile Asn Asp Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Gly
35 40 45

Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Ile Ile Ile Val
50 55 60

Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Thr Thr Asp Asn Gln
65 70 75 80

Ala Leu Ile Lys Glu Ser Leu Gln Ser Val Gln Gln Gln Ile Lys Ala
85 90 95

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

Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly
115 120 125

Ser Lys Ile Ser Gln Cys Thr Ser Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Asp
130 135 140

Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile
145 150 155 160

Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Ile Ser Gln
165 170 175

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

Thr Thr Ser Thr Ile Leu Lys Pro Arg Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Ile Asn Thr Arg Glu Gly Val Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Val
210 215 220

Asp Asn Gly Phe Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Lys Ile Gly Ser Cys
225 230 235 240

Thr Arg Gly Ile Ala Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Gly Asp Lys Val Pro Ser Met Phe Met Thr Asn Val Trp Thr
260 265 270

Pro Pro Asn Pro Ser Thr Ile His His Cys Ser Ser Thr Tyr His Glu
275 280 285

Asp Phe Tyr Tyr Thr Leu Cys Ala Val Ser His Val Gly Asp Pro Ile

290 295 300

Leu Asn Ser Thr Ser Trp Thr Glu Ser Leu Ser Leu Ile Arg Leu Ala
305 310 315 320

Val Arg Pro Lys Ser Asp Ser Gly Asp Tyr Asn Gln Lys Tyr Ile Ala
325 330 335

Ile Thr Lys Val Glu Arg Gly Lys Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly
340 345 350

Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly
355 360 365

Phe Leu Pro Arg Thr Glu Phe Gln Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile
370 375 380

Ile His Cys Lys Tyr Ser Lys Ala Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly
385 390 395 400

Val Asn Ser Lys Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr
405 410 415

Asn Leu Ser Leu Gly Gly Asp Ile Ile Leu Gln Phe Ile Glu Ile Ala
420 425 430

Asp Asn Arg Leu Thr Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asn Ser Leu
435 440 445

Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Tyr Ser Trp Asp Thr Met Ile
450 455 460

Lys Leu Gly Asp Val Asp Thr Val Asp Pro Leu Arg Val Gln Trp Arg
465 470 475 480

Asn Asn Ser Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe
485 490 495

Asn Val Cys Pro Glu Val Cys Trp Glu Gly Ser Tyr Asn Asp Ala Phe
500 505 510

Leu Ile Asp Arg Leu Asn Trp Val Ser Ala Gly Val Tyr Leu Asn Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Ala Val Phe Lys Asp Asn Glu
530 535 540

Ile Leu Tyr Gln Val Pro Leu Ala Glu Asp Asp Thr Asn Ala Gln Lys
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asp Cys Phe Leu Leu Glu Asn Val Ile Trp Cys Ile Ser

565 570 575

Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Ser Val Ile Arg Pro Lys Leu
580 585 590

Phe Ala Val Lys Ile Pro Ala Gln Cys Ser Glu Ser Tyr Pro Tyr Asp
595 600 605

Val Pro Asp Tyr Ala
610

<210> 32
<211> 604
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Hendra AEQ38108

<400> 32
Met Met Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Leu Asn Asn Asn Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys Ile Lys Asp Gln Gly Lys Val Ile Lys Asn Tyr Tyr Gly Thr Met
20 25 30

Asp Ile Lys Lys Ile Asn Asp Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Gly
35 40 45

Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Ile Ile Ile Val
50 55 60

Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Thr Thr Asp Asn Gln
65 70 75 80

Ala Leu Ile Lys Glu Ser Leu Gln Ser Val Gln Gln Gln Ile Lys Ala
85 90 95

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

Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly
115 120 125

Ser Lys Ile Ser Gln Ser Thr Ser Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Asp
130 135 140

Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile
145 150 155 160

Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Ile Ser Gln
165 170 175

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

Thr Thr Ser Thr Ile Leu Lys Pro Arg Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Ile Asn Thr Arg Glu Gly Val Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Val
210 215 220

Asp Asn Gly Phe Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Lys Ile Gly Ser Cys
225 230 235 240

Thr Arg Gly Ile Ala Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Gly Asp Lys Val Pro Ser Met Phe Met Thr Asn Val Trp Thr
260 265 270

Pro Pro Asn Pro Ser Thr Ile His His Cys Ser Ser Thr Tyr His Glu
275 280 285

Asp Phe Tyr Tyr Thr Leu Cys Ala Val Ser His Val Gly Asp Pro Ile
290 295 300

Leu Asn Ser Thr Ser Trp Thr Glu Ser Leu Ser Leu Ile Arg Leu Ala
305 310 315 320

Val Arg Pro Lys Ser Asp Ser Gly Asp Tyr Asn Gln Lys Tyr Ile Thr
325 330 335

Ile Thr Lys Val Glu Arg Gly Lys Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly
340 345 350

Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asn Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly
355 360 365

Phe Leu Pro Arg Thr Glu Phe Gln Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile
370 375 380

Ile His Cys Lys Tyr Ser Lys Ala Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly
385 390 395 400

Val Asn Ser Lys Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr
405 410 415

Asn Leu Ser Leu Gly Gly Asp Ile Ile Leu Gln Phe Ile Glu Ile Ala
420 425 430

Asp Asn Arg Leu Thr Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asn Ser Leu
435 440 445

Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Tyr Ser Trp Asp Thr Met Ile
450 455 460

Lys Leu Gly Asp Val Asp Thr Val Asp Pro Leu Arg Val Gln Trp Arg
465 470 475 480

Asn Asn Ser Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe
485 490 495

Asn Val Cys Pro Glu Val Cys Trp Glu Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe
500 505 510

Leu Ile Asp Arg Leu Asn Trp Val Ser Ala Gly Val Tyr Leu Asn Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Ala Val Phe Lys Asp Asn Glu
530 535 540

Ile Leu Tyr Gln Val Pro Leu Ala Glu Asp Asp Thr Asn Ala Gln Lys
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asp Cys Phe Leu Leu Glu Asn Val Ile Trp Cys Ile Ser
565 570 575

Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Ser Val Ile Arg Pro Lys Leu
580 585 590

Phe Ala Val Lys Ile Pro Ala Gln Cys Ser Glu Ser
595 600

<210> 33
<211> 604
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Proteína G de Hendra AEQ38115

<400> 33

Met Met Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Leu Asn Asn Asn Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys Ile Lys Asp Gln Gly Lys Val Ile Lys Asn Tyr Tyr Gly Thr Met
20 25 30

Asp Ile Lys Lys Ile Asn Asp Gly Leu Leu Asp Ser Lys Ile Leu Gly
35 40 45

Ala Phe Asn Thr Val Ile Ala Leu Leu Gly Ser Ile Ile Ile Ile Val
50 55 60

Met Asn Ile Met Ile Ile Gln Asn Tyr Thr Arg Thr Thr Asp Asn Gln

65 70 75 80

Ala Leu Ile Lys Glu Ser Leu Gln Ser Val Gln Gln Gln Ile Lys Ala
85 90 95

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

Asp Thr Ser Ser Thr Ile Thr Ile Pro Ala Asn Ile Gly Leu Leu Gly
115 120 125

Ser Lys Ile Ser Gln Ser Thr Ser Ser Ile Asn Glu Asn Val Asn Asp
130 135 140

Lys Cys Lys Phe Thr Leu Pro Pro Leu Lys Ile His Glu Cys Asn Ile
145 150 155 160

Ser Cys Pro Asn Pro Leu Pro Phe Arg Glu Tyr Arg Pro Ile Ser Gln
165 170 175

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

Thr Thr Ser Thr Ile Leu Lys Pro Arg Leu Ile Ser Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Ile Asn Thr Arg Glu Gly Val Cys Ile Thr Asp Pro Leu Leu Ala Val
210 215 220

Asp Asn Gly Phe Phe Ala Tyr Ser His Leu Glu Lys Ile Gly Ser Cys
225 230 235 240

Thr Arg Gly Ile Ala Lys Gln Arg Ile Ile Gly Val Gly Glu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Gly Asp Lys Val Pro Ser Met Phe Met Thr Asn Val Trp Thr
260 265 270

Pro Pro Asn Pro Ser Thr Ile His His Cys Ser Ser Thr Tyr His Glu
275 280 285

Asp Phe Tyr Tyr Thr Leu Cys Ala Val Ser His Val Gly Asp Pro Ile
290 295 300

Leu Asn Ser Thr Ser Trp Thr Glu Ser Leu Ser Leu Ile Arg Leu Ala
305 310 315 320

Val Arg Pro Lys Ser Asp Asn Gly Asp Tyr Asn Gln Lys Tyr Ile Ala
325 330 335

Ile Thr Lys Val Glu Arg Gly Lys Tyr Asp Lys Val Met Pro Tyr Gly

340 345 350

Pro Ser Gly Ile Lys Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Phe Pro Ala Val Gly
355 360 365

Phe Leu Pro Arg Thr Glu Phe Gln Tyr Asn Asp Ser Asn Cys Pro Ile
370 375 380

Ile His Cys Lys Tyr Ser Lys Ala Glu Asn Cys Arg Leu Ser Met Gly
385 390 395 400

Val Asn Ser Lys Ser His Tyr Ile Leu Arg Ser Gly Leu Leu Lys Tyr
405 410 415

Asn Leu Ser Leu Gly Gly Asp Ile Ile Leu Gln Phe Ile Glu Ile Ala
420 425 430

Asp Asn Arg Leu Thr Ile Gly Ser Pro Ser Lys Ile Tyr Asn Ser Leu
435 440 445

Gly Gln Pro Val Phe Tyr Gln Ala Ser Tyr Ser Trp Asp Thr Met Ile
450 455 460

Lys Leu Gly Asp Val Asp Thr Val Asp Pro Leu Arg Val Gln Trp Arg
465 470 475 480

Asn Asn Ser Val Ile Ser Arg Pro Gly Gln Ser Gln Cys Pro Arg Phe
485 490 495

Asn Val Cys Pro Glu Val Cys Trp Glu Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe
500 505 510

Leu Ile Asp Arg Leu Asn Trp Val Ser Ala Gly Val Tyr Leu Asn Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ala Glu Asn Pro Val Phe Ala Val Phe Lys Asp Asn Glu
530 535 540

Ile Leu Tyr Gln Val Pro Leu Ala Glu Asp Asp Thr Asn Ala Gln Lys
545 550 555 560

Thr Ile Thr Asp Cys Phe Leu Leu Glu Asn Val Ile Trp Cys Ile Ser
565 570 575

Leu Val Glu Ile Tyr Asp Thr Gly Asp Ser Val Ile Arg Pro Lys Leu
580 585 590

Phe Ala Val Lys Ile Pro Ala Gln Cys Ser Glu Ser
595 600

REIVINDICACIONES

1. Composición para usar en un procedimiento de vacunación de un animal, comprendiendo dicha composición un vector de expresión, en la que el vector comprende un primer polinucleótido que codifica un polipéptido G del virus Hendra y un segundo polinucleótido que codifica un polipéptido F del virus Hendra, en la que dicho vector es un vector de viruela del canario; además en la que el polipéptido G del virus Hendra es la SEQ ID NO: 3 y el polipéptido F del virus Hendra es la SEQ ID NO: 6, comprendiendo dicha composición además un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

2. Composición para usar en un procedimiento de vacunación de un animal, comprendiendo dicha composición dos o más vectores de expresión, en la que la composición comprende un primer vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido G del virus Hendra y un segundo vector de expresión que comprende una polinucleótido que codifica un polipéptido F del virus Hendra, en la que dichos vectores son vectores de la viruela del canario; además en la que el polipéptido G del virus Hendra es la SEQ ID NO: 3 y el polipéptido F del virus Hendra es la SEQ ID NO: 6, comprendiendo dicha composición además un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

3. Composición para usar, según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho adyuvante es un carbómero.

4. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más antígenos adicionales.

5. Composición para usar, según la reivindicación 4, en la que el uno o más antígenos adicionales son antígenos de Nipah.

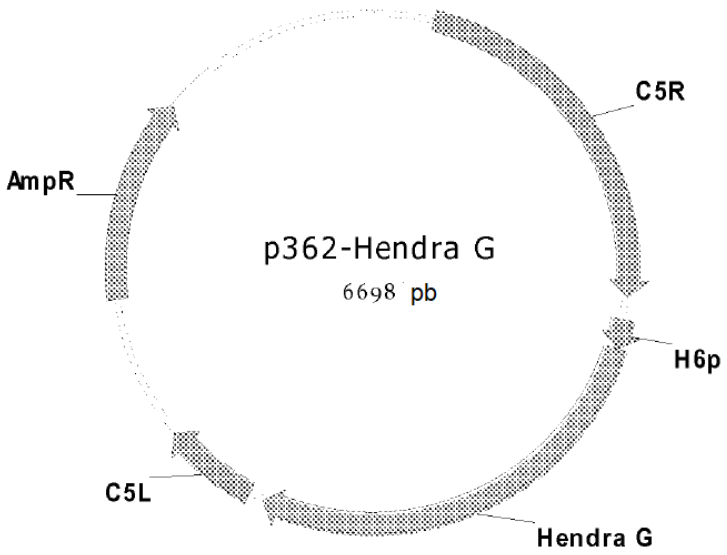
6. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polinucleótido que codifica un polipéptido G del virus Hendra tiene al menos un 70% de identidad de secuencia con la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 1 o 2, y el polinucleótido que codifica un polipéptido F del virus Hendra tiene al menos un 70% de identidad de secuencia con la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 4, o 5.

7. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho animal es un equino, en la que dicho procedimiento comprende un régimen de administración de sensibilización-refuerzo.

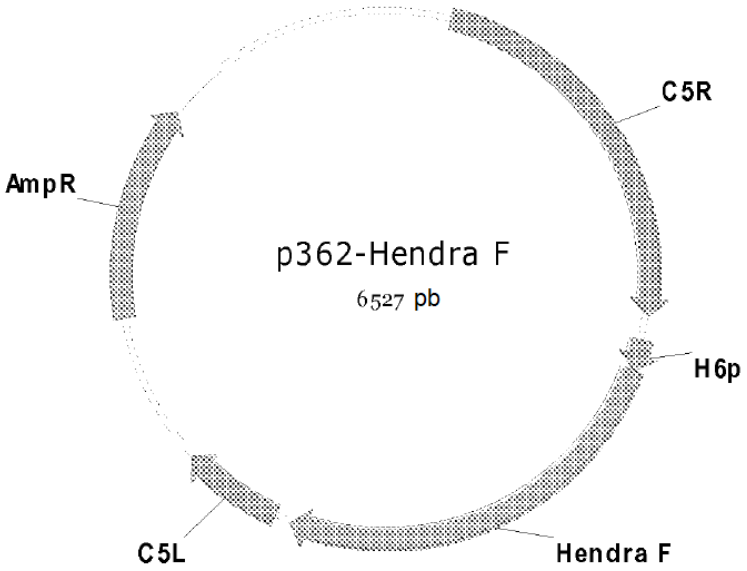
Figura 1

SEQ ID NO	Tipo	Descripción
1	ADN	ADN de tipo salvaje que codifica la proteína G del virus Hendra (AF017149.2)
2	ADN	ADN optimizado en codones que codifica la proteína G del virus Hendra
3	Proteína	Proteína G del virus Hendra
4	ADN	ADN de tipo salvaje que codifica la proteína F del virus Hendra (AF017149.2)
5	ADN	ADN optimizado en codones que codifica la proteína F del virus Hendra
6	Proteína	Proteína F del virus Hendra
7	ADN	parte de la secuencia del plásmido p362-Hendra G que contiene el gen G y el promotor H6
8	ADN	parte de la secuencia del plásmido p362-Hendra G que contiene el gen G, el promotor H6 y brazos C5
9	ADN	Secuencia completa del plásmido p362-Hendra G
10	ADN	parte de la secuencia del plásmido p362-Hendra F que contiene el gen F y el promotor H6
11	ADN	parte de la secuencia del plásmido p362-Hendra F que contiene el gen F, el promotor H6 y brazos C5
12	ADN	Secuencia completa del plásmido p362-Hendra F
13	Oligo	HenG.1F
14	Oligo	HenG.1R
15	Oligo	C5R.1F
16	Oligo	C5L-2R
17	Oligo	HenF.1F
18	Oligo	HenF.1R
19	ADN	ADN que codifica la proteína F de Nipah
20	Proteína	Proteína F de Nipah
21	ADN	ADN que codifica la proteína G de Nipah
22	Proteína	Proteína G de Nipah
23	Proteína	Proteína F de Hendra de No. de acceso en Genbank: AAB39505
24	Proteína	Proteína F de Hendra de No. de acceso en Genbank: AAV80428
25	Proteína	Proteína F de Hendra de No. de acceso en Genbank: NP_112026
26	Proteína	Proteína F de Hendra de No. de acceso en Genbank: AEQ38114
27	Proteína	Proteína F de Hendra de No. de acceso en Genbank: AEB21197
28	Proteína	Proteína G de Hendra de No. de acceso en Genbank: AAV80425
29	Proteína	Proteína G de Hendra de No. de acceso en Genbank: AEB21216
30	Proteína	Proteína G de Hendra de No. de acceso en Genbank: AEB21206
31	Proteína	Proteína G de Hendra de No. de acceso en Genbank: AAV80426
32	Proteína	Proteína G de Hendra de No. de acceso en Genbank: AEQ38108
33	Proteína	Proteína G de Hendra de No. de acceso en Genbank: AEQ38115

Figura 2



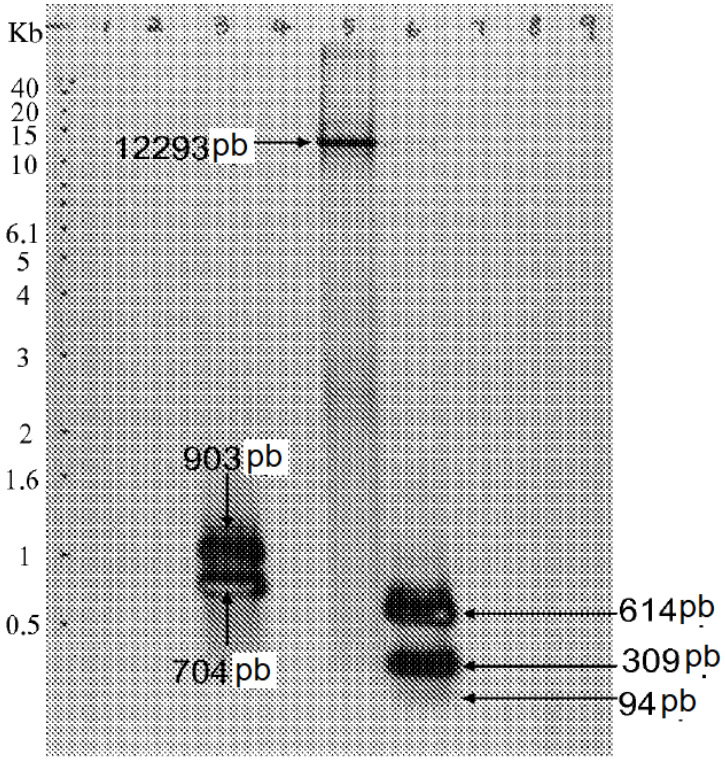
C5R	Inicio: 248	Fin: 1783;	H6p	Inicio: 1881	Fin: 2004
Hendra G	Inicio: 2005	Fin: 3816;	C5L	Inicio: 3880	Fin: 4284
AmpR	Inicio: 4897	Fin: 5754			



C5R	Inicio: 248	Fin: 1783;	H6p	Inicio: 1881	Fin: 2004
Hendra F	Inicio: 2005	Fin: 3645;	C5L	Inicio: 3709	Fin: 4113
AmpR	Inicio: 4726	Fin: 5583			

Figura 3

Transferencia Southern de vCP3004 (Hendra G)



Carril:

1. marcador de extensión de 1 kB
2. ALVAC BamHI
3. vCP3004.1.1.1.1 BamHI
4. ALVAC HindIII
5. vCP3004.1.1.1.1 HindIII
6. vCP3004.1.1.1.1 PstI
7. marcador de extensión de 1 kB
8. marcador de extensión de 1 kB
9. ALVAC PstI

Fragmentos únicos hibridados con sonda de G de Hendra

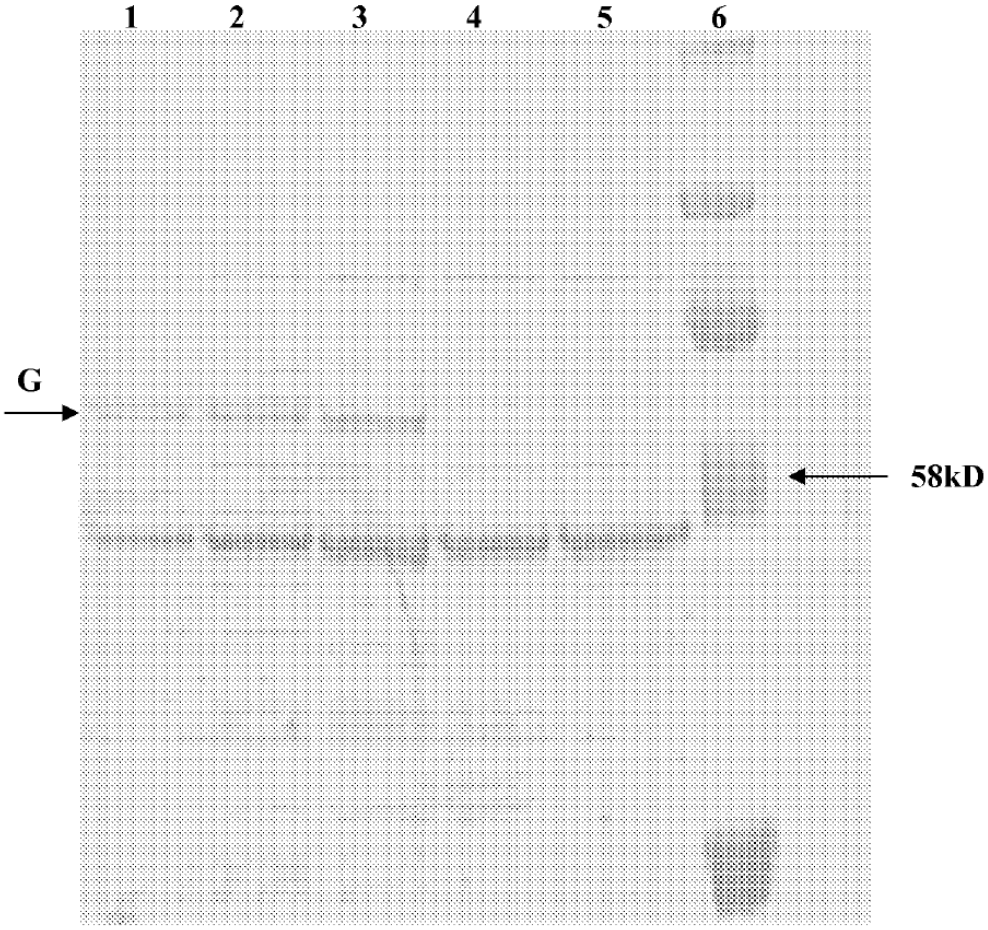
704pb 903pb

12293pb

614pb 309pb 94pb

Figura 4

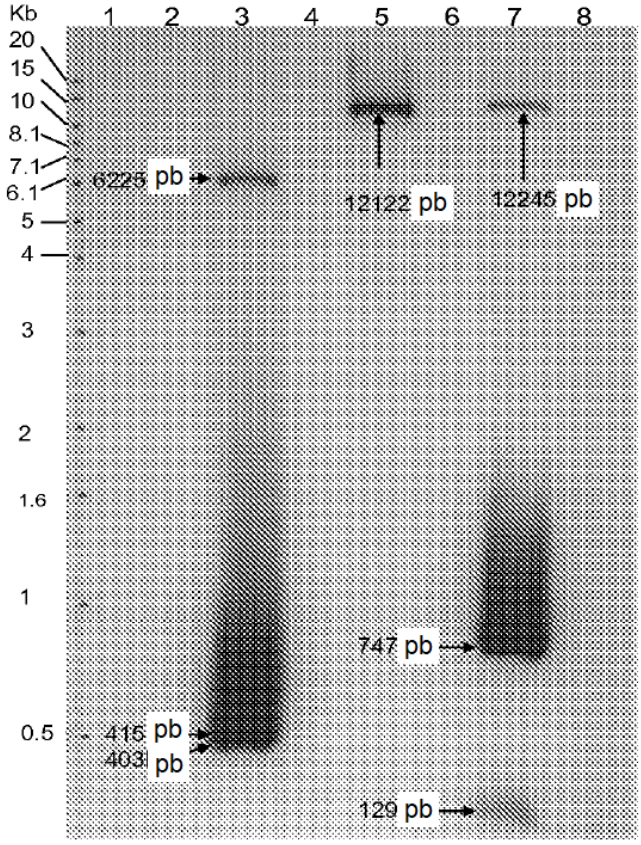
Transferencia Western de vCP3004 (Hendra G)



Carril 1: Hendra-G pellet 5ul
Carril 2 : Hendra-G pellet 10ul
Carril 3 : Hendra-G pellet 20ul
Carril 4 : ALVAC-G pellet 20ul
Carril 5 :pellet de células CEF
Carril 6 :Marcador

Figura 5

Southern blot of vCP3005 (Hendra F)



Carril:	**Fragmentos únicos hibridados con sonda de F de Hendra**
1. marcados de extensión de 1 kB	
2. ALVAC BamHI	
3. vCP3005.3.4.1 BamHI	6225 pb, 415 pb 403 pb
4. ALVAC HindIII	
5. vCP3005.3.4.1 HindIII	12122 pb
6. ALVAC PstI	
7. vCP3005.3.4.1 PstI	12245 pb, 747 pb 129 pb, 42 pb
8. marcados de extensión de 1 kB	

Figura 6

Transferencia Western de vCP3005
(Hendra F)

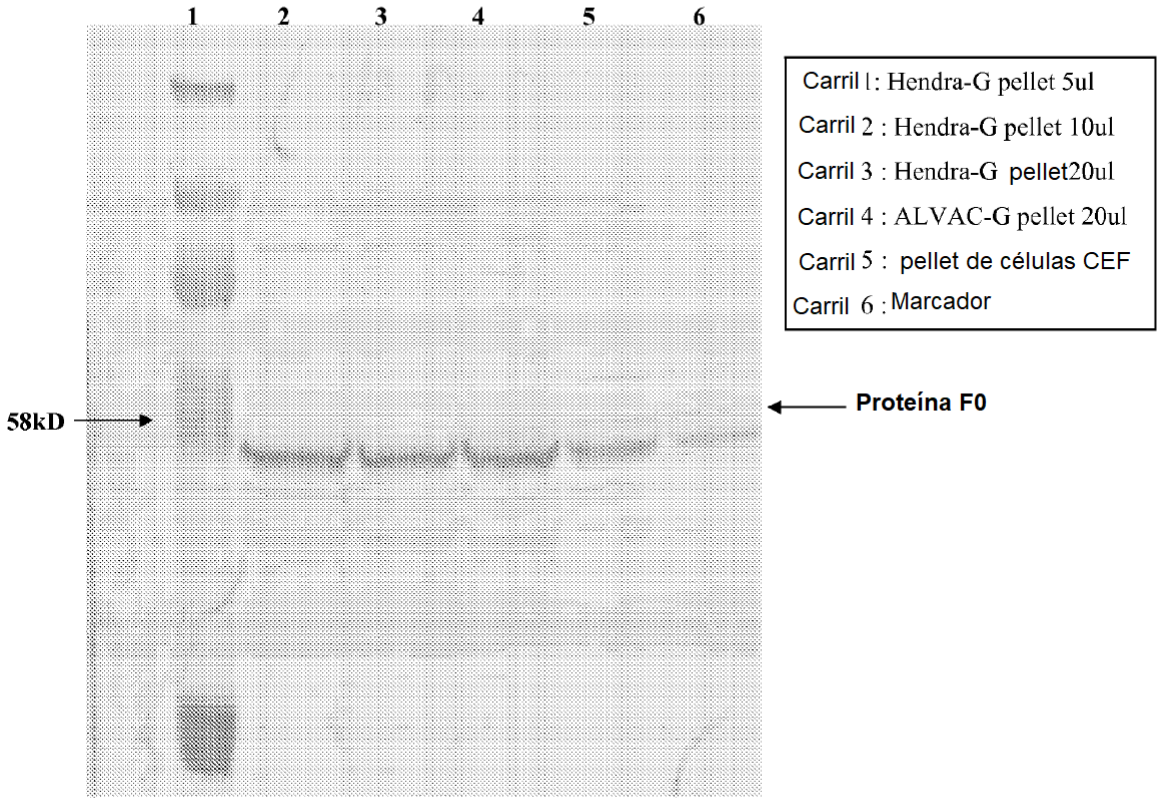
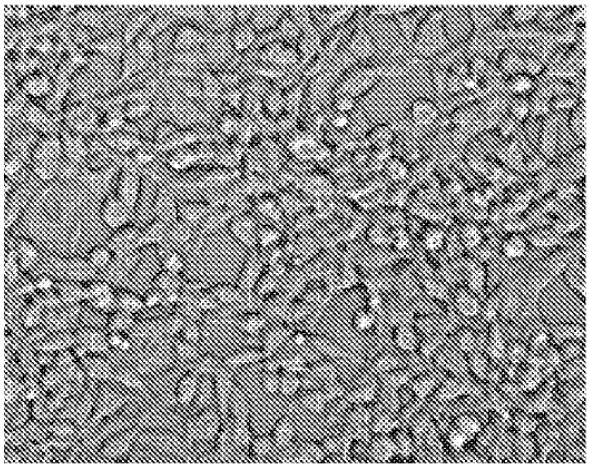


Figura 7

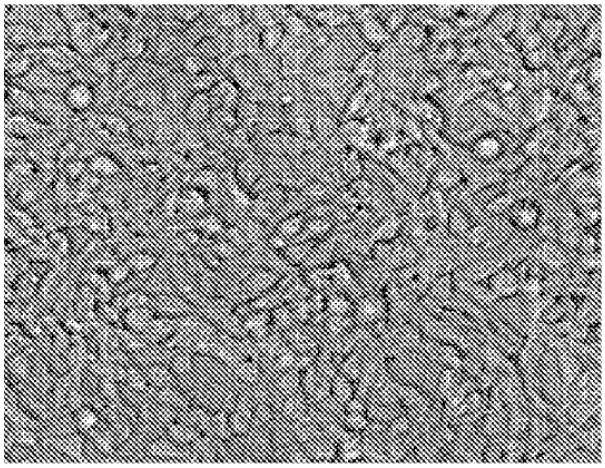
Ensayo de fusión

A.



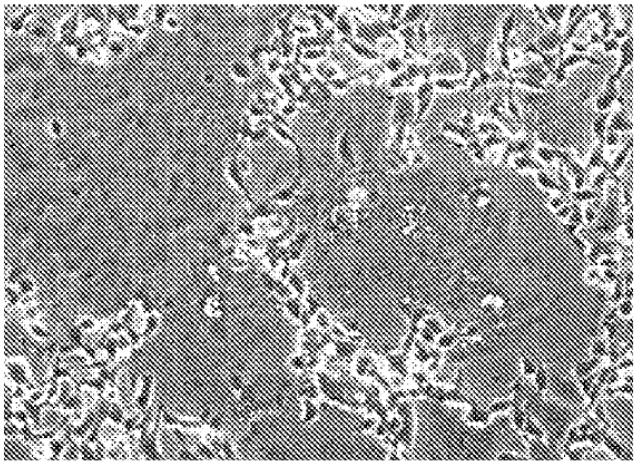
ALVAC-G (vCP3004)

B.



ALVAC-F (vCP3005)

C.



ALVAC-G (vCP3004) +
ALVAC-F (vCP3005)

Figura 8 (1/3)

A.

Ensayo de unión HeV-G - ELISA

caballo	Día 0	Día 14	Día 28	Día 71
68486	469.5	429	470.5	1785
68612	140	180.5	163	6134.5
68871	625.5	475.5	823	9590.5
92604	239	1149	549	1781
68382	168	535.5	1519	5015
68473	242	407	5674.5	14668.5
68490	284	1111	5247	8588
68517	123	322.5	877	4324.5

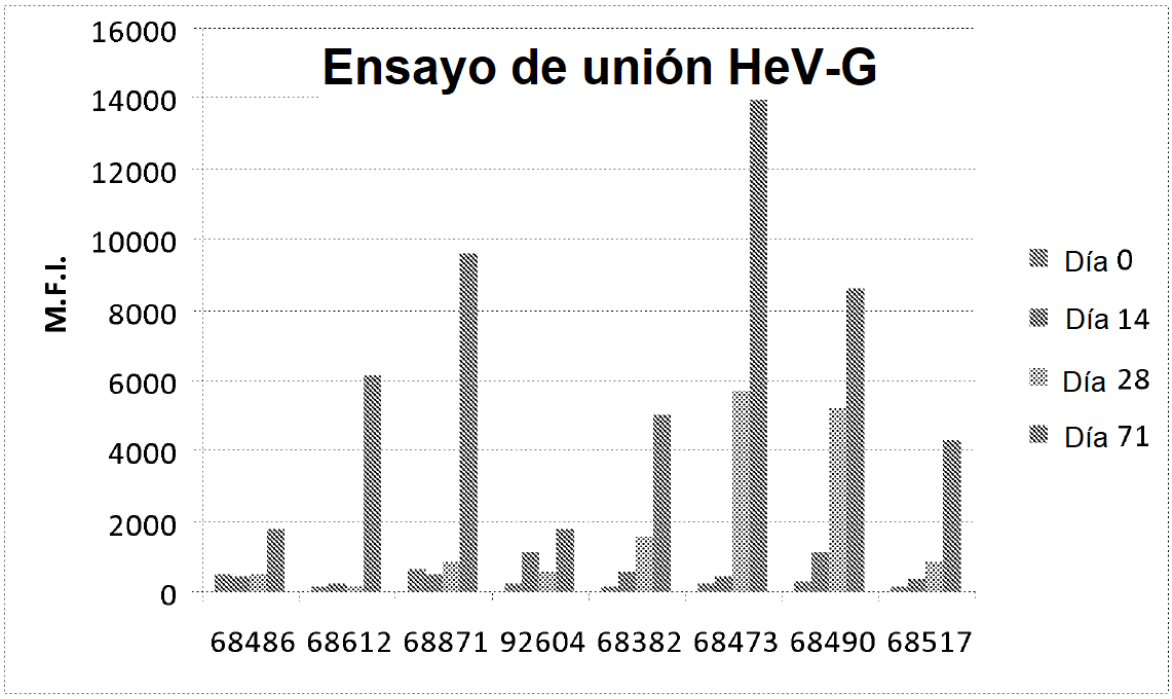


Figura 8 (2/3)

B.

Ensayo de bloqueo HeV-G - ELISA

	Día 0	Día 14	Día 28	Día 71
68486	15079.5	15048.5	15238.5	15902.5
68612	14693	14486	15556	10525
68871	14651.5	15313	14809.5	8111.5
92604	15266.5	14900.5	14403.5	12844
68382	14061	13187	11679.5	9625
68473	15051	14510.5	11220	5521
68490	16298.5	15341	11623.5	9500
68517	14830	15252	14024.5	12601.5

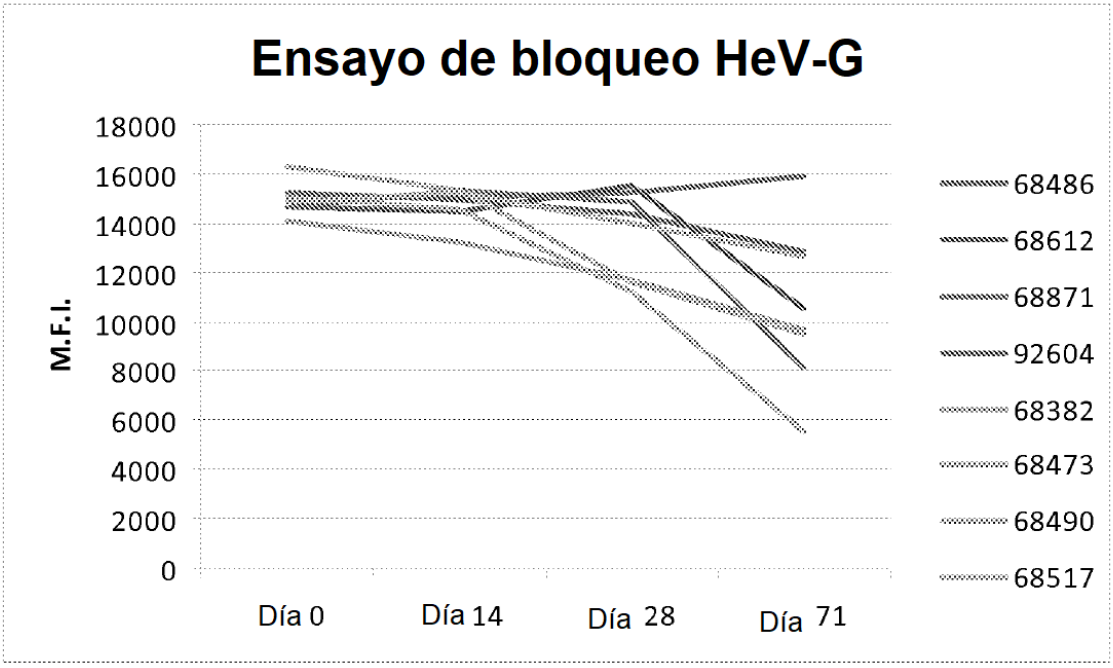


Figura 8 (3/3)

C. SNT

HeV-R (Hendra- Redlands aislado en 2008)

	Día 0	Día 14	Día 28	Día 70
Caballo # 68486	<2	<2	2, 2	32, 64
Caballo # 68612	<2	8, 8	8, 8	128, 128
Caballo # 68871	<2	2, 2	4, 4	32, 128
Caballo # 92604	<2	<2	Tóxico hasta 4, virus a 8	16, 128
Caballo # 68382	<2	1, 1	16, 32	128, 128
Caballo # 68473	<2	8, 8	32, 64	128, 128
Caballo # 68490	<2	2, 4	16, 16	32, 64
Caballo # 68517	<2	8, 8	16, 16	64, 128

Figura 9 (1/3)

A.

Ensayo de unión NiV-G -ELISA

	Día 0	Día 14	Día 28	Día 71
68486	478.5	572.5	2081	19958.5
68612	164	5070	7808.5	22931
68871	2023.5	1760	6930	22762
92604	291	1360	6497	20215
68382	137	2682	20393	22366
68473	211	10365	22799	23973.5
68490	114	3798.5	16286	22770
68517	123	9364	17364	23894.5

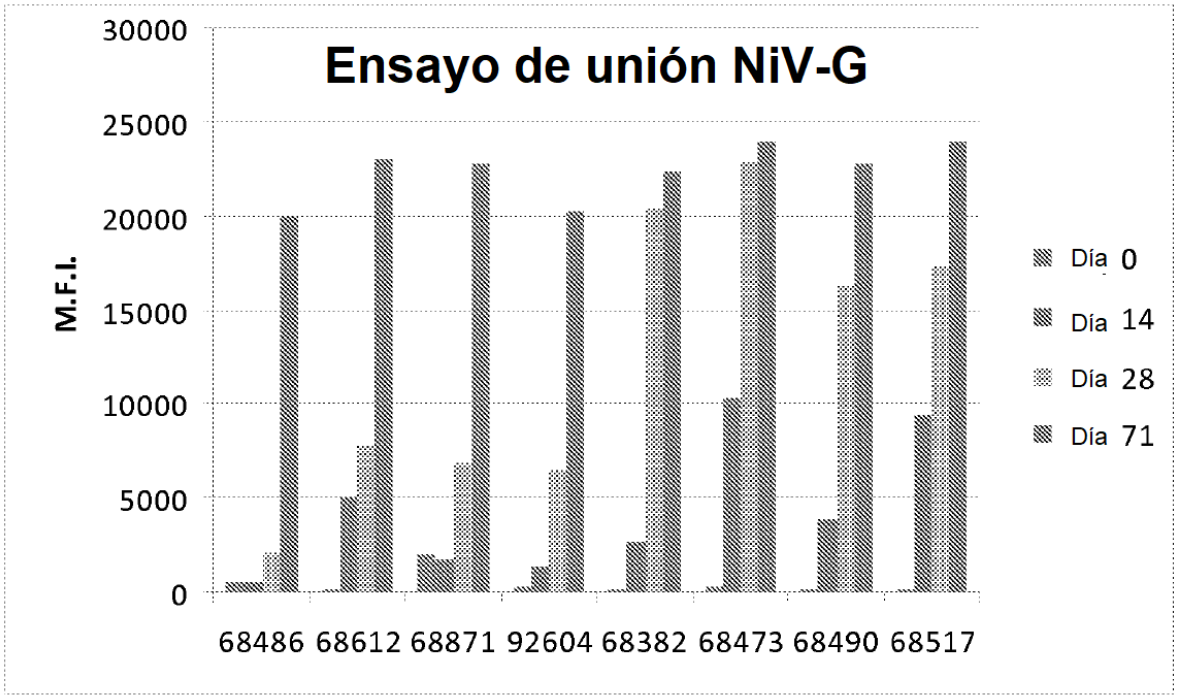


Figura 9 (2/3)

B.

Ensayo de bloqueo NiV-G - ELISA

	Día 0	Día 14	Día 28	Día 71
68486	23810.5	23720.5	23283	11623.5
68612	25463	25167	23392.5	8593
68871	25390.5	23559.5	23717.5	5227.5
92604	23706	23756	23563	16667.5
68382	24031.5	24946.5	15660	4688.5
68473	23936.5	24805	11890	1600
68490	23958.5	24957	14861	7876.5
68517	23770	23531.5	23149	7567.5

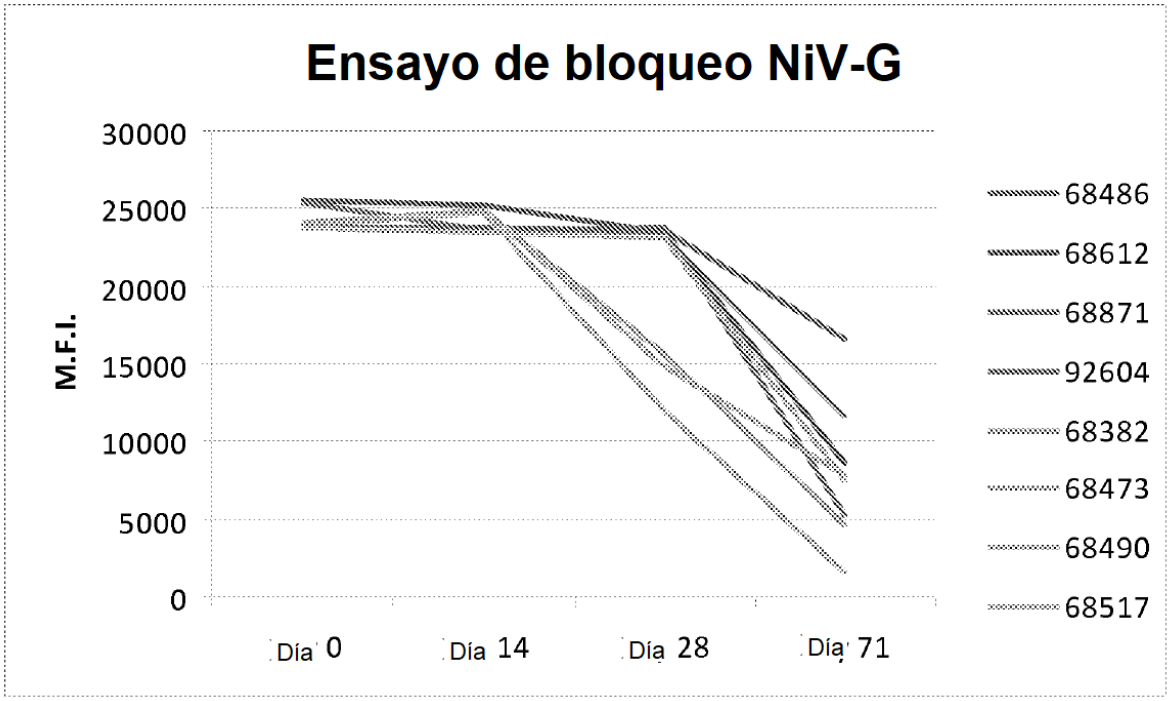


Figura 9 (3/3)

C. SNT

NiV-B (Nipah-Bengladesh)

	Día 0	Día 14	Día 28	Día 70
Caballo# 68486	<2	<2	2, 2	4, 8
Caballo# 68612	<2	<2	<2, 2	16, 32
Caballo# 68871	<2	2, 2	8, 8	32, 64
Caballo# 92604	<2	Tóxico hasta 8, virus a 16	Tóxico hasta 8, virus a 16 32	16, 64
Caballo# 68382	<2	<2	8, 16	32, 32
Caballo# 68473	<2	<2	16, 32	64, 64
Caballo# 68490	Tóxico hasta 8, virus a 16	<2	16, 16	16, 32
Caballo# 68517	<2	<2	4, 8	16, 32

Figura 10 (1/2)

A.

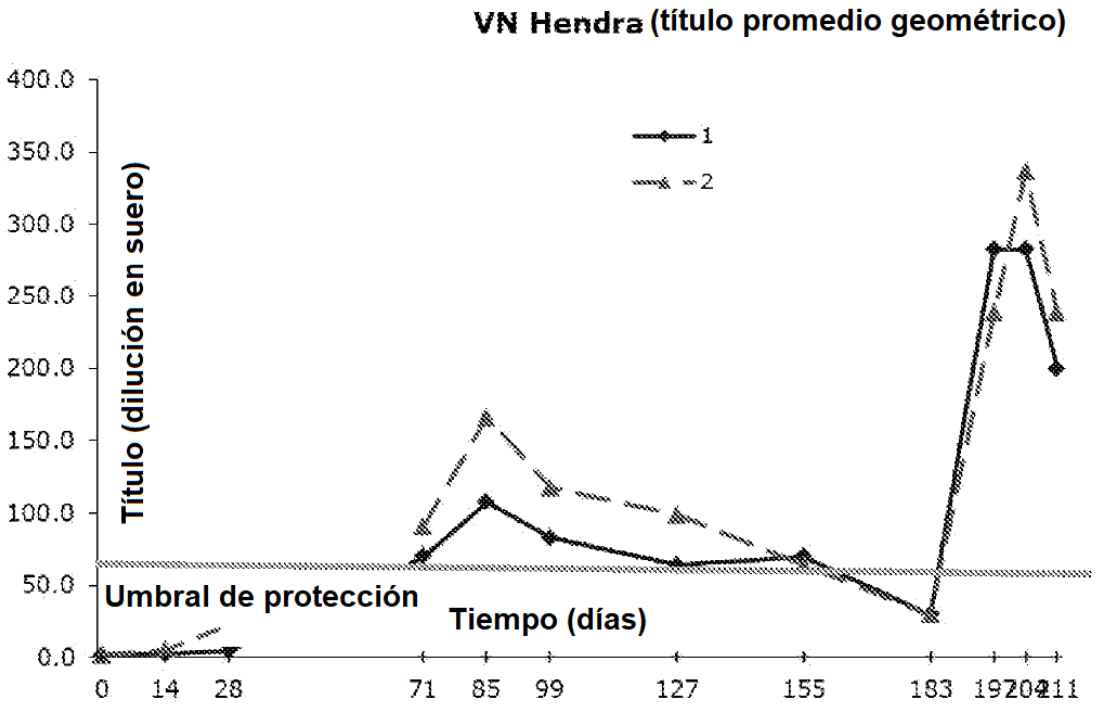


Figura 10 (2/2)

B.

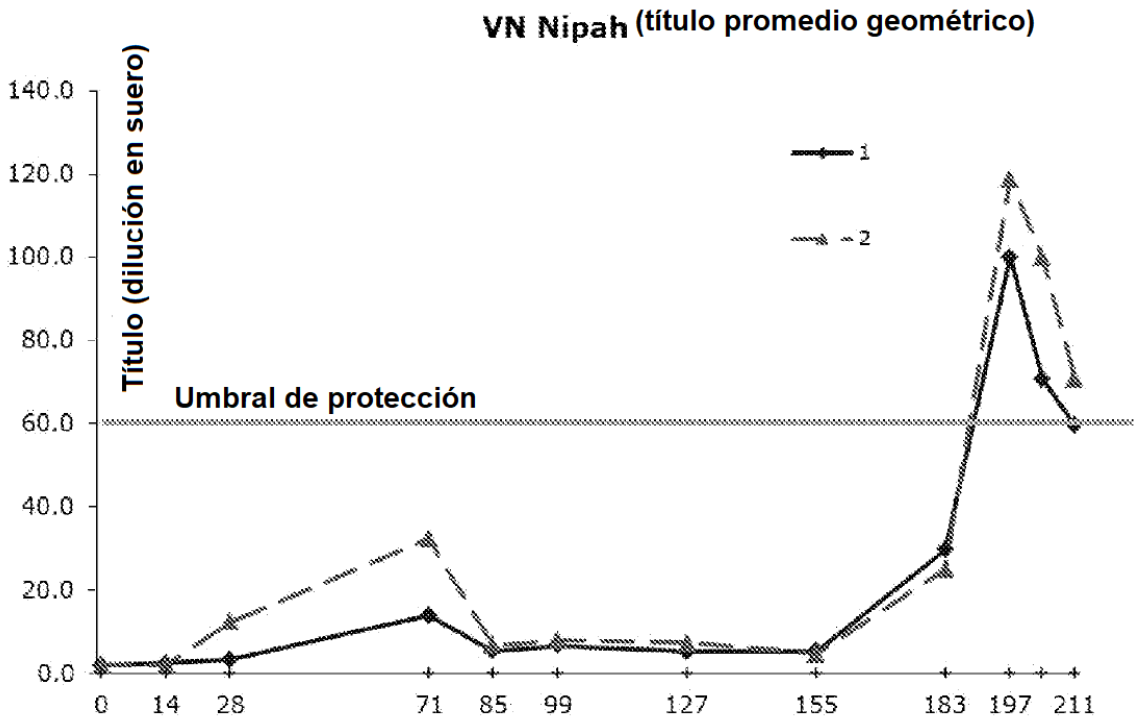


Figura 11 (1/10)

SEQ ID NO:1 (ADN de tipo salvaje que codifica la proteína G de Hendra) 1815 pb

ATGATGGCTGATTCCAAATTGGTAAGCCTGAACAATAATCTATCTGGTAAAATCAAGGATCAAGGTAAAG
TTATCAAGAATTATTACGGCACAATGGACATCAAGAAAATTAACGATGGGTTATTAGATAGTAAGATACT
TGGGGCGTTTAACACAGTGATAGCTTTGTTGGGATCAATCATCATCATTGTGATGAATATCATGATAATT
CAAAATTACACCAGAACGACTGATAATCAGGCACTAATCAAAGAGTCACTCCAGAGTGTACAGCAACAAA
TCAAAGCTTTAACAGACAAAATCGGGACAGAGATAGGCCCCAAAGTCTCACTAATTGACACATCCAGCAC
CATCACAATTCCTGCTAACATAGGGTTACTGGGATCCAAGATAAGTCAGTCTACCAGCAGTATTAATGAG
AATGTTAACGATAAATGCAAATTTACTCTTCCTCCTTTAAAGATTCATGAGTGTAATATCTCTTGTCCGA
ATCCTTTGCCTTTCAGAGAATACCGACCAATCTCACAAGGGGTGAGTGATCTTGTAGGACTGCCGAACCA
GATCTGTCTACAGAAGACAACATCAACAATCTTAAAGCCCAGGCTGATATCCTATACTCTACCAATTAAT
ACCAGAGAAGGGGTTTGCATCACTGACCCACTTTTGGCTGTTGATAATGGCTTCTTCGCCTATAGCCATC
TTGAAAAGATCGGATCATGTACTAGAGGAATTGCAAAACAAAGGATAATAGGGGTGGGTGAGGTATTGGA
TAGGGGTGATAAGGTGCCATCAATGTTTATGACCAATGTTTGGACACCACCCAATCCAAGCACCATCCAT
CATTGCAGCTCAACTTACCATGAAGATTTTTATTACACATTGTGCGCAGTGTCCCATGTGGGAGATCCTA
TCCTTAACAGTACTTCCTGGACAGAGTCACTGTCTCTGATTCGTCTTGCTGTAAGACCAAAAAGTGATAG
TGGAGACTACAATCAGAAATACATCGCTATAACTAAAGTTGAAAGAGGGAAGTACGATAAGGTGATGCCT
TACGGTCCATCAGGTATCAAGCAAGGGGATACATTGTACTTTCCGGCCGTCGGTTTTTTGCCAAGGACCG
AATTTCAATATAATGACTCTAATTGTCCCATAATTCATTGCAAGTACAGCAAAGCAGAAAACTGTAGGCT
TTCAATGGGTGTCAACTCCAAAAGTCATTATATTTTGAGATCAGGACTATTGAAGTATAATCTATCTCTT
GGAGGAGACATCATACTCCAATTTATCGAGATTGCTGACAATAGATTGACCATCGGTTCTCCTAGTAAGA
TATACAATTCCCTAGGTCAACCCGTTTTCTACCAGGCATCATATTCTTGGGATACGATGATTAAATTAGG
CGATGTTGATACCGTTGACCCTCTAAGAGTACAGTGGAGAAATAACAGTGTGATTTCTAGACCTGGACAG
TCACAGTGTCCTCGATTTAATGTCTGTCCCGAGGTATGCTGGGAAGGGACATATAATGATGCTTTTCTAA
TAGACCGGCTAAACTGGGTTAGTGCTGGTGTTTATTTAAACAGTAACCAAACTGCAGAGAACCCTGTGTT
TGCCGTATTCAAGGATAACGAGATCCTTTACCAAGTTCCACTGGCTGAAGATGACACAAATGCACAAAAA
ACCATCACAGATTGCTTCTTGCTGGAGAATGTCATATGGTGTATATCACTAGTAGAAATATACGATACAG
GAGACAGTGTGATAAGGCCAAAACTATTTGCAGTCAAGATACCTGCCCAATGTTCAGAGAGTTGA

SEQ ID NO:2 (ADN optimizado de codones que codifica la proteína G de Hendra) 1812 pb

ATGGCCGACTCCAAGCTGGTGTCTCTGAACAATAACCTGAGCGGCAAGATCAAAGACCAGGGCAAAGTGA
TCAAGAACTACTATGGAACCATGGACATCAAGAAGATCAACGACGGACTGCTGGATTCCAAGATCCTGGG
CGCCTTCAACACAGTGATCGCTCTGCTGGGCTCTATCATCATCATCGTGATGAACATCATGATCATCCAG
AATTACACCAGAACCACAGACAACCAGGCCCTGATCAAGGAGTCTCTGCAGAGCGTGCAGCAGCAGATCA
AGGCTCTGACCGACAAAATCGGGACAGAAATCGGACCCAAGGTGAGCCTGATCGATACCAGCTCCACCAT
CACAATCCCTGCCAACATCGGACTGCTGGGCTCCAAAATCAGCCAGTCCACCTCTAGCATCAACGAGAAT
GTGAACGACAAGTGCAAATTCACACTGCCCCCTCTGAAGATCCACGAGTGCAACATCAGCTGTCCAAATC
CCCTGCCTTTTAGGGAATACAGACCTATCAGCCAGGGAGTGTCCGACCTGGTGGGACTGCCAAACCAGAT
CTGTCTGCAGAAGACCACATCCACCATCCTGAAACCTAGGCTGATCTCTTACACCCTGCCAATCAACACA
AGAGAGGGCGTGTGCATCACAGACCCCCTGCTGGCCGTGGATAATGGGTTCTTTGCTTATAGCCATCTGG
AGAAGATCGGATCCTGTACCAGGGGCATCGCCAAACAGAGAATCATCGGGGTGGGAGAAGTGCTGGACAG
GGGCGATAAGGTGCCAAGCATGTTCATGACCAACGTGTGGACACCACCCAATCCCTCCACCATCCACCAT
TGCTCCTCTACATACCACGAGGACTTTTACTATACCCTGTGTGCCGTGTCCCATGTGGGCGATCCAATCC
TGAACTCTACCAGCTGGACAGAATCCCTGTCTCTGATCAGGCTGGCCGTGAGACCTAAGAGCGACTCCGG
GGATTACAATCAGAAGTATATCGCTATCACCAAAGTGGAGAGGGGAAAGTACGACAAAGTGATGCCATAT
GGGCCCAGCGGAATCAAGCAGGGCGATACCCTGTACTTCCCCGCCGTGGGGTTTCTGCCTAGAACAGAGT
TCCAGTACAACGACTCCAATTGCCCCATCATCCACTGTAAGTATTCTAAAGCTGAAAACTGCAGGCTGAG
CATGGGAGTGAATTCTAAGAGCCATTACATCCTGAGATCCGGCCTGCTGAAATATAACCTGTCTCTGGGC
GGGGACATCATCCTGCAGTTCATCGAGATCGCCGATAACAGACTGACCATCGGGTCCCCCTCTAAGATCT
ACAATAGCCTGGGACAGCCTGTGTTTTACCAGGCTAGCTATTCCTGGGACACCATGATCAAACTGGGCGA
CGTGGATACAGTGGATCCTCTGCGCGTGCAGTGGCGGAATAACTCCGTGATCTCTAGGCCAGGACAGTCC

Figura 11 (2/10)

CAGTGTCCCAGATTCAACGTGTGCCCTGAAGTGTGTTGGGAAGGCACCTACAACGACGCCTTTCTGATCG
ATAGGCTGAATTGGGTGTCTGCTGGGGTGTATCTGAATAGCAACCAGACAGCCGAGAACCCTGTGTTCGC
TGTGTTTAAGGACAATGAGATCCTGTACCAGGTGCCACTGGCCGAAGACGATACCAACGCTCAGAAAACC
ATCACAGATTGCTTCCTGCTGGAGAATGTGATCTGGTGTATCTCTCTGGTGGAAATCTATGACACCGGCG
ATAGCGTGATCAGACCCAAGCTGTTTGCCGTGAAAATCCCTGCTCAGTGCTCTGAAAGCTGA

SEQ ID NO:3 Proteína G del virus Hendra

```
  1   MADSKLVSLN NNLSGKIKDQ GKVIKNYYGT MDIKKINDGL LDSKILGAFN
 51   TVIALLGSII IIVMNIMIIQ NYTRTTDNQA LIKESLQSVQ QQIKALTDKI
101   GTEIGPKVSL IDTSSTITIP ANIGLLGSKI SQSTSSINEN VNDKCKFTLP
151   PLKIHECNIS CPNPLPFREY RPISQGVSDL VGLPNQICLQ KTTSTILKPR
201   LISYTLPINT REGVCITDPL LAVDNGFFAY SHLEKIGSCT RGIAKQRIIG
251   VGEVLDRGDK VPSMFMTNVW TPPNPSTIHH CSSTYHEDFY YTLCAVSHVG
301   DPILNSTSWT ESLSLIRLAV RPKSDSGDYN QKYIAITKVE RGKYDKVMPY
351   GPSGIKQGDT LYFPAVGFLP RTEFQYNDSN CPIIHCKYSK AENCRLSMGV
401   NSKSHYILRS GLLKYNLSLG GDIILQFIEI ADNRLTIGSP SKIYNSLGQP
451   VFYQASYSWD TMIKLGDVDT VDPLRVQWRN NSVISRPGQS QCPRFNVCPE
501   VCWEGTYNDA FLIDRLNWVS AGVYLNSNQT AENPVFAVFK DNEILYQVPL
551   AEDDTNAQKT ITDCFLLENV IWCISLVEIY DTGDSVIRPK LFAVKIPAQC
```

SEQ ID NO:4 (ADN de tipo salvaje que codifica la proteína F de Hendra) 1641 pb

ATGGCTACACAAGAGGTCAGGCTAAAGTGTTTGCTCTGTGGGATCATAGTTCTGGTTTTGTCATTAGAAG
GGCTAGGGATACTACATTATGAGAAACTTAGTAAGATAGGGCTGGTTAAAGGTATTACAAGAAAGTACAA
GATTAAGAGTAACCCTTTGACCAAGGATATTGTGATCAAAATGATCCCTAATGTCTCGAATGTCTCAAAG
TGCACCGGGACTGTTATGGAGAATTACAAAAGCAGACTCACAGGGATTCTCTCACCAATCAAAGGCGCCA
TCGAACTGTACAATAATAACACGCATGACCTAGTTGGTGATGTCAAGCTTGCAGGTGTGGTGATGGCAGG
GATTGCAATCGGGATAGCTACTGCTGCACAAATCACAGCAGGTGTTGCCTTATATGAGGCAATGAAGAAC
GCAGACAATATCAATAAACTCAAGAGCAGCATAGAGTCTACAAATGAGGCTGTTGTCAAATTACAGGAAA
CAGCTGAGAAAACAGTCTACGTCCTTACTGCTCTTCAAGATTACATCAACACTAACCTTGTTCCTACAAT
AGATCAAATTAGCTGCAAGCAAACAGAGCTCGCATTAGACTTGGCGTTGTCTAAGTATCTGTCTGATCTG
CTCTTTGTTTTCGGACCTAACTTACAGGATCCAGTCTCTAATTCCATGACTATCCAAGCAATATCTCAAG
CATTTGGGGGCAATTACGAAACCTTACTGAGAACGCTTGGTTACGCGACCGAGGACTTCGACGACCTTTT
AGAAAGTGATAGCATAGCAGGCCAGATAGTCTATGTAGATCTCAGTAGCTATTACATAATAGTAAGGGTG
TATTTTCCCATACTAACAGAGATCCAACAGGCTTATGTGCAGGAGTTGCTTCCAGTGAGTTTTAATAACG
ATAATTCAGAATGGATCAGCATTGTCCCGAATTTCGTGCTGATTAGGAACACGCTGATTTCAAATATAGA
AGTCAAGTACTGCTTAATCACCAAGAAAAGTGTGATTTGTAATCAGGACTATGCTACACCCATGACGGCT
AGCGTGAGAGAATGCTTGACAGGATCCACAGATAAGTGCCCAAGGGAGTTAGTAGTCTCATCCCATGTTC
CAAGATTTGCCCTCTCAGGAGGAGTCTTGTTTGCAAATTGTATAAGTGTGACATGTCAGTGTCAGACTAC
TGGGAGGGCAATATCTCAATCAGGGGAACAGACACTACTGATGATTGACAATACTACCTGCACAACAGTT
GTTCTAGGAAACATAATCATAAGCCTTGGAAAATATTTGGGATCAATAAATTACAATTCTGAGAGCATTG
CTGTTGGGCCACCAGTCTATACAGACAAAGTTGATATCTCAAGTCAGATATCTAGTATGAATCAATCACT
ACAACAATCTAAGGATTACATTAAAGAAGCTCAAAAGATCTTGGACACTGTGAATCCGTCGTTGATAAGT
ATGCTATCAATGATCATCCTTTATGTTTTGTCCATTGCAGCACTGTGCATTGGTCTGATCACTTTCATAA
GCTTTGTAATAGTTGAGAAAAAGAGAGGGAATTACAGCAGGCTAGATGATAGGCAAGTGCGACCGGTCAG
TAATGGTGATCTGTATTATATTGGAACATAA

Figura 11 (3/10)

SEQ ID NO:5 (ADN de codones optimizados que codifica la proteína F de Hendra) 1641 pb

```
ATGGCCACCCAGGAGGTGCGCCTGAAGTGCCTGCTGTGTGGCATCATCGTGCTGGTGCTGAGCCTGGAGG
GACTGGGAATCCTGCACTACGAAAAACTGTCCAAGATCGGCCTGGTGAAGGGGATCACCCGGAAGTATAA
AATCAAGAGCAATCCCCTGACAAAGGACATCGTGATCAAAATGATCCCTAATGTGAGCAACGTGTCCAAG
TGCACCGGCACAGTGATGGAGAACTACAAATCTAGGCTGACCGGGATCCTGAGCCCTATCAAGGGAGCCA
TCGAACTGTATAACAATAACACACATGACCTGGTGGGCGATGTGAAACTGGCCGGGGTGGTCATGGCCGG
AATCGCTATCGGCATCGCTACCGCTGCTCAGATCACAGCTGGAGTGGCTCTGTACGAGGCCATGAAGAAT
GCTGACAATATCAACAAACTGAAGAGCTCCATCGAGTCCACCAACGAAGCCGTGGTGAAGCTGCAGGAGA
CCGCTGAAAAAACAGTGTACGTGCTGACAGCCCTGCAGGACTATATCAATACCAACCTGGTGCCAACAAT
CGATCAGATCAGCTGTAAGCAGACCGAACTGGCCCTGGACCTGGCTCTGTCTAAATACCTGAGCGATCTG
CTGTTCGTGTTTGGCCCAAATCTGCAGGATCCCGTGTCCAACTCTATGACCATCCAGGCCATCTCCCAGG
CTTTCGGCGGGAACTACGAGACCCTGCTGAGGACACTGGGGTATGCCACCGAGGACTTTGACGATCTGCT
GGAAAGCGATTCCATCGCTGGACAGATCGTGTACGTGGACCTGTCTAGCTACTATATCATCGTGAGAGTG
TACTTCCCAATCCTGACCGAGATCCAGCAGGCCTATGTGCAGGAACTGCTGCCCGTGAGCTTCAATAACG
ATAATTCCGAGTGGATCTCTATCGTGCCTAACTTTGTGCTGATCCGCAATACCCTGATCTCTAACATCGA
AGTGAAGTACTGCCTGATCACAAAGAAAAGCGTGATCTGTAACCAGGACTATGCCACCCCCATGACAGCT
AGCGTGCGGGAGTGCCTGACCGGATCCACCGATAAGTGTCCTAGGGAACTGGTGGTGTCCTCTCACGTGC
CAAGATTCGCCCTGTCTGGAGGCGTGCTGTTTGCTAACTGCATCAGCGTGACCTGCCAGTGTCAGACCAC
AGGCAGAGCCATCTCTCAGAGCGGGGAGCAGACACTGCTGATGATCGACAATACCACATGTACCACAGTG
GTGCTGGGCAACATCATCATCTCCCTGGGGAAGTACCTGGGATCTATCAATTATAACTCCGAATCTATCG
CCGTGGGGCCCCCTGTGTACACCGACAAAGTGGACATCAGCAGCCAGATCTCTAGCATGAATCAGAGCCT
GCAGCAGTCCAAAGACTATATCAAGGAGGCCCAGAAAATCCTGGATACCGTGAACCCATCTCTGATCAGC
ATGCTGTCCATGATCATCCTGTACGTGCTGTCCATCGCCGCTCTGTGCATCGGACTGATCACCTTCATCA
GCTTTGTGATCGTGGAGAAGAAACGCGGCAATTACTCCCGGCTGGACGATAGGCAGGTGAGACCCGTGTC
TAACGGAGACCTGTACTATATCGGCACCTGA
```

SEQ ID NO:6 Proteína F del virus Hendra

```
  1   MATQEVRLKC LLCGIIVLVL SLEGLGILHY EKLSKIGLVK GITRKYKIKS
 51   NPLTKDIVIK MIPNVSNVSK CTGTVMENYK SRLTGILSPI KGAIELYNNN
101   THDLVGDVKL AGVVMAGIAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS
151   IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDQI SCKQTELALD
201   LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT
251   EDFDDLLESD SIAGQIVYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYVQELLPVS
301   FNNDNSEWIS IVPNFVLIRN TLISNIEVKY CLITKKSVIC NQDYATPMTA
351   SVRECLTGST DKCPRELVVS SHVPRFALSG GVLFANCISV TCQCQTTGRA
401   ISQSGEQTLL MIDNTTCTTV VLGNIIISLG KYLGSINYNS ESIAVGPPVY
451   TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQKI LDTVNPSLIS MLSMIILYVL
501   SIAALCIGLI TFISFVIVEK KRGNYSRLDD RQVRPVSNGD LYYIGT*
```

SEQ ID NO:7 Plásmido P362-Hendra G que contiene el promotor H6 y el gen G

```
        ⇒ H6p
  1  TTCTTTATTCTATACTTAAAAAGTGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAA
 61  ATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATTATTTCATTATCGCGATATCCGTTAAGTTTGTAT
        ⇒ Hendra G   ( secuencia de proteína     SEQ ID NO:3)
        M  A  D  S  K  L  V  S  L  N  N  N  L  S  G  K  I  K  D
121  CGTAATGGCCGACTCCAAGCTGGTGTCTCTGAACAATAACCTGAGCGGCAAGATCAAAGA
     Q  G  K  V  I  K  N  Y  Y  G  T  M  D  I  K  K  I  N  D  G
181  CCAGGGCAAAGTGATCAAGAACTACTATGGAACCATGGACATCAAGAAGATCAACGACGG
      L  L  D  S  K  I  L  G  A  F  N  T  V  I  A  L  L  G  S  I
241  ACTGCTGGATTCCAAGATCCTGGGCGCCTTCAACACAGTGATCGCTCTGCTGGGCTCTAT
     I  I  I  V  M  N  I  M  I  I  Q  N  Y  T  R  T  T  D  N  Q
301  CATCATCATCGTGATGAACATCATGATCATCCAGAATTACACCAGAACCACAGACAACCA
     A  L  I  K  E  S  L  Q  S  V  Q  Q  Q  I  K  A  L  T  D  K
```

Figura 11 (4/10)

```
 361  GGCCCTGATCAAGGAGTCTCTGCAGAGCGTGCAGCAGCAGATCAAGGCTCTGACCGACAA
      I  G  T  E  I  G  P  K  V  S  L  I  D  T  S  S  T  I  T  I
 421  AATCGGGACAGAAATCGGACCCAAGGTGAGCCTGATCGATACCAGCTCCACCATCACAAT
      P  A  N  I  G  L  L  G  S  K  I  S  Q  S  T  S  S  I  N  E
 481  CCCTGCCAACATCGGACTGCTGGGCTCCAAAATCAGCCAGTCCACCTCTAGCATCAACGA
      N  V  N  D  K  C  K  F  T  L  P  P  L  K  I  H  E  C  N  I
 541  GAATGTGAACGACAAGTGCAAATTCACACTGCCCCCTCTGAAGATCCACGAGTGCAACAT
      S  C  P  N  P  L  P  F  R  E  Y  R  P  I  S  Q  G  V  S  D
 601  CAGCTGTCCAAATCCCCTGCCTTTTAGGGAATACAGACCTATCAGCCAGGGAGTGTCCGA
      L  V  G  L  P  N  Q  I  C  L  Q  K  T  T  S  T  I  L  K  P
 661  CCTGGTGGGACTGCCAAACCAGATCTGTCTGCAGAAGACCACATCCACCATCCTGAAACC
      R  L  I  S  Y  T  L  P  I  N  T  R  E  G  V  C  I  T  D  P
 721  TAGGCTGATCTCTTACACCCTGCCAATCAACACAAGAGAGGGCGTGTGCATCACAGACCC
      L  L  A  V  D  N  G  F  F  A  Y  S  H  L  E  K  I  G  S  C
 781  CCTGCTGGCCGTGGATAATGGGTTCTTTGCTTATAGCCATCTGGAGAAGATCGGATCCTG
      T  R  G  I  A  K  Q  R  I  I  G  V  G  E  V  L  D  R  G  D
 841  TACCAGGGGCATCGCCAAACAGAGAATCATCGGGGTGGGAGAAGTGCTGGACAGGGGCGA
      K  V  P  S  M  F  M  T  N  V  W  T  P  P  N  P  S  T  I  H
 901  TAAGGTGCCAAGCATGTTCATGACCAACGTGTGGACACCACCCAATCCCTCCACCATCCA
      H  C  S  S  T  Y  H  E  D  F  Y  Y  T  L  C  A  V  S  H  V
 961  CCATTGCTCCTCTACATACCACGAGGACTTTTACTATACCCTGTGTGCCGTGTCCCATGT
      G  D  P  I  L  N  S  T  S  W  T  E  S  L  S  L  I  R  L  A
1021  GGGCGATCCAATCCTGAACTCTACCAGCTGGACAGAATCCCTGTCTCTGATCAGGCTGGC
      V  R  P  K  S  D  S  G  D  Y  N  Q  K  Y  I  A  I  T  K  V
1081  CGTGAGACCTAAGAGCGACTCCGGGGATTACAATCAGAAGTATATCGCTATCACCAAAGT
      E  R  G  K  Y  D  K  V  M  P  Y  G  P  S  G  I  K  Q  G  D
1141  GGAGAGGGGAAAGTACGACAAAGTGATGCCATATGGGCCCAGCGGAATCAAGCAGGGCGA
      T  L  Y  F  P  A  V  G  F  L  P  R  T  E  F  Q  Y  N  D  S
1201  TACCCTGTACTTCCCCGCCGTGGGGTTTCTGCCTAGAACAGAGTTCCAGTACAACGACTC
      N  C  P  I  I  H  C  K  Y  S  K  A  E  N  C  R  L  S  M  G
1261  CAATTGCCCCATCATCCACTGTAAGTATTCTAAAGCTGAAAACTGCAGGCTGAGCATGGG
      V  N  S  K  S  H  Y  I  L  R  S  G  L  L  K  Y  N  L  S  L
1321  AGTGAATTCTAAGAGCCATTACATCCTGAGATCCGGCCTGCTGAAATATAACCTGTCTCT
      G  G  D  I  I  L  Q  F  I  E  I  A  D  N  R  L  T  I  G  S
1381  GGGCGGGGACATCATCCTGCAGTTCATCGAGATCGCCGATAACAGACTGACCATCGGGTC
      P  S  K  I  Y  N  S  L  G  Q  P  V  F  Y  Q  A  S  Y  S  W
1441  CCCCTCTAAGATCTACAATAGCCTGGGACAGCCTGTGTTTTACCAGGCTAGCTATTCCTG
      D  T  M  I  K  L  G  D  V  D  T  V  D  P  L  R  V  Q  W  R
1501  GGACACCATGATCAAACTGGGCGACGTGGATACAGTGGATCCTCTGCGCGTGCAGTGGCG
      N  N  S  V  I  S  R  P  G  Q  S  Q  C  P  R  F  N  V  C  P
1561  GAATAACTCCGTGATCTCTAGGCCAGGACAGTCCCAGTGTCCCAGATTCAACGTGTGCCC
      E  V  C  W  E  G  T  Y  N  D  A  F  L  I  D  R  L  N  W  V
1621  TGAAGTGTGTTGGGAAGGCACCTACAACGACGCCTTTCTGATCGATAGGCTGAATTGGGT
      S  A  G  V  Y  L  N  S  N  Q  T  A  E  N  P  V  F  A  V  F
1681  GTCTGCTGGGGTGTATCTGAATAGCAACCAGACAGCCGAGAACCCTGTGTTCGCTGTGTT
      K  D  N  E  I  L  Y  Q  V  P  L  A  E  D  D  T  N  A  Q  K
1741  TAAGGACAATGAGATCCTGTACCAGGTGCCACTGGCCGAAGACGATACCAACGCTCAGAA
      T  I  T  D  C  F  L  L  E  N  V  I  W  C  I  S  L  V  E  I
1801  AACCATCACAGATTGCTTCCTGCTGGAGAATGTGATCTGGTGTATCTCTCTGGTGGAAAT
      Y  D  T  G  D  S  V  I  R  P  K  L  F  A  V  K  I  P  A  Q
1861  CTATGACACCGGCGATAGCGTGATCAGACCCAAGCTGTTTGCCGTGAAAATCCCTGCTCA
      C  S  E  S  *
1921  GTGCTCTGAAAGCTGA
```

SEQ ID NO:8 **Plásmido P362-Hendra G que contiene el promotor H6, el gen G y brazos C5**

```
                                                M13R
                                   GGAAA CAGCTATGAC CATGATTACG AATTGCGGCC
          ==> C5R
GCAATTCTGA ATGTTAAATG TTATACTTTG GATGAAGCTA TAAATATGCA TTGGAAAAAT
AATCCATTTA AAGAAAGGAT TCAAATACTA CAAAACCTAA GCGATAATAT GTTAACTAAG
CTTATTCTTA ACGACGCTTT AAATATACAC AAATAAACAT AATTTTTGTA TAACCTAACA
AATAACTAAA ACATAAAAAT AATAAAAGGA AATGTAATAT CGTAATTATT TTACTCAGGA
ATGGGGTTAA ATATTTATAT CACGTGTATA TCTATACTGT TATCGTATAC TCTTTACAAT
TACTATTACG AATATGCAAG AGATAATAAG ATTACGTATT TAAGAGAATC TTGTCATGAT
AATTGGGTAC GACATAGTGA TAAATGCTAT TTCGCATCGT TACATAAAGT CAGTTGGAAA
```

Figura (5/10)

```
GATGGATTTG ACAGATGTAA CTTAATAGGT GCAAAAATGT TAAATAACAG CATTCTATCG
GAAGATAGGA TACCAGTTAT ATTATACAAA AATCACTGGT TGGATAAAAC AGATTCTGCA
ATATTCGTAA AAGATGAAGA TTACTGCGAA TTTGTAAACT ATGACAATAA AAAGCCATTT
ATCTCAACGA CATCGTGTAA TTCTTCCATG TTTTATGTAT GTGTTTCAGA TATTATGAGA
TTACTATAAA CTTTTTGTAT ACTTATATTC CGTAAACTAT ATTAATCATG AAGAAAATGA
AAAAGTATAG AAGCTCTTCA CGAGCGGTTG TTGAAAACAA CAAAATTATA CATTCAAGAT
GGCTTACATA TACGTCTGTG AGGCTATCAT GGATAATGAC AATGCATCTC TAAATAGGTT
TTTGGACAAT GGATTCGACC CTAACACGGA ATATGGTACT CTACAATCTC CTCTTGAAAT
GGCTGTAATG TTCAAGAATA CCGAGGCTAT AAAAATCTTG ATGAGGTATG GAGCTAAACC
TGTAGTTACT GAATGCACAA CTTCTTGTCT GCATGATGCG GTGTTGAGAG ACGACTACAA
AATAGTGAAA GATCTGTTGA AGAATAACTA TGTAAACAAT GTTCTTTACA GCGGAGGCTT
TACTGCTTTG TGTTTGGCAG CTTAGCTTAA CAAAGTTAAT TTGGTTAAAC TTCTATTGGC
TCATTCGGCG GATGTAGATA TTTCAAACAC GGATCGGTTA ACTCCTCTAC ATATAGCCGT
ATCAAATAAA AATTTAACAA TGGTTAAACT TCTATTGAAC AAAGGTGCTG ATACTGACTT
GCTGGATAAC ATGGGACGTA CTCCTTTAAT GATCGCTGTA CAATCTGGAA ATATTGAAAT
ATGTAGCACA CTACTTAAAA AAAATAAAAT GTCCAGAACT GGGAAAAATT GATCTTGCCA
GCTGTAATTC ATGGTAGAAA AGAAGTGCTC AGGCTACTTT TCAACAAAGG AGCAGATGTA
AACTAGATCT TTGAAAGAAA TGGAAAATCA TATAGTGTTT TGGAATTGAT TAAAGAAAGT
TACTCTGAGA CACAAAAGAG GTAGCTGAAG TGGTACTCTC AAAGGTACGT GACTAATTAG
CTATAAAAAG GATCCGGGTT AATTAATTAG TCATCAGGCA GGGCGAGAAC GAGACTATCT
                          => H6p
GCTCGTTAAT TAATTAGAGC TTCTTTATTC TATACTTAAA AAGTGAAAAT AAATACAAAG
GTTCTTGAGG GTTGTGTTAA ATTGAAAGCG AGAAATAATC ATAAATTATT TCATTATCGC
                                 => Hendra G ( secuencia de proteína    SEQ ID NO:3)
 EcoRV                            M  A   D  S  K  L   V  S  L   N  N  N
GATATCCGTT AAGTTTGTAT CGTAATGGCC GACTCCAAGC TGGTGTCTCT GAACAATAAC
 L  S  G  K   I  K  D   Q  G  K   V  I  K  N   Y  Y  G   T  M  D
CTGAGCGGCA AGATCAAAGA CCAGGGCAAA GTGATCAAGA ACTACTATGG AACCATGGAC
I  K  K  I   N  D  G   L  L  D   S  K  I  L   G  A  F   N  T  V
ATCAAGAAGA TCAACGACGG ACTGCTGGAT TCCAAGATCC TGGGCGCCTT CAACACAGTG
I  A  L  L   G  S  I   I  I  I   V  M  N  I   M  I  I   Q  N  Y
ATCGCTCTGC TGGGCTCTAT CATCATCATC GTGATGAACA TCATGATCAT CCAGAATTAC
T  R  T  T   D  N  Q   A  L  I   K  E  S  L   Q  S  V   Q  Q  Q
ACCAGAACCA CAGACAACCA GGCCCTGATC AAGGAGTCTC TGCAGAGCGT GCAGCAGCAG
I  K  A  L   T  D  K   I  G  T   E  I  G  P   K  V  S   L  I  D
ATCAAGGCTC TGACCGACAA AATCGGGACA GAAATCGGAC CCAAGGTGAG CCTGATCGAT
T  S  S  T   I  T  I   P  A  N   I  G  L  L   G  S  K   I  S  Q
ACCAGCTCCA CCATCACAAT CCCTGCCAAC ATCGGACTGC TGGGCTCCAA AATCAGCCAG
S  T  S  S   I  N  E   N  V  N   D  K  C  K   F  T  L   P  P  L
TCCACCTCTA GCATCAACGA GAATGTGAAC GACAAGTGCA AATTCACACT GCCCCCTCTG
K  I  H  E   C  N  I   S  C  P   N  P  L  P   F  R  E   Y  R  P
AAGATCCACG AGTGCAACAT CAGCTGTCCA AATCCCCTGC CTTTTAGGGA ATACAGACCT
I  S  Q  G   V  S  D   L  V  G   L  P  N  Q   I  C  L   Q  K  T
ATCAGCCAGG GAGTGTCCGA CCTGGTGGGA CTGCCAAACC AGATCTGTCT GCAGAAGACC
T  S  T  I   L  K  P   R  L  I   S  Y  T  L   P  I  N   T  R  E
ACATCCACCA TCCTGAAACC TAGGCTGATC TCTTACACCC TGCCAATCAA CACAAGAGAG
G  V  C  I   T  D  P   L  L  A   V  D  N  G   F  F  A   Y  S  H
GGCGTGTGCA TCACAGACCC CCTGCTGGCC GTGGATAATG GGTTCTTTGC TTATAGCCAT
L  E  K  I   G  S  C   T  R  G   I  A  K  Q   R  I  I   G  V  G
CTGGAGAAGA TCGGATCCTG TACCAGGGGC ATCGCCAAAC AGAGAATCAT CGGGGTGGGA
E  V  L  D   R  G  D   K  V  P   S  M  F  M   T  N  V   W  T  P
GAAGTGCTGG ACAGGGGCGA TAAGGTGCCA AGCATGTTCA TGACCAACGT GTGGACACCA
P  N  P  S   T  I  H   H  C  S   S  T  Y  H   E  D  F   Y  Y  T
CCCAATCCCT CCACCATCCA CCATTGCTCC TCTACATACC ACGAGGACTT TTACTATACC
L  C  A  V   S  H  V   G  D  P   I  L  N  S   T  S  W   T  E  S
CTGTGTGCCG TGTCCCATGT GGGCGATCCA ATCCTGAACT CTACCAGCTG GACAGAATCC
L  S  L  I   R  L  A   V  R  P   K  S  D  S   G  D  Y   N  Q  K
CTGTCTCTGA TCAGGCTGGC CGTGAGACCT AAGAGCGACT CCGGGGATTA CAATCAGAAG
Y  I  A  I   T  K  V   E  R  G   K  Y  D  K   V  M  P   Y  G  P
TATATCGCTA TCACCAAAGT GGAGAGGGGA AAGTACGACA AAGTGATGCC ATATGGGCCC
S  G  I  K   Q  G  D   T  L  Y   F  P  A  V   G  F  L   P  R  T
AGCGGAATCA AGCAGGGCGA TACCCTGTAC TTCCCCGCCG TGGGGTTTCT GCCTAGAACA
E  F  Q  Y   N  D  S   N  C  P   I  I  H  C   K  Y  S   K  A  E
GAGTTCCAGT ACAACGACTC CAATTGCCCC ATCATCCACT GTAAGTATTC TAAAGCTGAA
N  C  R  L   S  M  G   V  N  S   K  S  H  Y   I  L  R   S  G  L
AACTGCAGGC TGAGCATGGG AGTGAATTCT AAGAGCCATT ACATCCTGAG ATCCGGCCTG
```

Figura 11 (6/10)

```
L  K  Y  N   L  S  L   G  G  D   I  I  L  Q   F  I  E   I  A  D
CTGAAATATA ACCTGTCTCT GGGCGGGGAC ATCATCCTGC AGTTCATCGA GATCGCCGAT
N  R  L  T   I  G  S   P  S  K   I  Y  N  S   L  G  Q   P  V  F
AACAGACTGA CCATCGGGTC CCCCTCTAAG ATCTACAATA GCCTGGGACA GCCTGTGTTT
Y  Q  A  S   Y  S  W   D  T  M   I  K  L  G   D  V  D   T  V  D
TACCAGGCTA GCTATTCCTG GGACACCATG ATCAAACTGG GCGACGTGGA TACAGTGGAT
P  L  R  V   Q  W  R   N  N  S   V  I  S  R   P  G  Q   S  Q  C
CCTCTGCGCG TGCAGTGGCG GAATAACTCC GTGATCTCTA GGCCAGGACA GTCCCAGTGT
P  R  F  N   V  C  P   E  V  C   W  E  G  T   Y  N  D   A  F  L
CCCAGATTCA ACGTGTGCCC TGAAGTGTGT TGGGAAGGCA CGTACAACGA CGCCTTTCTG
I  D  R  L   N  W  V   S  A  G   V  Y  L  N   S  N  Q   T  A  E
ATCGATAGGC TGAATTGGGT GTCTGCTGGG GTGTATCTGA ATAGCAACCA GACAGCCGAG
N  P  V  F   A  V  F   K  D  N   E  I  L  Y   Q  V  P   L  A  E
AACCCTGTGT TCGCTGTGTT TAAGGACAAT GAGATCCTGT ACCAGGTGCC ACTGGCCGAA
D  D  T  N   A  Q  K   T  I  T   D  C  F  L   L  E  N   V  I  W
GACGATACCA ACGCTCAGAA AACCATCACA GATTGCTTCC TGCTGGAGAA TGTGATCTGG
C  I  S  L   V  E  I   Y  D  T   G  D  S  V   I  R  P   K  L  F
TGTATCTCTC TGGTGGAAAT CTATGACACC GGCGATAGCG TGATCAGACC CAAGCTGTTT
A  V  K  I   P  A  Q   C  S  E   S  *            KpnI
GCCGTGAAAA TCCCTGCTCA GTGCTCTGAA AGCTGATTTT TATGGTACCC TCGAGTCTAG
AATCGATCCC GGGTTTTTAT GACTAGTTAA TCACGGCCGC TTATAAAGAT CTAAAATCGA
TAATTTCTAA ATAATGAAAA AAAGTACATC ATGAGCAACG CGTTAGTATA TTTTACAATG
GAGATTAAGG CTCTATACCG TTCTATGTTT ATTGATTCAG ATGATCTTTT AGAAAACAAA
GTTATTGAAT ATGAAAACTT TAATGAAGAT GAAGATGACG ACGATGATTA TTGTTGTAAA
TCTCTTTTAG ATGAAGAAGA TGACGCGCTA AAGTATACTA TGGTTACAAA GTATAAGTCT
ATACTACTAA TGGCGACTTG TGCAAGAAGG TATAGTATAG TGAAAATGTT GTTAGATTAT
GATTATGAAA AACCAAATAA ATCAGATCCA TATCTAAAGG TATCTCCTTT GCACATAATT
TCATCTATTC CTAGTTTAGA ATACCTGCAG CCAAGCTTGG CACTGGCCGT CGTTTTAC
                                                ← M13F
```

SEQ ID NO:10 Plásmido p362-Hendra F que contiene el promotor H6 y el gen F

```
      ⇒ H6p
1     TTCTTTATTCTATACTTAAAAAGTGAAAATAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAA
61    ATTGAAAGCGAGAAATAATCATAAATTATTTCATTATCGCGATATCCGTTAAGTTTGTAT
      ⇒ Hendra F   ( secuencia de proteína     SEQ ID NO: 6)
      M  A  T  Q  E  V  R  L  K  C  L  L  C  G  I  I  V  L  V
121   CGTAATGGCCACCCAGGAGGTGCGCCTGAAGTGCCTGCTGTGTGGCATCATCGTGCTGGT
       L  S  L  E  G  L  G  I  L  H  Y  E  K  L  S  K  I  G  L  V
181   GCTGAGCCTGGAGGGACTGGGAATCCTGCACTACGAAAAACTGTCCAAGATCGGCCTGGT
       K  G  I  T  R  K  Y  K  I  K  S  N  P  L  T  K  D  I  V  I
241   GAAGGGGATCACCCGGAAGTATAAAATCAAGAGCAATCCCCTGACAAAGGACATCGTGAT
       K  M  I  P  N  V  S  N  V  S  K  C  T  G  T  V  M  E  N  Y
301   CAAAATGATCCCTAATGTGAGCAACGTGTCCAAGTGCACCGGCACAGTGATGGAGAACTA
       K  S  R  L  T  G  I  L  S  P  I  K  G  A  I  E  L  Y  N  N
361   CAAATCTAGGCTGACCGGGATCCTGAGCCCTATCAAGGGAGCCATCGAACTGTATAACAA
       N  T  H  D  L  V  G  D  V  K  L  A  G  V  V  M  A  G  I  A
421   TAACACACATGACCTGGTGGGCGATGTGAAACTGGCCGGGGTGGTCATGGCCGGAATCGC
       I  G  I  A  T  A  A  Q  I  T  A  G  V  A  L  Y  E  A  M  K
481   TATCGGCATCGCTACCGCTGCTCAGATCACAGCTGGAGTGGCTCTGTACGAGGCCATGAA
       N  A  D  N  I  N  K  L  K  S  S  I  E  S  T  N  E  A  V  V
541   GAATGCTGACAATATCAACAAACTGAAGAGCTCCATCGAGTCCACCAACGAAGCCGTGGT
       K  L  Q  E  T  A  E  K  T  V  Y  V  L  T  A  L  Q  D  Y  I
601   GAAGCTGCAGGAGACCGCTGAAAAAACAGTGTACGTGCTGACAGCCCTGCAGGACTATAT
       N  T  N  L  V  P  T  I  D  Q  I  S  C  K  Q  T  E  L  A  L
661   CAATACCAACCTGGTGCCAACAATCGATCAGATCAGCTGTAAGCAGACCGAACTGGCCCT
       D  L  A  L  S  K  Y  L  S  D  L  L  F  V  F  G  P  N  L  Q
721   GGACCTGGCTCTGTCTAAATACCTGAGCGATCTGCTGTTCGTGTTTGGCCCAAATCTGCA
       D  P  V  S  N  S  M  T  I  Q  A  I  S  Q  A  F  G  G  N  Y
781   GGATCCCGTGTCCAACTCTATGACCATCCAGGCCATCTCCCAGGCTTTCGGCGGGAACTA
       E  T  L  L  R  T  L  G  Y  A  T  E  D  F  D  D  L  L  E  S
841   CGAGACCCTGCTGAGGACACTGGGGTATGCCACCGAGGACTTTGACGATCTGCTGGAAAG
       D  S  I  A  G  Q  I  V  Y  V  D  L  S  S  Y  Y  I  I  V  R
901   CGATTCCATCGCTGGACAGATCGTGTACGTGGACCTGTCTAGCTACTATATCATCGTGAG
       V  Y  F  P  I  L  T  E  I  Q  Q  A  Y  V  Q  E  L  L  P  V
961   AGTGTACTTCCCAATCCTGACCGAGATCCAGCAGGCCTATGTGCAGGAACTGCTGCCCGT
```

Figura 11 (7/10)

```
      S  F  N  N  D  N  S  E  W  I  S  I  V  P  N  F  V  L  I  R
1021  GAGCTTCAATAACGATAATTCCGAGTGGATCTCTATCGTGCCTAACTTTGTGCTGATCCG
      N  T  L  I  S  N  I  E  V  K  Y  C  L  I  T  K  K  S  V  I
1081  CAATACCCTGATCTCTAACATCGAAGTGAAGTACTGCCTGATCACAAAGAAAAGCGTGAT
      C  N  Q  D  Y  A  T  P  M  T  A  S  V  R  E  C  L  T  G  S
1141  CTGTAACCAGGACTATGCCACCCCCATGACAGCTAGCGTGCGGGAGTGCCTGACCGGATC
      T  D  K  C  P  R  E  L  V  V  S  S  H  V  P  R  F  A  L  S
1201  CACCGATAAGTGTCCTAGGGAACTGGTGGTGTCCTCTCACGTGCCAAGATTCGCCCTGTC
      G  G  V  L  F  A  N  C  I  S  V  T  C  Q  C  Q  T  T  G  R
1261  TGGAGGCGTGCTGTTTGCTAACTGCATCAGCGTGACCTGCCAGTGTCAGACCACAGGCAG
      A  I  S  Q  S  G  E  Q  T  L  L  M  I  D  N  T  T  C  T  T
1321  AGCCATCTCTCAGAGCGGGGAGCAGACACTGCTGATGATCGACAATACCACATGTACCAC
      V  V  L  G  N  I  I  I  S  L  G  K  Y  L  G  S  I  N  Y  N
1381  AGTGGTGCTGGGCAACATCATCATCTCCCTGGGGAAGTACCTGGGATCTATCAATTATAA
      S  E  S  I  A  V  G  P  P  V  Y  T  D  K  V  D  I  S  S  Q
1441  CTCCGAATCTATCGCCGTGGGGCCCCCTGTGTACACCGACAAAGTGGACATCAGCAGCCA
      I  S  S  M  N  Q  S  L  Q  Q  S  K  D  Y  I  K  E  A  Q  K
1501  GATCTCTAGCATGAATCAGAGCCTGCAGCAGTCCAAAGACTATATCAAGGAGGCCCAGAA
      I  L  D  T  V  N  P  S  L  I  S  M  L  S  M  I  I  L  Y  V
1561  AATCCTGGATACCGTGAACCCATCTCTGATCAGCATGCTGTCCATGATCATCCTGTACGT
      L  S  I  A  A  L  C  I  G  L  I  T  F  I  S  F  V  I  V  E
1621  GCTGTCCATCGCCGCTCTGTGCATCGGACTGATCACCTTCATCAGCTTTGTGATCGTGGA
      K  K  R  G  N  Y  S  R  L  D  D  R  Q  V  R  P  V  S  N  G
1681  GAAGAAACGCGGCAATTACTCCCGGCTGGACGATAGGCAGGTGAGACCCGTGTCTAACGG
      D  L  Y  Y  I  G  T  *
1741  AGACCTGTACTATATCGGCACCTGA
```

SEQ ID NO:11 Plásmido p362-Hendra F que contiene brazos C5, promotor H6 y gen F

```
                                  GGAAA CAGCTATGAC CATGATTACG AATTGCGGCC
          => C5R
GCAATTCTGA ATGTTAAATG TTATACTTTG GATGAAGCTA TAAATATGCA TTGGAAAAAT
AATCCATTTA AAGAAAGGAT TCAAATACTA CAAAACCTAA GCGATAATAT GTTAACTAAG
CTTATTCTTA ACGACGCTTT AAATATACAC AAATAAACAT AATTTTTGTA TAACCTAACA
AATAACTAAA ACATAAAAAT AATAAAAGGA AATGTAATAT CGTAATTATT TTACTCAGGA
ATGGGGTTAA ATATTTATAT CACGTGTATA TGTATACTGT TATCGTATAC TCTTTACAAT
TACTATTACG AATATGCAAG AGATAATAAG ATTACGTATT TAAGAGAATC TTGTCATGAT
AATTGGGTAC GACATAGTGA TAAATGCTAT TTGGCATCGT TACATAAAGT CAGTTGGAAA
GATGGATTTG ACAGATGTAA GTTAATAGGT GCAAAAATGT TAAATAACAG CATTCTATCG
GAAGATAGGA TACCAGTTAT ATTATACAAA AATCACTGCT TGGATAAAAC AGATTCTGCA
ATATTCGTAA AAGATGAAGA TTACTGCGAA TTTGTAAACT ATGACAATAA AAAGCCATTT
ATCTCAACGA CATCGTGTAA TTCTTCCATG TTTTATGTAT GTGTTTCAGA TATTATGAGA
TTACTATAAA CTTTTTGTAT ACTTATATTC CGTAAACTAT ATTAATCATG AAGAAAATGA
AAAAGTATAG AAGCTGTTCA CGAGCGGTTG TTGAAAACAA CAAAATTATA CATTCAAGAT
GGCTTACATA TACGTCTGTG AGGCTATCAT GGATAATGAC AATGCATCTC TAAATAGCTT
TTTGGAGAAT GGATTGGACC GTAACACGGA ATATGGTACT GTACAATCTC CTCTTGAAAT
GGCTGTAATG TTCAAGAATA CCGAGGCTAT AAAAATCTTG ATGACGTATG GAGCTAAACC
TGTAGTTACT GAATGCACAA CTTCTTGTCT GCATGATGCG GTGTTGAGAG ACGACTACAA
AATAGTGAAA GATCTGTTGA AGAATAACTA TGTAAACAAT GTTCTTTACA GCCGAGGCTT
TACTCCTTTG TGTTTGGCAG CTTACCTTAA CAAAGTTAAT TTGGTTAAAC TTCTATTGGC
TCATTCGGCG GATGTAGATA TTTCAAACAC GCATCGGTTA ACTCCTCTAC ATATAGCCGT
ATCAAATAAA AATTTAACAA TGCTTAAACT TCTATTGAAC AAAGGTGCTG ATACTGACTT
GCTGGATAAC ATGGGACGTA GTCCTTTAAT GATCGCTGTA CAATCTGGAA ATATTGAAAT
ATGTAGCACA CTACTTAAAA AAAATAAAAT GTCCAGAACT GGGAAAAATT GATCTTGCCA
GCTGTAATTC ATGCTAGAAA AGAAGTGCTC AGGCTACTTT TCAACAAAGG AGCAGATCTA
AACTACATCT TTCAAAGAAA TGCAAAATCA TATACTGTTT TGGAATTGAT TAAACAAAGT
TACTCTGAGA CACAAAAGAG GTAGCTGAAG TGGTACTCTC AAAGGTACGT GACTAATTAG
CTATAAAAAG GATCCGGGTT AATTAATTAG TCATCAGGCA GGGCGAGAAC GAGACTATCT
GCTCGTTAAT TAATTAGAGC TTCTTTATTC TATACTTAAA AAGTGAAAAT AAATACAAAG
GTTCTTGAGG GTTGTGTTAA ATTGAAAGCG AGAAATAATC ATAAATTATT TCATTATCGC
                                  => Hendra F ( secuencia de proteína   SEQ ID NO:6)
EcoRV                             M  A   T  Q  E  V   R  L  K   C  L  L
GATATCCGTT AAGTTTGTAT CGTAATGGCC ACCCAGGAGG TGCGCCTGAA GTGCCTGCTG
```

Figura 11 (8/10)

```
 C  G  I  I   V  L  V   L  S  L   E  G  L  G   I  L  H   Y  E  K
TGTGGCATCA TCGTGCTGGT GCTGAGCCTG GAGGGACTGG GAATCCTGCA CTACGAAAAA
 L  S  K  I   G  L  V   K  G  I   T  R  K  Y   K  I  K   S  N  P
CTGTCCAAGA TCGGCCTGGT GAAGGGGATC ACCCGGAAGT ATAAAATCAA GAGCAATCCC
 L  T  K  D   I  V  I   K  M  I   P  N  V  S   N  V  S   K  C  T
CTGACAAAGG ACATCGTGAT CAAAATGATC CCTAATGTGA GCAACGTGTC CAAGTGCACC
 G  T  V  M   E  N  Y   K  S  R   L  T  G  I   L  S  P   I  K  G
GGCACAGTGA TGGAGAACTA CAAATCTAGG CTGACCGGGA TCCTGAGCCC TATCAAGGGA
 A  I  E  L   Y  N  N   N  T  H   D  L  V  G   D  V  K   L  A  G
GCCATCGAAC TGTATAACAA TAACACACAT GACCTGGTGG GCGATGTGAA ACTGGCCGGG
 V  V  M  A   G  I  A   I  G  I   A  T  A  A   Q  I  T   A  G  V
GTGGTCATGG CCGGAATCGC TATCGGCATC GCTACCGCTG CTCAGATCAC AGCTGGAGTG
 A  L  Y  E   A  M  K   N  A  D   N  I  N  K   L  K  S   S  I  E
GCTCTGTACG AGGCCATGAA GAATGCTGAC AATATCAACA AACTGAAGAG CTCCATCGAG
 S  T  N  E   A  V  V   K  L  Q   E  T  A  E   K  T  V   Y  V  L
TCCACCAACG AAGCCGTGGT GAAGCTGCAG GAGACCGCTG AAAAAACAGT GTACGTGCTG
 T  A  L  Q   D  Y  I   N  T  N   L  V  P  T   I  D  Q   I  S  C
ACAGCCCTGC AGGACTATAT CAATACCAAC CTGGTGCCAA CAATCGATCA GATCAGCTGT
 K  Q  T  E   L  A  L   D  L  A   L  S  K  Y   L  S  D   L  L  F
AAGCAGACCG AACTGGCCCT GGACCTGGCT CTGTCTAAAT ACCTGAGCGA TCTGCTGTTC
 V  F  G  P   N  L  Q   D  P  V   S  N  S  M   T  I  Q   A  I  S
GTGTTTGGCC CAAATCTGCA GGATCCCGTG TCCAACTCTA TGACCATCCA GGCCATCTCC
 Q  A  F  G   G  N  Y   E  T  L   L  R  T  L   G  Y  A   T  E  D
CAGGCTTTCG GCGGGAACTA CGAGACCCTG CTGAGGACAC TGGGGTATGC CACCGAGGAC
 F  D  D  L   L  E  S   D  S  I   A  G  Q  I   V  Y  V   D  L  S
TTTGACGATC TGCTGGAAAG CGATTCCATC GCTGGACAGA TCGTGTACGT GGACCTGTCT
 S  Y  Y  I   I  V  R   V  Y  F   P  I  L  T   E  I  Q   Q  A  Y
AGCTACTATA TCATCGTGAG AGTGTACTTC CCAATCCTGA CCGAGATCCA GCAGGCCTAT
 V  Q  E  L   L  P  V   S  F  N   N  D  N  S   E  W  I   S  I  V
GTGCAGGAAC TGCTGCCCGT GAGCTTCAAT AACGATAATT CCGAGTGGAT CTCTATCGTG

 P  N  F  V   L  I  R   N  T  L   I  S  N  I   E  V  K   Y  C  L
CCTAACTTTG TGCTGATCCG CAATACCCTG ATCTCTAACA TCGAAGTGAA GTACTGCCTG
 I  T  K  K   S  V  I   C  N  Q   D  Y  A  T   P  M  T   A  S  V
ATCACAAAGA AAAGCGTGAT CTGTAACCAG GACTATGCCA CCCCCATGAC AGCTAGCGTG
 R  E  C  L   T  G  S   T  D  K   C  P  R  E   L  V  V   S  S  H
CGGGAGTGCC TGACCGGATC CACCGATAAG TGTCCTAGGG AACTGGTGGT GTCCTCTCAC
 V  P  R  F   A  L  S   G  G  V   L  F  A  N   C  I  S   V  T  C
GTGCCAAGAT TCGCCCTGTC TGGAGGCGTG CTGTTTGCTA ACTGCATCAG CGTGACCTGC
 Q  C  Q  T   T  G  R   A  I  S   Q  S  G  E   Q  T  L   L  M  I
CAGTGTCAGA CCACAGGCAG AGCCATCTCT CAGAGCGGGG AGCAGACACT GCTGATGATC
 D  N  T  T   C  T  T   V  V  L   G  N  I  I   I  S  L   G  K  Y
GACAATACCA CATGTACCAC AGTGGTGCTG GGCAACATCA TCATCTCCCT GGGGAAGTAC
 L  G  S  I   N  Y  N   S  E  S   I  A  V  G   P  P  V   Y  T  D
CTGGGATCTA TCAATTATAA CTCCGAATCT ATCGCCGTGG GGCCCCCTGT GTACACCGAC
 K  V  D  I   S  S  Q   I  S  S   M  N  Q  S   L  Q  Q   S  K  D
AAAGTGGACA TCAGCAGCCA GATCTCTAGC ATGAATCAGA GCCTGCAGCA GTCCAAAGAC
 Y  I  K  E   A  Q  K   I  L  D   T  V  N  P   S  L  I   S  M  L
TATATCAAGG AGGCCCAGAA AATCCTGGAT ACCGTGAACC CATCTCTGAT CAGCATGCTG
 S  M  I  I   L  Y  V   L  S  I   A  A  L  C   I  G  L   I  T  F
TCCATGATCA TCCTGTACGT GCTGTCCATC GCCGCTCTGT GCATCGGACT GATCACCTTC
 I  S  F  V   I  V  E   K  K  R   G  N  Y  S   R  L  D   D  R  Q
ATCAGCTTTG TGATCGTGGA GAAGAAACGC GGCAATTACT CCCGGCTGGA CGATAGGCAG
 V  R  P  V   S  N  G   D  L  Y   Y  I  G  T   *           KpnI
GTGAGACCCG TGTCTAACGG AGACCTGTAC TATATCGGCA CCTGATTTTT ATGGTACCCT
                                             ==> C3L
CGAGTCTAGA ATCGATCCCG GGTTTTTATG ACTAGTTAAT CACGGCCGCT TATAAAGATC
TAAAATGCAT AATTTCTAAA TAATGAAAAA AAGTACATCA TGAGCAACGC GTTAGTATAT
TTTACAATGG AGATTAACGC TCTATACCGT TCTATGTTTA TTGATTCAGA TGATGTTTTA
GAAAAGAAAG TTATTGAATA TGAAAACTTT AATGAAGATG AAGATGACGA CGATGATTAT
TGTTGTAAAT CTCTTTTAGA TGAAGAAGAT CACGCGCTAA AGTATAGTAT GGTTACAAAG
TATAAGTCTA TACTACTAAT GGCGACTTGT GCAAGAAGGT ATAGTATAGT GAAAATGTTG
TTAGATTATG ATTATGAAAA ACCAAATAAA TCAGATCCAT ATCTAAAGCT ATCTCCTTTG
CACATAATTT CATCTATTCC TAGTTTAGAA TACCTGCAGC CAAGCTTGGC ACTGGCCGTC
GTTTTAC
← M13F
```

Figura 11 (9/10)

SEQ ID NO:19 Gen F de Nipah

```
atggtag
ttatacttga caagagatgt tattgtaatc ttttaatatt gattttgatg atctcggagt
gtagtgttgg gattctacat tatgagaaat tgagtaaaat tggacttgtc aaaggagtaa
caagaaaata caagattaaa agcaatcctc tcacaaaaga cattgttata aaaatgattc
cgaatgtgtc gaacatgtct cagtgcacag ggagtgtcat ggaaaattat aaaacacgat
taaacggtat cttaacacct ataaagggag cgttagagat ctacaaaaac aacactcatg
accttgtcgg tgatgtgaga ttagccggag ttataatggc aggagttgct attgggattg
caaccgcagc tcaaatcact gcaggtgtag cactatatga ggcaatgaag aatgctgaca
acatcaacaa actcaaaagc agcattgaat caactaatga agctgtcgtt aaacttcaag
agactgcaga aaagacagtc tatgtgctga ctgctctaca ggattacatt aatactaatt
tagtaccgac aattgacaag ataagctgca aacagacaga actctcacta gatctggcat
tatcaaagta cctctctgat ttgctttttg tatttggccc caaccttcaa gacccagttt
ctaattcaat gactatacag gctatatctc aggcattcgg tggaaattat gaaacactgc
taagaacatt gggttacgct acagaagact ttgatgatct tctagaaagt gacagcataa
caggtcaaat catctatgtt gatctaagta gctactatat aattgtcagg gtttattttc
ctattctgac tgaaattcaa caggcctata tccaagagtt gttaccagtg agcttcaaca
atgataattc agaatggatc agtattgtcc caaatttcat attggtaagg aatacattaa
tatcaaatat agagattgga ttttgcctaa ttacaaagag gagcgtgatc tgcaaccaag
attatgccac acctatgacc aacaacatga gagaatgttt aacgggatcg actgagaagt
gtcctcgaga gctggttgtt tcatcacatg ttcccagatt tgcactatct aacggggttc
tgtttgccaa ttgcataagt gttacatgtc agtgtcaaac aacaggcagg gcaatctcac
aatcaggaga acaaactctg ctgatgattg acaacaccac ctgtcctaca gccgtactcg
gtaatgtgat tatcagctta gggaaatatc tggggtcagt aaattataat tctgaaggca
ttgctatcgg tcctccagtc tttacagata aagttgatat atcaagtcag atatccagca
tgaatcagtc cttacaacag tctaaggact atatcaaaga ggctcaacga ctccttgata
ctgttaatcc atcattaata agcatgttgt ctatgatcat actgtatgta ttatcgatcg
catcgttgtg tatagggttg attacattta tcagttttat cattgttgag aaaaagagaa
acacctacag cagattagag gataggagag tcagacctac aagcagtggg gatctctact
acattgggac atag
```

SEQ ID NO:20 Proteína F Nipah

```
MVVILDKRCYCNLLILILMISECSVGILHYEKLSKIGLVKGVTRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTGSVMENYKTRLNGILTP
IKGALEIYKNNTHDLVGDVRLAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDY
INTNLVPTIDKISCKQTELSLDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYATEDFDDLLESDSITGQII
YVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYIQELLPVSFNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLITKRSVICNQDYATPMTNNMRECL
TGSTEKCPRELVVSSHVPRFALSNGVLFANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLGNVIISLGKYLGSVNYNSEGIAI
GPPVFTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLISMLSMIILYVLSIASLCIGLITFISFIIVEKKRNTYSRLEDRRVR
PTSSGDLYYIGT
```

SEQ ID NO:21 Gen G de Nipah

```
atgccggc agaaaacaag aaagttagat tcgaaaatac tacttcagac aaagggaaaa
ttcctagtaa agttattaag agctactacg gaaccatgga cattaagaaa ataaatgaag
gattattgga cagcaaaata ttaagtgctt tcaacacagt aatagcattg cttggatcta
tcgtgatcat agtgatgaat ataatgatca tccaaaatta cacaagatca acagacaatc
aggccgtgat caaagatgcg ttgcagggta tccaacagca gatcaaaggg cttgctgaca
aaatcggcac agagataggg cccaaagtat cactgattga cacatccagt accattacta
tcccagctaa cattgggctg ttaggttcaa agatcagcca gtcgactgca agtataaatg
agaatgtgaa tgaaaaatgc aaattcacac tgcctccctt gaaaatccac gaatgtaaca
tttcttgtcc taacccactc ccttttagag agtataggcc acagacagaa ggggtgagca
```

Figura 11 (10/10)

```
atctagtagg attacctaat aatatttgcc tgcaaaagac atctaatcag atattgaagc
caaagctgat ttcatacact ttacccgtag tcggtcaaag tggtacctgt atcacagacc
cattgctggc tatggacgag ggctattttg catatagcca cctggaaaga atcggatcat
gttcaagagg ggtctccaaa caaagaataa taggagttgg agaggtacta gacagaggtg
atgaagttcc ttctttattt atgaccaatg tctggacccc accaaatcca aacaccgttt
accactgtag tgctgtatac aacaatgaat tctattatgt actttgtgca gtgtcaactg
ttggagaccc tattctgaat agcacctact ggtccggatc tctaatgatg acccgtctag
ctgtgaaacc caagagtaat ggtgggggtt acaatcaaca tcaacttgcc ctacgaagta
tcgagaaagg gaggtatgat aaagttatgc cgtatggacc ttcaggcatc aaacagggtg
acaccctgta ttttcctgct gtaggatttt tggtcaggac agagtttaaa tacaatgatt
caaattgtcc catcacgaag tgtcaataca gtaaacctga aaattgcagg ctatctatgg
ggattagacc aaacagccat tatatccttc gatctggact attaaaatac aatctatcag
atggggagaa ccccaaagtt gtattcattg aaatatctga tcaaagatta tctattggat
ctcctagcaa aatctatgat tctttgggtc aacctgtttt ctaccaagcg tcattttcat
gggatactat gattaaattt ggagatgttc taacagtcaa ccctctggtt gtcaattggc
gtaataacac ggtaatatca agacccgggc aatcacaatg ccctagattc aatacatgtc
cagagatctg ctgggaagga gtttataatg atgcattcct aattgacaga atcaattgga
taagcgcggg tgtattcctt gacagcaatc agaccgcaga aaatcctgtt tttactgtat
tcaaagataa tgaaatactt tatagggcac aactggcttc tgaggacacc aatgcacaaa
aaacaataac taattgtttt ctcttgaaga ataagatttg gtgcatatca ttggttgaga
tatatgacac aggagacaat gtcataagac ccaaactatt cgcggttaag ataccagagc
aatgtacata a
```

SEQ ID NO:22 Proteína G de Nipah

```
MPAENKKVRFENTTSDKGKIPSKVIKSYYGTMDIKKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQG
IQQQIKGLADKIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTEGV
SNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFM
TNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGI
KQGDTLYFPAVGFLVRTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPSKIY
DSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPEICWEGVYNDAFLIDRINWISAGVFLDSNQTAEN
PVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCT
```

Figura 12 (1/11)

```
                    1                                                  50
 AAB39505       (1) MATQEVRLRCLLCGIIVLVLSLECLGILHYEKLSKIGLVKGITRKYKIKS
 AAV80428       (1) MVVILDNRCYCNLLIIILMISECSVGILHYEKLSKIGLVKGYTRKYKIES
NP_112026       (1) MVVILDNRCYCNLLIIILMISECSVGILHYEKLSKIGLVKGYTRKYKIES
 AEQ38114       (1) MATQEVRLRCLLCGIIVLVLSLECLGILHYEKLSKIGLVKGITRKYKIKS
 AEB21197       (1) MATQEVRLRCLLCGIIVLVLSLECLGILHYEKLSKIGLVKGITRKYKIES
SEQ ID NO:6     (1) MATQEVRLRCLLCGIIVLVLSLECLGILHYEKLSKIGLVKGITRKYKIES

                    51                                                100
 AAB39505      (51) NPLTKDIVIKMIPNVSNVSNCTGTVMEMYKSRLNGILSPIKGAIRLYNNN
 AAV80428      (51) NPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTGSVMEMYKTPLNGILTPIKGALRIYKNN
NP_112026      (51) NPLTKDIVIKMIPNVSNMSQCTGSVMEMYKTRLNGILTPIKGALRIYKNN
 AEQ38114      (51) NPLTKDIVIKMIPNVSNVSNCTGTVMEMYKSRLNGILSPIKGAIRLYNNN
 AEB21197      (51) NPLTKDIVIKMIPNVSNVSNCTGTVMEMYKSPLNGILSPIKGAIRLINNN
SEQ ID NO:6    (51) NPLTKDIVIKMIPNVSNVSNCTGTVMEMYKSPLNGILSPIKGAIRLYNNN

                    101                                               150
 AAB39505     (101) THDLVGDVNLAGVYMAGIAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSS
 AAV80428     (101) THDLVGDVRLAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKGS
NP_112026     (101) THDLVGDVRLAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKGS
 AEQ38114     (101) THDLVGDVNLAGVYMAGIAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSS
 AEB21197     (101) THDLVGDVNLAGVIMAGIAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSS
SEQ ID NO:6   (101) THDLVGDVNLAGVYMAGIAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSS

                    151                                               200
 AAB39505     (151) IESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDQISCKQTELALD
 AAV80428     (151) IESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKISCKQTELGLD
NP_112026     (151) IESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKISCKQTELGLD
 AEQ38114     (151) IESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDQISCKQTELALD
 AEB21197     (151) IESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDQISCKQTELALD
SEQ ID NO:6   (151) IESTNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDQISCKQTELALD

                    201                                               250
 AAB39505     (201) LALSKYL-LICSCFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYAT
 AAV80428     (201) LALSKYLSDLLFYFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYAT
NP_112026     (201) LALSKYLSDLLFYFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLPTLGYAT
 AEQ38114     (201) LALSKYLSDLLFYFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYAT
 AEB21197     (201) LALSKYLSDLLFYFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLRTLGYAT
SEQ ID NO:6   (201) LALSKYLSDLLFYFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYETLLPTLGYAT

                    251                                               300
 AAB39505     (250) EDFDDLLESDSIIGQIYYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYYQELLPVS
 AAV80428     (251) EDFDDLLESDSIIGQIIYVDLSSYYIIVRVIFPILTEIQQAYIQELLPVS
NP_112026     (251) EDFDDLLESDSIIGQIIYVDLSSYYIIVRVIFPILTEIQQAYIQELLPVS
 AEQ38114     (251) EDFDDLLESDSIIGQIYYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYYQELLPVS
 AEB21197     (251) EDFDDLLESDSIIGQIYYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYIQELLPVS
SEQ ID NO:6   (251) EDFDDLLESDSIAGQIYYVDLSSYYIIVRVYFPILTEIQQAYYQELLPVS

                    301                                               350
 AAB39505     (300) FNNDNSEWISIVPNFYLIRNTLISNIEIKYCLITKSSVICNQDYATPMTA
 AAV80428     (301) FNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLITKSGVICNQDYATPMTN
NP_112026     (301) FNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIGFCLITKSGVICNQDYATPMTN
 AEQ38114     (301) FNNDNSEWISIVPNFYLIRNTLISNIEIKYCLITKSSVICNQDYATPMTA
 AEB21197     (301) FNNDNSEWISIVPNFYLIPNTLISNIEIKYCLITKSSVICNQDYATPMTA
SEQ ID NO:6   (301) FNNDNSEWISIVPNFYLIRNTLISNIEIKYCLITKSSVICNQDYATPMTA
```

Figura 12 (2/11)

```
                     351                                                400
 AAB39505      (350) SYRECLTGSTQKCPREIVVSSHVPRFALSGGVLFANCISVTCQCQTTGRA
 AAV80428      (351) NMRECLTGSTEKCPRELVVSSHVPRFALSNGVLFANCISVTCQCQTTGRA
NP_112026      (351) NMRECLTGSTEYCPRELVVSSHVPRFALSNGVLFANCISVTCQCQTTGRA
 AEQ38114      (351) SYRECLTGSTQKCPRELVVSSHVPRFALSGGVLFANCISVTCQCQTTGRA
 AEB21197      (351) SYRECLTGSTQKCPRELVVSSHVPRFALSGGVLFANCISVTCQCQTTGRA
SEQ ID NO:6    (351) SYRECLTGSTQYCPRELVVSSHVPRFALSGGVLFANCISVTCQCQTTGRA

                     401                                                450
 AAB39505      (400) ISQSREQTLLMIDNTTCPTYVLGNYIISLPKYLGSIKLQVLRALLSGHQS
 AAV80428      (401) ISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLGNYIISLGKYLGSVHYNSE-GIAIGFPY
NP_112026      (401) ISQSGEQTLLMIDNTTCPTAVLGNYIISLGKYLGSVHYNSE-GIAIGFPY
 AEQ38114      (401) ISQSGEQTLLMIDNTTCPTYVLGNYIISLGKYLGSIHYNSE-GIAVGFPY
 AEB21197      (401) ISQSGEQTLLMIDNTTCPTYVLGNYIISLGKYLGSIHYNSE-GIAVGFPY
SEQ ID NO:6    (401) ISQSGEQTLLMIDNTTCPTYVLGNYIISLGKYLGSIHYNSE-GIAVGFPY

                     451                                                500
 AAB39505      (450) IQTKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLISMLSMIILYV
 AAV80428      (450) FTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQRILDTVNPSLISMLSMIILYV
NP_112026      (450) FTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQRILDTVNPSLISMLSMIILYV
 AEQ38114      (450) YTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLISMLSMIILYV
 AEB21197      (450) YTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLISMLSMIILYV
SEQ ID NO:6    (450) YTDKVDISSQISSMNQSLQQSKDYIKEAQKILDTVNPSLISMLSMIILYV

                     501                                                550
 AAB39505      (500) LSIAALCIGLITFISFYIVEKNPGMYSRLDDRQVRFVCNGDLYYIGT---
 AAV80428      (500) LSIASLCIGLITFISFYIVEKRNTYSRLEDPPVRETSCGDLYYIGIDTY
NP_112026      (500) LSIASLCIGLITFISFYIVEKKRNTYSRLEDRRVRPTSCGDLYYIGT---
 AEQ38114      (500) LSIAALCIGLITFISFYIVEKNPGMYSRLDDRQVRFVCNGDLYYIGT---
 AEB21197      (500) LSIAALCIGLITFISFYIVEKNPGMYSRLDDRQVRFVCNGDLYYIGT---
SEQ ID NO:6    (500) LSIAALCIGLITFISFYIVEKKPGMYSRLDDRQVRFVCNGDLYYIGT---

                     551
 AAB39505      (547) ---
 AAV80428      (550) RYI
NP_112026      (547) ---
 AEQ38114      (547) ---
 AEB21197      (547) ---
SEQ ID NO:6    (547) ---
```

AAB39505: SEQ ID NO:23; AAV80428: SEQ ID NO:24;
NP_112026: SEQ ID NO:25; AEQ38114: SEQ ID NO:26;
AEB21197: SEQ ID NO:27;

SEQ ID NO:	6	23	24	25	26	27
6	100%	96%	93%	94%	99%	99%
23		100%	90%	91%	96%	96%
24			100%	98%	93%	93%
25				100%	94%	94%
26					100%	99%
27						100%

Figura 12 (3/11)

```
                    1                                                  50
AAV80425      (1)   MGPAANKKVRFENTTSDKGKIPSKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILSA
SEQ ID NO:3   (1)   --MADGKIVSPMMLSGKIKDQGKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILGA
AEB21216      (1)   -MMADGKIVSPMMLSGKIKDQGKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILGA
AEB21206      (1)   -MMADGKIVSPMMLSGKIKDQGKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILGA
AAV80426      (1)   -MMADGKIVSPMMLSGKIKDQGKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILGA
AEQ38108      (1)   -MMADGKIVSPMMLSGKIKDQGKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILGA
AEQ38115      (1)   -MMADGKIVSPMMLSGKIKDQGKVIKSYYGTMDIKKIDGLLDSKILGA

                    51                                                100
AAV80425     (51)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALAD
SEQ ID NO:3  (49)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALTD
AEB21216     (50)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALTD
AEB21206     (50)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALTD
AAV80426     (50)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALTD
AEQ38108     (50)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALTD
AEQ38115     (50)   FNTVIALLGSIIIVMNIMIIQNYTRTTDNQAIIKESLQSVQQQIKALTD

                    101                                               150
AAV80425    (101)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFT
SEQ ID NO:3  (99)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDKCKFT
AEB21216    (100)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDKCKFT
AEB21206    (100)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDKCKFT
AAV80426    (100)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQCTSSINENVNDKCKFT
AEQ38108    (100)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDKCKFT
AEQ38115    (100)   KIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTSSINENVNDKCKFT

                    151                                               200
AAV80425    (151)   LPFLKIHECNISCPNPLPFREYREQSEGVSNLVGLPNQICLQKTSNQILK
SEQ ID NO:3(149)    LPFLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTSSTILK
AEB21216    (150)   LPFLKIHECNISCPNPLPFREYRPLSQGVSDLVGLPNQICLQKTSSTILK
AEB21206    (150)   LPFLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTSSTILK
AAV80426    (150)   LPFLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTSSTILK
AEQ38108    (150)   LPFLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTSSTILK
AEQ38115    (150)   LPFLKIHECNISCPNPLPFREYRPISQGVSDLVGLPNQICLQKTSSTILK

                    201                                               250
AAV80425    (201)   PRLISYTLPYVGQSGTCITDPLLAMDEGTFAYSHLERIGSCSRGVSFQRI
SEQ ID NO:3(199)    PRLISYTLPINTREGYCITDPLLAVDNGTFAYSHLEKIGSCTRGIAKQRI
AEB21216    (200)   PRLISYTLPINTREGYCITDPLLAVDNGTFAYSHLEKIGSCTRGIAKQPI
AEB21206    (200)   PRLISYTLPINTREGYCITDPLLAVDNGTFAYSHLEKIGSCTRGIAFQRI
AAV80426    (200)   PRLISYTLPINTREGYCITDPLLAVDNGTFAYSHLEKIGSCTRGIAKQRI
AEQ38108    (200)   PRLISYTLPINTREGYCITDPLLAVDNGTFAYSHLEKIGSCTRGIAKQRI
AEQ38115    (200)   PRLISYTLPINTREGYCITDPLLAVDNGTFAYSHLEKIGSCTRGIAFQRI

                    251                                               300
AAV80425    (251)   IGVGEVLDRGDEVPSLFMINVNTPPNPNIYYHCSAVYNPEFYYVLCAVST
SEQ ID NO:3(249)    IGVGEVLDRGLKVPSNFMTNVNTPPNPSIIHHCSSTYHEDFYYTLCAVSH
AEB21216    (250)   IGVGEVLERGDKVPSNFMTNVNTPPNPSIIHHCSSTYHEDFYYTLCAVSH
AEB21206    (250)   IGVGEVLDRGDKVPSNFMINVNTPPNPSIIHHCSSTYHEDFYYTLCAVSH
AAV80426    (250)   IGVGEVLDRGLKVPSNFMTNVNTPPNPSIIHHCSSTYHEDFYYTLCAVSH
AEQ38108    (250)   IGVGEVLDRGDKVPSNFMTNVNTPPNPSIIHHCSSTYHEDFYYTLCAVSH
AEQ38115    (250)   IGVGEVLDRGDKVPSNFMINVNTPPNPSIIHHCSSTYHEDFYYTLCAVSH
```

Figura 12 (4/11)

```
                    301                                                350
AAV80425    (301)   VGDPILNSTYNSGSLMNTRLAVQPKSNGGGYNQRQLAERSIEKGRYDKVM
SEQ ID NO:3 (299)   VGDPILNSTSWTESLSLIPLAVRPKSDGGDYNCKYIAITKVERGKYDKVM
AEB21216    (300)   VGDPILNSTSWTESLSLIPLAVRPKSDGGDYNCKYIAINKVERGKYDKVM
AEB21206    (300)   VGDPILNSTSWTESLSLIRLAVRPKSDSGNYNCKYIAITKVERGKYDKVM
AAV80426    (300)   VGDPILNSTSWTESLSLIRLAVRPKSDGGDYNCKYIAITKVERGKYDKVM
AEQ38108    (300)   VGDPILNSTSWTESLSLIPLAVRPKSDGGDYNCKYITITKVERGKYDKVM
AEQ38115    (300)   VGDPILNSTSWTESLSLIRLAVRPKSDNGDYNCKYIAITKVERGKYDKVM

                    351                                                400
AAV80425    (351)   PYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRTEPKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSM
SEQ ID NO:3 (349)   PYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLERTEPQYNDSNCPITKCKYSKAENCRLSM
AEB21216    (350)   PYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLERTEPQYNDSNCPITKCKYSKAENCRLSM
AEB21206    (350)   PYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLERTEPQYNDSNCPITKCKYSKAENCRLSM
AAV80426    (350)   PYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLERTEPQYNDSNCPITKCKYSKAENCRLSM
AEQ38108    (350)   PYGPSGIKQGNTLYFPAVGFLERTEPQYNDSNCPITKCKYSKAENCRLSM
AEQ38115    (350)   PYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLERTEPQYNDSNCPITKCKYSKAENCRLSM

                    401                                                450
AAV80425    (401)   GTRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFLEIEDQFLSIGSPSKIYDSLG
SEQ ID NO:3 (399)   GYNSKSHYILRSGLLKYNLSDGGDITQFIEIADNRLTIGSPSKIYDSLG
AEB21216    (400)   GYNSKSHYILRSGLLKYNLSDGGDITQFIEIADNRLTIGSPSKIYDSLG
AEB21206    (400)   GYNSKSHYILRSGLLKYNLSDGGDITQFIEIADNRLTIGSPSKIYDSLG
AAV80426    (400)   GYNSKSHYILRSGLLKYNLSDGGDITQFIEIADNRLTIGSPSKIYDSLG
AEQ38108    (400)   GYNSKSHYILRSGLLKYNLSDGGDITQFIEIADNRLTIGSPSKIYDSLG
AEQ38115    (400)   GYNSKSHYILRSGLLKYNLSDGGDITQFIEIADNRLTIGSPSKIYDSLG

                    451                                                500
AAV80425    (451)   QPVFYQASTSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPFFNTC
SEQ ID NO:3 (449)   QPVFYQASTSWDTMIKTGDYDTVDPLRVQWRNNSVISRPGQSQCPFFNYC
AEB21216    (450)   QPVFYQASTSWDTMIKTGDYDTVDPLRVQWRNNSVISRPGQSQCPFFNYC
AEB21206    (450)   QPVFYQASTSWDTMIKTGDIDTVDPLRVQWRNNSVISRPGQSQCPFFNYC
AAV80426    (450)   QPVFYQASTSWDTMIKTGDYDTVDPLRVQWRNNSVISRPGQSQCPFFNYC
AEQ38108    (450)   QPVFYQASTSWDTMIKTGDYDTVDPLRVQWRNNSVISRPGQSQCPFFNYC
AEQ38115    (450)   QPVFYQASTSWDTMIKTGDYDTVDPLRVQWRNNSVISRPGQSQCPFFNYC

                    501                                                550
AAV80425    (501)   PETCWEGVYNDAFLIDRTNWTSAGVFLDSNQTAENPVFTVFRDNEILYRA
SEQ ID NO:3 (499)   PEYCWEGTYNDAFLIDPLNWYSAGVYLNSNQTAENPVFAVFKDNEILYQY
AEB21216    (500)   PEYCWEGTYNDAFLIDPLNWYSAGVYLNSNQTAENPVFAVFKDNEILYQY
AEB21206    (500)   PEYCWEGTYNDAFLIDRLNWYSAGVYLNSNQTAENPVFAVFRDNEILYQY
AAV80426    (500)   PEYCWEGSYNDAFLIDRLNWYSAGVYLNSNQTAENPVFAVFKDNEILYQY
AEQ38108    (500)   PEYCWEGTYNDAFLIDPLNWYSAGVYLNSNQTAENPVFAVFRDNEILYQY
AEQ38115    (500)   PEYCWEGTYNDAFLIDRLNWYSAGVYLNSNQTAENPVFAVFRDNEILYQY

                    551                                                600
AAV80425    (551)   QLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWCISLVEIYDTGDNVIPPKLFAVKIPE
SEQ ID NO:3 (549)   RLAEDDTNAQKTITDCFLLENYIWCISLVEIYDTGLSVIRPKLFAVKIPA
AEB21216    (550)   RLAEDDTNAQKTITDCFLLENYIWCISLVEIYDTGDSVIRPKLFAVKIPA
AEB21206    (550)   RLAEDDTNAQKTITDCFLLENYIWCISLVEIYDTGDSVIPPKLFAVKIPA
AAV80426    (550)   RLAEDDTNAQKTITDCFLLENYIWCISLVEIYDTGLSVIRPKLFAVKIPA
AEQ38108    (550)   RLAEDDTNAQKTITDCFLLENYIWCISLVEIYDTGLSVIRPKLFAVKIPA
AEQ38115    (550)   RLAEDDTNAQKTITDCFLLENYIWCISLVEIYDTGDSVIRPKLFAVKIPA
```

Figura 12 (5/11)

```
                    601        614
AAV80425    (601)   QCYPYDVPDYA---
SEQ ID NO:3 (599)   QC------------
AEB21216    (600)   QCSES---------
AEB21206    (600)   QCSES---------
AAV80426    (600)   QCSESYPYDVPDYA
AEQ38108    (600)   QCSES---------
AEQ38115    (600)   QCSES---------
```

AAV80425: SEQ ID NO:28; AEB21216: SEQ ID NO:29;
AEB21206: SEQ ID NO:30; AAV80426: SEQ ID NO:31;
AEQ38108: SEQ ID NO:32; AEQ38115: SEQ ID NO:33

SEQ ID NO:	3	28	29	30	31	32	33
3	100%	85%	99%	99%	97%	99%	99%
28		100%	85%	85%	86%	85%	85%
29			100%	99%	99%	99%	99%
30				100%	99%	99%	99%
31					100%	99%	98%
32						100%	99%
33							100%

Figura 12 (6/11)

```
                        1                                                  50
SEQ ID NO:1       (1)   ATGATGGCTGATTCCAAATTGGTAAGCCTGAACAATAATCTATCTGGTAA
SEQ ID NO:2       (1)   ---ATGGCCGACTCCAAGCTGGTGTCTTTGAACAATAACCTGAGCGGCAA

                        51                                                100
SEQ ID NO:1      (51)   AATCAAGGATCAAGGTAAAGTTATCAAGAATTATTACGGCACAATGGACA
SEQ ID NO:2      (48)   GATCAAAGACCAGGGCAAAGTGATCAAGAACTACTATGGAACCATGGACA

                        101                                               150
SEQ ID NO:1     (101)   TCAAGAAAATTAACGATGGGTTATTAGATAGTAAGATACTTGGGGCGTTT
SEQ ID NO:2      (98)   TCAAGAAGATCAACGACGGACTGCTGGATTCCAAGATCCTGGGCGCCTTC

                        151                                               200
SEQ ID NO:1     (151)   AACACAGTGATAGCTTTGTTGGGATCAATCATCATCATTGTGATGAATAT
SEQ ID NO:2     (148)   AACACAGTGATCGCTCTGCTGGGCTCTATCATCATCATCGTGATGAACAT

                        201                                               250
SEQ ID NO:1     (201)   CATGATAATTCAAAATTACACCAGAACGACTGATAATCAGGCACTAATCA
SEQ ID NO:2     (198)   CATGATCATCCAGAATTACACCAGAACCACAGACAACCAGGCCTTGATCA

                        251                                               300
SEQ ID NO:1     (251)   AAGAGTCACTCCAGAGTGTACAGCAACAAATCAAAGCTTTAACAGACAAA
SEQ ID NO:2     (248)   AGGAGTCTCTGCAGAGCGTGCAGCAGCAGATCAAGGCTCTGACCGACAAA

                        301                                               350
SEQ ID NO:1     (301)   ATCGGGACAGAGATAGGCCCCAAAGTCTCACTAATTGACACATCCAGCAC
SEQ ID NO:2     (298)   ATCGGGACAGAATCGGACCCAAGCTGAGCCTGATCGATACCAGCTCCAC

                        351                                               400
SEQ ID NO:1     (351)   CATCACAATTCCTGCTAACATAGGGTTACTGGGATCCAAGATAAGTCAGT
SEQ ID NO:2     (348)   CATCACAATCCCTGCCAACATCGGACTGCTGGGCTCCAAAATCAGCCAGT

                        401                                               450
SEQ ID NO:1     (401)   CTACCAGCAGTATTAATGAGAATGTTAACGATAAATGCAAATTTACTCTT
SEQ ID NO:2     (398)   CCACCTCTAGCATCAACGAGAATGTGAACGACAAGTGCAAATTCACACTG

                        451                                               500
SEQ ID NO:1     (451)   CCTCCTTTAAAGATTCATGAGTGTAATATCTCTTGTCCGAATCCTTTGCC
SEQ ID NO:2     (448)   CCCCCTCTGAAGATCCACGAGTGCAACATCAGCTGTCCAAATCCCCTGCC

                        501                                               550
SEQ ID NO:1     (501)   TTTCAGAGAATACCGACCAATCTCACAAGGGGTGAGTGATCTTGTAGGAC
SEQ ID NO:2     (498)   TTTTAGGGAATACAGACCTATCAGCCAGGGAGTGTCCGACCTGGTGGGAC

                        551                                               600
SEQ ID NO:1     (551)   TGCCGAACCAGATCTGTCTACAGAAGACAACATCAACAATCTTAAAGCCC
SEQ ID NO:2     (548)   TGCCAAACCAGATCTGTCTGCAGAAGACCACATCCACCATCCTGAAACCT

                        601                                               650
SEQ ID NO:1     (601)   AGGCTGATATCCTATACTCTACCAATTAATACCAGAGAAGGGGTTTGCAT
SEQ ID NO:2     (598)   AGGCTGATCTCTTACACCCTGCCAATCAACACAAGAGAGGGCGTGTGCAT

                        651                                               700
SEQ ID NO:1     (651)   CACTGACCCACTTTTGGGTGTTGATAATGGCTTCTTCGCCTATAGCCATC
SEQ ID NO:2     (648)   CACAGACCCCCTGCTGGCCGTGGATAATGGGTTCTTTGCTTATAGCCATC

                        701                                               750
SEQ ID NO:1     (701)   TTGAAAAGATCGGATCATGTACTAGAGGAATTGCAAAACAAGGATAATA
SEQ ID NO:2     (698)   TGGAGAAGATCGGATCCTGTACCAGGGGCATCGCCAAACAGAGAATCATC
```

Figura 12 (7/11)

```
                        751                                                 800
SEQ ID NO:1     (751)   GGGGTGGGTGAGGTATTGGATAGGGGTGATAAGGTGCCATCAATGTTTAT
SEQ ID NO:2     (748)   GGGGTGGGAGAAGTGCTGGACAGGGGCGATAAGGTGCCAAGCATGTTCAT

                        801                                                 850
SEQ ID NO:1     (801)   GACCAATGTTTGGACACCACCCAATCCAAGCACCATCCATCATTGCAGCT
SEQ ID NO:2     (798)   GACCAACGTGTGGACACCACCCAATCCCTCCACCATCCACCATTGCTCCT

                        851                                                 900
SEQ ID NO:1     (851)   CAACTTACCATGAAGATTTTTATTACACATTGTGCGCAGTGTCCCATGTG
SEQ ID NO:2     (848)   CTACATACCACGAGGACTTTTACTATACCTGTGTGCCGTGTCCCATGTG

                        901                                                 950
SEQ ID NO:1     (901)   GGAGATCCTATCCTTAACAGTACTTCCTGGACAGAGTCACTGTCTCTGAT
SEQ ID NO:2     (898)   GGCGATCCAATCCTGAACTCTACCAGCTGGACAGAATCCCTGTCTCTGAT

                        951                                                1000
SEQ ID NO:1     (951)   TCGTCTTGCTGTAAGACCAAAAAGTGATAGTGGAGACTACAATCAGAAAT
SEQ ID NO:2     (948)   CAGGCTGGCCGTGAGACCTAAGAGCGACTCCGGGGATTACAATCAGAAGT

                        1001                                               1050
SEQ ID NO:1    (1001)   ACATCGCTATAACTAAAGTTGAAAGAGGGAAGTACGATAAGGTGATGCCT
SEQ ID NO:2     (998)   ATATCGCTATCACCAAAGTGGAGAGGGGAAAGTACGACAAAGTGATGCCA

                        1051                                               1100
SEQ ID NO:1    (1051)   TACGGTCCATCAGGTATCAAGCAAGGGGATACATTGTACTTTCCGGCCGT
SEQ ID NO:2    (1048)   TATGGGCCCAGCGGAATCAAGCAGGGCGATACCCTGTACTTCCTCGCCGT

                        1101                                               1150
SEQ ID NO:1    (1101)   CGGTTTTTGCCAAGGACCGAATTTCAATATAATGACTCTAATTGTCCCA
SEQ ID NO:2    (1098)   GGGGTTTCTGCCTAGAACAGAGTTCCAGTACAACGACTCCAATTGCCCA

                        1151                                               1200
SEQ ID NO:1    (1151)   TAATTCATTGCAAGTACAGCAAAGCAGAAAACTGTAGGCTTTCAATGGGT
SEQ ID NO:2    (1148)   TCATCCACTGTAAGTATTCTAAAGCTGAAAACTGCAGGCTGAGCATGGGA

                        1201                                               1250
SEQ ID NO:1    (1201)   GTCAACTCCAAAAGTCATTATATTTTGAGATCAGGACTATTGAAGTATAA
SEQ ID NO:2    (1198)   GTGAATTCTAAGAGCCATTACATCCTGAGATCCGGCCTGCTGAAATATAA

                        1251                                               1300
SEQ ID NO:1    (1251)   TCTATCTCTTGGAGGAGACATCATACTCCAATTTATCGAGATTGCTGACA
SEQ ID NO:2    (1248)   CTTGTCTCTGGGCGGGGACATCATCCTGCAGTTCATCGAGATCGCCGATA

                        1301                                               1350
SEQ ID NO:1    (1301)   ATAGATTGACCATCGGTTCTCCTAGTAAGATATACAATTCCCTAGGTCAA
SEQ ID NO:2    (1298)   ACAGACTGACCATCGGGTCCCCCTCTAAGATCTACAATAGCCTGGGACAG

                        1351                                               1400
SEQ ID NO:1    (1351)   CCCGTTTTCTACCAGGCATCATATTCTTGGGATACGATGATTAAATTAGG
SEQ ID NO:2    (1348)   CCTGTGTTTTACCAGGCTAGCTATTCCTGGGACACCATGATCAAACTGGG

                        1401                                               1450
SEQ ID NO:1    (1401)   CGATGTTGATACCGTTGACCCTCTAAGAGTACAGTGGAGAAATAACAGTG
SEQ ID NO:2    (1398)   CGACGTGGATACAGTGGATCCTCTGCGCGTGCAGTGGCGGAATAACTCCG

                        1451                                               1500
SEQ ID NO:1    (1451)   TGATTTCTAGACCTGGACAGTCACAGTGTCCTCGATTTAATGTCTGTCCC
SEQ ID NO:2    (1448)   TGATCTCTAGGCCAGGACAGTCCCAGTGTCCCAGATTCAACGTGTGCCCT
```

Figura 12 (8/11)

```
                        1501                                                1550
SEQ ID NO:1    (1501)  GGGGTATGCTGGGAAGGGACATATAATGATGCTTTTGTAATAGACCGGCT
SEQ ID NO:2    (1498)  GAATGTGTTGGGAAGGCACCTACAACGACGCCTTTCTGATCGATAGGCT

                       1551                                                1600
SEQ ID NO:1    (1551)  AAACTGGGTTAGTGCTGGTGTTTATTTAAACAGTAACCAAACTGCAGAGA
SEQ ID NO:2    (1548)  GAATTGGGTGTCTGCTGGGGTGTATCTGAATAGCAACCAGACAGCCGAGA

                       1601                                                1650
SEQ ID NO:1    (1601)  ACCCTGTGTTTGCCGTATTCAAGGATAACGAGATCCTTTACCAAGTTCCA
SEQ ID NO:2    (1598)  ACCCTGTGTTCGCTGTGTTTAAGGACAATGAGATCCTGTACCAGGTGCCA

                       1651                                                1700
SEQ ID NO:1    (1651)  CTGGCTGAAGATGACAGAAATGCACAAAAAACCATCACAGATTGCTTCTT
SEQ ID NO:2    (1648)  CTGGCCGAAGACGATACCAACGCTCAGAAAACCATCACAGATTGCTTCCT

                       1701                                                1750
SEQ ID NO:1    (1701)  GCTGGAGAATGTCATATGGTGTATATCACTAGTAGAAATATACGATACAG
SEQ ID NO:2    (1698)  GCTGGAGAATGTGATCTGGTGTATCTCTCTGGTGGAAATCTATGACACCG

                       1751                                                1800
SEQ ID NO:1    (1751)  GAGACAGTGTGATAAGGCCAAAACTATTTGCAGTCAAGATACCTGCCCAA
SEQ ID NO:2    (1748)  GCGATAGCGTGATCAGACCCAAGCTGTTTGCCGTGAAAATCCCTGCTCAG

                       1801       1815
SEQ ID NO:1    (1801)  TGTTCAGAGAGTTGA
SEQ ID NO:2    (1798)  TGCTCTGAAAGCTGA
```

La identidad de secuencia entre SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 es del 76 %

Figura 12 (9/11)

```
                        1                                                  50
SEQ ID NO:4       (1)   ATGGCTACACAAGAGGTCAGGCTAAAGTGTTTGCTCTGTGGGATCATAGT
SEQ ID NO:5       (1)   ATGGCCACCCAGGAGGTGCGCCTGAAGTGCCTGCTGTGTGGCATCATCGT

                        51                                                100
SEQ ID NO:4      (51)   TCTGGTTTTGTCATTAGAAGGGCTAGGGATACTACATTATGAGAAACTTA
SEQ ID NO:5      (51)   GCTGGTGCTGAGCCTGGAGGGACTGGGATCCTGCACTACGAAAACTGT

                        101                                               150
SEQ ID NO:4     (101)   GTAAGATAGGGCTGGTTAAAGGTATTACAAGAAAGTACAAGATTAAGAGT
SEQ ID NO:5     (101)   CCAAGATCGGCCTGGTGAAGGGGATCACCCGGAAGTATAAAATCAAGAGC

                        151                                               200
SEQ ID NO:4     (151)   AACCCTTTGACCAAGGATATTGTGATCAAAATGATCCCTAATGTCTCGAA
SEQ ID NO:5     (151)   AATCCCCTGACAAAGGACATCGTGATCAAAATGATCCCTAATGTGAGCAA

                        201                                               250
SEQ ID NO:4     (201)   TGTCTCAAAGTGCACCGGGACTGTTATGGAGAATTACAAAAGCAGACTCA
SEQ ID NO:5     (201)   CGTGTCCAAGTGCACCGGCACAGTGATGGAGAACTACAAATCTAGGCTGA

                        251                                               300
SEQ ID NO:4     (251)   CAGGGATTCTCTCACCAATCAAAGGCGCCATCGAACTGTACAATAATAAC
SEQ ID NO:5     (251)   CCGGGATCCTGAGCCCTATCAAGGGAGCCATCGAACTGTATAACAATAAC

                        301                                               350
SEQ ID NO:4     (301)   ACGCATGACCTAGTTGGTGATGTCAAGCTTGCAGGTGTGGTGATGGCAGG
SEQ ID NO:5     (301)   ACACATGACCTGGTGGGCGATGTGAAACTGGCCGGGGTGGTCATGGCCGG

                        351                                               400
SEQ ID NO:4     (351)   GATTGCAATCGGGATAGCTACTGCTGCACAAATCACAGCAGGTGTTGCCT
SEQ ID NO:5     (351)   AATCGCTATCGGCATCGCTACCGCTGCTCAGATCACAGCTGGAGTGGCTC

                        401                                               450
SEQ ID NO:4     (401)   TATATGAGGCAATGAAGAACGCAGACAATATCAATAAACTCAAGAGCAGC
SEQ ID NO:5     (401)   TGTACGAGGCCATGAAGAATGCTGACAATATCAACAAACTGAAGAGCTCC

                        451                                               500
SEQ ID NO:4     (451)   ATAGAGTCTACAAATGAGCCTGTTGTCAAATTACAGGAAACAGCTGAGAA
SEQ ID NO:5     (451)   ATCGAGTCCACCAACGAAGCCGTGGTGAAGCTGCAGGAGACCGCTGAAAA

                        501                                               550
SEQ ID NO:4     (501)   AACAGTCTACGTCCTTACTGCTCTTCAAGATTACATCAACACTAACCTTG
SEQ ID NO:5     (501)   AACAGTGTACGTGCTGACAGCCCTGCAGGACTATATCAATACCAACCTGG

                        551                                               600
SEQ ID NO:4     (551)   TTCCTACAATAGATCAAATTAGCTGCAAGCAAACAGAGCTCGCATTAGAC
SEQ ID NO:5     (551)   TGCCAACAATCGATCAGATCAGCTGTAAGCAGACCGAACTGGCCCTGGAC

                        601                                               650
SEQ ID NO:4     (601)   TTGGCGTTGTCTAAGTATCTGTCTGATCTGCTCTTTGTTTTCGGACCTAA
SEQ ID NO:5     (601)   CTGGCTCTGTCTAAATACCTGAGCGATCTGCTGTTCGTGTTTGGCCCAAA

                        651                                               700
SEQ ID NO:4     (651)   CTTACAGGATCCAGTCTCTAATTCCATGACTATCCAAGCAATATCTCAAG
SEQ ID NO:5     (651)   TCTGCAGGATCCCGTGTCCAACTCTATGACCATCCAGGCCATCTCCCAGG

                        701                                               750
SEQ ID NO:4     (701)   CATTTGGGGGCAATTACGAAACCTTACTGAGAACGCTTGGTTACGCGACC
SEQ ID NO:5     (701)   CTTTCGGCGGGAACTACGAGACCCTGCTGAGGACACTGGGGTATGCCACC
```

Figura 12 (10/11)

```
                        751                                                 800
SEQ ID NO:4     (751)   GAGGACTTCGACGACCTTTTAGAAAGTGATAGCATAGCAGGCCAGATAGT
SEQ ID NO:5     (751)   GAGGACTTTGACGATCTGCTGGAAAGCGATTCCATCGCTGGACAGATCGT

                        801                                                 850
SEQ ID NO:4     (801)   CTATGTAGATCTCAGTAGCTATTACATAATAGTAAGGGTGTATTTTCCCA
SEQ ID NO:5     (801)   GTACGTGGACCTGTCTAGCTACTATATCATCGTGAGAGTGTACTTCCCAA

                        851                                                 900
SEQ ID NO:4     (851)   TACTAACAGAGATCCAACAGGCTTATGTGCAGGAGTTGCTTCCAGTGAGT
SEQ ID NO:5     (851)   TCCTGACCGAGATCCAGCAGGCCTATGTGCAGGAACTGCTGCCCGTGAGC

                        901                                                 950
SEQ ID NO:4     (901)   TTTAATAACGATAATTCAGAATGGATCAGCATTGTCCCGAATTTCGTGCT
SEQ ID NO:5     (901)   TTCAATAACGATAATTCCGAGTGGATCTCTATCGTGCCTAACTTTGTGCT

                        951                                                1000
SEQ ID NO:4     (951)   GATTAGGAACACGCTGATTTCAAATATAGAAGTCAAGTACTGCTTAATCA
SEQ ID NO:5     (951)   GATCCGCAATACCCTGATCTCTAACATCGAAGTGAAGTACTGCCTGATCA

                        1001                                               1050
SEQ ID NO:4    (1001)   CCAAGAAAAGTGTGATTTGTAATCAGGACTATGCTACACCCATGACGGCT
SEQ ID NO:5    (1001)   CAAAGAAAAGCGTGATCTGTAACCAGGACTATGCCACCCCCATGACAGCT

                        1051                                               1100
SEQ ID NO:4    (1051)   AGCGTGAGAGAATGCTTGACAGGATCCACAGATAAGTGCCCAAGGGAGTT
SEQ ID NO:5    (1051)   AGCGTGCGGGAGTGCCTGACCGGATCCAGCGATAAGTGTCCTAGGGAACT

                        1101                                               1150
SEQ ID NO:4    (1101)   AGTAGTCTCATCCCATGTTCCAAGATTTGCCCTCTCAGGAGGAGTCTTGT
SEQ ID NO:5    (1101)   GGTGGTGTCCTCTCACGTGCCAAGATTCGCCCTGTCTGGAGGCGTGCTGT

                        1151                                               1200
SEQ ID NO:4    (1151)   TTGCAAATTGTATAAGTGTGACATGTCAGTGTCAGACTACTGGGAGGGCA
SEQ ID NO:5    (1151)   TTGCTAACTGCATCAGCGTGACCTGCCAGTGTCAGACCACAGGCAGAGCC

                        1201                                               1250
SEQ ID NO:4    (1201)   ATATCTCAATCAGGGGAACAGACACTACTGATGATTGACAATACTACCTG
SEQ ID NO:5    (1201)   ATCTCTCAGAGCGGGGAGCAGACACTGCTGATGATCGACAATACCACATG

                        1251                                               1300
SEQ ID NO:4    (1251)   CACAACAGTTGTTCTAGGAAACATAATCATAAGCCTTGGAAAATATTTGG
SEQ ID NO:5    (1251)   TACCACAGTGGTGCTGGGCAACATCATCATCTCCCTGGGGAAGTACCTGG

                        1301                                               1350
SEQ ID NO:4    (1301)   GATCAATAAATTACAATTCTGAGAGCATTGCTGTTGGGCCACCAGTCTAT
SEQ ID NO:5    (1301)   GATCTATCAATTATAACTCCGAATCTATCGCCGTGGGGCCCCCTGTGTAC

                        1351                                               1400
SEQ ID NO:4    (1351)   ACAGACAAAGTTGATATCTCAAGTCAGATATCTAGTATGAATCAATCACT
SEQ ID NO:5    (1351)   ACCGACAAAGTGGACATCAGCAGCCAGATCTCTAGCATGAATCAGAGCCT

                        1401                                               1450
SEQ ID NO:4    (1401)   ACAACAATCTAAGGATTACATTAAAGAAGCTCAAAAGATCTTGGACACTG
SEQ ID NO:5    (1401)   GCAGCAGTCAAAGACTATATCAAGGAGGCCCAGAAAATCCTGGATACCG

                        1451                                               1500
SEQ ID NO:4    (1451)   TGAATCCGTCGTTGATAAGTATGCTATCAATGATCATCCTTTATGTTTTG
SEQ ID NO:5    (1451)   TGAACCCATCTCTGATCAGCATGCTGTCCATGATCATCCTGTACCTGCTG
```

Figura 12 (11/11)

```
                        1501                                                1550
SEQ ID NO:4    (1501)   TCCATTGCAGCACTGTGCATTGGTCTGATCACTTTCATAAGCTTTGTAAT
SEQ ID NO:5    (1501)   TCCATCGCCGCTCTGTGCATCGGACTGATCACCTTCATCAGCTTTGTGAT

                        1551                                                1600
SEQ ID NO:4    (1551)   AGTTGAGAAAAAGAGAGGGAATTACAGCAGGCTAGATGATAGGCAAGTGC
SEQ ID NO:5    (1551)   CGTGGAGAAGAAACGCGGCAATTACTCCCGGCTGGACGATAGGCAGGTGA

                        1601                                    1641
SEQ ID NO:4    (1601)   GACCGGTCAGTAATGGTGATCTGTATTATATTGGAACATAA
SEQ ID NO:5    (1601)   GACCCGTGTCTAACGGAGACCTGTACTATATCGGCACCTGA
```

La identidad de secuencia entre SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5 es del 75 %