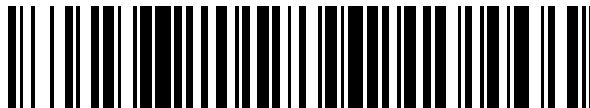


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 503**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/145** (2006.01)

**C07K 14/11** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2006 E 11008240 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2441471**

54 Título: **Virus influenza reordenantes**

30 Prioridad:

**08.03.2005 US 659832 P**

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

**26.01.2015**

73 Titular/es:

**MEDIMMUNE, LLC (100.0%)  
One MedImmune Way  
Gaithersburg MD 20878 , US**

72 Inventor/es:

**YANG, CHIN-FEN;  
KEMBLE, GEORGE y  
LIU, CHONGQUANG**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 527 503 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

Virus influenza reordenantes

5 **Antecedentes de la invención**

10 Las vacunas contra cepas de influenza diversas y en evolución son importantes desde un punto de vista de salud comunitaria, así como comercial, puesto que cada año numerosos individuos se infectan con diferentes cepas y tipos de virus influenza. Los lactantes, los ancianos, las personas sin asistencia sanitaria adecuada y las inmunocomprometidas corren un riesgo especial de muerte debido a tales infecciones. El problema de las infecciones por influenza se ve agravado porque las cepas de influenza novedosas evolucionan fácilmente y pueden propagarse entre diversas especies, haciendo así que sea necesaria la producción continua de nuevas vacunas.

15 Se han producido numerosas vacunas que pueden producir una respuesta inmunitaria protectora específica para diferentes virus/cepas de virus influenza durante más de 50 años e incluyen vacunas de virus completos, vacunas de virus divididos, vacunas de antígenos de superficie y vacunas de virus vivos atenuados. Sin embargo, aunque formulaciones apropiadas de cualquiera de estos tipos de vacuna pueden producir una respuesta inmunitaria sistémica, las vacunas de virus vivos atenuados tienen la ventaja de poder estimular también la inmunidad de la mucosa local en las vías respiratorias. Se ha realizado un trabajo considerable en la producción de virus influenza, y fragmentos de los mismos, para la producción de vacunas por los presentes inventores y colaboradores; véanse, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de 2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 24 de mayo de 2004, todas tituladas "Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus".

25 Debido a la aparición (o reaparición) continua de diferentes cepas de influenza, se desean continuamente nuevas vacunas contra la gripe. Tales vacunas se crean normalmente usando restos antigénicos de las cepas de virus de aparición reciente de modo que, por tanto, son altamente deseables polipéptidos y polinucleótidos de cepas de virus novedosas, de aparición reciente o de reaparición reciente (especialmente secuencias de genes antigénicos). Además, también son altamente deseables tales secuencias dentro de vectores preferidos.

30 La presente invención proporciona variantes de hemaglutinina y neuraminidasa de influenza nuevas y/o recientemente aisladas, opcionalmente dentro de vectores preferidos, que pueden usarse en la producción de numerosos tipos de vacunas así como en investigación, diagnóstico, etc. Otros numerosos beneficios resultarán evidentes tras la revisión de lo siguiente.

35 **Sumario de la invención**

40 En algunos aspectos en el presente documento, la invención comprende un virus influenza reordenante 6:2, en el que dicho virus comprende 6 segmentos de genoma internos de uno o más virus donadores distintos de A/Ann Arbor/6/60 y 2 segmentos de genoma de antígeno de superficie, en el que los segmentos de genoma de antígeno de superficie codifican para un polipéptido HA y uno de NA, en el que el segmento de genoma de antígeno de superficie que codifica para el polipéptido de HA produce un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83.

45 La invención proporciona un virus influenza reordenante que incluye un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83. Se proporciona un virus influenza reordenante según la reivindicación 1 para su uso en métodos para estimular el sistema inmunitario de un individuo para producir una respuesta inmunitaria protectora frente a virus influenza, a través de la administración de una cantidad inmunológicamente eficaz de tal virus influenza recombinante en un portador fisiológicamente aceptable, también son parte de la invención. Tal virus puede comprender opcionalmente un virus reordenante 6:2 con 6 genes que codifican para regiones de uno o más virus donadores (por ejemplo A/AA/6/60, B/Ann Arbor/1/66, A/Puerto Rico/8/34, que se conoce más comúnmente como PR8), B/Leningrad/14/17/55, B/14/5/1, B/USSR/60/69, B/Leningrad/179/86, B/Leningrad/14/55 o B/England/2608/76 y 2 regiones codificantes génicas que codifican para HA y NA, por ejemplo SEQ ID NO:35. Composiciones inmunogénicas que comprenden tal virus reordenante (recombinante) también son características de la invención.

60 Los virus de reordenamiento (opcionalmente virus vivos) de la invención pueden incluir virus donadores que son uno o más de, por ejemplo, sensibles a la temperatura (*ts*), adaptados al frío (*ca*) o atenuados (*att*). Por ejemplo, los virus de reordenamiento pueden comprender, por ejemplo, A/Ann Arbor/6/60, B/Ann Arbor/1/66, A/Puerto Rico/8/34, B/Leningrad/14/17/55, B/14/5/1, B/USSR/60/69, B/Leningrad/179/86, B/Leningrad/14/55 o B/England/2608/76, etc. En muchas realizaciones, los virus producidos son virus vivos (por ejemplo, que van a usarse en vacunas, etc.). Otras realizaciones incluyen virus muertos o inactivados (por ejemplo, que también pueden usarse en vacunas, etc.). Células que comprenden cualquiera de los virus anteriores también son productos de la invención.

65 Métodos de producción de virus influenza reordenante/recombinante a través del cultivo de una célula huésped que alberga un virus influenza en un medio de cultivo adecuado en condiciones que permiten la expresión de ácido

nucleico; y aislamiento y recuperación del virus influenza recombinante de uno o más de la célula huésped o el medio también son parte de la invención. Por tanto, la introducción de una pluralidad de vectores que tienen un genoma de virus influenza en una población de células huésped en la que los vectores comprenden al menos 6 segmentos de genoma internos de una primera cepa de influenza (de nuevo, por ejemplo, B/AA/1/66, A/PR/8/34, B/Leningrad/14/17/55, B/14/5/1, B/USSR/60/69, B/Leningrad/179/86, B/Leningrad/14/55 o B/England/2608/76, etc.) y al menos uno (y preferiblemente dos) segmentos de genoma se seleccionan de una segunda cepa de influenza, segmentos de genoma que comprenden el polinucleótido de SEQ ID NO: 35 o un polinucleótido que codifica para un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83. Preferiblemente, la primera cepa de virus está adaptada al frío y/o es sensible a la temperatura y/o está atenuada. También preferiblemente, tales virus son adecuados para su administración como parte de una formulación de vacuna intranasal. Por supuesto, otras realizaciones son adecuadas para su administración como formulaciones de vacunas desactivadas o inactivadas, formulaciones de vacunas no nasales vivas/atenuadas, etc. Los vectores en tales métodos pueden comprender virus influenza A y/o virus influenza B. Las células huésped para tales métodos pueden comprender opcionalmente, por ejemplo, células Vero, células PerC6, células MDCK, células 293T, células COS, etc. Las realizaciones típicas no comprenden virus auxiliares en el método y aún otras realizaciones típicas comprenden vectores de ocho plásmidos que contienen el genoma de influenza.

En otras realizaciones en el presente documento, la invención comprende composiciones inmunogénicas que tienen una cantidad inmunológicamente eficaz del virus influenza recombinante descrito anteriormente (por ejemplo, un virus vivo). Otras realizaciones incluyen virus para su uso en métodos para estimular el sistema inmunitario de un individuo para que produzca una respuesta inmunitaria protectora frente a virus influenza administrando al individuo una cantidad inmunológicamente eficaz del virus influenza recombinante descrito anteriormente (opcionalmente en un portador fisiológicamente eficaz).

Otros aspectos de la invención incluyen métodos de producción de un polipéptido aislado o recombinante cultivando cualquier célula huésped anterior, en un medio de cultivo adecuado en condiciones que permiten la expresión de ácido nucleico, y aislando el polipéptido de uno o más de la célula huésped o el medio en el que se hace crecer.

También están incluidos en la invención métodos de producción de una vacuna de virus influenza. Por ejemplo, la invención incluye introducir una pluralidad de vectores (por ejemplo, vectores de plásmido) que comprenden un genoma de influenza (por ejemplo, influenza A o B) en una población de células huésped que pueden soportar la replicación de tal virus, cultivar las células, recuperar una pluralidad de virus influenza y proporcionar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con tal virus a un individuo (por ejemplo, uno que necesita tal tratamiento). Tales virus pueden estar opcionalmente adaptados al frío y/o ser sensibles a la temperatura y/o estar atenuados y preferiblemente son adecuados para su administración en una formulación de vacuna intranasal. Tales métodos pueden incluir aquéllos en los que los vectores tienen al menos 6 segmentos de genoma internos de una primera cepa de influenza y al menos un segmento de genoma (y preferiblemente 2 segmentos) de otra cepa de influenza (por ejemplo, con una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-48 o de cepas similares a las mismas, etc.) segmento que codifica opcionalmente para un antígeno de superficie de influenza inmunogénico de la segunda cepa de influenza.

Virus para su uso en métodos de producción de respuestas inmunogénicas en un sujeto a través de la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los virus anteriores a un sujeto también están dentro de la invención actual. Adicionalmente, virus para su uso en métodos de tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección viral (por ejemplo, gripe viral) en un sujeto a través de la administración de uno o más virus descritos anteriormente en una cantidad eficaz para producir una respuesta inmunogénica frente a la infección viral también son parte de la invención actual. Los sujetos para tal tratamiento pueden incluir mamíferos (por ejemplo, seres humanos). Tales métodos también pueden comprender la administración *in vivo* al sujeto así como la administración *in vitro* o *ex vivo* a una o más células del sujeto. Adicionalmente, tales métodos pueden comprender también la administración de una composición del virus y un excipiente farmacéuticamente aceptable que se administra al sujeto en una cantidad eficaz para tratar profiláctica o terapéuticamente la infección viral.

La invención también comprende polinucleótidos que codifican para un polinucleótido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 y un virus donador maestro seleccionado, normalmente en los que la secuencia de polinucleótido anterior y el virus donador maestro comprenden un reordenamiento 6:2, es decir, la HA y NA en el presente documento reordenadas con los otros seis genes de influenza del virus donador. Tales virus donadores son normalmente las cepas de influenza *ca*, *att*, *ts*. Por ejemplo, las cepas donadoras normalmente pueden incluir, por ejemplo, A/Ann Arbor/6/60, B/Ann Arbor/1/66, A/Puerto Rico/8/34, B/Leningrad/14/17/55, B/14/5/1, B/USSR/60/69, B/Leningrad/179/86, B/Leningrad/14/55 o B/England/2608/76 y variantes de las mismas. Los expertos en la técnica apreciarán que las cepas donadoras normalmente pueden variar de reordenante a reordenante. Por tanto, esas variaciones también están abarcadas dentro de la invención actual. Otro elemento de la invención comprende una o más vacunas contra la gripe vivas atenuadas que comprenden tales composiciones, por ejemplo, las que tienen secuencias en el presente documento reordenadas de una manera 6:2 con un virus donador maestro seleccionado.

Otros aspectos de la invención incluyen composiciones de materia que comprenden un polinucleótido de hemaglutinina y/o un polinucleótido de neuraminidasa reordenado con uno o más virus donadores maestros, de

nuevo normalmente un virus influenza *ca, att, ts*, en los que la secuencia de polinucleótido de HA comprende SEQ ID NO: 35. Tal polinucleótido de hemaglutinina y/o neuraminidasa se determina normalmente que está “dentro de la misma cepa” cuando produce un título que está dentro de un intervalo de cuatro veces de otro virus (por ejemplo, los que tienen las secuencias enumeradas en el presente documento) tal como se mide mediante un ensayo de inhibición de hemaglutinina. Sin embargo, tal como se describe a continuación, también pueden utilizarse otros ensayos comunes para determinar si los polinucleótidos (es decir, virus que comprenden los mismos) están dentro de la misma cepa.

Estos y otros objetos y características de la invención resultarán más completamente evidentes más cuando se lea la siguiente descripción detallada conjuntamente con las figuras y reivindicaciones adjuntas.

### Breve descripción de las figuras

La figura 1 presenta las secuencias de ácido nucleico y polipéptido de la hemaglutinina variante de la invención.

La figura 2 presenta identificadores de secuencia y el nombre de la cepa de las secuencias de hemaglutinina variante tal como se encuentran en la figura 1.

### Descripción detallada

La presente invención incluye secuencias de polinucleótido y polipéptido de hemaglutinina de influenza para su uso en virus, vacunas, composiciones y similares que comprenden tales secuencias y métodos para su uso. Se describen características adicionales de la invención en más detalle en el presente documento.

### DEFINICIONES

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiendo comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención. Las siguientes definiciones complementan a aquéllas en la técnica y se refieren a la solicitud actual y no deben imputarse necesariamente a cualquier caso relacionado o no relacionado, por ejemplo, a cualquier solicitud o patente de titularidad conjunta. Aunque puede usarse en la práctica cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento para someter a prueba la presente invención, en el presente documento se describen los materiales y métodos preferidos. Por consiguiente, la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares sólo, y no pretende ser limitativa. Se definen y describen a lo largo de todo el documento términos adicionales.

Tal como se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un/o”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un virus” incluye una pluralidad de virus; la referencia a una “célula huésped” incluye mezclas de células huésped, y similares.

Los términos “ácido nucleico”, “polinucleótido”, “secuencia de polinucleótido” y “secuencia de ácido nucleico” se refieren a polímeros de desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos monocatenarios o bicatenarios, quimeras o análogos de los mismos, o a una sucesión de caracteres que representan a los mismos, dependiendo del contexto. Tal como se usa en el presente documento, el término incluye opcionalmente polímeros de análogos de nucleótidos que se producen de manera natural que tienen la naturaleza esencial de nucleótidos naturales porque se hibridan con ácidos nucleicos monocatenarios de manera similar a nucleótidos que se producen de manera natural (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos). A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico particular de esta invención abarca opcionalmente secuencias complementarias además de la secuencia indicada explícitamente. A partir de cualquier secuencia de polinucleótido especificada, puede determinarse o bien el ácido nucleico dado o bien la secuencia de polinucleótido complementaria (por ejemplo, el ácido nucleico complementario).

El término “ácido nucleico” o “polinucleótido” también abarca cualquier sucesión física de unidades monoméricas que puede corresponderse con una sucesión de nucleótidos, incluyendo un polímero de nucleótidos (por ejemplo, un polímero de ADN o ARN típico), PNA, oligonucleótidos modificados (por ejemplo, oligonucleótidos que comprenden bases que no son típicas para ARN o ADN biológico en disolución, tales como oligonucleótidos metilados en 2'-O), y similares. Un ácido nucleico puede ser, por ejemplo, monocatenario o bicatenario.

Una “subsecuencia” es cualquier parte de una secuencia entera, hasta e incluyendo la secuencia completa. Normalmente, una subsecuencia comprende menos que la secuencia de longitud completa. Una “subsecuencia única” es una subsecuencia que no se encuentra en ninguna secuencia de polipéptido o polinucleótido de influenza determinada previamente. La fase “sustancialmente idéntico”, en el contexto de dos ácidos nucleicos o polipéptidos (por ejemplo, ADN que codifican para una molécula de HA o NA, o la secuencia de aminoácidos de una molécula de HA o NA) se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen una identidad de residuos de aminoácido o nucleótido de al menos aproximadamente el 90%, preferiblemente el 91%, lo más preferiblemente el 92%, el 93%, el

94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 98,5%, el 99%, el 99,1%, el 99,2%, el 99,3%, el 99,4%, el 99,5%, el 99,6%, el 99,7%, el 99,8%, el 99,9% o más, cuando se comparan y alinean para obtener una correspondencia máxima, tal como se mide usando un algoritmo de comparación de secuencias o mediante inspección visual.

5 El término “variante” con respecto a un polipéptido se refiere a una secuencia de aminoácidos que está alterada en uno o más aminoácidos con respecto a una secuencia de referencia. La variante puede tener cambios “conservativos”, en los que un aminoácido sustituido tiene propiedades químicas o estructurales similares, por ejemplo, reemplazo de leucina por isoleucina. Alternativamente, una variante puede tener cambios “no conservativos”, por ejemplo, reemplazo de una glicina por un triptófano. La variación minoritaria análoga también puede incluir delección o inserción de aminoácidos, o ambas. Puede encontrarse orientación sobre la determinación de qué residuos de aminoácido pueden sustituirse, insertarse o deleccionarse sin eliminar la actividad biológica o inmunológica usando programas informáticos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, el software DNASTAR. En el presente documento también se describen ejemplos de sustituciones conservativas.

15 El término “gen” se usa ampliamente para referirse a cualquier ácido nucleico asociado con una función biológica. Por tanto, los genes incluyen secuencias codificantes y/o las secuencias reguladoras requeridas para su expresión. El término “gen” se aplica a una secuencia genómica específica, así como a un ADNc o a un ARNm codificado por esa secuencia genómica.

20 Los polipéptidos de “neuraminidasa” de la invención muestran reactividad cruzada inmunológica con una o más moléculas de neuraminidasa conocidas de un virus influenza. La bibliografía está repleta de tales neuraminidasas conocidas (por ejemplo, en GenBank, en publicaciones del CDC, etc.). De manera similar, los polipéptidos de “hemaglutinina” de la invención muestran reactividad cruzada inmunológica con una o más moléculas de hemaglutinina conocidas de un virus influenza. De nuevo, la bibliografía está repleta de ejemplos de tales moléculas de hemaglutinina conocidas.

25 Los genes también incluyen segmentos de ácido nucleico no expresados que, por ejemplo, forman secuencias de reconocimiento para otras proteínas. Las secuencias reguladoras no expresadas incluyen “promotores” y “potenciadores”, a los que se unen proteínas reguladoras tales como factores de transcripción, dando como resultado la transcripción de secuencias adyacentes o cercanas. Un promotor o potenciador “específico de tejido” es uno que regula la transcripción en un tipo de célula o tipo de tejido específico, o tipos.

30 La “expresión de un gen” o la “expresión de un ácido nucleico” significa normalmente la transcripción de ADN en ARN (incluyendo opcionalmente la modificación del ARN, por ejemplo, corte y empalme) o la transcripción de ARN en ARNm, la traducción de ARN en un polipéptido (incluyendo posiblemente la modificación posterior del polipéptido, por ejemplo, modificación postraduccional), o tanto transcripción como traducción, tal como esté indicado por el contexto.

35 Un “marco de lectura abierto” u “ORF” es un posible marco de lectura traduccional de ADN o ARN (por ejemplo, de un gen), que puede traducirse en un polipéptido. Es decir, el marco de lectura no está interrumpido por codones de terminación. Sin embargo, debe observarse que el término ORF no indica necesariamente que el polipéptido, de hecho, se traduce en un polipéptido.

40 El término “vector” se refiere a los medios mediante los cuales puede propagarse y/o transferirse un ácido nucleico entre organismos, células o componentes celulares. Los vectores incluyen plásmidos, virus, bacteriófagos, provirus, fagémidos, transposones, cromosomas artificiales, y similares, que se replican de manera autónoma o pueden integrarse en un cromosoma de una célula huésped. Un vector también puede ser un polinucleótido de ARN desnudo, un polinucleótido de ADN desnudo, un polinucleótido compuesto tanto por ADN como por ARN dentro de la misma hebra, un ADN o ARN conjugado con poli-lisina, un ADN o ARN conjugado con péptidos, un ADN conjugado con liposomas, o similares, que no son de replicación autónoma. En muchas, pero no todas, las realizaciones comunes, los vectores de la presente invención son plásmidos.

45 Un “vector de expresión” es un vector, tal como un plásmido, que puede promover la expresión, así como la replicación de un ácido nucleico incorporado en el mismo. Normalmente, el ácido nucleico que va a expresarse está “operativamente unido” a un promotor y/o potenciador, y se somete al control de regulación de la transcripción por el promotor y/o potenciador.

50 Un “vector de expresión bidireccional” normalmente se caracteriza por dos promotores alternativos orientados en sentidos opuestos en relación con un ácido nucleico situado entre los dos promotores, de manera que puede iniciarse la expresión en ambas orientaciones dando como resultado, por ejemplo, la transcripción de ARN tanto de hebra positiva (+) o sentido, como de hebra negativa (-) o antisentido.

55 Una “secuencia de aminoácidos” es un polímero de residuos de aminoácido (una proteína, polipéptido, etc.) o una sucesión de caracteres que representan un polímero de aminoácido, dependiendo del contexto.

60 Un “polipéptido” es un polímero que comprende dos o más residuos de aminoácido (por ejemplo, un péptido o una

proteína). El polímero puede comprender opcionalmente modificaciones tales como glicosilación o similares. Los residuos de aminoácido del polipéptido pueden ser naturales o no naturales y pueden estar no sustituidos, no modificados, sustituidos o modificados.

5 En el contexto de la invención, el término “aislado” se refiere a un material biológico, tal como un virus, un ácido nucleico o una proteína, que está sustancialmente libre de componentes normalmente lo acompañan o interaccionan con el mismo en el entorno en que se produce de manera natural. El material biológico aislado comprende  
 10 opcionalmente material adicional no encontrado con el material biológico en su entorno natural, por ejemplo, una célula o un virus de tipo natural. Por ejemplo, si el material está en su entorno natural, tal como una célula, el material puede haberse colocado en esa ubicación en la célula (por ejemplo, genoma o elemento genético) no nativa para tal material encontrado en ese entorno. Por ejemplo, un ácido nucleico que se produce de manera natural (por ejemplo, una secuencia codificante, un promotor, un potenciador, etc.) se aísla si se introduce por medios que no se producen de manera natural en un locus del genoma (por ejemplo, un vector, tal como un plásmido o vector viral, o  
 15 amplicón) no nativo para ese ácido nucleico. Tales ácidos nucleicos también se denominan ácidos nucleicos “heterólogos”. Un virus aislado, por ejemplo, está en un entorno (por ejemplo, un sistema de cultivo celular, o purificado a partir de cultivo celular) distinto del entorno nativo del virus de tipo natural (por ejemplo, la nasofaringe de un individual infectado).

20 El término “quimérico” o “quimera”, cuando se hace referencia a un virus, indica que el virus incluye componentes genéticos y/o de polipéptido derivados de más de una fuente o cepa viral parental. De manera similar, el término “quimérico” o “quimera”, cuando se hace referencia a una proteína viral, indica que la proteína incluye componentes de polipéptido (es decir, subsecuencias de aminoácidos) derivados de más de una fuente o cepa viral parental. Tal como resultará evidente en el presente documento, tales virus quiméricos son normalmente virus reordenantes/recombinantes. Por tanto, en algunas realizaciones, una quimera puede incluir opcionalmente, por  
 25 ejemplo, una secuencia (por ejemplo, de HA y/o NA) de un virus influenza A colocada en una estructura principal compuesta por, o construida/derivada de un virus influenza B (por ejemplo, B/AA/1/66, etc.) o una secuencia de virus influenza B colocada en una estructura principal de virus influenza A (es decir, virus donador) tal como, por ejemplo, A/AA/6/60, etc.

30 El término “recombinante” indica que el material (por ejemplo, un ácido nucleico o una proteína) se ha alterado artificial o sintéticamente (de manera no natural) mediante intervención humana. La alteración puede realizarse en el material dentro de, o retirado de, su estado o entorno natural. Específicamente, por ejemplo, un virus influenza es recombinante cuando se produce mediante la expresión de un ácido nucleico recombinante. Por ejemplo, un “ácido nucleico recombinante” es uno que se prepara recombinando ácidos nucleicos, por ejemplo, durante la clonación, el  
 35 intercambio de ADN u otros procedimientos, o mediante mutagénesis química u otra; un “polipéptido recombinante” o “proteína recombinante” es un polipéptido o una proteína que se produce mediante la expresión de un ácido nucleico recombinante; y un “virus recombinante”, por ejemplo, un virus influenza recombinante, se produce mediante la expresión de un ácido nucleico recombinante.

40 El término “reordenante”, cuando se hace referencia a un virus (normalmente en el presente documento, un virus influenza), indica que el virus incluye componentes genéticos y/o de polipéptido derivados de más de una fuente o cepa viral parental. Por ejemplo, un reordenante 6:2 incluye 6 segmentos genómicos, lo más comúnmente los 6 genes internos de un primer virus parental y dos segmentos complementarios, por ejemplo, SEQ ID NO: 83 de hemaglutinina y neuraminidasa, a partir de uno o más virus parentales diferentes. Los virus reordenantes también  
 45 pueden denominarse, dependiendo del contexto en el presente documento, “quiméricos” y/o “recombinantes”.

El término “introducido” cuando se hace referencia a un ácido nucleico heterólogo o aislado se refiere a la incorporación de un ácido nucleico en una célula eucariota o procarionta, en el que el ácido nucleico puede incorporarse en el genoma de la célula (por ejemplo, cromosoma, plásmido, plastidio o ADN mitocondrial), puede  
 50 convertirse en un replicón autónomo o puede expresarse de manera transitoria (por ejemplo, ARNm transfectado). El término incluye métodos tales como “infección”, “transfección”, “transformación” y “transducción”. En el contexto de la invención, puede emplearse una variedad de métodos para introducir ácidos nucleicos en células, incluyendo electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección mediada por lípidos (lipofección), etc.

55 El término “célula huésped” significa una célula que contiene un ácido nucleico heterólogo, tal como un vector o un virus, y que soporta la replicación y/o expresión del ácido nucleico. Las células huésped pueden ser células procariontas tales como *E. coli*, o células eucariotas tales como células de levaduras, insectos, anfibios, aves o mamíferos, incluyendo células humanas. Las células huésped a modo de ejemplo pueden incluir, por ejemplo, células Vero (de riñón de mono verde africano), células BHK (de riñón de cría de hámster), células primarias de riñón de pollo (PCK), células de riñón canino Madin-Darby (MDCK), células de riñón bovino Madin-Darby (MDBK), células 293 (por ejemplo, células 293T) y células COS (por ejemplo, células COS1, COS7), etc. En otras realizaciones, las células huésped pueden incluir opcionalmente huevos (por ejemplo, huevos de gallina, huevos de gallina embrionados, etc.).

65 Una “cantidad inmunológicamente eficaz” de virus influenza es una cantidad suficiente para potenciar la respuesta inmunitaria propia de un individuo (por ejemplo, de un ser humano) frente a una exposición posterior a virus

influenza. Los niveles de inmunidad inducida pueden monitorizarse, por ejemplo, midiendo las cantidades de anticuerpos séricos y/o secretores neutralizantes, por ejemplo, mediante el ensayo de neutralización de placas, de fijación del complemento, de inmunoabsorción ligado a enzimas o de microneutralización.

- 5 Una “respuesta inmunitaria protectora” frente a virus influenza se refiere a una respuesta inmunitaria presentada por un individuo (por ejemplo, un ser humano) que es protectora frente a la enfermedad cuando el individuo se expone posteriormente a y/o se infecta con virus influenza de tipo natural. En algunos casos, el virus influenza de tipo natural (por ejemplo, circulante de manera natural) puede provocar todavía infección, pero no puede provocar una infección grave o potencialmente mortal. Normalmente, la respuesta inmunitaria protectora da como resultados niveles detectables de anticuerpos secretores y séricos engendrados por el huésped que pueden neutralizar virus del mismo subgrupo y/o cepa (y posiblemente también de un subgrupo y/o cepa diferente, no de vacuna) *in vitro* e *in vivo*.

15 Tal como se usa en el presente documento, un “anticuerpo” es una proteína que comprende uno o más polipéptidos sustancial o parcialmente codificados por genes de inmunoglobulina o fragmentos de genes de inmunoglobulina. Los genes de inmunoglobulina reconocidos incluyen los genes de región constante kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu, así como miles de genes de región variable de inmunoglobulina. Las cadenas ligeras se clasifican como o bien kappa o bien lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como gamma, mu, alfa, delta o épsilon, que definen a su vez las clases de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente. Una unidad estructural de inmunoglobulina (anticuerpo) típica comprende un tetrámero. Cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas de polipéptido, teniendo cada par una cadena “ligera” (de aproximadamente 25 kD) y una “pesada” (de aproximadamente 50-70 kD). El extremo N-terminal de cada cadena define una región variable de aproximadamente 100 a 110 aminoácidos o más, responsable principalmente del reconocimiento del antígeno. Los términos cadena ligera variable (VL) y cadena pesada variable (VH) se refieren a estas cadenas ligera y pesada respectivamente. Los anticuerpos existen como inmunoglobulinas intactas o como varios fragmentos bien caracterizados producidos mediante digestión con diversas peptidasas. Por tanto, por ejemplo, la pepsina digiere un anticuerpo por debajo de las uniones disulfuro en la región bisagra para producir F(ab)<sup>2</sup>, un dímero de Fab que en sí mismo es una cadena ligera unida a VH-CH1 por un enlace disulfuro. El F(ab)<sup>2</sup> puede reducirse en condiciones suaves para romper la unión disulfuro en la región bisagra convirtiendo de ese modo el dímero (Fab)<sup>2</sup> en un monómero Fab’. El monómero Fab’ es esencialmente un Fab con parte de la región bisagra (véase Fundamental Immunology, W. E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1999) para una descripción más detallada de otros fragmentos de anticuerpo). Aunque se definen diversos fragmentos de anticuerpo en cuanto a la digestión de un anticuerpo intacto, un experto apreciará que tales fragmentos Fab’ pueden sintetizarse *de novo* o bien químicamente o bien utilizando metodología de ADN recombinante. Por tanto, el término anticuerpo, tal como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos o fragmentos o bien producidos mediante la modificación de anticuerpos completos o bien sintetizados *de novo* usando metodologías de ADN recombinante. Los anticuerpos incluyen, por ejemplo, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos de cadena sencilla o múltiple, incluyendo anticuerpos Fv de cadena sencilla (sFv o scFv) en los que se unen entre sí una cadena ligera variable y una pesada variable (directamente o a través de un ligador peptídico) para formar un polipéptido continuo, y anticuerpos humanizados o quiméricos.

#### 40 VIRUS INFLUENZA

Los polipéptidos y polinucleótidos de la invención son variantes de HA de influenza. En general, los virus influenza están constituidos por un núcleo de ribonucleoproteína interno que contiene un genoma de ARN monocatenario segmentado y una envuelta de lipoproteína externa revestida por una proteína de matriz. El genoma de virus influenza está compuesto por ocho segmentos de ácido ribonucleico (ARN) de hebra (-) lineal, que codifica para las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) inmunogénicas, y seis polipéptidos de núcleo interno: la nucleoproteína de la nucleocápsida (NP); proteínas de la matriz (M); proteínas no estructurales (NS); y 3 proteínas ARN polimerasa (PA, PB1, PB2). Durante la replicación, el ARN viral genómico se transcribe en ARN mensajero de hebra (+) y ARNc genómico de hebra (-) en núcleo de la célula huésped. Cada uno de los ocho segmentos genómicos se empaqueta para dar complejos de ribonucleoproteína que contienen, además del ARN, NP y un complejo de polimerasa (PB1, PB2 y PA). La molécula de hemaglutinina consiste en una glicoproteína de superficie y actúa uniéndose a ácido N-acetilneuramínico (NeuNAc), también conocido como ácido siálico, en receptores de superficie de la célula huésped. En algunas realizaciones en el presente documento, los polipéptidos de la invención (y polipéptidos codificados por los polinucleótidos de la invención) pueden actuar uniéndose a NeuNAc ya sea *in vitro* o *in vivo*. Tal acción también puede realizarse en algunas realizaciones por fragmentos de hemaglutinina que conservan la actividad de hemaglutinina. La hemaglutinina está constituida por dos subunidades, HA1 y HA2 y la estructura entera tiene aproximadamente 550 aminoácidos de longitud y aproximadamente 220 kD. Las moléculas de neuraminidasa escinden residuos de ácido siálico terminales de receptores de superficie celular de virus influenza, liberando de ese modo viriones desde células infectadas. La neuraminidasa también elimina ácido siálico de moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa recién producidas. En algunas realizaciones en el presente documento, los polipéptidos de la invención (y polipéptidos codificados por los polinucleótidos de la invención) pueden actuar escindiendo residuos de ácido siálico ya sea *in vitro* o *in vivo*. Esta acción también puede realizarse en algunas realizaciones por fragmentos de neuraminidasa que conservan la actividad de neuraminidasa. Los polipéptidos de neuraminidasa de la invención muestran reactividad cruzada inmunológica con una o más moléculas de neuraminidasa conocidas de un virus influenza. La bibliografía está repleta de ejemplos de tales neuraminidasas

conocidas (por ejemplo, en GenBank, en publicaciones del CDC, etc.). De manera similar, los polipéptidos de hemaglutinina de la invención muestran reactividad cruzada inmunológica con una o más moléculas de hemaglutinina conocidas de un virus influenza. De nuevo, la bibliografía está repleta de ejemplos de tales moléculas de hemaglutinina conocidas.

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 Influenza se agrupa comúnmente en las categorías influenza A e influenza B, así como una categoría influenza C normalmente menos importante. Los virus influenza A e influenza B contienen cada uno ocho segmentos de ARN monocatenario con polaridad negativa. El genoma de influenza A genoma codifica para once polipéptidos. Los segmentos 1-3 codifican para tres polipéptidos, constituyendo una ARN polimerasa dependiente de ARN. El segmento 1 codifica para la proteína PB2 del complejo de polimerasa. Las proteínas de polimerasa restantes PB1 y PA están codificadas por el segmento 2 y el segmento 3, respectivamente. Además, el segmento 1 de algunas cepas de influenza codifica para una proteína pequeña, PB1-F2, producida a partir de un marco de lectura alternativo dentro de la región codificante de PB1. El segmento 4 codifica para la glicoproteína de superficie hemaglutinina (HA) implicada en la unión y la entrada celulares durante la infección. El segmento 5 codifica para el polipéptido de nucleoproteína de la nucleocápsida (NP), el principal componente estructural asociado con ARN viral. El segmento 6 codifica para una glicoproteína de la envuelta neuraminidasa (NA). El segmento 7 codifica para dos proteínas de la matriz, designadas como M1 y M2, que se traducen a partir de ARNm cortados y empalmados de manera diferencial. El segmento 8 codifica para NS1 y NS2, dos proteínas no estructurales, que se traducen a partir de variantes de ARNm cortadas y empalmadas de manera alternativa. Los ocho segmentos de genoma de influenza B codifican para 11 proteínas. Los tres genes más grandes codifican para componentes de la ARN polimerasa, PB1, PB2 y PA. El segmento 4 codifica para la proteína HA. El segmento 5 codifica para NP. El segmento 6 codifica para la proteína NA y la proteína NB. Ambas proteínas, NB y NA, se traducen a partir de marcos de lectura solapantes de un ARNm bicistrónico. El segmento 7 de influenza B también codifica para dos proteínas: M1 y BM2. El segmento más pequeño codifica para dos productos: NS1 se traduce a partir del ARN de longitud completa, mientras que NS2 se traduce a partir de una variante de ARNm cortada y empalmada.

30  
 35  
 Los tipos de influenza A y B están asociados normalmente con brotes de gripe en poblaciones humanas. Sin embargo, influenza de tipo A también infecta a otras criaturas además, por ejemplo, aves, cerdos y otros animales. Los virus de tipo A se clasifican en subtipos basándose en diferencias dentro de sus antígenos de glicoproteína de superficie de hemaglutinina y neuraminidasa. La hemaglutinina en virus de tipo A tiene 14 subtipos conocidos y la neuraminidasa tiene 9 subtipos conocidos. En seres humanos, actualmente sólo se conocen aproximadamente 3 subtipos de hemaglutinina diferentes y 2 de neuraminidasa diferentes, por ejemplo, H1, H2, H3, N1 y N2. En particular, dos subtipos principales de influenza A han estado activos en seres humanos, concretamente, H1N1 y H3N2. Sin embargo, H1N2 ha causado preocupación recientemente. Los virus influenza B no se dividen en subtipos basándose en sus proteínas hemaglutinina y neuraminidasa.

40  
 45  
 Las cepas de influenza diferentes pueden clasificarse basándose en, por ejemplo, la capacidad de influenza para aglutinar glóbulos rojos (RBC o eritrocitos). Anticuerpos específicos para cepas de influenza particulares pueden unirse al virus y, por tanto, impedir tal aglutinación. Los ensayos que determinan tipos de cepas basándose en tal inhibición se conocen normalmente como ensayos de inhibición de hemaglutinina (ensayos de HI o ensayos de HAI) y son métodos convencionales y bien conocidos en la técnica para caracterizar cepas de influenza. Por supuesto, los expertos en la técnica estarán familiarizados con otros ensayos, por ejemplo, ELISA, ensayos de anticuerpos fluorescentes indirectos, inmunohistoquímica, ensayos de inmunotransferencia de tipo Western, etc. con los que caracterizar cepas de influenza y el uso de y la discusión en el presente documento de ensayos de HI no debe interpretarse necesariamente como limitativos.

50  
 55  
 60  
 En resumen, en ensayos de HI típicos, se añaden sueros que van a usarse para el tipado o la clasificación, que se producen a menudo en hurones, a muestras de eritrocitos en diversas diluciones, por ejemplo, de 2 veces, etc. Se realiza entonces la determinación óptica de si los eritrocitos están agrupados entre sí (es decir, aglutinados) o están suspendidos (es decir, no aglutinados). Si las células no están agrupadas, entonces no se produjo aglutinación debido a la inhibición por los anticuerpos en los sueros que son específicos para ese virus influenza. Por tanto, se define que los tipos de virus influenza están dentro de la misma cepa. En algunos casos, se describe que una cepa es "similar" a la otra, por ejemplo, la cepa x es una cepa "similar a y", etc. Por ejemplo, si dos muestras están dentro de cuatro veces el título de otra tal como se mide mediante un ensayo de HI, entonces puede describirse que pertenecen a la misma cepa (por ejemplo, que pertenecen ambas a la cepa "New Caledonia" o que son ambas cepas "similares a Moscow", etc.). En otras palabras, las cepas se clasifican normalmente basándose en su perfil inmunológico o antigénico. Un título de HAI se define normalmente como la mayor dilución de un suero que inhibe completamente la hemaglutinación. Véase, por ejemplo, Schild, *et al.*, Bull. Wld Hlth Org., 1973, 48:269-278, etc. De nuevo, los expertos en la técnica estarán bastante familiarizados con la categorización y clasificación de virus influenza en cepas y los métodos para hacer esto.

65  
 A partir de lo anterior se apreciará que la invención actual no sólo comprende las secuencias específicas enumeradas en el presente documento, sino también tales secuencias dentro de diversos vectores (por ejemplo, los usados para el rescate y reordenamiento de plásmidos, véase a continuación) así como secuencias de hemaglutinina y neuraminidasa dentro de las mismas cepas que las secuencias enumeradas en el presente documento. Además, también están incluidos esas mismas cepas que están dentro de diversos vectores (por



ejemplo, normalmente los usados para el rescate y reordenamiento de plásmidos tales como B/Ann Arbor/1/66, A/Puerto Rico/8/34, B/Leningrad/14/17/55, B/14/5/1, B/USSR/60/69, B/Leningrad/179/86, B/Leningrad/14/55 o B/England/2608/76, etc.).

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “cepa similar” debe adoptarse para indicar que un primer virus influenza es de la misma cepa o una relacionada que un segundo virus influenza. En realizaciones típicas tal relación se determina comúnmente a través del uso de un ensayo de HAI. Virus influenza que se encuentran dentro de cuatro veces el título de otro en un ensayo de HAI son, por tanto, de una “cepa similar”. Sin embargo, los expertos en la técnica estarán familiarizados con otros ensayos, etc., para determinar cepas similares, por ejemplo, FRID, ensayos de neutralización, etc. La invención actual también comprende tales cepas similares (es decir, cepas similares a las presentes en la lista de secuencias en el presente documento) en los diversos plásmidos, vectores, virus, métodos, etc. en el presente documento. Por tanto, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, las descripciones en el presente documento de secuencias particulares (por ejemplo, aquéllas en la lista de secuencias) o fragmentos de las mismas también debe considerarse que incluyen secuencias de cepas similares a esas (es decir, cepas similares a las cepas que tienen las secuencias en esos plásmidos, vectores, virus, etc. en el presente documento). Además, se apreciará que los polipéptidos de NA y HA dentro de tales cepas similares son, por tanto, “polipéptidos similares” cuando se comparan entre “cepas similares”.

### VACUNAS DE VIRUS INFLUENZA

20 Las secuencias, composiciones y métodos en el presente documento se refieren principalmente, pero no sólo, a la producción de virus influenza para vacunas. Históricamente, se han producido vacunas de virus influenza principalmente en huevos de gallina embrionados usando cepas de virus seleccionadas o basadas en predicciones empíricas de cepas relevantes. Más recientemente, se han producido virus reordenantes que incorporan antígenos de hemaglutinina y/o neuraminidasa seleccionados en el contexto de una cepa maestra aprobada atenuada, sensible a la temperatura. Tras el cultivo del virus a través de múltiples pases en huevos de gallina, se recuperan los virus influenza y, opcionalmente, se inactivan, por ejemplo, usando formaldehído y/o  $\beta$ -propiolactona (o alternativamente se usan en vacunas vivas atenuadas). Por tanto, se apreciará que las secuencias de HA y NA (como en la invención actual) son bastante útiles en la construcción de vacunas contra la gripe.

30 Los intentos de producir vacunas recombinantes y reordenantes en cultivo celular se han visto dificultados por la incapacidad de algunas de las cepas aprobadas para la producción de vacunas para crecer eficazmente en condiciones de cultivo celular convencionales. Sin embargo, el trabajo previo de los inventores y sus colaboradores proporcionó un sistema de vectores, y métodos para producir virus recombinantes y reordenantes en cultivo, por tanto, haciendo posible producir rápidamente vacunas que corresponden a una o muchas cepas de virus antigénicas seleccionadas, por ejemplo, cepas o bien A o bien B, diversos subtipos o subcepas, etc., por ejemplo, que comprenden las secuencias de HA y NA en el presente documento. Véanse la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de 2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 24 de mayo de 2004, tituladas todas “Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus”. Normalmente, los cultivos se mantienen en un sistema, tal como un incubador de cultivo celular, bajo CO<sub>2</sub> y humedad controlados, a temperatura constante usando un regulador de temperatura, tal como un termostato para garantizar que la temperatura no supera los 35°C. Pueden obtenerse fácilmente virus influenza reordenantes introduciendo un subconjunto de vectores correspondientes a segmentos genómicos de un virus influenza maestro, en combinación con segmentos complementarios derivados de cepas de interés (por ejemplo, variantes antigénicas de HA y NA en el presente documento). Normalmente, las cepas maestras se seleccionan basándose en propiedades deseables relevantes para la administración de vacunas. Por ejemplo, para la producción de vacunas, por ejemplo, para la producción de una vacuna viva atenuada, la cepa de virus donador maestro puede seleccionarse por un fenotipo atenuado, adaptación al frío y/o sensibilidad a la temperatura. Tal como se explica en otra parte en el presente documento y, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense n.º 10/423.828, etc., diversas realizaciones de la invención utilizan la cepa de influenza B/Ann Arbor/1/66 o A/Puerto Rico/8/34, o B/Leningrad/14/17/55, B/14/5/1, B/USSR/60/69, B/Leningrad/179/86, B/Leningrad/14/55, o B/England/2608/76 como “estructura principal” sobre la que añadir genes de HA y/o NA (por ejemplo, tales como las secuencias enumeradas en el presente documento, etc.) para crear virus reordenantes deseados. Por tanto, por ejemplo, en un reordenante 6:2, 2 genes (es decir, NA y HA) serían de la(s) cepa(s) de influenza frente a las que se desea una reacción inmunogénica, mientras que los otros 6 genes serían de otra cepa de estructura principal, etc. Por supuesto, se apreciará que las secuencias de HA y NA en el presente documento pueden reordenarse con varios otros genes de virus o tipos de virus (por ejemplo, varias “estructuras principales” diferentes tales como A/Puerto Rico/8/34, etc., que contienen los otros genes de influenza presentes en un reordenante, concretamente, los genes distintos de HA y distintos de NA). En los Estados Unidos, se autorizaron recientemente vacunas de virus influenza A vivas, atenuadas. Véase anteriormente. Tales vacunas son virus H1N1 y H1N2 reordenantes en los que los genes de proteínas internas de virus adaptado al frío (*ca*) A/Ann Arbor (AA)/6/60 (H2N2) confieren los fenotipos adaptado al frío, de atenuación y sensible a la temperatura del virus *ca* AA en los virus reordenantes (es decir, los que tienen los genes de hemaglutinina y neuraminidasa de la cepa distinta de Ann Arbor). Solo la HA o la NA no es de la cepa MDV o de estructura principal. Se ha notificado trabajo previo con cepas de virus donadores de estructura principal adecuadas que opcionalmente están dentro de diversas realizaciones de la invención actual. Véanse, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de

2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 25 de mayo de 2004, todas tituladas "Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus"; Maassab *et al.*, J. of Inf. Dis., 1982, 146:780-790; Cox, *et al.*, Virology, 1988, 167:554-567; Wareing *et al.*, Vaccine, 2001, 19:3320-3330; Clements, *et al.*, J Infect Dis., 1990, 161(5):869-77, etc.

En algunas realizaciones, las secuencias en el presente documento pueden tener opcionalmente regiones específicas eliminadas (en ambas de o en o bien la secuencia de ácido nucleico o bien la secuencia de aminoácidos). Por ejemplo, para las moléculas que tienen un sitio de escisión polibásico, tales sitios pueden eliminarse opcionalmente. Tales sitios de escisión, en algunas realizaciones en el presente documento, están, por ejemplo, modificados o alterados en sus secuencias en comparación con las secuencias de tipo natural de las que se derivan tales secuencias (por ejemplo, para inutilizar la escisión o reducir la escisión en las mismas, etc.). Tales modificaciones/alteraciones pueden ser diferentes en diferentes cepas o secuencias debido a las diversas secuencias de los sitios de escisión en las secuencias de partida. Por ejemplo, normalmente se eliminan 4 residuos polibásicos (RRKK) en algunas secuencias de HA (en comparación con el tipo natural). En diversas realizaciones, tales sitios de escisión polibásicos pueden modificarse de varios modos (todos los cuales están contenidos dentro de la invención). Por ejemplo, puede eliminarse un aminoácido del sitio de escisión polibásico de una vez (por ejemplo, un R eliminado, dos R eliminados, RRK eliminados o RRKK eliminados). Adicionalmente, también puede eliminarse o alterarse un residuo de aminoácido directamente en el sentido de 5' del sitio de escisión (por ejemplo, de un R a un T, etc.); además, también pueden modificarse los nucleótidos que codifican para el residuo de aminoácido directamente tras el sitio de escisión. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con diversos métodos de eliminación de tales regiones específicas. Las secuencias acortadas resultantes también están contenidas dentro de la invención actual. Véase, por ejemplo, Li *et al.*, J. of Infectious Diseases, 179:1132-8, 1999.

Los términos "sensible a la temperatura", "adaptado al frío" y "atenuado" tal como se aplican a virus (usados normalmente como vacunas o para la producción de vacunas) que abarcan opcionalmente las secuencias actuales, se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, el término "sensible a la temperatura" (*ts*) indica, por ejemplo, que el virus presenta una reducción de 100 veces o mayor en el título a 39°C en relación con 33°C para cepas de influenza A, y que el virus presenta una reducción de 100 veces o mayor en el título a 37°C en relación con 33°C para cepas de influenza B. Por ejemplo, el término "adaptado al frío" (*ca*) indica que el virus presenta crecimiento a 25°C dentro de 100 veces su crecimiento a 33°C, mientras que el término "atenuado" (*att*) indica que el virus se replica en las vías respiratorias altas de hurones pero no es detectable en sus tejidos pulmonares, y no produce enfermedad pseudogripal en el animal. Se entenderá que los virus con fenotipos intermedios, es decir, virus que presentan reducciones del título inferiores a 100 veces a 39°C (para virus de cepa A) o 37°C (para virus de cepa B), o que presentan crecimiento a 25°C que es más de 100 veces su crecimiento a 33°C (por ejemplo, dentro de 200 veces, 500 veces, 1000 veces, 10.000 veces menos), y/o presentan crecimiento reducido en los pulmones en relación con el crecimiento en las vías respiratorias altas de hurones (es decir, parcialmente atenuado) y/o enfermedad pseudogripal reducida en el animal, también son virus útiles y pueden usarse conjuntamente con las secuencias de HA y NA en el presente documento.

Por tanto, la presente invención puede utilizar el crecimiento, por ejemplo, en condiciones de cultivo apropiadas, de cepas de virus (virus influenza tanto de cepa A como de cepa B) con propiedades deseables en relación con la producción de vacunas (por ejemplo, fenotipo o patogenicidad atenuado, adaptación al frío, sensibilidad a la temperatura, etc.) *in vitro* en células en cultivo. Pueden producirse virus influenza introduciendo una pluralidad de vectores que incorporan segmentos de genoma viral clonados en células huésped, y cultivando las células a una temperatura que no supera los 35°C. Cuando se transfectan vectores que incluyen un genoma de virus influenza, pueden recuperarse virus recombinantes adecuados como vacunas mediante procedimientos de purificación convencionales. Usando el sistema de vectores y los métodos de la invención, pueden producirse rápida y eficazmente en cultivo tisular virus reordenantes que incorporan los seis segmentos génicos internos de una cepa seleccionada por sus propiedades deseables con respecto a la producción de vacunas, y los segmentos de HA y NA inmunogénicos de una cepa seleccionada, por ejemplo, patógena tales como aquéllos en la lista de secuencias en el presente documento. Por tanto, el sistema y los métodos descritos en el presente documento son útiles para la producción rápida en cultivo celular de virus influenza A y B recombinantes y reordenantes, incluyendo virus adecuados para su uso como vacunas, incluyendo vacunas vivas atenuadas, tales como vacunas adecuadas para la administración intranasal.

En tales realizaciones, normalmente, se selecciona una única cepa de virus donador maestro (MDV) para cada uno de los subtipos A y B. En el caso de una vacuna viva atenuada, la cepa de virus donador maestro se elige normalmente por sus propiedades favorables, por ejemplo, sensibilidad a la temperatura, adaptación al frío y/o atenuación, en relación con la producción de vacunas. Por ejemplo, las cepas donadoras maestras a modo de ejemplo incluyen tales cepas sensibles a la temperatura, atenuadas y adaptadas al frío cepas de B/Ann Arbor/1/66, así como otras mencionadas a lo largo de todo el documento.

Por ejemplo, un virus donador maestro de tipo A (MDV-A), o virus donador maestro de tipo B (MDV-B) seleccionado se produce a partir de una pluralidad de ADNc virales clonados que constituyen el genoma viral. Las realizaciones incluyen aquéllas en las que se producen virus recombinantes a partir de ocho ADNc virales clonados. Se clonan opcionalmente ocho ADNc virales que representan las secuencias seleccionadas de o bien MDV-A o bien MDVB de

PB2, PB1, PA, NP, HA, NA, M y NS en un vector de expresión bidireccional, tal como un plásmido (por ejemplo, pAD3000), de manera que el ARN genómico viral puede transcribirse a partir de un promotor de ARN polimerasa I (pol I) a partir de una hebra y los ARNm virales pueden sintetizarse a partir de un promotor de ARN polimerasa II (pol II) a partir de la otra hebra. Opcionalmente, puede modificarse cualquier segmento génico, incluyendo el segmento de HA (por ejemplo, para eliminar el sitio de escisión multibásico (también conocido como sitio de escisión polibásico)).

Entonces pueden recuperarse virus MDV-A o MDV-B recombinantes infecciosos tras la transfección de plásmidos que llevan los ocho ADNc virales en células huésped apropiadas, por ejemplo, células Vero, células MDCK/293T o MDCK/COS7 cocultivadas. Usando los plásmidos y métodos descritos en el presente documento y, por ejemplo, en la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de 2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 24 de mayo de 2004, tituladas todas "Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus"; Hoffmann, E., 2000, PNAS, 97(11):6108-6113; la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20020164770 concedida a Hoffmann; y la patente estadounidense n.º 6.544.785 concedida el 8 de abril de 2003 a Palese, *et al.*, la invención es útil, por ejemplo, para generar vacunas contra la gripe de reordenante 6:2 mediante cotransfección de los 6 genes internos (PB1, PB2, PA, NP, M y NS) del virus seleccionado (por ejemplo, MDV-A, MDV-B) junto con la HA y NA derivadas de virus influenza de tipo correspondiente diferente (A o B) por ejemplo, tal como se muestra en las listas de secuencias en el presente documento. Por ejemplo, el segmento de HA se selecciona favorablemente de una cepa H1, H3 o B relevante desde el punto de vista patógeno, tal como se realiza de manera rutinaria para la producción de vacunas. De manera similar, el segmento de HA puede seleccionarse de una cepa con relevancia emergente como cepa patógena tal como aquéllas en la lista de secuencias en el presente documento. Se apreciará, y tal como se detalla a lo largo de todo el documento, que las moléculas de la invención pueden combinarse opcionalmente en cualquier combinación deseada. Por ejemplo, las secuencias de HA y/o NA en el presente documento pueden colocarse, por ejemplo, en una estructura principal reordenante tal como B/AA/1/66, A/Puerto Rico/8/34 (es decir, PR8), etc., en reordenantes 6:2, etc. Por tanto, tal como se explica más completamente a continuación, habría 6 regiones génicas de estructura principal del virus donador y 2 regiones génicas de una segunda cepa (por ejemplo, una cepa de tipo natural, no el virus donador de estructura principal). Tales 2 regiones génicas son preferiblemente los genes de HA y NA. Además, se apreciará que las secuencias en el presente documento pueden combinarse de varios modos en diferentes realizaciones en el presente documento. Por tanto, cualquiera de las secuencias en el presente documento puede presentarse con otra secuencia de la invención en un reordenante 6:2. Dentro de tales reordenantes 6:2, cualquiera de las secuencias de la invención puede presentarse opcionalmente con cualquier otra secuencia de la invención. Sin embargo, las realizaciones típicas y preferidas comprenden HA y NA de las mismas cepas de tipo natural originales (o cepas de tipo natural modificadas tales como aquéllas con sitios de escisión polibásicos modificados). Por ejemplo, las realizaciones típicas pueden comprender un reordenante 6:2 que tiene 6 regiones génicas de un virus donador de estructura principal y las regiones génicas de HA y NA de la misma cepa tal como A/Shandong/9/93 *ca* o tanto HA como NA de A/Wuhan/395/95 *ca* o tanto HA como NA de B/Ann Arbor/1/94 *ca* (que normalmente, pero no de manera exclusiva, estaría presente dentro de un virus donador de estructura principal de influenza B tal como B/Ann Arbor/1/66, etc.), etc.

De nuevo, las secuencias de HA y NA de la invención actual se utilizan opcionalmente en tales vacunas de reordenamiento de plásmidos (y/o en otras vacunas y virus *ts*, *cs*, *ca* y/o *att*). Sin embargo, debe indicarse que las secuencias de HA y NA, etc. de la invención no se limitan a composiciones de vacuna o métodos de producción específicos, y, por tanto, pueden utilizarse en sustancialmente cualquier tipo de vacuna o método de producción de vacunas que utilice antígenos de HA y NA específicos de cepa (por ejemplo, las secuencias de la invención).

#### FLUMIST™

Tal como se mencionó anteriormente, existen numerosos ejemplos y tipos de vacuna contra la gripe. Una vacuna contra la gripe a modo de ejemplo es FluMist™ (MedImmune Vaccines Inc., Mt. Vista, CA) que es una vacuna viva, atenuada que protege a niños y adultos frente a la enfermedad de la gripe (Belshe *et al.* (1998) The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children, *N Engl J Med* 338:1403-12; Nichol *et al.* (1999) Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial *JAMA* 282:137-44). En realizaciones típicas y preferidas, los métodos y las composiciones de la invención actual están preferiblemente adaptados/se usan con la producción de la vacuna FluMist™. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que las secuencias, los métodos, las composiciones, etc. en el presente documento también pueden adaptarse a la producción de vacunas virales similares o incluso diferentes.

Las cepas de vacuna FluMist™ contienen, por ejemplo, los segmentos génicos de HA y NA derivados de las cepas de tipo natural frente a las que se dirige la vacuna (o, en algunos casos, frente a cepas relacionadas) junto con seis segmentos génicos, PB1, PB2, PA, NP, M y NS, de un virus donador maestro (MDV) común. Las secuencias de HA y NA en el presente documento, por tanto, son parte opcionalmente de diversas formulaciones de FluMist™. Se creó el MDV para cepas de influenza A de FluMist™ (MDV-A) mediante pases en serie de la cepa de tipo natural A/Ann Arbor/6/60 (A/AA/6/60) en cultivo tisular de riñón de pollo primario a temperaturas sucesivamente inferiores (Maassab (1967) Adaptation and growth characteristics of influenza virus at 25 degrees C *Nature* 213:612-4). MDV-A

se replica de manera eficaz a 25°C (*ca*, adaptado al frío), pero su crecimiento se restringe a 38 y 39°C (*ts*, sensible a la temperatura). Adicionalmente, este virus no se replica en los pulmones de hurones infectados (*att*, atenuación). Se cree que el fenotipo *ts* contribuye a la atenuación de la vacuna en seres humanos restringiendo su replicación en todas las regiones, excepto en las más frías, de las vías respiratorias. La estabilidad de esta propiedad se ha demostrado en modelos animales y estudios clínicos. A diferencia del fenotipo *ts* de cepas de influenza creadas mediante mutagénesis química, la propiedad de *ts* de MDV-A no reversionó tras el pase a través de hámsteres infectados o en aislados obtenidos de niños (para una revisión reciente, véase Murphy & Coelingh (2002) Principles underlying the development and use of live attenuated cold-adapted influenza A y B virus vaccines *Viral Immunol* 15:295-323).

Estudios clínicos en más de 20.000 adultos y niños que implicaron 12 cepas reordenantes 6:2 separadas han demostrado que estas vacunas son atenuadas, seguras y eficaces (Belshe *et al.* (1998) The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children, *N Engl J Med* 338:1405-12; Boyce *et al.* (2000) Safety and immunogenicity of adjuvanted and unadjuvanted subunit influenza vaccines administered intranasally to healthy adults, *Vaccine* 19:217-26; Edwards *et al.* (1994) A randomized controlled trial of cold adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease, *J Infect Dis* 169:68-76; Nichol *et al.* (1999) Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial, *JAMA* 282:137-44). Los reordenantes que portan los seis genes internos de MDV-A y los dos segmentos génicos de HA y NA de un virus de tipo natural (es decir, un reordenante 6:2) mantienen de manera sistemática los fenotipos *ca*, *ts* y *att* (Maassab *et al.* (1982) Evaluation of a cold-recombinant influenza virus vaccine in ferrets, *J Infect Dis* 146:780-900).

La producción de tales virus reordenados usando cepas de influenza B es más difícil; sin embargo, trabajos recientes (véanse, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de 2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 24 de mayo de 2004, tituladas todas "Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus") han mostrado un sistema de ocho plásmidos para la generación de virus influenza B totalmente a partir de ADNc clonado. También se mostraron métodos para la producción de virus influenza A y B vivos atenuados adecuados para formulaciones de vacuna, tales como formulaciones de vacunas de virus vivos útiles para la administración intranasal.

El sistema y los métodos descritos anteriormente son útiles para la producción rápida en cultivo celular de virus influenza A y B recombinantes y reordenantes, incluyendo virus adecuados para su uso como vacunas, incluyendo vacunas vivas atenuadas, tales como vacunas adecuadas para la administración intranasal. Las secuencias, los métodos, etc. de la invención actual se usan opcionalmente junto con, o en combinación con, tales trabajos previos que implican, por ejemplo, virus influenza reordenados para la producción de vacunas para producir virus para vacunas.

#### MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE VACUNAS

Tal como se estableció anteriormente, de manera alternativa, o además de su uso en la producción de la vacuna FluMist™, la invención actual puede usarse en otras formulaciones de vacuna. En general, pueden administrarse profilácticamente virus recombinantes y reordenantes de la invención (por ejemplo, los que comprenden un polinucleótido de SEQ ID NO: 35 o un polipéptido de SEQ ID NO: 83) en una cantidad inmunológicamente eficaz y en un portador o excipiente apropiado para estimular una respuesta inmunitaria específica para una o más cepas de virus influenza tal como se determina mediante la secuencia de HA y/o NA. Normalmente, el portador o excipiente es un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, solución salina acuosa, soluciones salinas tamponadas con fosfato, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol, etanol, líquido alantoideo de huevos de gallina no infectados (es decir, líquido alantoideo normal o NAF), o combinaciones de los mismos. La preparación de tales disoluciones garantizando su esterilidad, pH, isotonicidad y estabilidad se efectúa según protocolos establecidos en la técnica. Generalmente, se selecciona un portador o excipiente para minimizar los efectos alérgicos y otros efectos no deseados, y para adecuarse a la vía de administración particular, por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intranasal, etc.

Un aspecto relacionado de la invención proporciona virus para su uso en métodos para estimular el sistema inmunitario de un individuo para producir una respuesta inmunitaria protectora frente a virus influenza. En los métodos, se administra al individuo una cantidad inmunológicamente eficaz de un virus influenza recombinante (por ejemplo, una molécula de HA y/o una molécula de NA de la invención), una cantidad inmunológicamente eficaz de un polipéptido de la invención y/o una cantidad inmunológicamente eficaz de un ácido nucleico de la invención en un portador fisiológicamente aceptable.

Generalmente, los virus influenza de la invención se administran en una cantidad suficiente para estimular una respuesta inmunitaria específica para una o más cepas de virus influenza (es decir, frente a las cepas de HA y/o NA de la invención). Preferiblemente, la administración de los virus influenza provoca una respuesta inmunitaria protectora frente a tales cepas. Los expertos en la técnica conocen dosificaciones y métodos para provocar una respuesta inmunitaria protectora frente a una o más cepas de influenza. Véanse, por ejemplo, la patente

estadounidense n.º 5.922.326; Wright *et al.*, Infect. Immun. 37:397-400 (1982); Kim *et al.*, Pediatrics 52:56-63 (1973); y Wright *et al.*, J. Pediatr. 88:931-936 (1976). Por ejemplo, se proporcionan virus influenza en el intervalo de aproximadamente 1-1000 DIH<sub>50</sub> (dosis infecciosa humana), es decir, aproximadamente 10<sup>5</sup> - 10<sup>8</sup> ufp (unidades formadoras de placas) por dosis administrada. Normalmente, la dosis se ajustará dentro de este intervalo basándose en por ejemplo, la edad, el estado físico, el peso corporal, el sexo, la dieta, el momento de administración y otros factores clínicos. La formulación de vacuna profiláctica se administra de manera sistémica, por ejemplo, mediante inyección subcutánea o intramuscular usando una aguja y una jeringa, o un dispositivo de inyección sin aguja. Alternativamente, la formulación de vacuna se administra por vía intranasal, o bien mediante gotas, aerosol de partículas grandes (mayores de aproximadamente 10 micrómetros) o bien pulverización en las vías respiratorias altas. Aunque cualquiera de las vías de administración anteriores da como resultado una respuesta inmunitaria sistémica protectora, la administración intranasal confiere el beneficio añadido de provocar inmunidad en la mucosa en el sitio de entrada del virus influenza. Para la administración intranasal, a menudo se prefieren vacunas de virus vivos atenuados, por ejemplo, un virus influenza recombinante o reordenante atenuado, adaptado al frío y/o sensible a la temperatura. Véase anteriormente. Aunque se prefiere la estimulación de una respuesta inmunitaria protectora con una única dosis, pueden administrarse dosificaciones adicionales, por la misma vía o una diferente, para lograr el efecto profiláctico deseado.

Normalmente, el virus influenza recombinante atenuado de esta invención tal como se usa en una vacuna está suficientemente atenuado de manera que no se producirán síntomas de infección, o al menos síntomas de infección grave, en la mayoría de los individuos inmunizados (o infectados de otra forma) con el virus influenza atenuado. En algunos casos, el virus influenza atenuado puede ser capaz todavía de producir síntomas de enfermedad leve (por ejemplo, enfermedad leve de las vías respiratorias altas) y/o de diseminación a individuos no vacunados. Sin embargo, su virulencia está suficientemente suprimida de manera que no se producen infecciones graves de las vías respiratorias bajas en el huésped vacunado o accidental.

Alternativamente, puede estimularse una respuesta inmunitaria mediante selección como diana *ex vivo* o *in vivo* de células dendríticas con virus influenza que comprenden las secuencias en el presente documento. Por ejemplo, se exponen células dendríticas en proliferación a virus en una cantidad suficiente y durante un periodo de tiempo suficiente como para permitir la captura de los antígenos de influenza por las células dendríticas. Las células se transfieren entonces al sujeto que va a vacunarse mediante métodos de trasplante intravenoso convencionales.

Aunque se prefiere la estimulación de una respuesta inmunitaria protectora con una única dosis, pueden administrarse dosificaciones adicionales, por la misma o diferente vía, para lograr el efecto profiláctico deseado. En recién nacidos y lactantes, por ejemplo, pueden requerirse múltiples administraciones para provocar niveles de inmunidad suficientes. La administración puede continuar a intervalos a lo largo de toda la infancia, según sea necesario para mantener niveles de protección suficientes frente a la infección por virus influenza de tipo natural. De manera similar, los adultos que son particularmente susceptibles a la infección por virus influenza repetida o grave, tales como, por ejemplo, profesionales sanitarios, trabajadores de guarderías, miembros de la familia de niños pequeños, los ancianos e individuos con función cardiopulmonar comprometida pueden requerir múltiples inmunizaciones para establecer y/o mantener respuestas inmunitarias protectoras. Pueden monitorizarse los niveles de inmunidad inducida, por ejemplo, midiendo las cantidades de anticuerpos séricos y secretores neutralizantes, y ajustarse las dosificaciones o repetirse las vacunaciones según sea necesario para provocar y mantener niveles deseados de protección.

Opcionalmente, la formulación para la administración profiláctica de los virus influenza también contiene uno o más adyuvantes para potenciar la respuesta inmunitaria frente a los antígenos de influenza. Los adyuvantes adecuados incluyen: adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, saponina, geles minerales tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones de aceite o hidrocarburo, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), *Corynebacterium parvum* y los adyuvantes sintéticos QS-21 y MF59.

Si se desea, la administración de vacuna profiláctica de virus influenza puede realizarse conjuntamente con la administración de una o más moléculas inmunoestimuladoras. Las moléculas inmunoestimuladoras incluyen diversas citocinas, linfocinas y quimiocinas con actividades inmunoestimuladoras, inmunopotenciadoras y proinflamatorias, tales como interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-12, IL-13); factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias (CSF) de granulocitos-macrófagos (GM)); y otras moléculas inmunoestimuladoras, tales como factor inflamatorio de macrófagos, ligando de Flt3, B7.1; B7.2, etc. Las moléculas inmunoestimuladoras pueden administrarse en la misma formulación que los virus influenza, o pueden administrarse por separado. Puede administrarse o bien la proteína (por ejemplo, un polipéptido de HA y/o NA de la invención) o bien un vector de expresión que codifica para la proteína para producir un efecto inmunoestimulador.

Los métodos descritos anteriormente son útiles para tratar terapéutica y/o profilácticamente una enfermedad o trastorno, normalmente gripe, introduciendo un vector de la invención que comprende un polinucleótido heterólogo que codifica para un polipéptido de HA y/o NA (o péptido) o ARN de HA y/o NA (por ejemplo, un ARN antisentido o ribozima) terapéutica o profilácticamente eficaz en una población de células diana *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Normalmente, el polinucleótido que codifica para el polipéptido (o péptido), o ARN, de interés está operativamente

unido a secuencias reguladoras apropiadas, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento. Opcionalmente, se incorpora más de una secuencia codificante heteróloga en un único vector o virus. Por ejemplo, además de un polinucleótido que codifica para un ARN o polipéptido de HA y/o NA terapéutica o profilácticamente activo, el vector también puede incluir polipéptidos terapéuticos o profilácticos adicionales, por ejemplo, antígenos, moléculas coestimuladoras, citocinas, anticuerpos, etc., y/o marcadores, y similares.

Aunque la vacunación de un individuo con un virus influenza atenuado de una cepa particular de un subgrupo particular puede inducir protección cruzada frente a virus influenza de diferentes cepas y/o subgrupos, la protección cruzada puede potenciarse, si se desea, vacunando al individuo con virus influenza atenuado de al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro cepas o subcepas de virus influenza, por ejemplo, al menos dos de las cuales pueden representar un subgrupo diferente. Por ejemplo, la vacunación de un individuo con al menos cuatro cepas o subcepas de virus influenza atenuado puede incluir la vacunación del individuo con al menos dos cepas o subcepas de virus influenza A y al menos dos cepas o subcepas de virus influenza B. La vacunación del individuo con las al menos cuatro cepas o subcepas de virus influenza atenuado puede incluir la vacunación del individuo con al menos tres cepas o subcepas de virus influenza A y al menos una cepa subcepa de virus influenza B. La vacunación del individuo con al menos cuatro cepas o subcepas de virus influenza puede requerir la administración de una única vacuna tetravalente que comprende todas de las al menos cuatro cepas o subcepas de virus influenza atenuado. La vacunación puede requerir alternativamente la administración de múltiples vacunas, cada una de las cuales comprende una, dos o tres de las cepas o subcepas de virus influenza atenuado. Adicionalmente, las combinaciones de vacunas pueden incluir opcionalmente mezclas de vacunas pandémicas y cepas no pandémicas. Las mezclas de vacunas (o vacunaciones múltiples) pueden comprender componentes de cepas humanas y/o cepas de influenza no humanas (por ejemplo, aviar y humana, etc.). De manera similar, las vacunas de virus influenza atenuados de esta invención pueden combinarse opcionalmente con vacunas que inducen respuestas inmunitarias protectoras frente a otros agentes infecciosos.

#### Vectores, promotores y sistemas de expresión

La presente invención incluye constructos recombinantes que incorporan una o más de las secuencias de ácido nucleico descritas en el presente documento. Tales constructos incluyen opcionalmente un vector, por ejemplo, un plásmido, un cósmido, un fago, un virus, un cromosoma artificial bacteriano (BAC), un cromosoma artificial de levaduras (YAC), etc., en el que se han insertado una o más de las secuencias de polinucleótido de la invención, por ejemplo, que comprenden SEQ ID NO: 35, en una orientación directa o inversa. Por ejemplo, el ácido nucleico insertado puede incluir una secuencia cromosómica viral o ADNc que incluye la totalidad o parte de al menos una de las secuencias de polinucleótido de la invención. En una realización, el constructo comprende además secuencias reguladoras, incluyendo, por ejemplo, un promotor, operativamente unidas a la secuencia. Los expertos en la técnica conocen grandes números de vectores y promotores adecuados, y están disponibles comercialmente.

Los polinucleótidos de la presente invención pueden estar incluidos en uno cualquiera de una variedad de vectores adecuados para generar ARN sentido o antisentido, y opcionalmente, productos de expresión de polipéptidos (o péptidos) (por ejemplo, una molécula de hemaglutinina y/o neuraminidasa de la invención, o fragmentos de hemaglutinina o neuraminidasa). Tales vectores incluyen secuencias de ADN cromosómico, no cromosómico y sintético, por ejemplo, derivados de SV40; plásmidos bacterianos; ADN de fago; baculovirus; plásmidos de levaduras; vectores derivados de combinaciones de plásmidos y ADN de fago, ADN viral tal como *Vaccinia*, adenovirus, virus de la viruela aviar, pseudorrabia, adenovirus, virus adenoasociado, retrovirus y muchos otros (por ejemplo, pCDL). Puede usarse cualquier vector que pueda introducir material genético en una célula y, si se desea replicación, que pueda replicarse en el huésped relevante.

En un vector de expresión, la secuencia de polinucleótido de HA y/o NA de interés está dispuesta físicamente en proximidad y orientación con respecto a una secuencia de control de la transcripción apropiada (por ejemplo, promotor, y opcionalmente, uno o más potenciadores) para dirigir la síntesis de ARNm. Es decir, la secuencia de polinucleótido de interés está operativamente unida a una secuencia de control de la transcripción apropiada. Los ejemplos de tales promotores incluyen: promotor de SV40 o LTR, promotor lac o trp de *E. coli*, promotor P<sub>L</sub> de fago lambda y otros promotores que se sabe que controlan la expresión de genes en células procariotas o eucariotas o sus virus.

Una variedad de promotores son adecuados para su uso en vectores de expresión para regular la transcripción de segmentos de genoma de virus influenza. En determinadas realizaciones, se utiliza el promotor de ARN polimerasa II (Pol II) dependiente de ADN de citomegalovirus (CMV). Si se desea, por ejemplo, para regular la expresión condicional, pueden sustituirse otros promotores que inducen la transcripción del ARN en las condiciones especificadas, o en las células o los tejidos especificados. Están disponibles numerosos promotores virales y de mamíferos, por ejemplo, humanos, o pueden aislarse según la aplicación específica contemplada. Por ejemplo, los promotores alternativos obtenidos a partir de los genomas de virus de animales y seres humanos incluyen promotores tales como los promotores de adenovirus (tales como adenovirus 2), virus del papiloma, virus de la hepatitis B, poliomavirus y virus del simio 40 (SV40), y diversos promotores retrovirales. Los promotores de mamíferos incluyen, entre muchos otros, el promotor de actina, promotores de inmunoglobulinas, promotores de choque térmico, y similares.

Diversas realizaciones de la invención actual pueden comprender varias construcciones de vectores diferentes. Tales construcciones se usan normal y preferiblemente en sistemas de rescate de plásmidos para crear virus para su uso en vacunas (por ejemplo, en vacunas vivas atenuadas, en vacunas desactivadas o inactivadas, etc.). Por tanto, la invención incluye moléculas de ADN recombinante que tienen un elemento de control de la transcripción que se une a ARN polimerasa dirigida por ADN que está operativamente unida a una secuencia de ADN que codifica para una molécula de ARN, en las que la molécula de ARN comprende un sitio de unión específico para una ARN polimerasa dirigida por ARN de un virus de ARN de hebra negativa, operativamente unida a una secuencia de ARN que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus de ARN de hebra negativa. Además, la invención incluye una molécula de ADN recombinante que, tras su transcripción, produce un molde de ARN que contiene una secuencia de ARN que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus de ARN de hebra negativa, y secuencias terminales de ARNv. La invención también incluye una molécula de ADN recombinante que, tras su transcripción, produce un molde de ARN replicable que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus de ARN de hebra negativa. Tales moléculas de ADN recombinante anteriores implican normalmente aquéllas en las que el virus de ARN de hebra negativa es virus influenza (por ejemplo, influenza A o B, etc.). Además, la molécula de ARN en tales realizaciones es normalmente un segmento de genoma de influenza y el molde de ARN es normalmente un segmento de genoma de influenza. Las moléculas de ADN recombinante comprenden normalmente aquéllas en las que el molde de ARN es replicable, en las que el virus de ARN de hebra negativa es virus influenza y en las que el molde de ARN es un segmento de genoma de influenza. Por tanto, los segmentos de influenza de ácidos nucleicos comprenden normalmente genes de HA y/o NA.

La invención también incluye métodos de preparación de una molécula de ARN que comprende transcribir una molécula de ADN recombinante con una ARN polimerasa dirigida por ADN, en los que la molécula de ADN comprende un elemento de control de la transcripción que se une a una ARN polimerasa dirigida por ADN que está operativamente unida a una secuencia de ADN que codifica para una molécula de ARN, en los que la molécula de ARN comprende un sitio de unión específico para una ARN polimerasa dirigida por ARN de un virus de ARN de hebra negativa, operativamente unida a una secuencia de ARN que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus de ARN de hebra negativa. La invención también incluye un método de preparación de una molécula de ARN que comprende transcribir una molécula de ADN recombinante con una ARN polimerasa dirigida por ADN, en el que la molécula de ADN recombinante produce, tras su transcripción, una molécula de ARN que contiene una secuencia de ARN que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus de ARN de hebra negativa, y secuencias terminales de ARNv. Además, la invención incluye un método de preparación de una molécula de ARN que comprende transcribir una molécula de ADN recombinante con una ARN polimerasa dirigida por ADN, en el que la molécula de ADN recombinante produce, tras su transcripción, una molécula de ARN replicable que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus de ARN de hebra negativa. Tales métodos comprenden normalmente aquéllos en los que el virus de ARN de hebra negativa es virus influenza, y en los que la molécula de ARN es un segmento de genoma de influenza. Tales métodos incluyen preferiblemente aquéllos en los que la ARN polimerasa dirigida por ADN es pol I, pol II, polimerasa de T7, polimerasa de T3 o polimerasa Sp6. Por tanto, de nuevo, los segmentos de ácido nucleico de influenza comprenden normalmente genes de HA y/o NA tal como se describe a lo largo de todo el documento.

Otros métodos dentro de la invención incluyen métodos de construcción de una molécula de ADN que comprende un elemento de control de la transcripción que se une a una ARN polimerasa dirigida por ADN que está operativamente unida a una secuencia de ADN que codifica para una molécula de ARN, en los que la molécula de ARN comprende un sitio de unión específico para una ARN polimerasa dirigida por ARN de un virus influenza, operativamente unida a una secuencia de ARN que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus influenza, en los que la secuencia de ADN comprende un ácido nucleico correspondiente a una o más de SEQ ID NO: 1-48 o un fragmento de las mismas o de una o más secuencias de ácido nucleico de una cepa similar (por ejemplo, una cepa similar a tales cepas que tienen las secuencias encontradas en las secuencias de la figura 1, etc.). Además, la invención incluye un método de construcción de una molécula de ADN que comprende una secuencia de ADN que, tras su transcripción, produce un molde de ARN que contiene una secuencia de ARN que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus influenza, y secuencias terminales de ARNv, en el que la secuencia de ADN comprende un ácido nucleico correspondiente a SEQ ID NO: 35. Tales métodos también incluyen aquéllos en los que el molde de ARN es replicable. Otros métodos de la invención incluyen los de construcción de una molécula de ADN que comprende una secuencia de ADN que, tras su transcripción, produce un molde de ARN replicable que comprende el complemento inverso de una secuencia codificante de ARNm de un virus influenza. Estos métodos de la invención incluyen normalmente aquéllos en los que la molécula de ARN es un segmento de genoma de influenza, en los que la ARN polimerasa dirigida por ADN es pol I, pol II, polimerasa de T7, polimerasa de T3 o polimerasa Sp6.

La transcripción se aumenta opcionalmente incluyendo una secuencia potenciadora. Los potenciadores son normalmente elementos de ADN cortos, por ejemplo, de 10-500 pb, de acción en cis que actúan conjuntamente con un promotor para aumentar la transcripción. Se han aislado muchas secuencias potenciadoras a partir de genes de mamíferos (hemoglobina, elastasa, albúmina, alfa-fetoproteína e insulina), y virus de células eucariotas. El

potenciador puede cortarse y empalmarse en el vector en una posición en 5' o 3' con respecto a la secuencia codificante heteróloga, pero normalmente se inserta en un sitio en 5' con respecto al promotor. Normalmente, el promotor y, si se desea, secuencias potenciadoras de la transcripción adicionales se eligen para optimizar la expresión en el tipo de célula huésped en la que va a introducirse el ADN heterólogo (Scharf *et al.* (1994) Heat stress promoters and transcription factors Results Probl Cell Differ 20:125-62; Kriegler *et al.* (1990) Assembly of enhancers, promoters, and splice signals to control expression of transferred genes Methods in Enzymol 185: 512-27). Opcionalmente, el amplicón también puede contener un sitio de unión al ribosoma o un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) para la iniciación de la traducción.

Los vectores de la invención también incluyen favorablemente secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para estabilizar el ARNm, tales como un sitio de poliadenilación o una secuencia de terminación. Tales secuencias están disponibles comúnmente a partir de las regiones no traducidas en 5' y, ocasionalmente, en 3' de ADN o ADNc eucariotas o virales. En una realización, las secuencias de señal de poliadenilación de SV40 pueden proporcionar un sitio de poliadenilación bidireccional que aísla la transcripción de moléculas de ARNm de hebra (+) del promotor Poll que inicia la replicación del genoma viral de hebra (-).

Además, tal como se describió anteriormente, los vectores de expresión incluyen opcionalmente uno o más genes marcadores seleccionables para proporcionar un rasgo fenotípico para la selección de células huésped transformadas, además de los genes enumerados anteriormente, marcadores tales como dihidrofolato reductasa o resistencia a neomicina son adecuados para la selección en cultivo celular eucariota.

El vector que contiene la secuencia de ácido nucleico apropiada tal como se describió anteriormente, así como una secuencia de control o promotora apropiada, puede emplearse para transformar una célula huésped que permite la expresión de la proteína. Aunque los vectores de la invención pueden replicarse en células bacterianas, lo más frecuentemente será deseable introducirlos en células de mamíferos, por ejemplo, células Vero, células BHK, células MDCK, células 293, células COS, o similares, para el fin de expresión.

Tal como se describe en otra parte, las secuencias de HA y NA en el presente documento, en diversas realizaciones, pueden estar comprendidas dentro de plásmidos implicados en el reordenamiento por rescate de plásmidos. Véanse, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de 2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 24 de mayo de 2004, tituladas todas "Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus"; Hoffmann, E., 2000, PNAS, 97(11):6108-6113; la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20020164770 concedida a Hoffmann; y la patente estadounidense n.º 6.544.785 concedida el 8 de abril de 2003 a Palese, *et al.* Los reordenantes producidos pueden incluir los genes de HA y NA dispuestos con los otros 6 genes de influenza de la cepa donadora A/Ann Arbor/6/60, la cepa donadora B/Ann Arbor/1/66 (y/o derivados y modificaciones de la misma), la cepa donadora A/Puerto Rico/8/34, etc.

#### Elementos de expresión adicionales

De la manera más común, el segmento genómico que codifica para la proteína HA y/o NA de virus influenza incluye cualquier secuencia adicional necesaria para su expresión, incluyendo la traducción para dar una proteína viral funcional. En otras situaciones, puede emplearse un minigén, u otro constructo artificial que codifica para las proteínas virales, por ejemplo, una proteína HA y/o NA. De nuevo, en tal caso, a menudo es deseable incluir señales de iniciación específicas que ayudan en la traducción eficaz de la secuencia codificante heteróloga. Estas señales pueden incluir, por ejemplo, el codón de iniciación ATG y secuencias adyacentes. Para garantizar la traducción de toda el inserto, se inserta el codón de iniciación en el marco de lectura correcto en relación con la proteína viral. Los codones de iniciación y elementos de transcripción exógenos pueden ser de diversos orígenes, tanto naturales como sintéticos. La eficacia de la expresión puede potenciarse mediante la inclusión de potenciadores apropiados para el sistema celular en uso.

Si se desea, pueden incorporarse en el vector secuencias de polinucleótido que codifican para elementos expresados adicionales, tales como secuencias señal, secuencias de secreción o localización, y similares, habitualmente, en marco con la secuencia de polinucleótido de interés, por ejemplo, para dirigir la expresión del polipéptido a un compartimento celular, membrana u orgánulo deseado, o para dirigir la secreción del polipéptido al espacio periplasmático o a los medios de cultivo celular. Tales secuencias las conocen los expertos e incluyen péptidos líder de secreción, secuencias de direccionamiento a orgánulos (por ejemplo, secuencias de localización nuclear, señales de retención en el ER, secuencias de tránsito mitocondrial), secuencias de localización/anclaje en la membrana (por ejemplo, secuencias de detención de la transferencia, secuencias de anclaje a GPI), y similares.

Cuando se desea la traducción de un polipéptido codificado por una secuencia de ácido nucleico de la invención, señales de iniciación específicas de la traducción adicionales pueden mejorar la eficacia de traducción. Estas señales pueden incluir, por ejemplo, un codón de iniciación ATG y secuencias adyacentes, una región IRES, etc. En algunos casos, por ejemplo, moléculas de ADNc de longitud completa o segmentos cromosómicos que incluyen una secuencia codificante que incorpora, por ejemplo, una secuencia de polinucleótido de la invención (por ejemplo, como en las secuencias en el presente documento), un codón de iniciación de la traducción y elementos de



secuencia asociados se insertan en el vector de expresión apropiado simultáneamente con la secuencia de polinucleótido de interés. En tales casos, frecuentemente no se requieren señales de control de la traducción adicionales. Sin embargo, en los casos en los que sólo se inserta una secuencia que codifica para polipéptido, o una parte de la misma, se proporcionan a menudo señales de control de la traducción exógenas, incluyendo, por ejemplo, un codón de iniciación ATG, para la expresión de la secuencia relevante. El codón de iniciación se coloca en el marco de lectura correcto para garantizar la transcripción de la secuencia de polinucleótido de interés. Los codones de iniciación y elementos de transcripción exógenos pueden ser de diversos orígenes, tanto naturales como sintéticos. La eficacia de expresión puede potenciarse mediante la inclusión de potenciadores apropiados para el sistema celular en uso (véanse, por ejemplo, Scharf D. *et al.* (1994) *Results Probl Cell Differ* 20:125-62; Bittner *et al.* (1987) *Methods in Enzymol* 153:516-544).

#### Producción de virus recombinante

Pueden modificarse por ingeniería genética virus de ARN de hebra negativa y recuperarse usando un enfoque de genética inversa recombinante (patente estadounidense n.º 5.166.057 concedida a Palese *et al.*). Tal método se aplicó originariamente para modificar por ingeniería genética genomas de virus influenza (Luytjes *et al.* (1989) *Cell* 59:1107-1113; Enami *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:11563-11567), y se ha aplicado satisfactoriamente a una amplia variedad de virus de ARN de hebra negativa segmentados y no segmentados, por ejemplo, virus de la rabia (Schnell *et al.* (1994) *EMBO J.* 13: 4195-4203); VEV (Lawson *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 4477-4481); virus del sarampión (Radecke *et al.* (1995) *EMBO J.* 14:5773-5784); virus de la peste bovina (Baron & Barrett (1997) *J. Virol.* 71: 1265-1271); virus parainfluenza humano (Hoffman & Banerjee (1997) *J. Virol.* 71: 3272-3277; Dubin *et al.* (1997) *Virology* 235:323-332); SV5 (He *et al.* (1997) *Virology* 237:249-260); virus del moquillo canino (Gassen *et al.* (2000) *J. Virol.* 74:10737-44); y virus Sendai (Park *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 5537-5541; Kato *et al.* (1996) *Genes to Cells* 1:569-579). Los expertos en la técnica estarán familiarizados con estas técnicas y similares para producir virus influenza que comprende las secuencias de HA y NA de la invención. Los virus influenza recombinantes producidos según tales métodos también son una característica de la invención, como los son los virus influenza recombinantes que comprenden uno o más ácidos nucleicos y/o polipéptidos de la invención. Por supuesto, tal como apreciarán los expertos en la técnica, los virus influenza en general (y también los de la invención) son virus de ARN de hebra negativa. Por tanto, cuando la presente invención describe los virus influenza, ha de entenderse que normalmente significan la versión de ARN de hebra negativa correspondiente de las secuencias. La secuencia de nucleótidos en la figura 1 comprende versiones de ADN (por ejemplo, secuencia codificante más sentido, etc.) de los genes (junto con algunas regiones no traducidas en las secuencias de nucleótidos). Los expertos en la técnica pueden convertir fácilmente entre secuencias de ARN y ADN (por ejemplo, el cambio de U a T, etc.), y entre secuencias de nucleótidos complementarias (ya sean ARN o ADN), etc. Por tanto, por ejemplo, los expertos en la técnica pueden convertir fácilmente de una secuencia de nucleótidos (por ejemplo, una facilitada en la figura 1, es decir, SEQ ID NO: 35) a la secuencia de aminoácidos correspondiente o a una secuencia complementaria correspondiente (ya sea ADN o ARN), etc. Además, tal como resultará evidente, cuando tales secuencias de HA y/o NA se describen dentro de vectores de ADN, por ejemplo, plásmidos, etc., entonces ha de entenderse normalmente la versión de ADN correspondiente de las secuencias. De nuevo, los ácidos nucleicos de la invención incluyen las secuencias explícitas en las listas de secuencias en el presente documento, así como los complementos de tales secuencias (tanto ARN como ADN), la forma bicatenaria de las secuencias en las listas de secuencias, las formas de ARN correspondientes de las secuencias en las listas de secuencias (o bien como el complemento de ARN de la secuencia explícita en la lista de secuencias o bien como la versión de ARN de la secuencia en la lista de secuencias, por ejemplo, del mismo sentido, pero que se componen de ARN, con U en lugar de T, etc.). Por tanto, dependiendo del contexto en el presente documento, las secuencias de ácido nucleico de la invención pueden comprender las versiones de ARN de SEQ ID NO: 1-48 (o bien en sentido de hebra positiva o bien en sentido de hebra negativa).

#### Huéspedes de expresión y cultivo celular

La presente invención también se refiere a células huésped que se introducen (se transducen, se transforman o se transfectan) con vectores de la invención, y a la producción de polipéptidos de la invención mediante técnicas recombinantes. Las células huésped se modifican por ingeniería genética (es decir, se transducen, se transforman o se transfectan) con un vector, tal como un vector de expresión, de esta invención. Tal como se describió anteriormente, el vector puede estar en forma de un plásmido, una partícula viral, un fago, etc. Los ejemplos de huéspedes de expresión apropiados incluyen: células bacterianas, tales como *E. coli*, *Streptomyces* y *Salmonella typhimurium*; células fúngicas, tales como *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* y *Neurospora crassa*; o células de insecto tales como *Drosophila* y *Spodoptera frugiperda*.

Lo más comúnmente, se usan células de mamífero para cultivar las moléculas de HA y NA de la presente invención. Las células huésped adecuadas para la replicación de virus influenza (por ejemplo, con las secuencias de HA y/o NA en el presente documento) incluyen, por ejemplo, células Vero, células BHK, células MDCK, células 293 y células COS, incluyendo células 293T, células COS7 o similares. Comúnmente, se emplean cocultivos que incluyen dos de las líneas celulares anteriores, por ejemplo, células MDCK y o bien células 293T o bien células COS a una razón, por ejemplo, de 1:1, para mejorar la eficacia de replicación. Normalmente, las células se cultivan en un medio de cultivo comercial convencional, tal como medio de Eagle modificado por Dulbecco complementado con suero (por

ejemplo, suero bovino fetal al 10%), o en medio libre de suero, a concentración de CO<sub>2</sub> y humedad controladas, adecuado para mantener el pH tamponado neutro (por ejemplo, a pH de entre 7,0 y 7,2). Opcionalmente, el medio contiene antibióticos para evitar el crecimiento bacteriano, por ejemplo, penicilina, estreptomycin etc., y/o nutrientes adicionales, tales como L-glutamina, piruvato de sodio, aminoácidos no esenciales, complementos adicionales para promover características de crecimiento favorables, por ejemplo, tripsina, β-mercaptoetanol, y similares.

Las células huésped modificadas por ingeniería pueden cultivarse en medios de nutrientes convencionales modificados según sea apropiado para activar promotores, seleccionar transformantes o amplificar las secuencias de polinucleótido insertadas, por ejemplo, a través de la producción de virus. Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH y similares, son normalmente las usadas previamente con la célula huésped particular seleccionada para la expresión, y resultarán evidentes para los expertos en la técnica y en las referencias citadas en el presente documento, incluyendo por ejemplo, Freshney (1983) *Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique*, 3ª edición, Wiley-Liss, Nueva York y las referencias citadas en ese documento. Otras referencias útiles incluyen, por ejemplo, Paul (1975) *Cell and Tissue Culture*, 5ª ed., Livingston, Edinburg; Adams (1980) *Laboratory Techniques in Biochemis and Molecular Biology-Cell Culture for Biochemists, Work and Burdon* (eds.) Elsevier, Amsterdam. Los detalles adicionales en cuanto a procedimientos de cultivo tisular de particular interés en la producción de virus influenza *in vitro* incluyen, por ejemplo, Merten *et al.* (1996) *Production of influenza virus in cell cultures para vaccine preparation*. En Cohen and Shafferman (eds) *Novel Strategies in Design and Production of Vaccines*, que se incorpora en el presente documento en su totalidad para todos los fines. Adicionalmente, se determinan fácilmente variaciones en tales procedimientos adaptados a la presente invención a través de experimentación de rutina y los expertos en la técnica estarán familiarizados con ello.

Pueden cultivarse células para la producción de virus influenza (por ejemplo, que tienen las secuencias de Ha y/o NA de la invención) en medio que contiene suero o libre de suero. En algunos casos, por ejemplo, para la preparación de virus purificados, normalmente es deseable hacer crecer las células huésped en condiciones libres de suero. Las células pueden cultivarse a pequeña escala, por ejemplo, menos de 25 ml de medio, en tubos o frascos de cultivo o en grandes frascos con agitación, en botellas giratorias o en perlas microportadoras (por ejemplo, perlas microportadoras de DEAE-Dextrano, tales como Dormacell, Pfeifer & Langen; Superbead, Flow Laboratories; perlas de copolímero de estireno-trimetilamina, tales como Hillex, SoloHill, Ann Arbor) en frascos, botellas o cultivos en reactor. Las perlas microportadoras son pequeñas esferas (en el intervalo de 100-200 micrómetros de diámetro) que proporcionan una gran área superficial para el crecimiento celular adherente por volumen de cultivo celular. Por ejemplo, un solo litro de medio puede incluir más de 20 millones de perlas microportadoras que proporcionan más de 8000 centímetros cuadrados de superficie de crecimiento. Para la producción comercial de virus, por ejemplo, para la producción de vacunas, a menudo es deseable cultivar las células en un biorreactor o fermentador. Los biorreactores están disponibles en volúmenes de desde menos de 1 litro hasta más de 100 litros, por ejemplo, biorreactor Cyto3 (Osmonics, Minnetonka, MN); biorreactores NBS (New Brunswick Scientific, Edison, N.J.); biorreactores a escala de laboratorio y comercial de B. Braun Biotech International (B. Braun Biotech, Melsungen, Alemania).

Independientemente del volumen de cultivo, en muchos aspectos deseados de la presente invención, es importante que los cultivos se mantengan a una temperatura apropiada, para garantizar la recuperación eficaz del virus influenza recombinante y/o reordenante usando sistemas de múltiples plásmidos dependientes de la temperatura (véanse, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 60/420.708, presentada el 23 de octubre de 2002, la solicitud estadounidense n.º 10/423.828, presentada el 25 de abril de 2003 y la solicitud estadounidense n.º 60/574.117, presentada el 24 de mayo de 2004, todas tituladas "Multi-Plasmid System for the Production of Influenza Virus"), calentamiento de disoluciones virales para filtración, etc. Normalmente, se emplea un regulador, por ejemplo, un termostato, u otro dispositivo para detectar y mantener la temperatura del sistema de cultivo celular y/u otra disolución, para garantizar que la temperatura está en el nivel correcto durante el periodo apropiado (por ejemplo, replicación del virus, etc.).

En algunas realizaciones en el presente documento (por ejemplo, en las que van a producirse virus reordenados a partir de segmentos en vectores), se introducen vectores que comprenden segmentos de genoma de influenza (por ejemplo, se transfectan) en células huésped según métodos bien conocidos en la técnica para introducir ácidos nucleicos heterólogos en células eucariotas, incluyendo, por ejemplo, coprecipitación con fosfato de calcio, electroporación, microinyección, lipofección y transfección empleando reactivos de transfección de poliamina. Por ejemplo, pueden transfectarse vectores, por ejemplo, plásmidos, en células huésped, tales como células COS, células 293T o combinaciones de células COS o 293T y células MDCK, usando el reactivo de transfección de poliamina TransIT-LT1 (Mirus) según las instrucciones del fabricante para producir virus reordenados, etc. Por tanto, en un ejemplo, se introduce aproximadamente 1 µg de cada vector en una población de células huésped con aproximadamente 2 µl de TransIT-LT1 diluidos en 160 µl de medio, preferiblemente medio libre de suero, en un volumen total de 200 µl. Se incuban las mezclas de ADN:reactivo de transfección a temperatura ambiente durante 45 minutos seguido por la adición de 800 µl de medio. Se añade la mezcla de transfección a las células huésped, y se cultivan las células tal como se describe mediante otros métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, para la producción de virus recombinantes o reordenados en cultivo celular, se mezclan vectores que incorporan cada uno de los 8 segmentos de genoma, (PB2, PB1, PA, NP, M, NS, HA y NA, por ejemplo, de la

invención) con aproximadamente 20 µl de TransIT-LT1 y se transfectan en células huésped. Opcionalmente, se reemplaza el medio que contiene suero antes de la transfección por medio libre de suero, por ejemplo, Opti-MEM I, y se incuba durante 4-6 horas.

5 Alternativamente, puede emplearse electroporación para introducir tales vectores que incorporan segmentos de genoma de influenza en células huésped. Por ejemplo, se introducen favorablemente vectores de plásmido que incorporan un virus influenza A o influenza B en células Vero usando electroporación según el siguiente procedimiento. En resumen, se resuspenden aproximadamente  $5 \times 10^6$  células Vero, por ejemplo, hechas crecer en medio de Eagle modificado (MEM) complementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) en 0,4 ml de OptiMEM y se colocan en una cubeta de electroporación. Se añaden veinte microgramos de ADN en un volumen de hasta 25 µl a las células en la cubeta, que entonces se mezcla suavemente mediante ligeros golpes. Se realiza la electroporación según las instrucciones del fabricante (por ejemplo, aparato BioRad Gene Pulser II con Capacitance Extender Plus conectado) a 300 voltios, 950 microfaradios con una constante de tiempo de entre 28-33 ms. Se vuelven a mezclar las células mediante ligeros golpes y aproximadamente 1-2 minutos tras la electroporación se añaden 0,7 ml de MEM con FBS al 10% directamente a la cubeta. Entonces se transfieren las células a dos pocillos de una placa de cultivo tisular de 6 pocillos convencional que contiene 2 ml de MEM, FBS al 10%. Se lava la cubeta para recuperar cualquier célula restante y se divide la suspensión de lavado entre los dos pocillos. El volumen final es de aproximadamente 3,5 ml. Entonces se incuban las células en condiciones permisivas para el crecimiento viral, por ejemplo, a aproximadamente 33°C para cepas adaptadas al frío.

20 En células huésped de mamífero, pueden utilizarse varios sistemas de expresión, tales como sistema basados en virus. En los casos en los que se usa un adenovirus como vector de expresión, se liga opcionalmente una secuencia codificante en un complejo de transcripción/traducción de adenovirus que consiste en el promotor tardío y la secuencia líder tripartita. La inserción en una región E1 o E3 no esencial del genoma viral dará como resultado un virus viable que puede expresar los polipéptidos de interés en células huésped infectadas (Logan y Shenk (1984) Proc Natl Acad Sci 81:3655-3659). Además, pueden usarse potenciadores de la transcripción, tales como el potenciador del virus del sarcoma de Rous (VSR), para aumentar la expresión en células huésped de mamífero.

30 Una cepa de células huésped se elige opcionalmente por su capacidad para modular la expresión de las secuencias insertadas o para procesar la proteína expresada del modo deseado. Tales modificaciones de la proteína incluyen, pero no se limitan a, acetilación, carboxilación, glicosilación, fosforilación, lipidación y acilación. El procesamiento postraducciona, que escinde una forma precursora para dar una forma madura, de la proteína es importante a veces para la inserción, el plegamiento y/o la función correctos. Adicionalmente la ubicación apropiada dentro de una célula huésped (por ejemplo, en la superficie celular) también es importante. Diferentes células huésped tales como COS, CHO, BHK, MDCK, 293, 293T, COS7, etc. tienen una maquinaria celular específica y mecanismos característicos para tales actividades postraduccionales y pueden elegirse para garantizar la modificación y el procesamiento correctos de la proteína foránea, introducida actual.

40 Para la producción con alto rendimiento, a largo plazo de proteínas recombinantes codificadas por, o que tienen subsecuencias codificadas por, los polinucleótidos de la invención, se usan opcionalmente sistemas de expresión estables. Por ejemplo, se transfectan líneas celulares, que expresan de manera estable un polipéptido de la invención, usando vectores de expresión que contienen orígenes de replicación virales o elementos de expresión endógenos y un gen de marcador seleccionable. Por ejemplo, tras la introducción del vector, se permite que crezcan las células durante 1-2 días en un medio enriquecido antes de cambiarse a medios selectivos. El fin del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento y la recuperación de células que expresan satisfactoriamente las secuencias introducidas. Por tanto, pueden proliferar agrupaciones resistentes de células transformadas de manera estable, por ejemplo, derivadas de un único tipo de célula, usando técnicas de cultivo tisular apropiadas para el tipo de célula.

50 Se cultivan opcionalmente células huésped transformadas con una secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido de la invención en condiciones adecuadas para la expresión y la recuperación de la proteína codificada del cultivo celular. Las células que expresan dicha proteína pueden clasificarse, aislarse y/o purificarse. La proteína o fragmento de la misma producido mediante una célula recombinante puede secretarse, unirse a la membrana o retenerse de manera intracelular, dependiendo de la secuencia (por ejemplo, dependiendo de las proteínas de fusión que codifican para una señal de retención en la membrana o similar) y/o el vector usado.

60 También pueden producirse productos de expresión correspondientes a los ácidos nucleicos de la invención en células que no son de animales tales como de plantas, levaduras, hongos, bacterias y similares. Además de Sambrook, Berger y Ausubel, todos citados anteriormente, pueden encontrarse detalles referentes al cultivo celular en Payne *et al.* (1992) Plant Cell and Tissue Culture in Liquid Systems John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, NY; Gamborg y Phillips (eds.) (1995) Plant Cell. Tissue and Organ Culture; Fundamental Methods Springer Lab Manual, Springer-Verlag (Berlín Heidelberg Nueva York) y Atlas y Parks (eds.) The Handbook of Microbiological Media (1993) CRC Press, Boca Raton, FL.

65 En sistemas bacterianos, pueden seleccionarse varios vectores de expresión dependiendo del uso pretendido para el producto expresado. Por ejemplo, cuando son necesarias grandes cantidades de un polipéptido o fragmentos del

mismo para la producción de anticuerpos, se emplean favorablemente vectores que dirigen la expresión de alto nivel de proteínas de fusión que se purifican fácilmente. Tales vectores incluyen, pero no se limitan a, vectores de clonación y expresión de *E. coli* multifuncionales tales como BLUESCRIPT (Stratagene), en los que la secuencia codificante de interés, por ejemplo, secuencias que comprenden las que se encuentran en el presente documento, etc., pueden ligarse en el vector en marco con secuencias para la metionina de iniciación de la traducción amino-terminal y los 7 residuos posteriores de beta-galactosidasa produciendo una proteína de fusión de beta-galactosidasa catalíticamente activa; vectores pIN (Van Heeke & Schuster (1989) *J Biol Chem* 264:5503-5509); vectores pET (Novagen, Madison WI); y similares. De manera similar, en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, pueden usarse varios vectores que contienen promotores constitutivos o inducibles tales como factor alfa, alcohol oxidasa y PGH para la producción de los productos de expresión deseados. Para revisiones, véanse Ausubel, citado anteriormente, y Grant *et al.*, (1987); *Methods in Enzymology* 153:516-544.

#### Clonación, mutagénesis y expresión de biomoléculas de interés

Los textos generales que describen técnicas de biología molecular, que son aplicables a la presente invención, tales como clonación, mutación, cultivo celular y similares, incluyen Berger y Kimmel, *Guide to Molecular Cloning Techniques*, *Methods in Enzymology* volumen 152 Academic Press, Inc., San Diego, CA (Berger); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning - A Laboratory Manual* (3ª ed.), vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York, 2000 ("Sambrook") y *Current Protocols in Molecular Biology*, F. M. Ausubel *et al.*, eds., *Current Protocols*, una empresa conjunta entre Greene Publishing Associates, Inc. y John Wiley & Sons, Inc., (con suplementos hasta 2002) ("Ausubel"). Estos textos describen la mutagénesis, el uso de vectores, promotores y muchos otros temas relevantes relacionados con, por ejemplo, la generación de moléculas de HA y/o NA, etc.

Diversos tipos de mutagénesis se usan opcionalmente en la presente invención, por ejemplo, para producir y/o aislar, por ejemplo, moléculas de HA y/o NA novedosas o recién aisladas y/o para modificar/mutar adicionalmente los polipéptidos (por ejemplo, moléculas de HA y NA) de la invención. Incluyen pero no se limitan a mutagénesis dirigida al sitio, puntual al azar, recombinación homóloga (intercambio de ADN), mutagénesis usando moldes que contienen uracilo, mutagénesis dirigida por oligonucleótidos, mutagénesis de ADN modificado con fosforotioato, mutagénesis usando ADN dúplex discontinuo o similar. Los métodos adecuados adicionales incluyen reparación de apareamiento erróneo puntual, mutagénesis usando cepas huésped de reparación deficiente, restricción-selección y restricción-purificación, mutagénesis por delección, mutagénesis mediante síntesis génica total, reparación de roturas de la doble cadena, y similares. La mutagénesis, por ejemplo, que implica constructos quiméricos, también está incluida en la presente invención. En una realización, la mutagénesis puede estar guiada por información conocida de la molécula que se produce de manera natural o molécula que se produce de manera natural alterada o mutada, por ejemplo, secuencia, comparaciones de secuencias, propiedades físicas, estructura cristalina o similar.

Los textos y ejemplos anteriores encontrados en el presente documento describen estos procedimientos así como las siguientes publicaciones (y referencias citadas en las mismas): Sieber, *et al.*, *Nature Biotechnology*, 19:456-460 (2001); Ling *et al.*, *Approaches to DNA mutagenesis: an overview*, *Anal Biochem* 254(2): 157-178 (1997); Dale *et al.*, *Oligonucleotide-directed random mutagenesis using the fosforotioate method*, *Methods Mol Biol* 57:369-374 (1996); I. A. Lorimer, I. Pastan, *Nucleic Acids Res* 23, 3067-8 (1995); W. P. C. Stemmer, *Nature* 370, 389-91 (1994); Arnold, *Protein engineering for unusual environments*, *Current Opinion in Biotechnology* 4:450-455 (1993); Bass *et al.*, *Mutant Trp repressors with new DNA-binding specificities*, *Science* 242:240-245 (1988); Fritz *et al.*, *Oligonucleotide-directed construction of mutations: a gapped duplex DNA procedure without enzymatic reactions in vitro*, *Nucl Acids Res* 16: 6987-6999 (1988); Kramer *et al.*, *Improved enzymatic in vitro reactions in the gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed construction of mutations*, *Nucl Acids Res* 16: 7207 (1988); Sakamar y Khorana, *Total synthesis and expression of a gene for the a-subunit of bovine rod outer segment guanine nucleotide-binding protein (transducin)*, *Nucl Acids Res* 14: 6361-6372 (1988); Sayers *et al.*, *Y-T Exonucleases in phosphorotioate-based oligonucleotide-directed mutagenesis*, *Nucl Acids Res* 16:791-802 (1988); Sayers *et al.*, *Strand specific cleavage of phosphorotioate-containing DNA by reaction with restriction endonucleases in presence of etidium bromide*, (1988) *Nucl Acids Res* 16: 803-814; Carter, *Improved oligonucleotide-directed mutagenesis using M13 vectors*, *Methods in Enzymol* 154: 382-403 (1987); Kramer & Fritz *Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA*, *Methods in Enzymol* 154:350-367 (1987); Kunkel, *The efficiency of oligonucleotide directed mutagenesis*, en *Nucleic Acids & Molecular Biology* (Eckstein, F. y Lilley, D.M.J. eds., Springer Verlag, Berlín) (1987); Kunkel *et al.*, *Rapid and efficient site-specific mutagenesis without fenotypic selection*, *Methods in Enzymol* 154, 367-382 (1987); Zoller & Smith, *Oligonucleotide-directed mutagenesis: a simple method using two oligonucleotide primers and a single-stranded DNA template*, *Methods in Enzymol* 154:329-350 (1987); Carter, *Site-directed mutagenesis*, *Biochem J* 237:1-7 (1986); Eghtedarzadeh & Henikoff, *Use of oligonucleotides to generate large deletions*, *Nucl Acids Res* 14: 5115 (1986); Mandeck, *Oligonucleotide-directed double-strand repair in plasmids of Escherichia coli: a method for site-specific mutagenesis*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 83:7177-7181 (1986); Nakamaye & Eckstein, *Inhibition of restriction endonuclease Nci I cleavage by phosphorotioate groups and its application to oligonucleotide-directed mutagenesis*, *Nucl Acids Res* 14: 9679-9698 (1986); Wells *et al.*, *Importance of hydrogen-bond formation in stabilizing the transition state of subtilisin*, *Phil Trans R Soc Lond A* 317: 415-423 (1986); Botstein & Shortle, *Strategies and applications of in vitro mutagenesis*, *Science* 229:1193-1201(1985); Carter *et al.*, *Improved oligonucleotide site-directed mutagenesis using M13 vectors*, *Nucl Acids Res* 13: 4431-4443 (1985); Grundström *et al.*, *Oligonucleotide-directed mutagenesis by microscale 'shot-gun' gene synthesis*, *Nucl Acids Res* 13: 3305-3316 (1985); Kunkel, *Rapid*

and efficient site-specific mutagenesis without fenotypic selection, Proc Natl Acad Sci USA 82:488-492 (1985); Smith, *In vitro* mutagenesis, Ann Rev Genet 19:423-462(1985); Tailor *et al.*, The use of phosphorotioate-modified DNA in restriction enzyme reactions to prepare nicked DNA, Nucl Acids Res 13: 8749-8764 (1985); Tailor *et al.*, The rapid generation of oligonucleotide-directed mutations at high frequency using phosphorotioate-modified DNA, Nucl Acids Res 13: 8765-8787 (1985); Wells *et al.*, Cassette mutagenesis: an efficient method for generation of multiple mutations at defined sites, Gene 34:315-323 (1985); Kramer *et al.*, The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction, Nucl Acids Res 12: 9441-9456 (1984); Kramer *et al.*, Point Mismatch Repair, Cell 38:879-887 (1984); Nambiar *et al.*, Total synthesis and cloning of a gene coding for the ribonuclease S protein, Science 223: 1299-1301 (1984); Zoller & Smith, Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors, Methods in Enzymol 100:468-500 (1983); y Zoller & Smith, Oligonucleotide-directed mutagenesis using M13-derived vectors: an efficient and general procedure for the production of point mutations in any DNA fragment, Nucl Acids Res 10:6487-6500 (1982). Pueden encontrarse detalles adicionales sobre muchos de los métodos anteriores en Methods in Enzymol volumen 154, que también describe controles útiles para la resolución de problemas con diversos métodos de mutagénesis, aislamiento génico, expresión, y otros.

Normalmente se sintetizan químicamente los oligonucleótidos, por ejemplo, para su uso en mutagénesis de la presente invención, por ejemplo, mutando bibliotecas de las moléculas de HA y/o NA de la invención, o alterando tales, según el método de triéster de fosforamidita en fase sólida descrito por Beaucage y Caruthers, Tetrahedron Letts 22(20):1859-1862, (1981) por ejemplo, usando un sintetizador automático, tal como se describe en Needham-VanDevanter *et al.*, Nucleic Acids Res, 12:6159-6168 (1984).

Además, esencialmente cualquier ácido nucleico puede pedirse por encargo o de manera convencional a cualquiera de una variedad de fuentes comerciales, tales como The Midland Certified reagent Company (mcrco@oligos.com), The Great American Gene Company (www.genco.com), ExpressGen Inc. (www.expressgen.com), Operon Technologies Inc. (Alameda, CA) y muchas otras. De manera similar, pueden pedirse por encargo péptidos y anticuerpos de cualquiera de una variedad de fuentes, tales como PeptidoGenic (disponible en pkim@ccnet.com), HTI Bio-products, Inc. (www.htibio.com), BMA Biomedicals Ltd. (U.K.), Bio.Synthesis, Inc., y muchas otras.

La presente invención también se refiere a células huésped y organismos que comprenden una molécula de HA y/o NA u otro polipéptido y/o ácido nucleico de la invención o tales secuencias de HA y/o NA u otras dentro de diversos vectores tales como virus influenza reordenantes 6:2, plásmidos en sistemas de rescate de plásmidos, etc. Las células huésped se modifican por ingeniería genética (por ejemplo, se transforman, se transducen o se transfectan) con los vectores de esta invención, que pueden ser, por ejemplo, un vector de clonación o un vector de expresión. El vector puede estar, por ejemplo, en forma de un plásmido, una bacteria, un virus, un polinucleótido desnudo o un polinucleótido conjugado. Los vectores se introducen en células y/o microorganismos mediante métodos convencionales incluyendo electroporación (véase, From *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 82, 5824 (1985), infección mediante vectores virales, penetración balística a alta velocidad mediante pequeñas partículas con el ácido nucleico o bien dentro de la matriz de pequeñas perlas o partículas, o bien en la superficie (Klein *et al.*, Nature 327, 70-73 (1987)). Berger, Sambrook, y Ausubel proporcionan una variedad de métodos de transformación apropiados. Véase anteriormente.

Están disponibles varios métodos bien conocidos de introducción de ácidos nucleicos diana en células bacterianas, cualquiera de los cuales puede usarse en la presente invención. Estos incluyen: fusión de las células receptoras con protoplastos bacterianos que contienen el ADN, electroporación, bombardeo con proyectiles e infección con vectores virales, etc. Pueden usarse células bacterianas para amplificar el número de plásmidos que contienen constructos de ADN de esta invención. Se hacen crecer las bacterias hasta la fase logarítmica y pueden aislarse los plásmidos dentro de las bacterias mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook). Además, están disponibles comercialmente una multitud de kits para la purificación de plásmidos a partir de bacterias, (véanse, por ejemplo, EasyPrep™, FlexiPrep™, ambos de Pharmacia Biotech; StrataClean™, de Stratagene; y QIAprep™ de Qiagen). Los plásmidos aislados y purificados se manipulan entonces adicionalmente para producir otros plásmidos, se usan para transfectar células o se incorporan en vectores relacionados para infectar organismos. Los vectores típicos contienen terminadores de la transcripción y traducción, secuencias de iniciación de la transcripción y traducción y promotores útiles para la regulación de la expresión del ácido nucleico diana particular. Los vectores comprenden opcionalmente casetes de expresión genéricos que contienen al menos una secuencia de terminador independiente, secuencias que permiten la replicación del casete en eucariotas o procariotas, o ambas, (por ejemplo, vectores lanzadera) y marcadores de selección para sistemas tanto procariotas como eucariotas. Los vectores son adecuados para la replicación e integración en procariotas, eucariotas, o preferiblemente ambos. Véanse, Gilman & Smith, Gene 8:81 (1979); Roberts, *et al.*, Nature, 328:731 (1987); Schneider, B., *et al.*, Protein Expr Purif 6435:10 (1995); Ausubel, Sambrook, Berger (todos citados anteriormente). Se proporciona un catálogo de bacterias y bacteriófagos útiles para clonación, por ejemplo, por la ATCC, por ejemplo, The ATCC Catalogue of Bacteria and Bacteriophage (1992) Gherna *et al.* (eds.) publicado por la ATCC. También se encuentran procedimientos básicos adicionales para secuenciación, clonación y otros aspectos de la biología molecular y consideraciones teóricas subyacentes en Watson *et al.* (1992) Recombinant DNA, segunda edición, Scientific American Books, NY. Véase anteriormente.

## PRODUCCIÓN Y RECUPERACIÓN DE POLIPÉPTIDOS

En algunas realizaciones, tras la transducción de una cepa o línea de células huésped adecuada y el crecimiento de las células huésped hasta una densidad celular apropiada, se induce un promotor seleccionado mediante medios apropiados (por ejemplo, cambio de temperatura o inducción química) y se cultivan las células durante un periodo adicional. En algunas realizaciones, se recupera entonces un producto de polipéptido secretado, por ejemplo, un polipéptido de HA y/o NA como en una forma de proteína de fusión secretada, etc., del medio de cultivo. En otras realizaciones, se produce una partícula viral que contiene uno o más polipéptidos de HA y/o NA de la invención desde la célula. Alternativamente, pueden recogerse células mediante centrifugación, alterarse mediante medios físicos o químicos, y conservarse el extracto en bruto resultante para su purificación adicional. Las células eucariotas o microbianas empleadas en la expresión de proteínas pueden alterarse mediante cualquier método conveniente, incluyendo ciclos de congelación-descongelación, sonicación, alteración mecánica o el uso de agentes de lisis celular, u otros métodos, que se conocen bien por los expertos en la técnica. Adicionalmente, pueden utilizarse células que expresan un producto de polipéptido de HA y/o NA de la invención sin separar el polipéptido de la célula. En tales situaciones, el polipéptido de la invención se expresa opcionalmente en la superficie celular y se examina por tanto (por ejemplo, al tener moléculas de HA y/o NA, o fragmentos de las mismas, por ejemplo, que comprenden proteínas de fusión o similares) en anticuerpos que se unen a la superficie celular, etc. Tales células son también características de la invención.

Pueden recuperarse los polipéptidos expresados y purificarse de los cultivos celulares recombinantes mediante cualquiera de varios métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción con ácido, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía de fosfolipos, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía de afinidad (por ejemplo, usando cualquiera de los sistemas de marcaje con etiqueta conocidos por los expertos en la técnica), cromatografía de hidroxiapatita y cromatografía de lectina. Pueden usarse etapas de plegamiento de proteínas, según se desee, para completar la configuración de la proteína madura. Además, puede emplearse cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en las etapas de purificación final. Además de las referencias indicadas en el presente documento, una variedad de métodos de purificación se conocen bien en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los expuestos en Sandana (1997) *Bioseparation of Proteins*, Academic Press, Inc.; y Bollag *et al.* (1996) *Protein Methods*. 2ª edición Wiley-Liss, NY; Walquer (1996) *The Protein Protocols Handbook* Humana Press, NJ, Harris y Angal (1990) *Protein Purification Applications: A Practical Approach* IRL Press at Oxford, Oxford, Inglaterra; Harris y Angal *Protein Purification Methods: A Practical Approach* IRL Press at Oxford, Oxford, Inglaterra; Scopes (1993) *Protein Purification: Principles and Practice* 3ª edición Springer Verlag, NY; Janson y Ryden (1998) *Protein Purification: Principles. High Resolution Methods and Applications*, segunda edición Wiley-VCH, NY; y Walquer (1998) *Protein Protocols on CD-ROM* Humana Press, NJ.

Cuando los polipéptidos expresados de la invención se producen en virus, los virus se recuperan normalmente del medio de cultivo, en el que se han hecho crecer las células infectadas (transfectadas). Normalmente, se clarifica el medio en bruto antes de la concentración de los virus influenza. Los métodos comunes incluyen ultrafiltración, adsorción sobre sulfato de bario y elución, y centrifugación. Por ejemplo, el medio en bruto de cultivos infectados puede clarificarse en primer lugar mediante centrifugación a, por ejemplo, 1000-2000 x g durante un tiempo suficiente para eliminar los residuos celulares y otra materia particulada grande, por ejemplo, entre 10 y 30 minutos. Opcionalmente, el sobrenadante del medio clarificado se centrifuga entonces para sedimentar los virus influenza, por ejemplo, a 15,000 x g, durante aproximadamente 3-5 horas. Tras la resuspensión del sedimento viral en un tampón apropiado, tal como STE (Tris-HCl 0,01 M; NaCl 0,15 M; EDTA 0,0001 M) o solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4, el virus se concentra mediante centrifugación en gradiente de densidad sobre sacarosa (al 60%-12%) o tartrato de potasio (al 50%-10%). Son adecuados gradientes o bien continuos o bien escalonados, por ejemplo, un gradiente de sacarosa a entre el 12% y el 60% en cuatro escalones del 12%. Los gradientes se centrifugan a una velocidad, y durante un tiempo, suficientes para que se concentren los virus en una banda visible para su recuperación. Alternativamente, y para la mayor parte de aplicaciones comerciales a gran escala, se somete el virus a elutriación a partir de gradientes de densidad usando un rotor de centrifuga zonal que funciona en modo continuo. Se proporcionan detalles adicionales suficientes para guiar a un experto a través de la preparación de los virus influenza a partir de cultivo tisular, por ejemplo, en Furminger. *Vaccine Production*, en Nicholson *et al.* (eds.) *Textbook of Influenza* págs. 324-332; Merten *et al.* (1996) *Production of influenza virus in cell cultures for vaccine preparation*, en Cohen & Shafferman (eds.) *Novel Strategies in Design and Production of Vaccines* págs. 141-151 y la patente estadounidense n.º 5.690.937. Si se desea; los virus recuperados pueden almacenarse a -80°C en presencia de sacarosa-fosfato-glutamato (SPG) como estabilizador.

Alternativamente, pueden emplearse sistemas de transcripción/traducción libres de células para producir polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos o subsecuencia de, por ejemplo, SEQ ID NO: 49 a SEQ ID NO: 96, codificados por las secuencias de polinucleótido de la invención. Varios sistemas de transcripción y traducción adecuados *in vitro* están disponibles comercialmente. Se encuentra una guía general para los protocolos de transcripción y traducción *in vitro* en Tymms (1995) *In vitro Transcription and Translation Protocols: Methods in Molecular Biology* volumen 37, Garland Publishing, NY.

Además, los polipéptidos, o subsecuencias de los mismos, por ejemplo, subsecuencias que comprenden péptidos antigénicos, pueden producirse manualmente o usando un sistema automatizado, mediante síntesis peptídica directa usando técnicas en fase sólida (véanse, Stewart *et al.* (1969) *Solid-Phase Peptide Synthesis*, WH Freeman

Co, San Francisco; Merrifield J (1963) *J Am Chem Soc* 85:2149-2154). Los sistemas automatizados a modo de ejemplo incluyen el sintetizador peptídico 431A de Applied Biosystems (Perkin Elmer, Foster City, CA). Si se desea, las subsecuencias pueden sintetizarse químicamente por separado, y combinarse usando métodos químicos para proporcionar polipéptidos de longitud completa.

5

#### Aminoácidos modificados

Los polipéptidos expresados de la invención pueden contener uno o más aminoácidos modificados. La presencia de aminoácidos modificados puede ser ventajosa en, por ejemplo, (a) el aumento de la semivida sérica del polipéptido, (b) la reducción/el aumento de la antigenicidad del polipéptido, (c) el aumento de la estabilidad en almacenamiento del polipéptido, etc. Se modifica(n) aminoácido(s), por ejemplo, de manera cotraduccional o postraduccional durante la producción recombinante (por ejemplo, glicosilación unida a N en motivos N-X-S/T durante la expresión en células de mamífero) o se modifica(n) mediante medios sintéticos (por ejemplo, mediante pegilación).

Los ejemplos no limitativos de un aminoácido modificado incluyen un aminoácido glicosilado, un aminoácido sulfatado, un aminoácido prenilado (por ejemplo, farnesilado, geranilgeranilado), un aminoácido acetilado, un aminoácido acilado, un aminoácido pegilado, un aminoácido biotinilado, un aminoácido carboxilado, un aminoácido fosforilado, y similares, así como aminoácidos modificados mediante conjugación a, por ejemplo, restos lipídicos u otros agentes de derivatización orgánicos. La bibliografía está repleta de referencias adecuadas para guiar a un experto en la modificación de aminoácidos. Se encuentran protocolos de ejemplo en Walquer (1998) *Protein Protocols on CD-ROM* Human Press, Towata, NJ.

#### Proteínas de fusión

La presente invención también proporciona proteínas de fusión que comprenden fusiones de las secuencias de la invención (por ejemplo, que codifican para polipéptidos de HA y/o NA) o fragmentos de las mismas con, por ejemplo, inmunoglobulinas (o partes de las mismas), secuencias que codifican para, por ejemplo, GFP (proteína fluorescente verde), u otros marcadores similares, etc. Secuencias de nucleótidos que codifican para tales proteínas de fusión son otro aspecto de la invención. Se usan opcionalmente las proteínas de fusión de la invención para, por ejemplo, aplicaciones similares (incluyendo, por ejemplo, aplicaciones terapéuticas, profilácticas, de diagnóstico, experimentales, etc. tal como se describe en el presente documento) como las proteínas que no son de fusión de la invención. Además de la fusión con secuencias de inmunoglobulinas y secuencias de marcadores, las proteínas de la invención también se fusionan opcionalmente con, por ejemplo, secuencias que permiten la clasificación de las proteínas de fusión y/o el direccionamiento de las proteínas de fusión a regiones, tipos de células específicos, etc.

35

#### Anticuerpos

Los polipéptidos de la invención pueden usarse para producir anticuerpos específicos para los polipéptidos facilitados en el presente documento y/o polipéptidos codificados por los polinucleótidos de la invención, por ejemplo, los mostrados en el presente documento, y variantes conservativas de los mismos. Los anticuerpos específicos para los polipéptidos mencionados anteriormente son útiles, por ejemplo, para fines de diagnóstico y terapéuticos, por ejemplo, relacionados con la actividad, distribución y expresión de polipéptidos diana. Por ejemplo, tales anticuerpos pueden utilizarse opcionalmente para definir otros virus dentro de la(s) misma(s) cepa(s) que las secuencias de HA/NA en el presente documento.

45

Los anticuerpos específicos para los polipéptidos de la invención pueden generarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Tales anticuerpos pueden incluir, pero no se limitan a, policlonales, monoclonales, quiméricos, humanizados, de cadena sencilla, fragmentos Fab y fragmentos producidos por una biblioteca de expresión de Fab.

50

Los polipéptidos no requieren actividad biológica para la producción de anticuerpos (por ejemplo, no se requiere neuraminidasa o hemaglutinina funcional de longitud completa). Sin embargo, el polipéptido u oligopéptido debe ser antigénico. Los péptidos usados para inducir anticuerpos específicos tienen normalmente una secuencia de aminoácidos de al menos aproximadamente 4 aminoácidos, y a menudo de al menos 5 ó 10 aminoácidos. Pueden fusionarse tramos cortos de un polipéptido con otra proteína, tal como hemocianina de lapa californiana, y producirse anticuerpos contra la molécula quimérica.

55

Los expertos en la técnica conocen numerosos métodos para producir anticuerpos policlonales y monoclonales, y pueden adaptarse para producir anticuerpos específicos para los polipéptidos de la invención, y/o codificados por las secuencias de polinucleótido de la invención, etc. Véanse, por ejemplo, Coligan (1991) *Current Protocols in Immunology* Wiley/Greene, NY; Paul (ed.) (1998) *Fundamental Immunology*, cuarta edición, Lippincott-Raven, Lippincott Williams & Wilkins; Harlow y Lane (1989) *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Press, NY; Stites *et al.* (eds.) *Basic and Clinical Immunology* (4<sup>a</sup> ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, CA, y las referencias citadas en esos documentos; Goding (1986) *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2<sup>a</sup> ed.) Academic Press, Nueva York, NY; y Kohler y Milstein (1975) *Nature* 256: 495-497. Otras técnicas adecuadas para la preparación de anticuerpos incluyen la selección de bibliotecas de anticuerpos recombinantes en fago o vectores

60

65

similares. Véanse, Huse *et al.* (1989) *Science* 246: 1275-1281; y Ward, *et al.* (1989) *Nature* 341: 544-546. Los antisueros y anticuerpos monoclonales y policlonales específicos se unirán habitualmente con una  $K_D$  de, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1  $\mu\text{M}$ , al menos aproximadamente 0,01  $\mu\text{M}$  o mejor, y, normalmente y al menos aproximadamente 0,001  $\mu\text{M}$  o mejor.

Para determinadas aplicaciones terapéuticas, son deseables anticuerpos humanizados. Pueden encontrarse métodos detallados para la preparación de anticuerpos quiméricos (humanizados) en la patente estadounidense 5.482.856. Pueden encontrarse detalles adicionales sobre la humanización y otras técnicas de modificación por ingeniería genética y producción de anticuerpos en Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*. 2ª edición Freeman and Company, NY (Borrebaeck); McCafferty *et al.* (1996) *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, Inglaterra (McCafferty), y Paul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, NJ (Paul). Pueden encontrarse detalles adicionales referentes a procedimientos específicos, por ejemplo, en Ostberg *et al.* (1983), *Hybridoma* 2: 361-367, Ostberg, patente estadounidense n.º 4.634.664 y Engelman *et al.*, patente estadounidense n.º 4.634.666.

#### Definición de polipéptidos mediante inmunorreactividad

Dado que los polipéptidos de la invención proporcionan una variedad de nuevas secuencias de polipéptido (por ejemplo, que comprenden moléculas de HA y NA), los polipéptidos también proporcionan nuevas características estructurales que pueden reconocerse, por ejemplo, en ensayos inmunológicos. La generación de antisueros que se unen específicamente a los polipéptidos de la invención, así como los polipéptidos a los que se unen tales antisueros, son características de la invención.

Por ejemplo, la invención incluye polipéptidos (por ejemplo, moléculas de HA y NA) que se unen específicamente a o que son específicamente inmunorreactivos con un anticuerpo o antisueros generados contra un inmunógeno que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de una o más de las secuencias facilitadas en el presente documento tal como en las SEQ ID NO: 49-96, etc. Para eliminar la reactividad cruzada con otros homólogos, se restan del anticuerpo o los antisueros las moléculas de HA y/o NA encontradas en bases de datos públicas en el momento de la presentación, por ejemplo, el/los polipéptido(s) de "control". Cuando las otras secuencias de control corresponden a un ácido nucleico, se genera un polipéptido codificado por el ácido nucleico y se usa para fines de resta de anticuerpo/antisueros.

En un formato típico, el inmunoensayo usa un antisuero policlonal que se generó contra uno o más polipéptidos que comprenden una o más de las secuencias correspondientes a las secuencias en el presente documento, etc. o una subsecuencia sustancial de las mismas (es decir, al menos aproximadamente el 30% de la secuencia de longitud completa proporcionada). El conjunto de posibles inmunógenos de polipéptido derivados de las presentes secuencias se denominan colectivamente a continuación "los polipéptidos inmunogénicos". Los antisueros resultantes se seleccionan opcionalmente para que tengan baja reactividad cruzada contra los homólogos de hemaglutinina y/o neuraminidasa de control y se elimina cualquiera de tal reactividad cruzada, por ejemplo, mediante inmunoabsorción, con uno o más de los homólogos de hemaglutinina y neuraminidasa de control, antes del uso del antisuero policlonal en el inmunoensayo.

Para producir antisueros para su uso en un inmunoensayo, se produce uno o más de los polipéptidos inmunogénicos y se purifica tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, puede producirse proteína recombinante en una célula recombinante. Se inmuniza una variedad consanguínea de ratones (usada en este ensayo porque los resultados son más reproducibles debido a la identidad genética virtual de los ratones) con la(s) proteína(s) inmunogénica(s) en combinación con un adyuvante convencional, tal como adyuvante de Freund, y un protocolo de inmunización de ratones convencional (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, Nueva York, para una descripción convencional de la generación de anticuerpos, formatos de inmunoensayo y condiciones que pueden usarse para determinar inmunorreactividad específica). También se encuentran referencias y análisis adicionales de anticuerpos en el presente documento y pueden aplicarse en este caso a la definición de polipéptidos mediante inmunorreactividad. Alternativamente, uno o más polipéptidos sintéticos o recombinantes derivados de las secuencias dadas a conocer en el presente documento se conjugan con una proteína portadora y se usan como inmunógeno.

Se recogen los sueros policlonales y se titulan frente al polipéptido inmunogénico en un inmunoensayo, por ejemplo, un inmunoensayo en fase sólida con uno o más de las proteínas inmunogénicas inmovilizadas sobre un soporte sólido. Se seleccionan antisueros policlonales con un título de  $10^6$  o superior, se reúnen y se les resta(n) el/los polipéptido(s) de hemaglutinina y/o neuraminidasa de control para producir antisueros policlonales titulados reunidos restados.

Los antisueros policlonales titulados reunidos restados se someten a prueba para determinar la reactividad cruzada frente al/a los homólogo(s) de control en un inmunoensayo comparativo. En este ensayo comparativo, se determinan condiciones de unión discriminatorias para los antisueros policlonales titulados restados que dan como resultado al menos aproximadamente una razón de señal frente a ruido 5-10 veces superior para la unión de los antisueros policlonales titulados a los polipéptidos inmunogénicos en comparación con la unión a los homólogos de control. Es



decir, la rigurosidad de la reacción de unión se ajusta mediante la adición de competidores no específicos tales como albúmina o leche desnatada en polvo, y/o ajustando las condiciones salinas, la temperatura, y/o similar. Estas condiciones de unión se usan en ensayos posteriores para determinar si a un polipéptido de prueba (un polipéptido que está comparándose con los polipéptidos inmunogénicos y/o los polipéptidos de control) se unen específicamente los antisueros policlonales reunidos restados. En particular, los polipéptidos de prueba que muestran una razón de señal frente a ruido al menos 2-5 veces superior que la de los homólogos receptores de control en condiciones de unión discriminatorias, y una razón de señal frente a ruido de al menos aproximadamente 1/2 en comparación con el/los polipéptido(s) inmunogénico(s), comparten una similitud estructural sustancial con el polipéptido inmunogénico en comparación con el receptor conocido, etc., y es, por tanto un polipéptido de la invención.

En otro ejemplo, se usan inmunoensayos en el formato de unión competitiva para la detección de un polipéptido de prueba. Por ejemplo, tal como se indica, se eliminan los anticuerpos con reacción cruzada de la mezcla de antisueros reunidos mediante inmovilización con los polipéptidos de control. El/los polipéptido(s) inmunogénico(s) se inmoviliza(n) entonces en un soporte sólido que está expuesto a los antisueros reunidos restados. Se añaden proteínas de prueba al ensayo para que compitan por la unión a los antisueros restados reunidos. La capacidad de la(s) proteína(s) de prueba para competir por la unión a los antisueros restados reunidos en comparación con la(s) proteína(s) inmovilizada(s) se compara con la capacidad del/de los polipéptido(s) inmunogénico(s) añadido(s) al ensayo para competir por la unión (los polipéptidos inmunogénicos compiten eficazmente con los polipéptidos inmunogénicos inmovilizados por la unión a los antisueros reunidos). Se calcula la reactividad cruzada en tanto por ciento para las proteínas de prueba, usando cálculos convencionales.

En un ensayo paralelo, se determina opcionalmente la capacidad de la(s) proteína(s) de control para competir por la unión a los antisueros restados reunidos en comparación con la capacidad del/de los polipéptido(s) inmunogénico(s) para competir por la unión a los antisueros. De nuevo, se calcula la reactividad cruzada en tanto por ciento para el/los polipéptido(s) de control, usando cálculos convencionales. Cuando la reactividad cruzada en tanto por ciento es al menos 5-10 veces tan alta para los polipéptidos de prueba en comparación con el/los polipéptido(s) de control y/o cuando la unión de los polipéptidos de prueba está aproximadamente en el intervalo de la unión de los polipéptidos inmunogénicos, se dice que los polipéptidos de prueba se unen específicamente a los antisueros restados reunidos.

En general, los antisueros sometidos a inmovilización y reunidos pueden usarse en un inmunoensayo de unión competitiva tal como se describe en el presente documento para comparar cualquier polipéptido de prueba con el/los polipéptido(s) inmunogénico(s) y/o de control. Para realizar esta comparación, los polipéptidos inmunogénicos, de prueba y de control se someten a ensayo cada uno en un amplio intervalo de concentraciones y se determina la cantidad de cada polipéptido requerida para inhibir el 50% de la unión de los antisueros restados a, por ejemplo, una proteína inmovilizada de control, de prueba o inmunogénica usando técnicas convencionales. Si la cantidad del polipéptido de prueba requerida para la unión en el ensayo competitivo es menor que el doble de la cantidad del polipéptido inmunogénico que se requiere, entonces se dice que el polipéptido de prueba se une específicamente a un anticuerpo generado contra la proteína inmunogénica, siempre que la cantidad sea al menos aproximadamente 5-10 veces tan alta como la del polipéptido de control.

Como determinación de especificidad adicional, los antisueros reunidos se someten opcionalmente a inmovilización completamente con el/los polipéptido(s) inmunogénico(s) (en vez del/de los polipéptido(s) de control) hasta que es detectable una pequeña cantidad o ninguna de unión de los antisueros reunidos restados de polipéptido inmunogénico al/a los polipéptido(s) inmunogénico(s) usado(s) en la inmovilización. Estos antisueros sometidos a inmovilización completamente se someten entonces a prueba para determinar la reactividad con el polipéptido de prueba. Si se observa poca o ninguna reactividad (es decir, no más de 2 veces la razón de señal con respecto a ruido observada para la unión de antisueros sometidos a inmovilización completamente al polipéptido inmunogénico), entonces al polipéptido de prueba se unen específicamente los antisueros producidos por la proteína inmunogénica.

#### VARIANTES DE SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO Y POLIPÉPTIDO

Tal como se describe en el presente documento, la invención prevé secuencias de polinucleótido de ácido nucleico y secuencias de aminoácidos de polipéptido, por ejemplo, secuencias de hemaglutinina y neuraminidasa y, por ejemplo, composiciones y métodos que comprenden dichas secuencias. Se dan a conocer ejemplos de dichas secuencias en el presente documento. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que la invención no se limita necesariamente a las secuencias dadas a conocer en el presente documento y que la presente invención también proporciona muchas secuencias relacionadas y no relacionadas con las funciones descritas en el presente documento, por ejemplo, que codifican para una molécula de HA y/o a NA.

Un experto también apreciará que muchas variantes de las secuencias dadas a conocer están incluidas en la invención. Por ejemplo, están incluidas en la invención variaciones conservativas de las secuencias dadas a conocer que producen una secuencia funcionalmente idéntica. Se considera que están incluidas en la invención las variantes de las secuencias de polinucleótido de ácido nucleico, en las que las variantes se hibridan con al menos una

secuencia dada a conocer. También están incluidas en la invención subsecuencias únicas de las secuencias dadas a conocer en el presente documento, tal como se determina mediante, por ejemplo, técnicas convencionales de comparación de secuencias.

5 Variaciones silenciosas

Debido a la degeneración del código genético, se produce opcionalmente cualquiera de una variedad de secuencias de ácido nucleico que codifican para polipéptidos y/o virus de la invención, algunas de las cuales pueden portar menores niveles de identidad de secuencia con respecto a las secuencias ácido nucleico y de polipéptido de HA y NA en el presente documento. A continuación se proporciona una tabla de codones típicos que especifica el código genético, que se encuentra en muchos textos de biología y bioquímica.

10

Tabla 1

Tabla de codones			
Aminoácidos			Codón
Alanina	Ala	A	GCA GCC GCG GCU
Cisteína	Cys	C	UGC UGU
Ácido aspártico	Asp	D	GAC GAU
Ácido glutámico	Glu	E	GAA GAG
Fenilalanina	Phe	F	UUC UUU
Glicina	Gly	G	GGA GGC GGG GGU
Histidina	His	H	CAC CAU
Isoleucina	Ile	I	AUA AUC AUU
Lisina	Lys	K	AAA AAG
Leucina	Leu	L	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
Metionina	Met	M	AUG
Asparagina	Asn	N	AAC AAU
Prolina	Pro	P	CCA CCC CCG CCU
Glutamina	Gln	Q	CAA CAG
Arginina	Arg	R	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
Serina	Ser	S	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
Treonina	Thr	T	ACA ACC ACG ACU
Valina	Val	V	GUA GUC GUG GUU
Triptófano	Trp	W	UGG
Tirosina	Tyr	Y	UAC UAU

15

La tabla de codones muestra que muchos aminoácidos están codificados por más de un codón. Por ejemplo, los codones AGA, AGG, CGA, CGC, CGG y CGU codifican todos para el aminoácido arginina. Por tanto, en cada posición en los ácidos nucleicos de la invención en la que se especifica una arginina mediante un codón, el codón puede alterarse a cualquiera de los codones correspondientes descritos anteriormente sin alterar el polipéptido codificado. Se entiende que U en una secuencia de ARN corresponde a T en una secuencia de ADN.

20

Tales “variaciones silenciosas” son una especie de “variaciones modificadas de manera conservativa”, comentadas a continuación. Un experto reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto ATG, que es habitualmente el único codón para metionina, y TTG, que es habitualmente el único codón para triptófano) puede modificarse mediante técnicas convencionales para codificar para un polipéptido funcionalmente idéntico. Por consiguiente, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica para un polipéptido está implícita en cualquier secuencia descrita. La invención, por tanto, proporciona explícitamente todas y cada una de las variaciones posibles de una secuencia de ácido nucleico que codifica para un polipéptido de la invención que podrían realizarse seleccionando combinaciones basadas en posibles elecciones de codones. Estas combinaciones se realizan según el código genético de tripletes convencional (por ejemplo, tal como se expone en la tabla 1, o tal como está disponible comúnmente en la técnica) tal como se aplica a la secuencia de ácido nucleico que codifica para un polipéptido de hemaglutinina o uno de neuraminidasa de la invención. Todas de tales variaciones de cada ácido nucleico en el presente documento se proporcionan específicamente y se describen mediante la consideración de la secuencia en combinación con el código genético. Un experto puede realizar por completo estas sustituciones silenciosas usando los métodos en el presente documento.

25

30

35

Variaciones conservativas

Debido a la degeneración del código genético, “sustituciones silenciosas” (es decir, sustituciones en una secuencia de ácido nucleico que no dan como resultado una alteración en un polipéptido codificado) son una característica implícita de cada secuencia de ácido nucleico de la invención que codifica para un aminoácido. De manera similar, las “sustituciones de aminoácido conservativas”, en uno o unos pocos aminoácidos en una secuencia de aminoácidos se sustituyen por aminoácidos diferentes con propiedades sumamente similares, también se identifican

40

fácilmente al ser sumamente similares a un constructo dado a conocer tal como los del presente documento. Tales variaciones conservativas de cada secuencia dada a conocer son una característica de la presente invención.

5 “Variación conservativa” de una secuencia de ácido nucleico particular se refiere a los ácidos nucleicos que codifican para secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o, en las que el ácido nucleico no codifica para una secuencia de aminoácidos, a secuencias esencialmente idénticas, véase la tabla 2 a continuación. Un experto  
 10 reconocerá que sustituciones, deleciones o adiciones individual que alteren, añadan o delecionen un único aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos (normalmente menos del 5%, más normalmente menos del 4%, el 3%, el 2% o el 1%) en una secuencia codificada son “variaciones modificadas de manera conservativa” cuando las alteraciones dan como resultado la deleción de un aminoácido, la adición de un aminoácido o la  
 15 sustitución de un aminoácido por un aminoácido químicamente similar. Por tanto, las “variaciones conservativas” de una secuencia de polipéptido enumerada de la presente invención incluyen sustituciones de un pequeño porcentaje, normalmente de menos del 5%, más normalmente de menos del 4%, el 3%, el 2% o el 1%, de los aminoácidos de la secuencia de polipéptido, por un aminoácido seleccionado de manera conservativa del mismo grupo de sustitución conservativa. Finalmente, la adición de secuencias que no alteran la actividad codificada de una molécula de ácido nucleico, tal como la adición de una secuencia no funcional, es una variación conservativa del ácido nucleico básico.

Tabla 2 – Grupos de sustitución conservativa

1	Alanina (A)	Serina (S)	Treonina (T)	
2	Ácido aspártico (D)	Ácido glutámico (E)		
3	Asparagina (N)	Glutamina (Q)		
4	Arginina (R)	Lisina (K)		
5	Isoleucina (I)	Leucina (L)	Metionina (M)	Valina (V)
6	Fenilalanina (F)	Tirosina (Y)	Triptófano (W)	

20 Subsecuencias únicas de polipéptido y polinucleótido

En un aspecto, la invención proporciona un ácido nucleico que comprende una subsecuencia única en una SEQ ID NO: 35 de ácido nucleico que codifica para un polipéptido de HA. La subsecuencia única es única en comparación con un ácido nucleico correspondiente a ácidos nucleicos tales como, por ejemplo, los encontrados en GenBank u  
 25 otras bases de datos públicas similares en el momento de la presentación (por ejemplo, otras moléculas de ácido nucleico de hemaglutinina y/o neuraminidasa conocidas o caracterizadas). Puede realizarse la alineación usando, por ejemplo, BLAST ajustado a parámetros por defecto. Cualquier subsecuencia única es útil, por ejemplo, como sonda para identificar los ácidos nucleicos de la invención. Véase anteriormente.

30 De manera similar, la invención incluye una SEQ ID NO: 83 de polipéptido que comprende una subsecuencia única en un polipéptido seleccionado de la secuencia de moléculas de HA y NA dadas a conocer en el presente documento. En este caso, la subsecuencia única es única en comparación con un polipéptido correspondiente a, por ejemplo, el aminoácido correspondiente a secuencias de polinucleótido encontradas en, por ejemplo, GenBank u otras bases de datos públicas similares en el momento de la presentación.

35 La invención también proporciona para ácidos nucleicos diana que se hibridan en condiciones rigurosas con un oligonucleótido codificante único que codifica para una subsecuencia única en un polipéptido seleccionado de las secuencias de moléculas de HA y NA de la invención en el que la subsecuencia única es única en comparación con un polipéptido correspondiente a cualquiera de los polipéptidos de control (secuencias de, por ejemplo, los ácidos nucleicos correspondientes a los encontrados en, por ejemplo, GenBank u otras bases de datos públicas similares en el momento de la presentación). Se determinan las secuencias únicas tal como se indicó anteriormente. Los polinucleótidos de la invención también comprenden versiones de ARN (tanto de sentido positivo como de sentido negativo) de las secuencias de la lista de secuencias. Véase anteriormente.

40 Adicionalmente, los kits pueden incluir uno o más sistemas de traducción tal como se indicó anteriormente (por ejemplo, una célula) con material de envasado apropiado, recipientes para contener los componentes del kit, materiales de instrucciones para poner en práctica los métodos en el presente documento y/o similares. De manera similar, pueden proporcionarse los productos de los sistemas de traducción (por ejemplo, proteínas tales como moléculas de HA y/o NA) en forma de kit, por ejemplo, con recipientes para contener los componentes del kit,  
 45 materiales de instrucciones para poner en práctica los métodos en el presente documento y/o similares. Además, los kits pueden comprender diversas vacunas (por ejemplo, producidas a través de protocolos de rescate de plásmidos) tales como vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, FluMist™) que comprenden las secuencias de HA y/o NA en el presente documento.

50 Para facilitar el uso de los métodos y las composiciones de la invención, cualquiera de las composiciones y/o los componentes de vacuna, por ejemplo, virus reordenado en líquido alantoideo, etc., y componentes adicionales, tales

como tampón, células, medio de cultivo, útiles para el empaquetamiento y la infección de los virus influenza para fines de vacuna terapéutica o experimental, pueden envasarse en forma de un kit. Normalmente, el kit contiene, además de los componentes anteriores, materiales adicionales que pueden incluir, por ejemplo, instrucciones para realizar los métodos de la invención, material de envasado y un recipiente.

5

**Lista de secuencias**

<110> MedImmune, vaccines Inc.

10 <120> VARIANTES DE HEMAGLUTININA Y NEURAMINIDASA DE INFLUENZA

<130> PG430460EPA

15 <150> Documento US 60/659.832

<151> 08-03-2005

<150> Documento US 60/479.078

<151> 16-06-2003

20 <150> Documento US 10/870.690

<151> 16-06-2004

<160> 96

25 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 1745

<212> ADN

30 <213> virus influenza A

<400> 1

```

caggggataa ttctattaac catgaagact atcattgctt tgagctacat tttatgtctg    60
gttttcgctc aaaaacttcc cggaaatgac aacagcacag caacgctgtg cctgggacat    120
catgcagtgc caaacggaac gctagtgaaa acaatcacga atgatcaaat tgaagtgact    180
aatgctactg agttggttca gagttcctca acaggtagaa tatgcggcag tcctcaccga    240
atccttgatg gaaaaaactg cacactgata gatgctctat tgggagaccc tcattgtgat    300
ggcttccaaa ataaggaatg ggacctttt gttgaacgca gcaaagctta cagcaactgt    360
tacccttatg atgtgccgga ttatgcctcc cttaggtcac tagttgctc atcaggcacc    420
ctggagttta tcaatgaaga cttcaattgg actggagtcg ctcaggatgg gggagactat    480
gcttgcaaaa gaggatctgt taacagttc tttagtagat tgaattggtt gcacaaatta    540
gaatacaaat atccagcgtg gaacgtgact atgccaaca atggcaaatt tgacaaattg    600
tacatttggg gggttcacca cccgagcacg gacagtgacc aaaccagcct atatgttcga    660
gcatcagga gagtcacagt ctctacaaa agaagccaac aaactgtaac cccgaatata    720
gggtctagac cctgggtaag gggtcagtcc agtagaataa gcatctattg gacaatagta    780
aaaccgggag acatactttt gattaatagc acagggaatc taattgctcc tcggggttac    840
ttcaaaatac gaaatgggaa aagctcaata atgaggtcag atgcacccat tggcaactgc    900
agttctgaat gcatcactcc aatggaagc attccaatg acaaacttt tcaaatgta    960
aacagaatca catatggggc ctgccccaga tatgttaagc aaaactctt gaaattggca   1020
acagggatgc ggaatgtacc agagaaaca actagaggca tattcggcgc aatcgcaggt   1080
ttcatagaaa atggttggga gggaatggta gacggttggg acggtttcag gcatcaaat   1140
tctgagggca caggacaagc agcagatctt aaaagcactc aagcagcaat cgaccaaatac 1200
aacgggaaac tgaatagggt aatcgagaaa acgaacgaga aattccatca aatcgaaaaa   1260

```

35

ES 2 527 503 T3

gaattctcag aagtagaagg gagaattcag gacctcgaga aatatgttga agacactaaa 1320  
 atagatctct ggtcttaca cgcggagctt cttgttgccc tggagaacca acatacaatt 1380  
 gatctaactg actcagaaat gaacaaactg tttgaaaaaa caaggaagca actgagggaa 1440  
 aatgctgagg acatgggcaa tggttgcttc aaaatatacc acaaatgtga caatgcctgc 1500  
 atagggctca tcagaaatgg aacttatgac catgatgtat acagagacga agcattaaac 1560  
 aaccggttcc agatcaaagg tgttgagctg aagtcaggat acaaagattg gatcctatgg 1620  
 atttcctttg ccatatcatg ctttttgctt tgtgttgtt tgctggggtt catcatgtgg 1680  
 gcctgccaaa aaggcaacat taggtgcaac atttgcattt gagtgcatta attaaaaaca 1740  
 ccctg 1745

<210> 2  
 <211> 1429  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 2  
 aaagataata acaattggct ctgtttctct cactattgcc acaatatgct tccttatgca 60  
 aattgccatc ctggtaacta ctgtaacatt gcacttcaag caatatgagt gcaactcccc 120  
 cccaaacaac caagtaatgc tgtgtgaacc aacaataata gaaagaaaca taacagagat 180  
 agtgtatctg accaacacca ccatagagaa agaaatatgc cccaaactag cagaatacag 240  
 aaattggcca aagccgcaat gtaaaattac aggatttga cctttttcta aggacaattc 300  
 aattcggctt tcagctggtg gagacattt ggtgacaaga gaaccttatg tgcatgcga 360  
 tcctggcaag tgttatcaat ttgcccttgg acagggaaca acactaaaca acaggcactc 420  
 aatgacaca gtacatgata ggacccctta tcgaacccta ttgatgaatg agttgggtgt 480  
 tccatttcat ttgggaacca agcaagtgtg catagcatgg tccagctcaa gttgtcacga 540  
 tggaaaagca tggctgcatg tttgtgtaac tgggcatgat gaaaatgcaa ctgctagctt 600  
 catttacgat gggaggcttg tagatagtat tggttcatgg tccaaaaata tcctcaggac 660  
 ccaggagtcg gaatgcgttt gtatcaatgg aacttgtaaca gtagtaatga ctgatggaag 720  
 tgcttcagaa agagctgata ctaaaatact attcattgaa gaggggaaaa tcgttcatat 780  
 tagcccattg tcaggaagtg ctcagcatgt cgaggagtgc tcctgttatc ctgatatcc 840  
 tgggtgcaga tgtgtctgca gagacaactg gaaaggctcc aataggccca tcgtagatat 900  
 aaatgtgaaa gattatagca ttgtttccag ttatgtgtgc tcaggacttg ttggagacac 960  
 acccagaaaa aacgacagct ccagcagtag ctattgccgg aatcctaaca atgagaaagg 1020  
 gagtcatgga gtgaaaggct gggcctttga tgatggaaat gacgtgtgga tgggaagaac 1080  
 gatcagcgag gagttacgct caggttatga aaccttcaaa gtcattggag gctgggtccaa 1140  
 acctaactcc aaattgcaga taaataggca agtcatagtt gacagaggta ataggtccgg 1200  
 ttattctggt attttctctg ttgaaggcaa aagctgcatc aatcggtgct tttatgtgga 1260  
 gttgataagg ggaaggaaac aggaaactga agtctggtgg acctcaaaca gtattgttgt 1320  
 gttttgtggc acctcaggta catatggaac aggctcatgg ccctgatggg gcggacatca 1380  
 atctcatgcc tatataagct ttcgcaattt tagaaaaaaa ctccttggt 1429

10

<210> 3  
 <211> 1755  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

15

<400> 3

ES 2 527 503 T3

agcaaaagca ggggataatt ctattaacca tgaagactat cattgctttg agctacattt 60  
 tatgtctggt tttcgtctaa aaacttcccg gaaatgacaa cagcacagca acgctgtgcc 120  
 tgggacacca tgcaagtcca aacggaacgc tagtgaaaac aatcacgaat gatcaaattg 180  
 aagtgactaa tgctactgag ctggttcaga gttccccaac aggtagaata tgcgacagcc 240  
 ctccaccgaat ccttgatgga aagaactgca cactgataga tgctctattg ggagaccctc 300  
 attgtgatgg cttccaaaat aagggaatggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcttaca 360  
 gcaactgtta cccttatgat gtgccggatt atgcctccct taggtcacta gttgcctcat 420  
 caggcacctt ggagtttatc aacgaaaact tcaattggac tggagtcgct caggatggga 480  
 aaagctatgc ttgcaaaagg ggatctgtta acagtttctt tagtagattg aattggttgc 540  
 acaattaga atacaaatat ccagcgctga acgtgactat gccaaacaat ggcaaatttg 600  
 acaattgta catttggggg gttcaccacc cgagcacgga cagtgtcca accagcctat 660  
 atgtccgagc atcagggaga gtcacagtct ctaccaaag aagccaaca actgtaatcc 720  
 cggatatcgg gtatagacca tgggtaaggg gtcagtccag tagaataagc atctattgga 780  
 caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaatagcac agggaatcta attgctcctc 840  
 ggggttactt caaatacga aatgggaaaa gctcaataat gaggtcagat gcacccattg 900  
 gcaactgcag ttctgaatgc atcactccaa atggaagcat tcccaatgac aaacctttc 960  
 aaaatgtaaa caggatcaca tatggggcct gccccagata tgtaagcaa aacactctga 1020  
 aattggcaac agggatgcgg aatgtaccag agaaacaac tagaggcata ttcggcgcaa 1080  
 tcgaggttt catagaaaat ggttgggagg gaatggtaga cggttggtac ggtttcaggc 1140  
 atcaaaattc tgagggcaca ggacaagctg cagatcttaa aagcactcaa gcagcaatcg 1200  
 accaaatcaa cgggaaactg aataggttag tcgagaaaac gaacgagaaa ttccatcaa 1260  
 tcgaaaaaga attctcagaa gtagaaggga gaattcagga cctcgagaaa tatgttgaag 1320  
 acactaaaat agatctctgg tcttacaatg cggaaacttct tgttgctctg gagaaccaac 1380  
 atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaactgtt tgaaagaaca aggaagcaac 1440  
 tgagggaaaa tgctgaggac atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac aaatgtgaca 1500  
 atgcctgcat agggatcaatc agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac agagacgaag 1560  
 cattaacaa ccggttccag atcaaagggtg ttgagctgaa gtcaggatac aaagattgga 1620  
 ttctatggat ttcctttgcc atatcgtgct ttttgctttg tgttgtttg cttgggttca 1680  
 tcatgtgggc ctgcaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga gtgcattaat 1740  
 taaaaacacc cttgt 1755

- 5 <210> 4
- <211> 1354
- <212> ADN
- <213> virus influenza A

- 10 <400> 4

ES 2 527 503 T3

gaaaatgaat ccaaatcaaa agataataac aattggctct gtttctctca ctattgccac 60  
 aatatgcttc cttatgcaaa ttgccatcct ggtaactact gtaacattgc atttcaagca 120  
 atatgagtgc aactcccccc caaacaacca agtaatgctg tgtgaaccaa caataataga 180  
 aagaaacata acagagatag tgtatctgac caacaccacc atagagaaaag aaatatgccc 240  
 caaactagca gaatacagaa attggtcaaa gccgcaatgt aaaattacag gatttgcacc 300  
 tttttctaag gacaattcaa ttcggctttc cgctgggtga gacatttggg tgacaagaga 360  
 accttatgtg tcatgcatc ctggcaagtg ttatcaattt gccctcggac agggaaacaac 420  
 actaaacaac aggcattcaa atgacacagt acatgatagg accccttacc gaaccctatt 480  
 gatgaatgag ttgggtgttc ctttccattt gggaaccaag caagtgtgca tagcatggtc 540  
 cagctcaagt tgtcacgatg gaaaagcatg gctgcatggt tgtgtaactg ggcatgatga 600  
 aaatgcaact gctagcttca tttacgatgg gaggcttcta gatagtattg gttcatggtc 660  
 caaaaatacc ctcaggacc aggagtcgga atgctgttct atcaatggaa cttgtacagt 720  
 agtaatgact gatggaagtg cttcagaaag agctgatact aaaatactat tcattgaaga 780  
 ggggaaaatc gttcatatta gccattgtc aggaagtgtc cagcatgtcg aggagtgctc 840  
 ctgttatcct cgatatcctg gtgtcagatg tgtctgcaga gacaactgga aaggctccaa 900  
 taggccatc gtagatataa atgtgaaaga ttatagcatt gtttccagtt atgtgtgctc 960  
 aggactgtt ggagacacac ccagaaaaaa cgacagctcc agcagtagct attgctggaa 1020  
 tcctaacaat gagaaagggg gtcattggagt gaaaggctgg gcctttgatg atggaaatga 1080  
 cgtgtggatg ggaagaacga tcagcgagga gttacgctca ggttatgaaa ccttcaaagt 1140  
 cattggaggc tggctcaaac ctaactccaa attgcagata aataggcaag tcatagttga 1200  
 cagaggtaat aggtccggtt attctggtat tttctctggt gaaggcaaaa gctgcatcaa 1260  
 tcggtgcttt tatgtggagt tgataagggg aaggaaacag gaaactgaag tctggtggac 1320  
 ctcaaacagt attgttgtgt tttgtggcac ttca 1354

<210> 5  
 <211> 1762  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

<400> 5

5 agcaaaagca ggggataatt ctattaacca tgaagactat cattgctttg agctacattt 60  
 10 tatgtctggt tttcgtcaa aaacttccc gaaatgacaa cagcacggca acgctgtgcc 120

ES 2 527 503 T3

tgggacacca tgcagtgcc aacggaacgc tagtgaaaac aatcacgaat gaccaaattg 180  
 aagtgactaa tgctactgag ctggttcaga gttcctcaac aggtagaata tgcgacagtc 240  
 ctccaccgaat ccttgatgga aaaaactgca cactgataga tgctctattg ggagaccctc 300  
 attgtgatgg cttccaaaat aaggaatggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcttaca 360  
 gcaactgtta cccttatgat gtgccggatt atgcttcctt taggtcacta gttgcctcat 420  
 ccggcaccct ggagtttacc aatgaaggct tcaattggac tggagtcgct caggatggaa 480  
 caagctatgc ttgcaaaaagg ggatctgtta aaagtttctt tagtagattg aattggttgc 540  
 acaaattaga atacaaatat ccagcactga acgtgactat gccaaacaat gacaaatttg 600  
 acaaattgta catttggggg gttcaccacc cgagtacgga cagtgaccaa accagcatat 660  
 atgttcaagc atcagggaga gtcacagtct ctaccaaag aagccaacaa actgtaatcc 720  
 cgaatatcgg gtctagacc ctggtaaggg ggatctccag cagaataagc atctattgga 780  
 caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaacagcac agggaaatcta attgctcctc 840  
 ggggttactt caaaatacga agtgggaaa gctcaataat gaggtcagat gcaccattg 900  
 gcaactgcaa ttctgaatgc atcactcaa atggaagcat tcccaatgac aaacctttc 960  
 aaaatgtaaa caggatcaca tatggggcct gtcccagata tgtaagcaa aacctctga 1020  
 aattggcaac agggatgagg aatgtaccag agaacaac tagaggcata ttcggcgcaa 1080  
 tcgcaggttt catagaaaat ggttgggagg gaatggtaga cggttggtac ggtttcaggc 1140  
 atcaaaattc tgagggcaca ggacaagcag cagatcttaa aagcactcaa gcagcaatca 1200  
 accaaatcaa cgggaaactg aataggttaa tcgagaaaac gaacgagaaa ttccatcaaa 1260  
 tcgaaaaaga attctcagaa gtagaaggga gaattcagga cctcgagaaa tatgttgaag 1320  
 aactaaaat agatctctgg tcttacaacg cggagcttct tgttgccctg gagaaccaac 1380  
 atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaactgtt tgaagaaca aggaagcaac 1440  
 tgagggaaaa tgctgaggac atgggcaatg gttgcttcaa aatataccac aaatgtgaca 1500  
 atgcctgcat agggtaatc agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac agagacgaag 1560  
 cattaacaa ccggttcag atcaaagggtg ttgagctgaa gtcaggatac aaagattgga 1620  
 tcctatggat ttcctttgcc atatcatgct ttttgcttg tgtgttctg ctggggttca 1680  
 tcatgtgggc ctgcaaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga gtgcattaat 1740  
 taaaaacacc cttgtttcta ct 1762

<210> 6  
 <211> 1451  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

<400> 6

5 agcaaaagca ggagtgaaaa tgaatccaaa tcaaaagata ataactattg gctctgtttc 60  
 10 tctcactatt gccacaatat gcttccttat gcaaatggcc atcctggtaa ctactgtaac 120



ES 2 527 503 T3

attacatttc aagcaatatg aatgcaactc ccccccaaac aaccaagtaa tgctgtgtga 180  
 accaacaata atagaaagaa acataacaga gatagtgtat ctgaccaaca ccaccataga 240  
 gaaggaataa tgccccaaac tagcagaata cagaaattgg tcaaagccgc aatgtaaaat 300  
 tacaggattht gcaccttttt ctaaggacaa ttcaattcgg ctttccgctg gtggggacat 360  
 ttgggtgaca agagaacctt atgtgtcatg cgatcctgac aagtgttatc aatttgcctt 420  
 tggacaggga acaacactaa acaacaggca ttcaaatgac acagtacatg ataggacccc 480  
 ttatcgaacc ctattgatga atgagttggg tgttccattt catttgggaa ccaagcaagt 540  
 gtgcatagca tggccagct caagtgtca cgatggaaaa gcatggctgc atgtttgtgt 600  
 aactgggcat gatgaaaatg caactgctag cttcatttac gatgggaggc ttgtagatag 660  
 tattggttca tggccaaaaa aaatcctcag gaccaggag tcggaatgcy tttgtatcaa 720  
 tggaaactgt acagtagtaa tgactgatgg aagtgttca ggaagagctg atactaaaat 780  
 actattcatt gaagagggga aaatcgttca tattagccca ttgtcaggaa gtgctcagca 840  
 tgtcagggag tgctcctggt atcctcgata ttctggtgtc agatgtgtct gcagagacaa 900  
 ctgaaagggc tccaataggc ccatcgtaga tataaatgtg aaagattata gcattgtttc 960  
 cagttatgtg tgctcaggac ttgttggaga cacaccaga aaaaacgaca gctccagcag 1020  
 tagccattgc ctgaatccta acaatgagga agggggtcat ggagtgaaag gctgggcctt 1080  
 tgatgatgga aatgacgtgt ggatgggaag aacgatcagc gagaagttac gctcaggtta 1140  
 tgaaaccttc aaagtcatthg gaggtggtc caaacctaac tccaattgcy agataaatag 1200  
 acaagtcata gttgacagag gtaataggtc cggttattct ggtattttct ctgttgaagg 1260  
 caaaagctgc atcaatcggg gcttttatgt ggagttgata aggggaagga aacaggaaac 1320  
 tgaagtctgg tggacctcaa acagtattgt tgtgttttgt ggcacctcag gtacatatgg 1380  
 aacaggctca tggcctgatg gggcggacat caatctcatg cctatataag ctttcgcaat 1440  
 tttagaaaaa a 1451

<210> 7  
 <211> 1762  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 7

agcaaaagca ggggataatt ctattaacca tgaagactat cattgctttg agctacattt 60  
 tatgtctggt tttcgctcaa aaaattcccg gaaatgacaa cagcacggca acgctgtgcc 120  
 tgggacacca tgcagtgcc aacggaacgc tagtgaaaac aatcacgaat gaccaaattg 180  
 aagtgactaa tgctactgag ctggttcaga gttcctcaac aggtagaata tgcgacagtc 240  
 ctcaccgaat ctttgatgga gaaaactgca cactgataga tgctctattg ggagaccctc 300  
 attgtgatgg cttccaaaat aaggaatggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcctaca 360  
 gcaactgtta cccttatgat gtgccggatt atgcctccct taggtcacta gttgcctcat 420  
 ccggcaccct ggagtttaac aatgaaagct tcaattggac tggagtcgct cagaatggaa 480

10

caagctatgc ttgcaaaagg agttctatta aaagtttctt tagtagattg aattggttgc 540  
 accaattaaa atacaaatat ccagcactga acgtgactat gccaaacaat gacaaatttg 600  
 acaaattgta catttggggg gttcaccacc cgagtacgga cagtgaccaa accagcatat 660  
 atgctcaagc atcagggaga gtcacagtct ccaccaaaag aagccaacaa actgtaatcc 720  
 cgaatatcgg atctagacct tgggtaaggg gtatctccag cagaataagc atccattgga 780  
 caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaacagcac agggaaatcta attgctcctc 840  
 ggggttactt caaaatacga agtgggaaaa gctcaataat gaggtcagat gcacccattg 900  
 gcaaatgcaa ttctgaatgc atcactccaa atggaagcat tccaatgac aaaccatttc 960  
 aaaatgtaaa caggatcaca tatggggcct gtcccagata tgtaagcaa aacactctga 1020  
 aattggcaac agggatgagg aatgtaccag agaaacaaac tagaggcata ttcggcgcaa 1080  
 tcgcaggttt catagaaaat ggttgggagg gaatggtaga cggttggtac ggtttcaggc 1140  
 atcaaaattc tgagggcaca ggacaagcag cagatcttaa aagcactcaa gcagcaatca 1200  
 accaaatcaa cgggaaactg aatagggtta tcgagaaaac gaacgagaaa ttccatcaa 1260  
 ttgaaaaaga attctcagaa gtagaagggg gaattcagga cctcgagaaa tatgttgagg 1320  
 aactaaaaat agatctctgg tcgtacaacg cggagcttct tgttgccctg gagaaccaac 1380  
 atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaaactggt tgaaagaaca aggaagcaac 1440  
 tgagggaaaa tgctgaggat atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac aaatgtgaca 1500  
 atgcctgcat agggatcaatc agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac agagacgaag 1560  
 cattaaaciaa ccggttccag atcaaagggtg ttgagctgaa gtcaggatac aaagattgga 1620  
 tcctatggat ttcctttgcc atatcatggt ttttgctttg tgttgttttg ctggggttca 1680  
 tcatgtgggc ctgccaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga gtgcattaat 1740  
 taaaaacacc cttgtttcta ct 1762

<210> 8  
 <211> 1467  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 8

agcaaaagca ggagtaaaga tgaatccaaa tcaaaagata ataacgattg gctctgtttc 60  
 tctcactatt gccacaatat gcttccttat gcaaattgcc atcctggtaa ctactgtaac 120  
 attgcatttc aagcaatatg aatgcagctc tccccaaac aaccaagtaa tgctgtgtga 180  
 accaacaata atagaaagaa acataacaga gatagtgtat ctgaccaaca ccacataga 240  
 gaaggaaata tgccccaaac tagcagaata cagaattgg tcaaagccac aatgtaaaat 300  
 tacaggattt gcacctttt ctaaggacia ttcaattcgg ctttcgctg gtggggacat 360  
 ttgggtgaca agggaaacctt atgtgtcgtg cgtcctgac aagtgtatc aattgacct 420  
 tggacagggg acaaacactaa acaacaggca ttcaaatgac acagtacatg ataggacccc 480

10

ES 2 527 503 T3

ttatcgaacc ctattgatga atgagttggg tgttccattt catttgggaa ccaagcaagt 540  
 gtgcatagca tgggccagct caagttgtca cgatggaaaa gcatggctgc atgtttgtgt 600  
 aactgggcat gatgaaaaatg caactgctag cttcatttac gatgggaggc ttgtagatag 660  
 tattggttca tggccaaaa aaatcctcag gacccaggag tcggaatgcg tttgtatcaa 720  
 tggaaacttg acagtagtaa tgactgatgg gagtgcttca ggaagagctg atactaaaaat 780  
 actattcatt gaggagggga aaatcgttca tatcagccca ctgtcaggaa gtgctcagca 840  
 tgtcagaggag tgctcctggt atcctcgata tcctgggtgc agatgtgtct gcagagacaa 900  
 ctggaaaggc tccaataggc ccatcgtaga tataaatgta aaggattata gcattgtttc 960  
 cagttatggt tgctcaggac ttgttgaga cacaccaga aaaaacgaca gctccagcag 1020  
 tagtcattgc ctgaatccta acaatgagga agggggctcat ggagtgaaag gctgggcctt 1080  
 tgatgatgga aatgacgtgt ggatgggaag aacgatcagc gagaagtcc gctcaggtta 1140  
 tgaaaccttc aaagtcattg aaggctggtc caaacctaac tccaaattgc agataaatag 1200  
 gcaagtcata gttgacagag gtaataggtc cggttattct ggtattttct ctgttgaagg 1260  
 caaaagctgc atcaatcggg gcttttatgt ggagttgata aggggaagga aacaggaaac 1320  
 tgaagtctgg tggacctcaa acagtattgt tgtgttttgt ggcacctcag gtacatatgg 1380  
 aacaggctca tggcctgatg gggcggacat caatctcatg cctatataag ctttcgcaat 1440  
 tttagaaaa aactccttgt ttctact 1467

<210> 9  
 <211> 1762  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 9

agcaaaagca ggggataatt ctattaacca tgaagactat cattgctttg agctacattt 60  
 tatgtctggt tttcgtcaa aaacttcccg gaaatgacaa cagcacggca acgctgtgcc 120  
 tggggcacca tgcagtgta aacggaacgc tagtgaaaac aatcacgaat gaccaaattg 180  
 aagtgactaa tgctactgag ctggttcaga gttcctcaac aggtagaata tgcgacagtc 240  
 ctacacaaat ccttgatgga gaaaactgca cactaataga tgctctattg ggagaccctc 300  
 attgtgatgg cttccaaaat aaggaatggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcctaca 360  
 gcaactgtta ccttatgat gtgccggatt atgcctcctc taggtcacta gttgcctcat 420  
 ccggcacact ggagtttaac aatgaaagct tcaattggac tggagtcgct cagaatggaa 480  
 caagctctgc ttgcaaaagg ggatctaata aaagtttctt tagtagattg aattggttgc 540  
 accaattaaa atacaaatat ccagcactga acgtgactat gccaaacaat gaaaaatttg 600  
 acaaattgta catttggggg gttctccacc cgagtacgga cagtgaccaa atcagcctat 660  
 atgctcaagc atcagggaga gtcacagtct ctaccaaag aagccaacaa actgtaatcc 720  
 cgaatatcgg atctagacct tgggtaaggg gtgtctccag cagaataagc atctattgga 780  
 caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaacagcac agggaaatcta attgctcctc 840

10

ES 2 527 503 T3

ggggttactt caaaatacga agtgggaaaa gctcaataat gaggtcagat gcacccattg 900  
 gcaaatgcaa ttctgaatgc atcactccaa atggaagcat tccaatgac aaaccatttc 960  
 aaaatgtaaa caggatcaca tatggggcct gtcccagata tgtaagcaa aacactctga 1020  
 aattggcaac agggatgcyg aatgtaccag agaacaac tagaggcata ttcggcgcaa 1080  
 tcgctgggtt catagaaaat ggttgggagg gaatggtgga cggttggtac ggtttcaggc 1140  
 atcaaaatc tgagggcaca ggacaagcag cagatcttaa aagcactcaa gcagcaatca 1200  
 accaaatcaa cgggaaactg aataggttaa tcgagaaaac gaacgagaaa ttccatcaaa 1260  
 ttgaaaaaga attctcagaa gtagaagggg gaattcagga cctcgagaaa tatgttgagg 1320  
 aactaaaat agatctctgg tcgtacaacg cggagcttct tgttgccctg gagaaccaac 1380  
 atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaaaactgt tgaaagaaca aagaagcaac 1440  
 tgagggaaaa tgctgaggat atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac aaatgtgaca 1500  
 atgcttgcac agggatcaatc agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac agagacgaag 1560  
 cattaacaaa ccggttccag atcaaaggty ttgagctgaa gtcaggatac aaagattgga 1620  
 tcctatggat ttcctttgcc atatcatgct ttttgcttgy tgttgtttgy ctggggttca 1680  
 tcattggtgg ctgcaaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga gtgcattaat 1740  
 taaaaacacc cttgtttcta ct 1762

<210> 10  
 <211> 1466  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 10

agcaaaagca ggagtaaaga tgaatccaaa tcaaaagata ataacgattg gctctgtttc 60  
 tctcactatt gccacaatat gcttcttat gcaaatagcc atcctggtaa ctactgtaac 120  
 attgcatttc aagcaatatg aatgcaactc cccccaaac aaccaagtaa tgctgtgtga 180  
 accaacaata atagaaagaa acataacaga gatagtgtat ctgaccaaca ccacataga 240  
 gaaggaaata tgcccaaac tagcagaata cagaaattgg tcaaagccgc aatgtaaaat 300  
 tacaggattt gcaccttttt ctaaggataa ttcaattcgy ctttccgctg gtggggacat 360  
 ttgggtgaca agagaacctt atgtgtcatg cgatcctgac aagtgttatc aatttgcctt 420  
 tggacagggg acaacactaa acaacaggca ttcaaatgac acagtacatg ataggacccc 480  
 ttatcgaacc ctattgatga atgagttggg tgttccattt catttgggaa ccaagcaagt 540  
 gtgtatagca tggctccagct caagttgtca cgatggaaaa gcatggctgc atgtttgtgt 600  
 aactgggcat gatgaaaatg caactgctag cttcatttac gatgggagac ttgtagatag 660  
 tattggttca tggctcaaaa aaatcctcag gacccaggag tcggaatgcy tttgtatcaa 720  
 tggaaacttgt acagtagtaa tgactgatgy gagtgttca ggaagagctg atactaaaat 780  
 acttttcatt gaggagggga aaatcgttca tactagcaaa ttgtcaggaa gtgctcagca 840

10

ES 2 527 503 T3

tgctcaggag tgctcctggt atcctcgata tcctggtgtc agatgtgtct gcagagacaa 900  
 ctggaaggc tccaataggc ccatcgtaga tataaatgta aaggattata gcattgtttc 960  
 cagttatgtg tgctcaggac ttgttgaga cacacccaga aaaaacgaca gctccagcag 1020  
 tagccattgc ctggatccta acaatgaaga agggggtcat ggagtgaag gctgggcctt 1080  
 tgatgatgga aatgacgtgt ggatgggaag aacgatcagc gagaagtcac gctcaggtta 1140  
 tgaaccttc aaggctattg aaggctggtc caaacctaac tccaaattgc agataaatag 1200  
 gcaagtcata gttgaaagag gtaatatgtc cggttattct ggtattttct ctggtgaagg 1260  
 caaaagctgc atcaatcggg gcttttatgt ggagttgata aggggaagga aacaggaac 1320  
 tgaagtctgg tggacctcaa acagtattgt tgtgttttgt ggcacctcag gtacatatgg 1380  
 aacaggctca tggcctgatg gggcggacat caatctcatg cctatataag ctttcgcaat 1440  
 tttagaaaaa actccttggt tctact 1466

<210> 11  
 <211> 1762  
 5 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

<400> 11

agcaaaagca ggggataatt ctattaacca tgaagactat cattgcttta agctacattc 60  
 tatgtctggt tttctctcaa aagcttcccg gaaatgacaa cagcacggca acgctgtgcc 120  
 ttgggcacca tgcagtagca aacggaacga tagtgaaaac aatcacgaat gaccaaattg 180  
 aagttactaa tgctactgag ctggttcaga gttcctcaac aggtggaata tgcgacagtc 240  
 ctcatcagat cttgatgga gaaaactgca cactaataga tgctctattg ggagaccctc 300  
 agtgtgatgg cttccaaaat aagaaatggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcctaca 360  
 gcaactgtta cccttatgat gtgccggatt atgcctccct taggtcacta gttgcctcat 420  
 ccggcacact ggagtttaac aatgaaagct tcaattgggc tggagtcaat cagaatggaa 480  
 caagctctgc ttgcaaaaag agatctaata aaagtttctt tagtagattg aattggttga 540  
 cccacttaaa atacaaatac ccagcattga acgtgactat gccaaacaat gaaaaattg 600  
 acaaattgta catttggggg gttcaccacc cggttacgga cagtgaccaa atcagcctat 660  
 atgctcaagc atcaggaaga atcacagtct ctaccaaaag aagccaacaa actgtaatcc 720  
 cgaatatcgg atatagacc agggtaaggg atatctccag cagaataagc atctattgga 780  
 caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaacagcac aggaaatcta attgctcctc 840  
 ggggttactt caaaatacga agtgggaaaa gctcaataat gagatcagat gcacccattg 900  
 gcaaatgcaa ttctgaaatg atcactccaa atggaagcat tcccaatgac aaaccatttc 960  
 aaaatgtaaa caggatcaca tatggggcct gtcccagata tgtaagcaa aacactctga 1020  
 aattggcaac agggatgcga aatgtaccag agaacaac tagaggcata tttggcgcaa 1080  
 tcgcgggttt catagaaaat ggttgggagg gaatggtgga cggttggtac ggtttcaggc 1140  
 10 atcaaaattc tgagggcaca ggacaagcag cagatctcaa aagcactcaa gcagcaatca 1200

ES 2 527 503 T3

accaaatcaa tgggaaactg aataggttaa tcgggaaaac aaacgagaaa ttccatcaga 1260  
 ttgaaaaaga atttctcagaa gtagaaggga gaattcagga cctcgagaaa tatgttgagg 1320  
 aactaaaat agatctctgg tcatacaacg cggagcttct tgttgccttg gaaaaccaac 1380  
 atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaaactgtt tgaaagaaca aagaagcaac 1440  
 tgagggaaaa tgctgaggat atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac aaatgtgaca 1500  
 atgcctgcat agagtcaatc agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac agagatgaag 1560  
 cattaacaaa ccggttccag atcaaagggtg ttgagctgaa gtcaggatac aaagattgga 1620  
 tcctatggat ttcctttgcc atatcatggt ttttgctttg tgttgctttg ttggggttca 1680  
 tcatgtgggc ctgccaaaaa ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga gtgcattaat 1740  
 taaaaacacc cttgtttcta ct 1762

<210> 12  
 <211> 1467  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 12

agcaaaagca ggagtaaaga tgaatccaaa tcaaagata ataacgattg gctctgtttc 60  
 cctcaccatt tccacaatat gcttcttcat gcaaattgcc atcctgataa ctactgtaac 120  
 attgcatttc aagcaatatg aattcaactc ccccccaac aaccaagtga tgctgtgtga 180  
 accaacaata atagaaagaa acataacaga gatagtgtat ctgaccaaca ccacataga 240  
 gaaggaaata tgccccaaac tagcagaata cagaattgg tcaaagccgc aatgtaacat 300  
 tacaggattt gcacctttt ctaaggacaa ttcgattcgg ctttccgctg gtggggacat 360  
 ctgggtgaca agagaacctt atgtgtcatg cgatcctgac aagtgttacc aatttgccct 420  
 tggacagggg acaacactaa acaactgca tcaaatgac acagtacatg ataggacccc 480  
 ttatcggacc ctattgatga atgagttggg tgttccattt catctgggga ccaagcaagt 540  
 gtgcatagca tggatccagct caagttgtca cgatggaaaa gcatggctgc atgtttgtgt 600  
 aacgggggat gatgaaaatg caactgctag cttcatttac aatgggaggc ttgtagatag 660  
 tattgtttca tggatccaaa aaatcctcag gacccaggag tcagaatgcg tttgtatcaa 720  
 tggaaactgt acagtagtaa tgactgatgg gagtgcttca ggaaaagctg atactaaaat 780  
 actattcatt gaggagggga aaattgttca tactagcaca ttatcaggaa gtgctcagca 840  
 tgtcaggagg tgctcctgtt atcctcgata tcctgggtgc agatgtgtct gcagagacaa 900  
 ctggaaaggc tccaataggc ccatcgtaga tataaacata aaggattata gcattgtttc 960  
 cagttatgtg tgctcaggac ttgttgaga cacaccaga aaaaacgaca gctccagcag 1020  
 tagccattgc ttggatccaa acaatgagga aggtgggtcat ggagtgaag gctgggcatt 1080  
 tgatgatgga aatgacgtgt ggatgggaag aacgatcagc gagaagttac gctcaggata 1140  
 tgaaaccttc aaagtcattg aaggctggtc caaccctaac tccaaattgc agataaatag 1200  
 gcaagtcata gttgacagag gtaacaggtc cggtatttct ggtatttct ctgttgaagg 1260  
 caaaagctgc atcaatcggg gcttttatgt ggagttgata aggggaagaa aacaggaac 1320  
 tgaagtcttg tggacctcaa acagtattgt tgtgttttgg ggcacctcag gtacatatgg 1380  
 aacaggctca tggcctgatg gggcggacat caatctcatg cctatataag ctttcgcaat 1440  
 tttagaaaaa aactccttgt ttctact 1467

10

<210> 13  
 <211> 1778  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

15

ES 2 527 503 T3

<400> 13

```

agcaaaagca ggggaaaata aaaacaacca aaatgaaagc aaaactacta gtcctgttat      60
gtgcatttac agctacatat gcagacacaa tatgtatagg ctaccatgcg aacaactcaa      120
ccgacactgt tgacacagta cttgagaaga acgtgacagt gacacactct gtcaacctac      180
ttgaggacag tcacaacgga aaactatgtc gactaaaggg aatagcccca ctacaattgg      240
gtaattgcag cgttgccgga tggatcttag gaaaccctaa atgcgaatca ctgttttcta      300
aggaatcatg gtccctacatt gcagaaacac caaacctga gaatggaaca tgttaccag      360
ggatatttcg cgactatgag gaactgaggg agcaattgag ttcagtatca tcattcgaga      420
gattcgaaat attcccaaaa gaaagctcat ggccaacca caccgtaacc aaaggagtaa      480
cgacatcatg ctcccataat gggaaaagca gtttttacag aaatttgcta tggctgacga      540
agaagaatgg cttgtacca aatgtgagca agtcctatgt aaacaacaaa gagaaagaag      600
tccttgact atgggggtgt catcacccgt ctaacatagg ggaccaagg gccatctatc      660
atacagaaaa tgcttatgtc tctgtagtgt cttcacatta tagcagaaga ttcaccccag      720
aaatagcaaa aagacccaaa gtaagagatc aagaaggaag aattaactac tactggactc      780
tgctggaacc cggggacaca ataataattg aggc aaatctaaata gcgccatggt      840
atgctttcgc actgagtaga ggctttgggt caggaatcat cacctcaaac gcatcaatgg      900
atgaatgtga cggaagtgt caaacacccc agggagctat aaacagtagt cttcctttcc      960
agaatgtaca cccagtcaca ataggagagt gtccaagta tgtcaggagt acaaaattaa     1020
ggatggttac aggactaagg aacatcccat ccattcaatc cagaggtttg tttggagcca     1080
ttgccggttt cattgaaggg ggggtgactg gaatgataga tggatggtat ggttatcatc     1140
atcagaatga acaaggatct ggctatgctg cggaccaaaa aagcacacaa aatgccatta     1200
acgggattac aaacaagggt aattctgtaa tcgagaaaat gaacactcaa ttcacagctg     1260
tgggcaaaga attcaacaaa ttagaaagaa ggatggaaaa cttaaataaa aaagttagatg     1320
atggatttct ggacatttgg acatataatg cagaattgtt ggttctactg gaaaatggaa     1380
ggactttgga ttttcatgac tcaaattgta agaactctgta tgagaaagta aaaagccaat     1440
tgaagaataa tgccaagaa atagggaaac ggtgttttga attctatcac aagtgtaca     1500
atgaatgcat ggaaagtgtg aaaaatggaa cttatgacta tccaaaatat tccgaagaat     1560
caaagttaaa caggggaaaa attgatggag tgaattgga atcaatggga gtctatcaga     1620
ttctggcgat ctactcaact gtcgccagtt cactggtgct tttggtctcc ctgggggcaa     1680
tcagcttctg gatgtgttct aatgggtctt tgcagtgtag aatatgcatc tgagaccaga     1740
atccagaaa tataagaaaa aacacccttg tttctact                                1778

```

<210> 14

<211> 1463

<212> ADN

<213> virus influenza A

10

<400> 14

ES 2 527 503 T3

agcaaaagca ggagtttaaa atgaatccaa atcaaaaaat aataatcata ggatcaatca 60  
 gtatggcaat cggataaatt agtctaatat tgcaaatagg aatattatt tcaatatggg 120  
 ctagccactc aatccaaact ggaagtcaaa accacactgg aatatgcaac caaagaatca 180  
 ttacatatga aaatagcacc tgggtgaatc aaacatatgt taatattaac aacactaatg 240  
 ttgttgctgg aaaggacaaa acttcagtga cattggccgg caattcatct ctttgcccta 300  
 tccgtgggtg ggctatatac acaaaagaca acagcataag aattggttcc aaaggagatg 360  
 tttttgtcat aagagagcct tttatatcat gttctcactt ggaatgcaga accttttttc 420  
 tgaccaaggg tgctctatta aatgacaagc attcaaatgg gaccgttaag gacagaagcc 480  
 cttatagggc cttaatgagc tgcctctag gtgaagctcc gtctccatac aattcaagat 540  
 ttgaatcagt tgcttggtca gcaagcgcac gccatgatgg catgggctgg ctaacaatcg 600  
 gaatttctgg tccagataat ggagcagtgg ctgtactaaa atacaacggc ataataactg 660  
 aaaccataaa aagttggaag aagcgaatat taagaacaca agagtctgaa tgtgtctgtg 720  
 tgaacggttc atgttttacc ataatgaccg atggcccag taatggggcc gcctcgtaca 780  
 gaatcttcaa aatcgagaag ggaagggtta ctaaatcaat agagttggat gcaccaat 840  
 atcattacga ggaatgttcc tgttaccag acaccggcac agtgatgtgt gtgtgcaggg 900  
 acaattggca cggttcaaat cgaccttggg tgtcttttaa tcaaacctg gattatcaaa 960  
 taggatacat ctgcagtggg gtgttcggtg acaatccgcy tcccaaagat ggagaaggca 1020  
 gctgtaatcc agtgactgtt gatggagcag acggagtaaa ggggttttca tacagatatg 1080  
 gtaatggtgt ttggatagga aggactaaaa gtaacagact cagaaagga tttgagatga 1140  
 tttgggatcc taatggatgg acagataccg acagtgattt ctctgtgaaa caggatgtcg 1200  
 tggcaatgac tgattggtca gggtagcgg gaagtctcgt tcaacatcct gagctaacag 1260  
 gattggactg tatgagacct tgcttctggg ttgaattaat cagagggcga cctagagaaa 1320  
 atacaacaat ctggactagt gggagcagca tttctttttg tggcgtaa at agcgatactg 1380  
 caaactggtc ttggccagac ggtgccgagt tgccattcac cattgacaag tagtccggtg 1440  
 aaaaaaact ccttgtttct act 1463

<210> 15  
 <211> 1689  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 15



ES 2 527 503 T3

```

aatgaaagc aaaactacta gtcctgttgt gtgcatttac agctacatat gcagacacaa    60
tatgtatagg ctaccatgcg aacaactcaa ccgacactgt tgacacagta cttgagaaga    120
acgtgacagt gacacactct gtcaacctac ttgaggacag tcacaacgga aaactatgcc    180
gactaaaagg aacagcccca ctacaattgg gtaattgcag cgttgccgga tggatcttag    240
gaaacccaga atgcgaatca ctgttttcta aggaatcatg gtcctacatt gcagaaacac    300
caaaccctga gaatggaaca tgttaccag ggatattcgc cgactatgag gaactgaggg    360
agcaattgag ctcagtatca tcattcgaga gattcgaaat attccccaag gaaagctcat    420
ggcccaaaca caccgtaacc aaaggagtga cggcatcatg ctcccataat gggaaaagca    480
gtttttacaa aaatttgcta tggctgacgg aaaagaatgg cttgtacca aatctgagca    540
agtcctatgt aaacaacaag gagaaagaag tccttgact atggggtgtt catcacccgt    600
ctaacatagg ggaccaaagg gccatctatc atacagaaaa tgcttatgtc tctgtagtgt    660
cttcacatta tagcagaaga ttcaccccag aaatagcaaa aagacccaaa gtaagaggtc    720
aagaaggag aattaactac tactggactc tgctggaacc cggggacaca ataattttg    780
aggcaaatgg aatctaata gcgccatggt acgctttcgc actgagtaga ggctttgggt    840
caggaatcat cacctcaacc gcatcaatgg gtgaatgtga cgctaagtgt caaacacccc    900
aaggagctat aaacagtagt cttcctttcc agaatgtaca cccagtcaca ataggagagt    960
gtcccaagta tgtcaggagt acaaaattaa ggatggttac aggactaaga aacatcccat   1020
ccattcaatc tagaggtttg tttggagcca ttgccggtt cattgaaggg gggaggactg   1080
gaatgataga tggatggtat ggttatcatc atcagaatga acaaggatct ggctatgctg   1140
cagaccaaaa aagcacacaa aatgccattg atgggattac aaacaagggt aattctgtaa   1200
tcgagaaaaat gaacactcaa ttcacagctg taggcaaaga attcaacaaa ttagagagaa   1260
ggatggaaaa cttaaataag aaagtgtatg atggatttct ggacatttgg acatataatg   1320
cagagttggt ggttctcctg gaaaatggaa ggactttggg ttttcatgac tcaaatgtga   1380
agaatctgta tgagaaagta aaaaaccaat tgaagaataa tgccaaagaa atcgggaacg   1440
ggtgttttga attctatcac aagtgtaca atgaatgcat ggaaagtgtg aaaaatggaa   1500
cttatgacta tccaaaatat tccgaagaat caaagttaa cagggaaaaa attgatggag   1560
tgaaattgga atcaatggga gtctatcaga ttctggcgat ctactcaact gtcgccagt   1620
cactggtgct tttggtctcc ctgggggcaa tcagtttctg gatgtgttct aatgggtctt   1680
tgcagtgta                                     1689

```

- <210> 16
- <211> 1447
- 5 <212> ADN
- <213> virus influenza A
- <400> 16

ES 2 527 503 T3

agcaaaagca ggagtttaaa atgaatccaa atcaaaaaat aataaccatt ggatcaatca 60  
 gtattgcaat tggataaatt agtctgatat tgcaaatagg aatattatt tcaatatggg 120  
 ctaccactc aatccaaact ggaagtcaaa accacactgg aatatgcaac caaagaatca 180  
 ttacatatga aatagcacc tgggtaaadc aaacatatgt taatattaac aacactaatg 240  
 ttgttgctgg aaaggacaaa acctcaatga cattggccgg caattcatct ctttgccta 300  
 tccgtggatg ggctatatac acaaaagaca acagcataag aattggttcc aaaggagatg 360  
 tttttgcat aagagagcct tttatatcat gttctcactt ggaatgcaga acctttttc 420  
 tgaccaaggg tgctctatta aatgacaagc attcaaatgg gaccgttaag gacagaagcc 480  
 cttatagggc cttaatgagc tgcctctag gtgaagctcc gtctccatac aattcaagat 540  
 ttgaatcagt tgcttggtca gcaagcgcac gccatgatgg cttgggctgg ctaacaatcg 600  
 gaatttctgg tccagataat ggggcagtgg ctgtactaaa atacaacggc ataataactg 660  
 aaaccattaa aagttggaag aagcgaatat taagaacaca agagtctgaa tgtgtctgta 720  
 tgaacgggtc atgttttacc ataatgaccg atggcccag taatggggcc gcatcgtaca 780  
 gaatcttcaa aatcgagaag gggagagtta ctaaatcaat agagtggat gcaccaatt 840  
 atcattacga ggaatgttca tgttaccag acaccggcac agtgatgtgt gtgtgcaggg 900  
 acaattggca cggttcaaat cgaccttggg tgtcttttaa tcaaacctg gattatcaaa 960  
 taggatacat ctgcagtggg gtgttcggtg acaatccgag tcccaaagat ggagaaggca 1020  
 gctgtaatcc agtgactgtt gatggagcag acggagtaaa ggggttttca tacagatatg 1080  
 gtaatggtgt ttggatagga aggactaaaa gtaacagact cagaaagga tttgagatga 1140  
 tttgggatcc taatggatgg acagataccg acagtgattt ctcaatgaaa caggatatcg 1200  
 tggcaatgac tgattgggtca gggtagcagc gaagttttgt tcaacatcct gagctaacag 1260  
 gattggactg tatgagacct tgcttttggg ttgaattagt cagagggcta cctagagaaa 1320  
 atacaacaat ctggactagt gggagcagca tttctttttg tggcgtaaata agcgatactg 1380  
 caaactggtc ttggccagac ggtgccgagt tgccattcac cattgacaag tagtccggtg 1440  
 aaaaaaa 1447

<210> 17  
 <211> 1775  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 17

agcaaaagca ggggaaaata aaaacaacca aatgaaagc aaaactacta gtcctgttat 60  
 gtacatttac agctacatat gcagacaaa tatgtatagg ctaccatgcc aacaactcaa 120  
 ccgacactgt tgacacagta cttgagaaga atgtgacagt gacacactct gtcaacctac 180  
 ttgaggacag tcacaatgga aaactatgtc tactaaaagg aatagcccca ctacaattgg 240  
 gtaattgcag cgttgccgga tggatcttag gaaaccaga atgcgaatca ctgatttcta 300

10

ES 2 527 503 T3

aggaatcatg gtcctacatt gtagagacac caaacctga gaatggaaca tgttaccag 360  
 ggtatttcgc cgactatgag gaactgaggg agcaattgag ttcagtatca tcatttgaga 420  
 gattcgaat attcccaaa gaaagctcat ggcccaaca caccgtaaca ggagtaacgg 480  
 catcatgctc ccataatggg aaaagcagtt ttacagaaa tttgctatgg ctgacggaga 540  
 agaatggctt gtacccaaat ctgagcaatt cctatgtgaa caacaaagag aaagaagtcc 600  
 ttgtactatg ggggtgtcat cacccatcta acatagggga ccaaagggcc atctatcata 660  
 cagaaaacgc ttatgtctct gtagtgtctt cacattatag cagaagattc accccagaaa 720  
 tagcaaaaag acccaaagta agaggtcagg aaggaagaat caactactac tggactctgc 780  
 tggaaaccgg ggacacaata atatttgagg caaatggaaa tctaatagcg ccatggtatg 840  
 ctttcgcact gagtagaggc tttgggtcag gaatcatcac ctcaaatgca ccaatgaatg 900  
 aatgtgatgc gaagtgtcaa acacctcagg gagctataaa cagtagtctt cctttccaga 960  
 atgtacacc agtcacaata ggagagtgtc caaagtatgt caggagtaca aaattaagga 1020  
 tggttacagg actaaggaat atccccatca ttcaatccag aggtttgttt ggagccattg 1080  
 ccggtttcat tgaagggggg tggactggaa tgatggatgg gtggtatggt tatcatcatc 1140  
 agaatgagca aggatctggc tatgctgcag atcaaaaaag cacacaaaat gccattaacg 1200  
 ggattacaaa taaggtgaat tctgtaattg agaaaatgaa cactcaattc acagctgtgg 1260  
 gcaagaatt caacaatta gaaagaagga tggaaaactt aaataaaaaa gttgatgatg 1320  
 gatttctaga catttgaca tataatgcag aattgttgg tctactggaa aatgaaagga 1380  
 ctttgattt ccattgactca aatgtgaaga atctgtatga gaaagtgaaa agccaattaa 1440  
 agaataatgc caaagaaata gggaacgggt gttttgaatt ctatcacaag tgtaacaatg 1500  
 aatgcatgga aagtgtgaaa aatggaactt atgactatcc aaaatattcc gaagaatcaa 1560  
 agttaaacag ggagaaaatt gatggagtga aattggaatc aatgggagtc ttcagattc 1620  
 tggcgatcta ctcaactgct gccagttcac tggttctttt ggtctccctg ggggcaatca 1680  
 gcttctggat gtgttccaat gggcttttgc agtgtagaat atgcatctga gaccagaatt 1740  
 tcagaaatat aagaaaaaac acccttgttt ctact 1775

<210> 18  
 <211> 1463  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 18

agcaaaagca ggagtttaaa atgaatccaa atcaaaaaat aataaccatt ggatcaatca 60  
 gtatagtaat cgggataatt agtctaattg tgcaaatagg aatattatt tcaatatggg 120  
 ctagtcactc aatccaaact ggaagtcaaa accacactgg aatatgcaac caaagaatca 180  
 tcacatatga aatagcacc tgggtgaatc acacatatgt taatattaac aacactaatg 240  
 ttgttgctgg aaaggcaaaa acttcagtga cattggccgg caattcatca ctttgttcta 300

10

ES 2 527 503 T3

tcagtggatg ggctatatac acaaaagaca acagcataag aattggttcc aaaggagatg 360  
 tttttgtcat aagagagcct tttatatcat gttctcactt ggaatgcaga accttttttc 420  
 tgaccaaggg tgctctatta aatgacaaac attcaaatgg gaccgtaag gacagaagt 480  
 cttatagggc cttaatgagc tgcctcttag gcgaagctcc gtctccatat aattcaaagt 540  
 ttgaatcagt tgcttggcca gcaagcgcag gtcattgatg catgggctgg ttaacaatcg 600  
 gaatttctgg tccagataat ggagcagtg ctgtactaaa atacaacggc ataataactg 660  
 aaaccataaa aagttggaaa aagcgaatat taagaacaca agagtctgaa tgtgtctgtg 720  
 tgaacggggtc atgttttacc ataagaccg atggcccag taatggggcc gcctcgtaca 780  
 aaatcttcaa gattgagaag ggaaggtta ctaaatcaat agagtgaat gcaccaatt 840  
 ctctattaga ggaatgttcc tgttaccag aactggcac agtgatgtgt gtatgcaggg 900  
 acaattggca cggttcaaat cgacctggg tgtcttttaa tcaaacctg gattatcaaa 960  
 taggatacat ctgcagtggg gtgttcggtg acaatccgag tcccaaagat ggagagggca 1020  
 gctgtaatcc agtgactgtt gatggagcag acggagtaaa ggggttttca tacagatatg 1080  
 gtaatggtgt ttggatagga aggactaaa gtaacagact cagaaagga tttgagatga 1140  
 tttgggatcc taatggatgg acagataccg acagtgattt ctcaagtcaa caggatgtg 1200  
 tggcaatgac tgattggcca gggtagcagc gaagtctcgt tcaacatcct gagctaacag 1260  
 gattggactg tataagacct tgcttctggg ttgaattagt cagaggacgg cctagagaaa 1320  
 atacaacaat ctggactagt gggagcagca tttctttttg tggcgtaa at agtgatactg 1380  
 caaactggtc ttggccagac ggtgctgagt tgccattcac cattgacaag tagtccgttg 1440  
 aaaaaaact ccttgtttct act 1463

<210> 19  
 <211> 1775  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 19

agcaaaagca ggggaaaata aaaacaacca aatgaaagc aaaactactg gtcctgttat 60  
 gtacatttac agctacatat gcagacacaa tatgtatagg ctacatgcc aacaactcaa 120  
 ccgacactgt tgacacagta cttgagaaga atgtgacagt gacacactct gtcaacctac 180  
 ttgaggacag tcacaatgga aaactatgtc tactaaaagg aatagcccca ctacaattgg 240  
 gtaattgcag cgttgccgga tggatcttag gaaaccaga atgcgaatta ctgatttcca 300  
 aggaatcatg gtcctacatt gtagaaacac caaatcctga gaatggaaca tgttaccag 360  
 ggtatttcgc cgactatgag gaactgaggg agcaattgag ttcagtatct tcatttgaga 420  
 gattcgaat attcccaaaa gaaagctcat ggcccaaca caccgtaacc ggagtatcag 480  
 catcatgctc ccataatggg aaaaacagtt ttacagaaa tttgctatgg ctgacgggga 540  
 agaatggttt gtaccacaac ctgagcaagt cctatgtaa caacaagag aaagaagtcc 600  
 ttgtactatg ggggtgtcat caccgccta acatagggga ccaaagggcc ctctatcata 660

10

ES 2 527 503 T3

cagaaaaatgc ttatgtctct gtagtgtctt cacattatag cagaagattc accccagaaa 720  
tagccaaaag acccaaagta agagatcagg aaggaagaat caactactac tggactctgc 780  
tggaaacctgg ggatacaata atatttgagg caaatggaaa tctaatagcg ccatggtatg 840  
cttttgcact gagtagaggc tttggatcag gaatcatcac ctcaaatgca ccaatggatg 900  
aatgtgatgc gaagtgtcaa acacctcagg gagctataaa cagcagtctt cctttccaga 960  
atgtacaccc agtcacaata ggagagtgtc caaagtatgt caggagtgc aaattgagga 1020  
tggttacagg actaaggaac atcccatcca ttcaatccag aggtttgttt ggagccattg 1080  
ccggtttcat tgaagggggg tggactggaa tggtagatgg gtggtatggt tatcatcatc 1140  
agaatgagca aggatctggc tatgctgcag atcaaaaaag tacacaaaat gccattaacg 1200  
ggattacaaa caaggtgaat tctgtaattg agaaaatgaa cactcaattc acagctgtgg 1260  
gcaaagaatt caacaaattg gaaagaagga tggaaaactt aaataaaaaa gttgatgatg 1320  
ggtttctaga catttggaac tataatgcag aattgttggg tctactggaa aatgaaagga 1380  
ctttggattt ccatgactcc aatgtgaaga atctgtatga gaaagtaaaa agccaattaa 1440  
agaataatgc caaagaaata ggaaacgggt gttttgaatt ctatcacaag tgaacaatg 1500  
aatgcatgga gagtgtgaaa aatggaactt atgactatcc aaaatattcc gaagaatcaa 1560  
agttaaacag ggagaaaatt gatggagtga aattggaatc aatgggagtc tatcagattc 1620  
tggcgatcta ctcaactgtc gccagttccc tggttctttt ggtctccctg ggggcaatca 1680  
gcttctggat gtgttccaat gggcttttgc agtgtagaat atgcatctga gaccagaatt 1740  
tcagaagtat aagaaaaaac acccttgttt ctact 1775

<210> 20  
<211> 1463  
5 <212> ADN  
<213> virus influenza A

<400> 20

agcaaaagca ggagtttaaa atgaatccaa atcaaaaaat aataaccatt ggatcaatca 60  
gtatagcaat cggaataatt agtctaattg tgcaaatagg aaatattatt tcaatatggg 120  
ctagtcactc aatccaaact ggaagtcaaa accacactgg agtatgcaac caaagaatca 180  
tcacatatga aaacagcacc tgggtgaatc acacatatgt taatattaac aacactaatg 240  
ttgttgctgg aaaggacaaa acttcagtga cattggccgg caattcatct ctttgttcta 300  
tcagtggatg ggctatatac acaaaagaca acagcataag aattggctcc aaaggagatg 360  
tttttgtcat aagagaacct ttcatatcat gttctcactt ggaatgcaga acctttttc 420  
tgaccaagg tgctctatta aatgacaac attcaaatgg gaccgtaag gacagaagtc 480  
cttatagggc cttaatgagc tgtcctctag gtgaagctcc gtccccatac aattcaaagt 540  
ttgaatcagt tgcattggca gcaagcgcag gccatgatgg catgggctgg ttaacaatcg 600  
10 gaatttctgg tccagacaat ggagctgtgg ctgtactaaa atacaacggc ataataactg 660

ES 2 527 503 T3

aaaccataaa aagttgaaa aagcgaatat taagaacaca agagtctgaa tgtgtctgtg 720  
 tgaacgggtc atgtttcacc ataatgaccg atggcccag taatggggcc gcctcgtaca 780  
 aaatcttcaa gatcgaagag ggaagggtta ctaaatcaat agagtgaat gcaccaatt 840  
 ttcattatga ggaatgttcc tgttaccag aactggcac agtgatgtgt gtatgcaggg 900  
 acaactggca tggttcaaat cgaccttggg tgtcttttaa tcaaaacctg gattatcaaa 960  
 taggatacat ctgcagtggg gtgttcggtg acaatccgag tcccaaagat ggagagggca 1020  
 gctgtaatcc agtgactgtt gatggagcag acggagtaaa ggggttttca tacaatatg 1080  
 gtaatggtgt ttggatagga aggactaaa gtaacagact tagaaagggg tttgagatga 1140  
 tttgggatcc taatggatgg acagataccg acagtgattt ctcaagtcaa caggatggtg 1200  
 tggcaataac tgattgttca ggttacagcg gaagtttctg tcaacatcct gagttaacag 1260  
 gattggactg tataagacct tgcttctggg ttgagttagt cagaggactg cctagagaaa 1320  
 atacaacaat ctggactagt gggagcagca tttctttttg tggcgtaaag agtgatactg 1380  
 caaactggtc ttggccagac ggtgctgagt tgccgttcac cattgacaag tagttcgttg 1440  
 aaaaaaact ccttgtttct act 1463

<210> 21  
 <211> 1879  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 21

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60  
 gtagtaacat ccaacgcaga tcgaatctgc actgggataa catcttcaaa ctcaacctat 120  
 gtggtcaaaa cagctactca aggggaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180  
 acaccaaca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaaca agaccagagg gaaactatgc 240  
 ccaaactgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttgg gcagaccaat gtgtataggg 300  
 atcacacctt cggcaaaaagc ttcaatactc cacgaagtca gacctgttac atccgggtgc 360  
 tttcctataa tgcacgacag acaaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat 420  
 gaacatatca gattatcaac ccataacggt atcaacgcag aaagggcacc aggaggacc 480  
 tacagacttg gaacctcagg atcttgcctt aacgttacca gtagaagcgg attcttcgca 540  
 acaatggctt gggctgtccc aagggacaac aaaacagcaa cgaaccact aacagtagaa 600  
 gtaccataca tttgtacaaa aggagaagac caaattactg tttgggggtt ccattctgat 660  
 acaaaaatcc aatgaaaaa cctctatgga gactcaaatc ctcaaagtt cacctcatct 720  
 gccaatggaa taaccacaca ttatgtttct cagattggtg gcttcccaa tcaaacagaa 780  
 gacggagggc taccacaaag cggcagaatt gttgttgatt acatggtgca aaaacctggg 840  
 aaaacaggaa caattgtcta tcaagaggt gttttgttg ctcaaaggt gtggtgtgca 900  
 agtggcagga gcaaggtaat aaaagggtcc ttgcctttaa ttggtgaagc agattgcctt 960  
 cacgaaaaat acggtggatt aaacaaaagc aagccttact acacaggaga acatgcaaaa 1020

10

ES 2 527 503 T3

gccataggaa attgcccaat atgggtgaaa acacctttaa agcttgccaa tggaaacaaa 1080  
 tatagacctc ccgcaaaact attaaaggaa aagggtttct tcggagctat tgcctggttc 1140  
 ttagaaggag gatgggaagg aatgattgca ggttggcacg gatacacatc tcatggagca 1200  
 catgggggtg cagtggcagc agaccttaag agtacgcaag aagccataaa caagataaca 1260  
 aaaaatctca attccttgag tgagctagaa gtaaagaatc ttcaaagact aagtggtgcc 1320  
 atggatgaac tccacaacga aatactcgag ctggatgaga aagtggatga tctcagagct 1380  
 gacacaataa gctcgcgaat agagcttgca gtcttgcttt ccaatgaagg aataataaac 1440  
 agtgaagatg agcatctatt ggcacttgag agaaaactaa agaaaatgct gggtcctctt 1500  
 gctgtagaca tagggaatgg atgcttcgaa accaaacaca agtgcaacca gacctgctta 1560  
 gacaggatag ctgctggcac cttaaatgca ggagaatttt ctcttcccac ttttgattca 1620  
 ctgaatatta ctgctgcatc tttaaatgat gatggattgg ataatacaca tatactgctc 1680  
 tactactcaa ctgctgcttc tagtttggct gtaacattga tgatagctat ttttattggt 1740  
 tatatggtct ccagagacaa tgtttcttgc tccatctgtc tatagggaaa attgagccct 1800  
 gtattttcct ttattgtggt gcttgtttgc ttgttgccat tacagagaaa cgttattgaa 1860  
 aatgctctt gttactact 1879

<210> 22  
 <211> 1554  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 22

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga agtaaagagg ccaaaaatga acaatgctac 60  
 cttcaactat acaaacgta accctatttc tcacatcagg gggagtgtta ttatcactat 120  
 atgtgtcagc cttactgtca tacttattgt attcggatat attgctaaaa ttttcaccaa 180  
 aaataattgc accaacaacg tcggttgact gcgcaacgc atcaaatggt caggctgtga 240  
 accattctgc aacaaaagag atgaaattcc ttccccaga accggagtgg acatacccc 300  
 gtttatcttg ccaggggtca accttcaga aagcactctt aattagccct catagatttg 360  
 gagaagccaa aggaaactca gctcccttga taataaggga accttttatt gcttgtggac 420  
 caaaggagtg caaacacttt gctctaacc attatgcagc tcaaccaggg ggatactaca 480  
 atggaacaag agaggacaga aacaagctga ggcactctgat ttcagtcaac ttaggcaaaa 540  
 tcccaactgt agaaaactcc atttccata tggcagcttg gagtggatcc gcatgccatg 600  
 atggtagaga atggacatat atcggagtgt atggctctga cagtaatgca ttgatcaaaa 660  
 taaaatatgg agaagcaca actgacacat accattccta tgcaacaac atcctaagaa 720  
 cacaagaaag tgcttgaat tgcctcggg gagattgtta tcttatgata actgatggct 780  
 cagcttcagg aattagtaaa tgcagattcc ttaagatccg agagggcga ataataaaag 840  
 aatatcttc aacaggaagg gtagagcaca ctgaagaatg cacatgcgga tttgcccagca 900

10

ES 2 527 503 T3

acaaaacat agaatgtgcc tgtagagata acagttacac agcaaaaaga ccctttgtca 960  
 aattaaatgt ggagactgat acagctgaaa taagattgat gtgcacagag acttatttgg 1020  
 acacccccag accagatgat ggaagcataa cagggccttg cgaatctaag ggggacaaag 1080  
 ggagtggagg tgtcaagggg ggatttgttc atcaagaat ggcaccaag attggaagat 1140  
 ggtactcccc aacgatgtct aaaactaaaa gaatggggat ggaactgtat gtcaagtatg 1200  
 atggagacc atggactgac agtgacgcc ttgctcctag tggagtaatg gtctcaatgg 1260  
 aagaacctgg ttggtactct ttcggcttcg aaataaaaga taagaaatgt gatgtccctt 1320  
 gtattgggat agagatggta catgatggtg gaaaaaggac ttggcactca gcagcaacag 1380  
 ccatttactg tttaatgggc tcaggacagt tgctatggga cactgtcaca ggtgtaata 1440  
 tggctctgta atggaggaat ggttgaatct gttctaaacc ctttgttctt attttatttg 1500  
 aacaattgtc cttactggac ttaattgttt ctgaaaaatg ctcttgttac tact 1554

<210> 23  
 <211> 1881  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 23

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60  
 gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actgggataa catcgtcaaa ctcacctcat 120  
 gtggtcaaaa cagctactca aggggaggtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180  
 acaccaaaa aatctcattt tgcaaatctc aaaggacaa agaccagagg gaaactatgc 240  
 ccaacctgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttag gcagaccaat gtgtgtgggg 300  
 gtcacacctt cggcaaaagc ttcaatactc cacgaagtca ggcctgttac atccggatgc 360  
 tttcctataa tgcacgacag aacaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat 420  
 gaaaaaatca gattatcaac ccaaatcgtt atcaacgcag aaaaggcacc aggaggacc 480  
 tacagacttg gaacctcagg atcttgccct aacgctacca gtagaagcgg atttttcgca 540  
 acaatggctt gggctgtccc aaaggacaac aacaaaacag caacgaatcc actaacagta 600  
 gaagtaccac acatctgtac aaaagaagaa gaccaaatta ctgtttgggg gttccattct 660  
 gatgacaaaa cccaaatgaa aaacctctat ggagactcaa atcctcaaaa gttcacctca 720  
 tctgctaatt gagtaaccac acattatggt tctcagattg gcggcttccc ggatcaaaaca 780  
 gaagacggag ggctaccaca aagcggcaga attgttgttg attacatggt gcaaaaacct 840  
 gggaaaaacag gaacaattgt ctatcaaaaga ggtattttgt tgcctcaaaa ggtgtggtgc 900  
 gcgagtggca ggagcaaagt aataaaaggg tccttgccct taattggtga agcagattgc 960  
 cttcacgaaa aatacggtg9 attaaacaaa agcaagcctt actacacagg agaacatgca 1020  
 aaagcatag gaaattgccc aatatgggtg aaaacacctt tgaagcttgc caatggaacc 1080  
 aatatagac ctctgcaaa actattaag gaaaggggtt tcttcggagc tattgctggt 1140  
 ttcttagaag gaggatggga aggaatgatt gcaggttggc acggatacac atctcacgga 1200

10



ES 2 527 503 T3

gcacatggag tggcagtggc agcagacctt aagagtacgc aagaagccat aaacaagata 1260  
 acaaaaaatc tcaattcttt gagtgagcta gaagtaaaga atcttcaaag actaagtggc 1320  
 gccatggatg aactccacaa cgaaatactc gagctggatg agaaagtgga tgatctcaga 1380  
 gctgacacaa taagctcaca aatagaactt gcagtcttgc tttccaacga aggaataata 1440  
 aacagtgaag atgagcatct attggcactt gagagaaaac taaagaaaat gctgggtccc 1500  
 tctgctgtag acatagggaa tggatgcttc gaaaccaaac acaagtgcaa ccagacctgc 1560  
 ttagacagga tagctgctgg cacctttaat gcaggagaat tttctcttcc cacttttgat 1620  
 tcactgaata ttactgctgc atctttaaat gatgatggat tggataacca tactatactg 1680  
 ctctactact caactgctgc ttctagtttg gctgtaacat tgatgatagc tatttttatt 1740  
 gtttatatga tctccagaga caatgtttct tgctccatct gtctataggg aaattaagcc 1800  
 ctgtattttc ctttattgta gtgcttgttt gcttgttatc attacaaaga aacgttattg 1860  
 aaaaatgctc ttgttactac t 1881

<210> 24  
 <211> 1557  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 24

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga ggcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac 60  
 cttcaactat acaaacgtta accctatttc tcacatcagg gggagtgtta ttatcactat 120  
 atgtgtcagc ttcactgtca tacttactat attcggatatt attgctaaaa ttttcaccaa 180  
 cagaaataac tgcaccaaca atgccattga attgtgcaaa cgcatcaaat gttcaggctg 240  
 tgaaccgttc tgcaacaaaa ggggtgacac ttctctctcc agaaccggag tggacatacc 300  
 ctcgtttatc ttgcccgggc tcaacctttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360  
 tcggagaaac caaaggaaac tcagctccct tgataataag ggaacctttt attgcttgtg 420  
 gaccaaaagga atgcagacac tttgctctaa cccattatgc agcccaacca gggggatact 480  
 acaatggaac aagagaagac agaaacaagc tgaggcatct aatttcagtc aaattgggca 540  
 aaatcccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc ttggagcggg tccgcatgcc 600  
 atgatggtag agaatggaca tatatcggag ttgatggccc tgacagtaat gcattgtctca 660  
 aaataaaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aacatcctaa 720  
 gaacacaaga aagtgcctgc aattgcatcg ggggagattg ttatcttatg ataactgatg 780  
 gctcagcttc agggattagt gaatgcagat ttcttaagat tcgagagggc cgaataataa 840  
 aagaaatatt tccaacagga agagtagaac atactgaaga atgcacatgc ggatttgcca 900  
 gcaataaaaac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agaccctttg 960  
 tcaaattaa tgtggagact gatacagcag aaataagatt gatgtgcaca gagacttact 1020  
 tggacacccc cagaccagat gatggaagca taacagggcc ttgtgaatct aatggggata 1080  
 aagggagtgg aggcacaaag ggaggatttg ttcacaaag aatggcatcc aagattggaa 1140  
 ggtggtactc tcgaacgatg tctaaaacta aaaggatggg gatgggactg tatgtcaagt 1200  
 atgatggaga cccatggatt gacagtgatg cccttactct tagcggagta atggtttcaa 1260  
 tggagaacc tggttggtat tcctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgtgatgtcc 1320  
 cctgtattgg gatagagatg gtacatgatg gtgaaagaa gacttggcac tcagcagcaa 1380  
 cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac aactgctatg ggacactgtc acaggcgttg 1440  
 atatggctct gtaatggagg aatggttgag tctgttctaa accctttgtt cctattttgt 1500  
 ttgaacaatt gtccttactg aacttaattg tttctgaaaa atgctcttgt tactact 1557

10

ES 2 527 503 T3

<210> 25  
 <211> 1882  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 25

```

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg      60
gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actgggataa catcgtcaaa ctcacctcat      120
gtggtcaaaa cagctactca aggggaggtc aatgtgactg gtgcgatacc attgacaaca      180
acaccaacaa aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacaa agaccagagg gaaactatgc      240
ccaacctgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttgg gcagaccaat gtgtgtgggg      300
atcacacctt cggcaaaaagc ttcaatactc cacgaagtca gacctgttac atccggatgc      360
tttctataa  tgcacgcag  aacaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat      420
gaaaaaatca gattatcaac ccaaacggt  atcaacgcag aaaaggcacc aggaggacc      480
tacagacttg gaacttcagg atcttgcctt aacgctacca gtaaaagcgg atttttcgca      540
acaatggcct gggctgtccc aagggaacaac aacaaaacag caacgaatcc actaacagta      600
gaagtaccac acatctgtac aaaagaagaa gaccaaatta ctgtttgggg gttccattct      660
gatgacaaaa cccaaatgaa aaacctctat ggagactcaa atcctcaaaa gttcacctca      720
tctgctaatt gaataaccac acattatggt tctcagattg gcggcttccc ggaccaaaaa      780
gaagacggag ggctaccaca aagcggcaga attgttgttg attacatggt gcaaaaacct      840
gggaaaaacag gaacaattgt ctatcaaaaga gggatcttgt tgcctcaaaa ggtgtggtgc      900
gcgagtggca ggagcaaagt aataaaaggg tccttgcctt taattggtga agcagattgc      960
cttcacgaaa aatacggtagg attaaacaaa agcaagcctt actacacagg agaacatgca     1020
aaagccatag gaaattgccc aatatgggtg aaaacacctt tgaagcttgc caatggaacc     1080
aagtatagac ctctgcaaaa actattaag  gaaaggggtt tcttcggagc tattgctggt     1140
ttcttagaag gaggatggga aggaatgatt gcaggttggc acggatacac atctcacgga     1200
gcacacggag tggcagtggc agcagacctt aagagtacgc aagaagccat aaacaagata     1260
acaaaaaatc tcaattcttt gagtgagtta gaagtaaaga accttcaaag actaagtggt     1320
gccatggatg aactccataa cgaaatactc gagctggatg agaaagtgga tgatctcaga     1380
gctgacacaa taagctcaca aatagaactt gcagtcttgc tttccaacga aggaataata     1440
aacagtgaag atgagcatct attggcactt gagagaaaac taaagaagat gctgggtccc     1500
tctgctatag acatagggaa tggatgcttc gaaaccaaac acaagtgcaa ccagacctgc     1560
ttagacagga tagctgctgg cacctttaat gcaggagaat tttctcttcc cacttttgat     1620
tcaactgaaca ttactgctgc atctttaaat gatgatggat tggataacca tactatactg     1680
ctctactact caactgctgc ttctagtttg gctgtaacat tgatgatagc tatttttatt     1740
gtttatatga tctccagaga caatgtttct tgctccatct gtctataagg aaaattaagc     1800
cctgtatfff cttttattgt agtgcttgtt tgcttgttat cattacaaag aaacgttatt     1860
gaaaaatgct cttgttacta ct                                             1882
    
```

10

<210> 26  
 <211> 1557  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

15

<400> 26

ES 2 527 503 T3

```

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga ggcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac    60
cctcaactat acaaacgtta accctattcc tcacatcagg gggagtgtta ttatcactat    120
atgtgtcagc ttcactgtca tacttactat attcggatat attgctaaaa ttttcaccaa    180
cagaaataac tgcaccagca atgcccttgg attgtgcaaa cgcacaaat gttcaggctg    240
tgaaccgttc tgcaacaaaa ggggtgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc    300
cgcgtttatc ttgcccgggc tcaacctttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat    360
tcggagaaac caaaggaaac tcagctccct tgataataag ggaacctttt attgcttgtg    420
gaccaagga atgcaaacac tttgctctaa cccattatgc agcccaacca gggggatact    480
acaatggaac aagagaagac agaaacaagc taaggcatct aatttcagtc aaatttggtg    540
aatcccaac agtagaaaac tcattttcc acatggcagc atggagcggg tccgcatgcc    600
atgatggtaa agaatggaca tatatcggag ttgatggccc tgacagtaat gcattgtctc    660
aaataaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aacatcctaa    720
gaacacaaga aagtgcctgc aattgcatcg ggggaaattg ttatcttatg ataactgatg    780
gctcagcttc aggtattagt gagtgcagat ttcttaagat tcgagagggc cgaataataa    840
aagaaatatt tccaacagga agagtaaac atactgaaga atgcacatgc ggatttgcca    900
gcaataaaac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agacccttg    960
tcaaattaa tgtggagact gatacagcag aaataagatt gatgtgcaca gagacttatt   1020
tggacacccc cagaccagat gatggaagca taacagggcc ttgtgaatct aatggggata   1080
aagggagtgg aggcacaaag ggaggatttg ttcacaaag aatggcatcc aagattggaa   1140
ggtggtactc tcgaacaatg tctaaaacta aaaggatggg gatgggactg tatgtcaagt   1200
atgatggaga cccatggact gacagtgatg cccttgctct tagtggagta atggtttcaa   1260

tgaagaacc tggttggtac tcctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgtgatgtcc   1320
cctgtattgg gatagagatg gtacatgatg gtggaaagga gacttggcac tcagcagcaa   1380
cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac aactgctatg ggacactgtc acaggtgttg   1440
atatggctct gtaatggagg aatggttgag tctgttctaa accctttggt cctattttgt   1500
ttgaacaatt gtccttactg aacttaattg tttctgaaaa atgctcttgt tactact     1557

```

- 5 <210> 27
- <211> 1879
- <212> ADN
- <213> virus influenza B

- 10 <400> 27

ES 2 527 503 T3

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60  
 gtagtaacat ccaacgcaga tcgaatctgc actgggataa catcttcaaa ctcacctcat 120  
 gtggtcaaaa cagctactca aggggaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180  
 acaccaacaa aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacaa agaccagagg gaaactatgc 240  
 ccaaactgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttgg gcagaccaat gtgtataggg 300  
 atcacacctt cggcaaaagc ttcaatactc cacgaagtca gacctgttac atccgggtgc 360  
 tttcctataa tgcacgacag aacaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat 420  
 gaacatatca gattatcaac ccataacggt atcaacgcag aaagggcacc aggaggacc 480  
 tacagacttg gaacctcagg atcttgccct aacgttacca gtagaagcgg attcttcgca 540  
 acaatggctt gggctgtccc aagggaacaac aaaacagcaa cgaaccctact aacagtagaa 600  
 gtaccataca tttgtacaaa aggagaagac caaattactg tttgggggtt ccattctgat 660  
 aacaaaatcc aatgaaaaa cctctatgga gactcaaatc ctcaaaagtt cacctcatct 720  
 gccaatggaa taaccacaca ttatgtttct cagattgggtg gcttccaaa tcaaacagaa 780  
 gacggagggc taccacaaag cggcagaatt gttgttgatt acatggtgca aaaacctggg 840  
 aaaacaggaa caattgtcta tcaaagaggt gttttgttgc ctcaaaaggt gtggtgtgca 900  
 agtggcagga gcaaggtaat aaaaggggtcc ttgcctttaa ttggtgaagc agattgcctt 960  
 cacgaaaaat acggtggatt aaacaaaagc aagccttact acacaggaga acatgcaaaa 1020  
 gccataggaa attgcccaat atgggtgaaa acacctttaa agcttgccaa tggaaccaa 1080  
 tatagacctc ccgcaaaact attaaaggaa aagggtttct tcggagctat tgctggtttc 1140  
 ttagaaggag gatgggaagg aatgattgca ggttggcacg gatacacatc tcatggagca 1200  
 catgggggtg cagtggcagc agaccttaag agtacgcaag aagccataaa caagataaca 1260  
 aaaaatctca attctttgag tgagctagaa gtaaagaatc ttcaaagact aagtgggtgcc 1320  
 atggatgaac tccacaacga aatactcgag ctggatgaga aagtggatga tctcagagct 1380  
 gacacaataa gctcgcaaat agagcttgca gtcttgcttt ccaatgaagg aataataaac 1440  
 agtgaagatg agcatctatt ggcacttgag agaaaactaa agaaaatgct gggccctct 1500  
 gctgtagaca tagggaatgg atgcttcgaa accaaacaca agtgcaacca gacctgctta 1560  
 gacaggatag ctgctggcac cttaatgca ggagaathtt ctcttccac ttttgattca 1620  
 ctgaatatta ctgctgcatc tttaaatgat gatggattgg ataatcatac tatactgctc 1680  
 tactactcaa ctgctgcttc tagtttggtc gtaacattga tgatagctat ttttattggt 1740  
 tatatggtct ccagagacaa tgtttcttgc tccatctgtc tatagggaaa attgagccct 1800  
 gtattttcct ttattgtggt gcttggttgc ttgttgccat tacagagaaa cgttattgaa 1860  
 aaatgctctt gttactact 1879

- 5 <210> 28
- <211> 1554
- <212> ADN
- <213> virus influenza B

- 10 <400> 28

ES 2 527 503 T3

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga agtaaagagg ccaaaaatga acaatgctac 60  
 cttcaactat acaaacgtta accctatttc tcacatcagg gggagtgtta ttatcactat 120  
 atgtgtcagc cttactgtca tacttattgt attcggatat attgctaaaa ttttcaccaa 180  
 aaataattgc accaacaacg tcggtggact gcgcgaacgc atcaaatggt caggctgtga 240  
 accattctgc aacaaaagag atgaaattcc ttccccaga accggagtgg acatacccc 300  
 gtttatcttg ccaggggtca accttccaga aagcactctt aattagccct catagatttg 360  
 gagaagccaa aggaaactca gctcccttga taataagga accttttatt gcttgtggac 420  
 caaaggagtg caaacacttt gctctaacc attatgcagc tcaaccaggg ggatactaca 480  
 atggaacaag agaggacaga aacaagctga ggcactctgat ttcagtcaac ttaggcaaaa 540  
 tcccaactgt agaaaactcc attttccata tggcagcttg gagtggatcc gcatgccatg 600  
 atggtagaga atggacatat atcggagtgt atggtcctga cagtaatgca ttgatcaaaa 660  
 taaaatatgg agaagcatac actgacacat accattccta tgcaacaac atcctaagaa 720  
 cacaagaaag tgcctgcaat tgcacgagg gagattgtta tcttatgata actgatggct 780  
 cagcttcagg aattagtaaa tgcagattcc ttaagatccg agagggtcga ataataaaag 840  
 aaatatttcc aacaggaagg gtagagcaca ctgaagaatg cacatgcgga tttgccagca 900  
 acaaaacat agaatgtgcc tgtagagata acagttacac agcaaaaaga ccctttgtca 960  
 aattaatgt ggagactgat acagctgaaa taagattgat gtgcacagag acttatttgg 1020  
 acacccccag accagatgat ggaagcataa cagggccttg cgaatctaag ggggacaaag 1080  
 ggagtggagg tgtcaagga ggatttgttc atcaaagaat ggcatccaag attggaagat 1140  
 ggtactccc aacgatgtct aaaactaaa gaatggggat ggaactgtat gtcaagtatg 1200  
 atggagacc atggactgac agtgacgccc ttgctcctag tggagtaatg gtctcaatgg 1260  
 aagaacctgg ttggtactct ttcggcttcg aaataaaaga taagaaatgt gatgtcccct 1320  
 gtattgggat agagatggtg catgatggtg gaaaaaggac ttggcactca gcagcaacag 1380  
 ccatttactg tttaatgggc tcaggacagt tgctatggga cactgtcaca ggtgttaata 1440  
 tggctctgta atggaggaat ggttgaatct gttctaaacc ctttgttcct attttatttg 1500  
 aacaattgtc cttactggac ttaattgttt ctgaaaaatg ctcttgttac tact 1554

- 5 <210> 29
- <211> 1885
- <212> ADN
- <213> virus influenza B

- 10 <400> 29

ES 2 527 503 T3

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60  
 gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actggaataa catcgtcaaa ctcaccccat 120  
 gtgggtcaaaa ctgctactca aggggaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180  
 acaccacca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacaa aaaccagagg gaaactatgc 240  
 ccaaaatgtc tcaactgcac agatctggac gtggccttgg gcagaccaa atgcacgggg 300  
 aacatacctt cggcaaaagt ttcaatactc catgaagtaa gacctgttac atctgggtgc 360  
 tttcctataa tgcacgacag aacaaaaatt agacagctgc ccaatcttct cagaggatac 420  
 gaacgtatca ggttatcaaa ccataacggt atcaatgcag aaaaagcacc aggaggacc 480  
 tacaaaattg gaacctcagg gtcttgcctt aacgttacca atggaaacgg attcttcgca 540  
 acaatggctt gggctgtccc aaaaacgaa aacaacaaaa cagcaacaaa ttcattaaca 600  
 atagaagtac catacatttg tacagaagga gaagaccaa ttaccgtttg ggggttccac 660  
 tctgatagcg aaacccaaat ggcaaaactc tatggagact caaagcctca gaagttcact 720  
 tcatctgcta acggagtgac cacacattac gtttcacaga ttggtggctt cccaaatcaa 780  
 acagaagacg gaggactacc acaaagtggg agaattggtt ttgattacat ggtgcaaaaa 840  
 tctgaaaaaa caggaacaat tacctatcaa agaggatatt tattgcctca aaaagtgtgg 900  
 tgcgcaagtg gcaggagcaa ggtaataaaa ggatccttgc ctttaattgg agaagcagat 960  
 tgcctccacg aaaaatacgg tggattaaac aaaagcaagc cttactatac aggggaacat 1020  
 gcaaaagcca taggaaattg cccaatatgg gtgaaaacac ccttgaagct ggccaatgga 1080  
 accaaatata gacctctgc aaaactatta aaggaaaggg gtttcttcg agctattgct 1140  
 ggtttcttag aaggaggatg ggaaggaatg attgcaggtt ggcacggata cacatccat 1200  
 ggagcacatg gagtagcagt ggagcagac cttaaagta ctcaagaagc cataaacaag 1260  
 atcacaaaa atctcaactc tttgagtgag ctggaagtaa agaacttca aagactaagc 1320  
 ggagccatgg atgaactcca caacgaaata ctagaactag atgagaaagt ggatgatctc 1380  
 agagctgata caataagctc gcaaatagaa ctcgcagtct tgctttccaa tgaaggaata 1440  
 ataaacagtg aagatgagca tctcttggcg cttgaaagaa aactgaagaa aatgctgggc 1500  
 ccctctgctg tagagatagg gaatggatgc ttcgaaacca aacacaagtg caaccagacc 1560  
 tgcctcgata gaatagctgc tggcacctt aatgcaggag aattttctct cccacctt 1620  
 gattcactaa atattactgc tgcatctta aatgacgatg gattggataa tcatactata 1680  
 ctgctttact actcaactgc tgcttccagt ttggctgtaa cattgatgat agctatctt 1740  
 gttgtttata tggctccag agacaatggt tcttgttcca tctgtctata aggaaagtta 1800  
 agccccgat tttcctttat tgtagtactt gtttgcctgt tatcattaca aaaaacggt 1860  
 attgaaaaat gctcttgta ctact 1885

5 <210> 30  
 <211> 1544  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

10 <400> 30

ES 2 527 503 T3

```

agcagagcat cttctcaaaa ctgaagcaaa taggccaaaa tgaacaatgc taccctcaac    60
tatacaaaaca ttaaccctat ttctcacatc aggggggagtg ttattatcac tatatgtgtc    120
agccttactg tcatacttac tgtattcgga tatattgcta aaattttcac caacaaaaat    180
aattgcacca acaacgtcgt tggactccgc gaacgcatca aaatttcagg ccgtgaacca    240
ttctgcaaca aaagagatga catttcttct cccagaaccg gagtggacat accctcgttt    300
atcttgccag ggttcaacct ttcaaaaagc actcctaatt agccctcata gattcggaga    360
agccaaagga aactcagctc ccttgataat aagggaacct tttattgctt gtggaccaa    420
ggagtgtaaa cactttgctc taaccatta tgcagctcaa ccagggggat actacaatgg    480
aacaagagag gacagaaaca agctgaggca tctgatttca gtcaacttag gcaaaatacc    540
aactgtagaa aactccattt tccacatggc agcttgaggt gggccgcat gccatgatgg    600
tagagagtgg acttatatcg gagtgtatgg ccctgacagt aatgcattga tcaaaataaa    660
atatggagaa gcatacactg acacatacca ttcctatgca aacaacatcc taagaacaca    720
agaaagtgcc tgcaactgca tcgggggaga ttgttatctt atgataactg atggctcagc    780
ttcaggaatt agtaaagca gattccttaa gattcggagag ggtcgaatag taaaagaat    840
atccaaca ggaagagttag agcactgca agaatgcaca tgcggatttg ccagcaataa    900
aacatagaa tgtgcctgta gagataacag ttacacagca aaaagaccct ttgtcaaatt    960
aatgtggaa actgatacag cagaaataag attgatgtgc acagagactt atttggacac   1020
ccccagacca gatgatggaa gcataacagg gccttgcgaa tctaattggg acaaagggag   1080
tggaggatc aagggaggat ttgtccatca aagaatggca tccaagattg gaagatggta   1140
ctctgcaac atgtctaaaa ctaaagaat ggggatggaa ctgtatgtca agtatgatgg   1200
agaccatgg actgacagtg atgcccttgc tcctagtgga gtaatggtct caatagaaga   1260
acctggttg tattctttcg gcttcgaaat aaaagataag aaatgcatg tcccctgtat   1320
tgggatagag atggtacacg atggtggaaa aacaacttgg cactcagcag caacagccat   1380
ttactgttta atgggctcag gacagttgct atgggacact atcacaggtg ttgatatggc   1440
tctgtaatgg aggaatggtt gaatctgttc taaacccttt gttcctattt tgtttgaaca   1500
attgtcctta ctggacttaa ttgtttctga aaaatgctct tggt                               1544

```

<210> 31  
 <211> 1885  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 31

ES 2 527 503 T3

```

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg      60
gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actgggataa catcgtcaaa ctcaccccat    120
gtggtcaaaa ctgctactca aggggagggtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca    180
acaccacca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacaa aaaccagagg gaaactatgc    240
ccaaaatgcc tcaactgcac agatctggac gtggccttgg gcagaccaa atgcacgggg    300
aacataccct cggcaaaagt ttcaatactc catgaagtca gacctgttac atctgggtgc    360
tttctataa tgcacgacag aacaaaaatt agacagctgc ccaatcttct cagaggatac    420
gaacatatca ggttatcaac tcataacggt atcaatgcag aaaaggcacc aggaggacc    480
tacaaaattg gaacctcagg gtcttgccct aacgttacca atggaaacgg atttttcgca    540
acaatggctt gggccgtccc aaaaaacgac aacaacaaaa cagcaacaaa ttcattaaca    600
atagaagtac catacatttg tacagaagga gaagaccaa ttaccgtttg ggggttcac    660
tctgataacg aagcccaaat ggcaaaactc tatggggact caaagcccca gaagttcacc    720
tcatctgcc aacggagtgc cacacattac gtttcacaga ttggtggctt cccaaatcaa    780
acagaagacg gaggactacc acaaagtggg agaattggtt ttgattacat ggtgcaaaaa    840
tctgggaaaa caggaacaat tacctatcaa agaggtattt tattgcctca aaaagtgtgg    900
tgcgcaagtg gcaggagcaa ggtaataaaa ggatccttgc ctttaattgg agaagcagat    960
tgcctccacg aaaaatacgg tggattaaac aaaagcaagc cttactacac aggggaacat   1020
gcaaaggcca taggaaattg cccaatatgg gtgaaaacac ccttgaagct ggccaatgga   1080
accaaataa gacctcctgc aaaactatta aaggaaagag gtttcttcgg agctattgct   1140
ggtttcttag aaggaggatg ggaaggaatg attgcagggt ggcacggata cacatcccat   1200
ggggcacatg gagtagcagt ggcagcagac cttaaagagta ctcaagaagc cataaacaag   1260
atacaaaaa atctcaactc tttgagtgag ctggaagtaa agaattctca aagactaagc   1320
ggtgccatg atgaactcca caacgaaata ctagaactag acgagaaagt ggatgatctc   1380
agagctgata caataagctc acaaatagaa ctcgcagtct tgctttcaa tgaaggaata   1440
ataaacagtg aagatgagca tctcttggcg cttgaaagaa agctgaagaa aatgctgggc   1500
ccctctgctg tagagatagg gaatggatgc ttcgaaacca aacacaagtg caaccagacc   1560
tgtctcgaca gaatagctgc tggtagcttt gatgcaggag aattttctct cccactttt   1620
gattcactga atattactgc tgcacttta aatgacgatg gattggataa tcatactata   1680
ctgctttact actcaactgc tgcctccagt ttggctgtaa cattgatgat agctatcttt   1740
gttgtttata tggctctcag agacaatggt tcttgctcca tctgtctata aggaaagtta   1800
agccctgtat tttcctttat tgtagtgtt gtttgcttgt taccattaca aaaaaacgtt   1860
attgaaaaat gctcttgtaa ctact                                     1885

```

<210> 32  
 <211> 1557  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 32



ES 2 527 503 T3

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga ggcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac 60  
 ctccaactat acaaacgta accctatttc tcacatcagg gggagtatta ttatcactat 120  
 atgtgtcagc ttcattgtca tacttactat attcggatat attgctaaaa ttctcaccaa 180  
 cagaaataac tgcaccaaca atgccattgg attgtgcaaa cgcatacaat gttcaggctg 240  
 tgaaccgttc tgcaacaaaa ggggtgacac ttcttctccc agaaccagag tggacatacc 300  
 cgcgtttatc ttgcccgggc tcaacctttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360  
 tcggagaaac caaaggaaac tcagctccct tgataataag ggaacctttt attgcttgtg 420  
 gaccaaagga atgcaaacac tttgctctaa cccattatgc agcccaacca gggggatact 480  
 acaatggaac aagaggagac agaacaagc tgaggcatct aatttcagtc aaattgggca 540  
 aatcccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc atggagcggg tccgcatgcc 600  
 atgatggtaa agaatggaca tatacggag ttgatggccc tgacaataat gcattgctca 660  
 aaataaataa tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aacatcctaa 720  
 gaacacaaga aagtgcctgc aattgcatcg ggggaaattg ttatcttatg ataactgatg 780  
 gctcagcttc aggtattagt gaatgcagat ttcttaaaat tcgagagggc cgaataataa 840  
 aagaaatatt tccaacagga agagtaaac atactgaaga atgcacatgc ggatttgcca 900  
 gcaataagac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agacccttg 960  
 tcaaattaaa cgtggagact gatacagcag aaataagatt gatgtgcaca gagacttatt 1020  
 tggacacccc cagaccagat gatggaagca taacagggcc ttgtgaatct aatggggaca 1080  
 aagggagtgg aggcatacaag ggaggatttg ttcatacaag aatggcatcc aagattggaa 1140  
 ggtggtactc tcgaacgatg tctaaaacta aaaggatggg gatgggactg tatgtcaagt 1200  
 atgatggaga cccatgggct gacagtgatg cccttgctct tagtggagta atggtttcaa 1260  
 tggaagaacc tggttggtac tcctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgtgatgtcc 1320  
 cctgtattgg aatagagatg gtacatgatg gtggaaaaga gacttggcac tcagcagcaa 1380  
 cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac agctgctgtg ggacactgtc acaggtgttg 1440  
 atatggctct gtaatggagg aatggttgag tctgttctaa accctttggt cctattttgt 1500  
 ttgaacaatt gtccttactg aacttaattg tttctgaaaa atgctcttgt tactact 1557

<210> 33  
 <211> 1853  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

<400> 33

10 tctaataatcc acaaaatgaa ggcaataatt gtactactca tggtagtaac atccaatgca 60

ES 2 527 503 T3

gatcgaatct gcaactgggat aacatcttca aactcacctc atgtggtcaa aacagctact 120  
caaggggagg tcaatgtgac tgggtgaata ccactgacaa caacaccaac aaaatcttat 180  
tttgcaaatc tcaaaggaac aaggaccaga gggaaactat gtccagactg tctcaactgt 240  
acagatctgg atgtggcctt gggcagacca atgtgtgtgg ggaccacacc ttcggcaaaa 300  
gcttcaatac tccacgaagt cagacctgtt acatccgggt gctttcctat aatgcacgac 360  
agaacaaaaa tcagacaact acccaatctt ctcagaggat atgaaaatat cagattatca 420  
acccaaaacg ttatcgatgc agaaaatgca ccaggaggac cctacagact tggaaacctca 480  
ggatcttgcc ctaacgctac cagtaaaagc ggatttttcg caacaatggc ttgggctgtc 540  
ccaaaggaca acaacaaaaa tgcaacgaac ccactaacag tagaagtacc atacgtttgt 600  
acagaagggg aagaccaaat tactgtttgg gggttccatt cagataacaa aaccccaatg 660  
aagaacctct atggagactc aaatcctcaa aagttcacct catctgctaa tggagtaacc 720  
acacattatg tttctcagat tggcggcttc ccagctcaaa cagaagacga aggactacca 780  
caaagcgga gaattgttgt tgattacatg gtgcaaaaac ctaggaaaac aggaacaatt 840  
gtctatcaaa gaggtgtttt gttgcctcaa aaggtgtggt gcgagagtgg caggagcaaa 900  
gtaataaaag ggtccttgcc ttaattggt gaagcagatt gccttcatga aaaatacgg 960  
ggattaaaca aaagcaagcc ttactacaca ggagaacatg caaaagccat aggaaattgc 1020  
ccaatatggg tgaaaacacc tttgaagctt gccaatggaa ccaaatatag acctcctgca 1080  
aaactattaa aggaaagggg tttcttcgga gctattgctg gtttcctaga aggaggatgg 1140  
gaaggaaatga ttgcaggttg gcacggatac acatctcacg gagcacatgg agtggcagtg 1200  
gcggcagacc ttaagagtac gcaagaagct ataaacaaga taacaaaaaa tctcaattct 1260  
ttgagtgagc tagaagtaaa gaatcttcaa agactaagtg gtgccatgga tgaactccac 1320  
aacgaaatac tcgagctgga tgagaaagtg gatgatctca gagctgacac tataagctcg 1380  
caaatagaac ttgcagtctt gctttccaat gaaggaataa taaacagtga agatgagcat 1440  
ctattggcac ttgagagaaa actaaagaaa atgctgggtc cctctgctgt agacatagga 1500  
aatggatgct tcgaaaccaa acacaagtgc aaccagacct gcttagacag gatagctgct 1560  
ggcaccttta atgcaggaga attttctctc cccacttttg attcactgaa cattactgct 1620  
gcatctttaa atgatgatgg attggataac catactatac tgctctatta ctcaactgct 1680  
gcttctagtt tggctgtaac attgatgcta gctattttta ttgtttatat ggtctccaga 1740  
gacaacgttt catgctccat ctgtctataa ggaagattaa gccttgatt ttcctttatt 1800  
gtagtgcttg tttgctgtc atcattacaa agaaacgtta ttgaaaaatg ctc 1853

<210> 34  
<211> 1529  
5 <212> ADN  
<213> virus influenza B

<400> 34

tctcaaaact gaggcaaata ggccaaaaat gaacaatgct accctcaact atacaaacgt 60  
 taaccctatt cctcacatca gggggagtgt tattatcact atatgtgtca gcttcactgt 120  
 catacttact atattcggat atattgctaa aatthtcaac aacagaaata actgcaccaa 180  
 caatgccatt ggattgtgca aacgcatcaa atgttcaggc tgtgaaccgt tctgcaacaa 240  
 aaggggtgac acttcttctc ccagaaccgg agtggacata cccgcgttta tcttgcccgg 300  
 gctcaacctt tcagaaagca ctctaatta gccctcatag attcggagaa accaaaggaa 360  
 actcagctcc cttgataata agggaacctt ttattgcttg tggaccaaaag gaatgcaaac 420  
 actttgtctt aaccattat gcagcccaac cagggggata ctacaatgga acaaagaag 480  
 acagaaacaa gctgaggcat ctaatttcag tcaaattggg caaaatccca acagtagaaa 540  
 actccatttt ccacatggca gcatggagcg ggtccgcatg ccatgatggt aaagaatgga 600  
 catatatcgg agttgatggc cctgacagta atgcattgct caaaataaaa tatggagaag 660  
 catatactga cacataccat tcctatgcaa acaacatcct aagaacacaa gaaagtgcct 720  
 gcaattgcat cgggggaaat tgttatctta tgataactga tggctcagct tcaggtatta 780  
 gtgagtgcag atttcttaag attcgagagg gccgaataat aaaagaata tttccaacag 840  
 gaagagtaaa acatactgaa gaatgcacat gcggatttgc cagcaataaa accatagaat 900  
 gtgcctgtag agataacagt tacacagcaa aaagaccctt tgtcaaatta aatgtggaga 960  
 ctgatacagc agaaataaga ttgatgtgca cagagactta tttggacacc cccagaccag 1020  
 atgatggaag cataacaggg ccttgtgaaat ctaatgggaa taaagggagt ggaggcatca 1080  
 agggaggatt tgttcatcaa agaatggcat ccaaaattgg aaggtggtac tctcgaacaa 1140  
 tgtctaaaac caaaaggatg ggaatgggac tgtatgtcaa gtatgatgga gaccatgga 1200  
 ctgacagtga tgcccttctt cttagtggag taatggtttc aatggaagaa cctggttgg 1260  
 actcatttgg cttcgaata aaagataaga aatgtgatgt cccctgtatt gggatagaga 1320  
 tggatcatga tgggtgaaag gagacttggc actcagcagc aacagccatt tactgtttaa 1380  
 tgggctcagg acaactgttg tgggacactg tcacaggtgt tgatatggct ctgtaatggg 1440  
 ggaatggttg agtctgttct aaacccttgg ttcctattht gtttgaacaa ttgtccttgc 1500  
 tgaacttaat tgtttctgaa aaatgctct 1529

<210> 35  
 <211> 1721  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

<400> 35

ctattaacca tgaagactat cattgcttgg agctacattc tatgtctggt tttcgctcaa 60  
 aaacttcccg gaaatgacaa cagcacggca acgctgtgcc ttgggcacca tgcagtacca 120  
 aacggaacga tagtgaaaac aatcacgaat gaccaaattg aagttactaa tgctactgag 180  
 ctggttcaga gttcctcaac aggtggaata tgcgacagtc ctcatcagat ccttgatgga 240  
 gaaaactgca cactaataga tgctctattg ggagaccctc agtgtgatgg cttccaaaat 300

5  
 10

ES 2 527 503 T3

aagaaatggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcctaca gcaactgtta cccttatgat 360  
 gtgccggatt atgcctccct taggtcacta gttgcctcat ccggcacact ggagttaac 420  
 aatgaaagct tcaattggac tggagtcact caaaatggaa caagctcttc ttgcaaaagg 480  
 agatctaata acagtttctt tagtagattg aattggttga cccatttaaa attcaaatac 540  
 ccagcattga acgtgactat gccaaacaat gaaaaatttg acaaattgta catttggggg 600  
 gttcaccacc cgggtacgaa caatgaccaa atcagcctat atactcaagc atcaggaaga 660  
 atcacagtct ctaccaaaag aagccaacaa actgtaatcc cgaatatcgg atctagacc 720  
 agggtaaggg atatccccag cagaataagc atctattgga caatagtaaa accgggagac 780  
 atacttttga ttaacagcac agggaatcta attgtcctc ggggttactt caaaatacga 840  
 agtgggaaaa gctcaataat gagatcagat gcaccattg gcaaatgcaa ttctgaatgc 900  
 atcactccaa atggaagcat tccaatgac aaaccatttc aaaatgtaaa caggatcaca 960  
 tatggggcct gtcccagata tgtaagcaa aacactctga aattggcaac agggatgca 1020  
 aatgtaccag agaaacaaac tagaggcata tttggcgcaa tcgcggttt catagaaaat 1080  
 ggttgggagg gaatggtgga tggttggtac ggtttcaggc atcaaaattc tgaggaata 1140  
 ggacaagcag cagatctcaa aagcactcaa gcagcaatca accaaatcaa tgggaagctg 1200  
 aataggttga tcgggaaaac caacgagaaa ttccatcaga ttgaaaaaga attctcagaa 1260  
 gtagaagga gaattcagga cctcgagaaa tatgttgagg aactaaaat agatctctgg 1320  
 tcatacaacg cggagcttct tgttgccctg gagaaccaac atacaattga tctaactgac 1380  
 tcagaaatga acaactgtt tgaaagaaca aagaagcaac tgagggaaaa tgctgaggat 1440  
 atgggcaatg gttgtttcaa aatataccac aaatgtgaca atgcctgcat agggcaatc 1500  
 agaaatggaa cttatgacca tgatgtatac agagatgaag cattaacaa ccggttcag 1560  
 atcaaagggtg ttgagctgaa gtcaggatac aaagattgga tcctatggat ttcctttgcc 1620  
 atatcatggt ttttgctttg tgttgctttg ttggggttca tcatgtgggc ctgccaaaa 1680  
 ggcaacatta ggtgcaacat ttgcatttga gtgcattaat t 1721

<210> 36  
 <211> 1426  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 36

atgaatccaa atcaaaagat aataacgatt ggctctgttt ctctcaccat ttccacaata 60  
 tgcttcttta tgcaaatgac catcttgata actactgtaa cattgcattt caagcaatat 120  
 gaattcaact ccccccaaa caaccaagtg atgctgtgtg aaccaacaat aatagaaaga 180  
 aacataacag agatagtgta tctgaccaac accaccatag agaaggaaat atgccccaaa 240  
 ctagcagaat acagaaattg gtcaaagccg caatgtgaca ttacaggatt tgcacctttt 300  
 tctaaggaca attcgattag gctttccgct ggtggggaca tctgggtgac aagagaacct 360

10

ES 2 527 503 T3

tatgtgcat gcgatcctga caaatgttat caatttgccc ttggacaggg aacaacacta 420  
aacaacgtgc attcaaatga cacagtacat gataggaccc cttatcggac cctattgatg 480  
aatgagttag gtgttccatt tcatctgggg actaagcaag tgtgcatagc atggtccagc 540  
tcaagtgtgc acgatggaaa agcatggctg catgtttgtg taacggggga tgataaaaat 600  
gcaactgcta gcttcattta caatgggagg cttgtagata gtattgtttc atggtccaaa 660  
gaaatcctca gaaccagga gtcagaatgc gtttgtatca atggaacttg tacagtagta 720  
atgactgatg ggagtgcttc aggaaaagct gatactaaaa tactattcat tgaggagggg 780  
aaaatcgttc atactagcac attgtcagga agtgcccagc atgtcgagga gtgctcctgc 840  
tatcctcgat atcctggtgt cagatgtgtc tgcagagaca actggaaagg ctccaatagg 900  
cccacgtag atataaacat aaaggattat agcattgttt ccagttatgt gtgctcagga 960  
cttgttgag acacaccag aaaaaacgac agctccagca gtagccattg cttggatcct 1020  
aacaatgaag aagggtgtca tggagtgaaa ggctgggcct ttgatgatgg aatgacgtg 1080  
tggatgggaa gaacgatcag cgagaagtta cgctcaggat atgaaacctt caaagtcatt 1140  
gaaggctggt ccaaccctaa ttccaaattg cagataaata ggcaagtcac agttgacaga 1200  
ggtaataggt ccggttattc tggattttc tctgttgaag gcaaaagctg catcaatcgg 1260  
tgcttttatg tggagtgtat aaggggaaga aaagaggaaa ctgaagtctt gtggacctca 1320  
aacagtattg ttgtgttttg tggcacctca ggtacatag gaacaggctc atggcctgat 1380  
ggggcggaca tcaatctcat gcctatataa gctttcgcaa ttttag 1426

<210> 37  
<211> 1736  
5 <212> ADN  
<213> virus influenza A

<400> 37

gataattcta ttaacatga agactatcat tgctttgagc tacattctat gtctggtttt 60  
cgctcaaaag cttcccggaa atgacaacag cacggcaacg ctgtgccttg ggcaccatgc 120  
agtaccaaac ggaacgatag tgaaaacaat cacgaatgac caaattgaag ttactaatgc 180  
tactgagctg gttcagagtt cctcaacagg tggaaatgac gacagccctc atcagatcct 240  
tgatggagaa aactgcacac taatagatgc tctattggga gaccctcagt gtgatggctt 300  
ccaaaataag aaatgggacc tttttgttga acgcagcaa gcctacagca actgttacc 360  
ttatgatgtg ccggattatg cctcccttag gtcactagtt gcctcatccg gcacactgga 420  
gtttaacaat gaaagcttca attggactgg agtcactcag aatggaacaa gctctgcttg 480  
caaaaggaga tctaataaaa gtttctttag tagattgaat tggttgacct acttaaaata 540  
caaataccca gcattgaacg tgactatgcc aaacaatgaa aaatttgaca aattgtacat 600  
ttggggggtt caccacccgg gtacggacag tgaccaaatc agcctatatg ctcaagcatc 660  
aggaagaatc acagtctcta ccaaaagaag ccaacaaact gtaatcccga atatcggatc 720  
10 tagaccagg gtaagggatg tctccagcag aataagcatc tattggacaa tagtaaaacc 780

ES 2 527 503 T3

gggagacata cttttgatta acagcacagg gaatctaatt gctcctcggg gttacttcaa 840  
 aatacgaagt gggaaaagct caataatgag atcagatgca cccattggca aatgcaattc 900  
 tgaatgcatc actccaaatg gaagcattcc caatgacaaa ccatttcaaa atgtaaacag 960  
 gatcacatat ggggcctgtc ccagatatgt taagcaaac actctgaaat tggcaacagg 1020  
 gatgcgaaat gtaccagaga aacaaactag aggcatattht ggcgcaatcg cgggtttcat 1080  
 agaaaatggt tgggaggaa tgggtggacgg ttgttacggt ttcaggcatc aaaattctga 1140  
 gggcacagga caagcagcag atctcaaaag cactcaagca gcaatcaacc aatcaatgg 1200  
 gaaactgaat aggttaatcg ggaaaacaaa cgagaaattc catcagattg aaaaagaatt 1260  
 ctcaagaatg gaagggagaa ttcaggacct cgagaaatat gttgaggaca ctaaaataga 1320  
 tctctgtgca tacaacgagg agcttcttgt tgccttgagg aaccaacata caattgatct 1380  
 aactgactca gaaatgaaca aactgtttga aagaacaaag aagcaactga gggaaaatgc 1440  
 tgaggatatt ggcaatggtt gtttcaaaat ataccacaaa tgtgacaatg cctgcataga 1500  
 gtcaatcaga aatggaactt atgacctga tgtatacaga gatgaagcat taaacaaccg 1560  
 gttccagatc aaaggtgttg agctgaagtc aggatacaaa gattggatcc tatggatttc 1620  
 ctttgccata tcatgttttt tgctttgtgt tgctttgttg gggttcatca tgtgggcctg 1680  
 ccaaaaaggc aacattaggt gcaacatttg catttgagtg cattaattaa aaacac 1736

<210> 38  
 <211> 1438  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 38

atgaatccaa atcaaaagat aataacgatt ggctctgttt ccctcaccat ttccacaata 60  
 tgcttcttca tgcaaatgac catcctgata actactgtaa cattgcattt caagcaatat 120  
 gaattcaact ccccccaaaa caaccaagtg atgctgtgtg aaccaacaat aatagaaaga 180  
 aacataacag agatagtgtg tctgaccaac accaccatag agaaggaaat atgccccaaa 240  
 cttagcagaat acagaaattg gtcaaagccg caatgtaaca ttacaggatt tgcacctttt 300  
 tctaaggaca attcgattcg gctttccgct ggtggggaca tctgggtgac aagacaacct 360  
 tatgtgtcat gcgatcctga caagtgttat caatttgccc ttggaaaggg aacaacacta 420  
 aacaacgtgc attcaaatga cacagtacat gataggacc cttatcggac cctattgatg 480  
 aatgagttgg gtgttccatt tcatctgggg accaagcaag tgtgcatagc atggtccagc 540  
 tcaagttgtc acgatggaaa agcatggctg catgtttgtg taacggggga tgatgaaat 600  
 gcaactgcta gcttcattta caatgggagg cttgtagata gtattgtttc atggtccaaa 660  
 aaaatcctca ggaccagga gtcagaaatg gtttgtatca atggaacttg tacagtagta 720  
 atgactgatg ggagtgcctc aggaaaagct gatactaaaa tactattcat tgaggagggg 780  
 aaaattgttc atactagcac attatcagga agtgctcagc atgtcgagga gtgctcctgt 840

10

ES 2 527 503 T3

tatcctcgat atcctggtgt cagatgtgtc tgcagagaca actggaaagg ctccaatagg 900  
 cccatcgtag atataaacat aaaggattat agcattgttt ccagttatgt gtgctcagga 960  
 cttgttgag acacacccag aaaaaacgac agctccagca gtagccattg cttggatcca 1020  
 aacaatgagg aaggtggtta tggagtgaaa ggctgggctt ttgatgatgg aaatgacgtg 1080  
 tggatgggaa gaacgatcag cgagaagtta cgctcaggat atgaaacctt caaagtcatt 1140  
 gaaggctggt ccaaccctaa ctccaaattg cagataaata ggcaagtcatt agttgacaga 1200  
 ggtaacaggt ccggttattc tggattttc tctgttgaag gcaaaagctg catcaatcgg 1260  
 tgcttttatg tggagtgtat aaggggaaga aaacaggaaa ctgaagtctt gtggacctca 1320  
 aacagtattg ttgtgtttg tggcacctca ggtacatag gaacaggctc atggcctgat 1380  
 ggggctgaca tcaatctcat gcctatataa gcttctgcaa ttttagaaaa aaactcct 1438

<210> 39  
 <211> 1723  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 39

ttctattaac catgaagact atcattgctt tgagctacat tctatgtctg gttttcgctc 60  
 aaaaacttcc cggaaatgac aacagcacgg caacgctgtg ccttgggcac catgcagtac 120  
 caaacggaac gatagtgaaa acaatcacga atgaccaa atgaagtact aatgctactg 180  
 agctggttca gagttcctca acaggtggaa tatgctgacag tcctcatcag atccttgatg 240  
 gagaaaactg cacactaata gatgctctat tgggagacc tcagtgtgat ggcttccaaa 300  
 ataagaaatg ggacctttt gtgaacgca gcaaagccta cagcaactgt tacccttatg 360  
 atgtgccgga ttatgcctcc cttaggtcac tagttgcctc atccggcaca ctggagtta 420  
 acaatgaaag cttcaattgg actggagtca ctcaaattg aacaagctct gcttgcaaaa 480  
 ggagatctaa taaaagtctc tttagtagat tgaattggtt gaccactta aaattcaaat 540  
 accgacatt gaacgtgact atgccaaaca atgaaaaatt tgacaaattg tacatttggg 600  
 gggttcacca cccgggtacg gacaatgacc aaatcaacct atatgttcaa gcatcaggaa 660  
 gaatcacagt ctctaccaa agaagccaac aaactgtaat cccgaatc ggatctagac 720  
 ccagagtaag ggatgtcccc agcagaataa gcatctattg gacaatagta aaaccgggag 780  
 acatactttt gattagcagc acaggaatc taattgctcc tcgggggttac ttcaaaatac 840  
 gaagtgggaa aagctcaata atgagatcag atgcacccat tggcaaatgc aattctgaat 900  
 gcatcactcc aatggaagc attcccaatg acaaacctt tcaaatgta aacaggatca 960  
 catatggggc ctgtcccaga tatgttaagc aaaacactct gaaattggca acagggatgc 1020  
 gaaatgtacc agagaaacaa actagaggca tatttggcgc aatcgggggt tcatagaaa 1080  
 atggttggga gggaaatggtg gacggttggc acggtttcag gcatcaaaat tctgagggaa 1140  
 caggacaagc agcagatctc aaaagcactc aagcagcaat caaccaaatac aatgggaagc 1200  
 tgaatagggt gatcgggaaa acaaacgaga aattccatca gattgaaaaa gaattctcag 1260

10

ES 2 527 503 T3

aagtagaagg gagaattcag gacctcgaga aatgatgtga ggacactaaa atagatctct 1320  
 ggtcatacaa cgcgagctt cttgttgccc tggagaacca acatacaatt gatctaactg 1380  
 actcagaat gaacaaactg tttgaaagaa caaagaagca actgagggaa aatgctgagg 1440  
 atatgggcaa tggttgtttc aaaatatacc acaaatgtga caatgcctgc atagggtaaa 1500  
 tcagaaatgg aacttatgac catgatgtat acagagatga agcattaaac aaccggttcc 1560  
 agatcaaagg tgttgagctg aagtcaggat acaagattg gatcctatgg atttcctttg 1620  
 ccatatcatg ttttttgctt tgtgttgctt tgttggggtt catcatgtgg gcctgccaaa 1680  
 aaggcaacat taggtgcaac atttgcattt gagtgcatta att 1723

<210> 40  
 <211> 1428  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

5

<400> 40

aaatgaatcc aaatcaaaag ataataacga ttggctctgt ttctctcacc atttccacaa 60  
 tatgcttctt catgcaaatt gccatcttga taactactgt aacattgcat ttcaagcaat 120  
 atgaattcaa tccccccca aacaaccaag tgatgctgtg tgaaccaaca ataatagaaa 180  
 gaaacataac agagatagtg tatctgacca acaccacat agagaaggaa atatgcccc 240  
 aactagcaga atacagaaat tggcaaaagc cgcaatgtga cattacagga tttgcacctt 300  
 tttctaagga caattcgatt aggctttccg ctggtgggga catctgggtg acaagagaa 360  
 cttatgtgtc atgcatcctt gacaagtgtt atcaatttgc ccttggacag ggaacaacac 420  
 taaacaacgt gcattcaaat gacacagtac atgataggac cccttatcgg accctattga 480  
 tgaatgagtt aggtgttcca tttcatctgg ggaccaagca agtgtgcata gcatggtcca 540  
 gctcaagttg tcacgatgga aaagcatggc tgcattgttg tgtaacgggg gatgataaaa 600  
 atgcaactgc tagcttcatt tacaatggga ggctttaga tagtattggt tcatggtcca 660  
 aaaaaatcct caggaccag gagtcaaat gcgtttgtat caatggaact tgtacagtag 720  
 taatgactga tgggagtgtc tcaggaaaag ctgatactaa aatactattc attgaggagg 780  
 ggaaaatcgt tcatactagc acattgtcag gaagtgtcga gcatgtcgag gagtgcctc 840  
 gctatcctcg atatcctggt gtcagatgtg tctgcagaga caactggaaa ggctccaata 900  
 ggcccatcgt agatataaac ataaaggatt atagcattgt ttccagttat gtgtgctcag 960  
 gacttgtttg agacacacc agaaaaacg acagctccag cagtagccat tgcctggatc 1020  
 ctaacaatga agaaggtggt catggagtga aaggctgggc ctttgatgat ggaaatgacg 1080  
 tgtggatggg aagaacgatc agcgagaagt tacgctcagg atatgaaacc ttcaaagtca 1140  
 ttgaaggctg gtccaaccct aattccaaat tgcagataaa taggcaagtc atagttgaca 1200  
 gaggtaatag gtccggttat tctggtattt tctctgttga aggcaaaagc tgcattcaatc 1260  
 ggtgctttta tgtggagtgg ataaggggaa gaaaagagga aactaaagtc ttgtggacct 1320  
 caaacagtat tgttgtgttt tgtggcacct caggtacata tggaacaggc tcatggcctg 1380  
 atggggcgga catcaatctc atgcctatat aagctttcgc aatttttag 1428

10

<210> 41  
 <211> 1724  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

15

<400> 41



ES 2 527 503 T3

attctattaa ccatgaagac tatcattgct ttgagctaca ttctatgtct ggttttcgct 60  
 caaaaacttc ccggaatga caacagcacg gcaacgctgt gccttgggca ccatgcagta 120  
 ccaaacggaa caatagtga aacaatcacg aatgaccaa ttgaagttac taatgctact 180  
 gagctggttc agaattcctc aacaggtgga atatgcgaca gtcctcatca gatccttgat 240  
 ggagaaaact gcacactaat agatgctcta ttgggagacc ctcagtgtga tggcttccaa 300  
 aataagaaat gggacctttt tgttgaacgc agcaaggcct acagcaactg ttacccttat 360  
 gatgtgccgg attatgcctc ccttaggtca ctagtgcct catccggcac actggagttt 420  
 aacaatgaaa gcttcaattg gactggagtc actcaaatg gaacaagctc tgcttgcaaa 480  
 aggagatcta ataaaagttt ctttagtaga ttgaattggt tgaccactt aaaattcaaa 540  
 taccagcat tgaacgtgac tatgccaaac aatgaaaaat ttgacaaatt gtacatttgg 600  
 ggggttcacc acccgggtac ggactatgac caaatccgcc tatatgctca agcatcagga 660  
 agaatcacag tctctaccaa aagaagccaa caaactgtaa tcccgaatat cggatctaga 720  
 cccagggtaa gggatatccc cagcagaata agcatctatt ggacaatagt aaaaccggga 780  
 gacatacttt tgattaacag cacagggaaat ctaattgctc ctcggggtta cttcaaaata 840  
 cgaagtggga aaagctcaat aatgagatca gatgcacca ttggcaaatg caattctgaa 900  
 tgcatactc caaatggaag cattcccaat gacaaacct ttcaaatgt aacaggatc 960  
 acatattggg cctgtcccag atatgttaag caaaacactc tgaaattggc aacagggatg 1020  
 cgaaacgtac cagagaaca aactagaggc atatttggcg caatcgcggg tttcatagaa 1080  
 aatggttggg agggaaatggt ggacggttg tacggttca ggcataaaa ttctgagga 1140  
 acaggacaag cagcagatct caaaagcact caagcagcaa tcaaccaaat caatgggaag 1200  
 ctgaataggt tgatcgggaa aacaaacgag aaattccatc agattgaaaa agaattctca 1260  
 gaagtagaag ggagaattca ggacctcgag aatatgttg aggacactaa aatagatctc 1320  
 tggtcataca acgcgagct tcttgttgcc ctggagaacc aacatacaat tgatctaact 1380  
 gactcagaaa tgaacaaact gtttgaaga acaagaagc aactgagga aaatgctgag 1440  
 gatattggca atggttgttt caaaatatac cacaaatgtg acaatgcctg catagggta 1500  
 atcagaaatg gaacttatga ccatgatgta tacagagatg aagcattaa caaccggttc 1560  
 cagatcaaag gtgttgagct gaagtcagga tacaagatt ggatcctatg gatttccttt 1620  
 gccatatcat gttttttgct ttgtgttgct ttgtcgggt tcatcatgtg ggcctgcaa 1680  
 aaaggcaaca ttaggtgcaa catttgcatt tgagtgcatt aatt 1724

<210> 42  
 <211> 1426  
 5 <212> ADN  
 <213> virus influenza A  
 <400> 42

ES 2 527 503 T3

atgaatccaa atcaaaagat aataacgatt ggctctgttt ctctcaccat ttccacaata 60  
 tgcttcttca tgcaaattgc catcttgata actactgtaa cattgcattt caagcaatat 120  
 gaattcaact ccccccaaa caaccaagtg atgctgtgtg aaccaacaat aatagaaaga 180  
 aacataacag agatagtgtg tctgaccaac accaccatag agaaggaaat atgccccaaa 240  
 ctagcagaat acagaaattg gtcaaagccg caatgtgaca ttacaggatt tgcacctttt 300  
 tctaaggaca attcgattag gctttccgct ggtggggaca tctgggtgac aagagaacct 360  
 tatgtgtcat gcgacctga caagtgttat caatttgccc ttggacaggg aacaacacta 420  
 aacaacgtgc attcaaatga cacagtacat gataggacc cttatcggac cctattgatg 480  
 aatgagttag gtgttccatt tcatctgggg accaagcaag tgtgcatagc atggtccagc 540  
 tcaagttgtc acgatggaaa agcatggctg catgtttgtg taacggggga tgataaaaa 600  
 gcaactgcta gcttcattta caatgggagg cttgtagata gtattgtttc atggtccaaa 660  
 aaaatcctca ggaccaggga gtcagaatgc gtttgtatca atggaacttg tacagtagta 720  
 atgactgatg ggagtgcttc aggaaaagct gatactaaaa tactattcat tgaggagggg 780  
 aaaatcgctc atactagcac attgtcagga agtgcctcagc atgtcgagga gtgctcctgc 840  
 tatcctcgat atcctgggtg cagatgtgtc tgcagagaca actggaaagg ctccaatagg 900  
 cccatcgtag atataacat aaaggattat agcattgttt ccagttatgt gtgctcagga 960  
 cttgttggag acacaccag aaaaaacgac agctccagca gtagccattg cttggatcct 1020  
 aacaatgaag aaggtggca tggagtgaag ggctggcct ttgatgatgg aatgacgtg 1080  
 tggatgggaa gaacgatcag cgagaagtta cgctcaggat atgaaacctt caaagtcatt 1140  
 gaaggctggt ccaaccctaa ttccaaattg cagataaata ggcaagtcatt agttgacaga 1200  
 ggtaataggt ccggttactc tggattttc tctgttgaag gcaaaagctg catcaatcgg 1260  
 tgcttttatg tggagtgtat aaggggaaga aaagagaaaa ctgaagtctt gtggacctca 1320  
 aacagtattg ttgtgtttg tggcacctca ggtacatatg gaacaggctc atggcctgat 1380  
 ggggcggaca tcaatctcat gcctatataa gctttcgcaa ttttag 1426

<210> 43  
 <211> 1724  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

<400> 43

attctattaa ccatgaagac tatcattgct ttgagctaca ttctatgtct ggttttcgct 60  
 caaaaacttc ccggaatga caacagcacg gcaacgctgt gccttgggca ccatgcagta 120  
 10 ccaaacggaa caatagtga aacaatcacg aatgaccaaa ttgaagttac taatgctact 180

ES 2 527 503 T3

gagctggttc agaattcctc aacaggtgga atatgcgaca gtcctcatca gatccttgat 240  
 ggagaaaact gcacactaat agatgctcta ttgggagacc ctcagtgtga tggcttccaa 300  
 aataagaaat gggacctttt tgttgaacgc agcaaggcct acagcaactg ttacccttat 360  
 gatgtgccgg attatgcctc ccttaggtca ctagtgcct catccggcac actggagttt 420  
 aacaatgaaa gcttcaattg gactggagtc actcaaatg gaacaagctc tgcttgcaaa 480  
 aggagatcta ataaaagttt ctttagtaga ttgaattggt tgacccactt aaaattcaaa 540  
 taccagcat tgaacgtgac tatgccaaac aatgaaaaat ttgacaaatt gtacatttgg 600  
 ggggttcacc acccggttac ggactatgac caaatcagcc tatatgctca agcatcagga 660  
 agaatcacag tctctaccaa aagaagccaa caaactgtaa tcccgaatat cggatctaga 720  
 cccagggtaa gggatatccc cagcagaata agcatctatt ggacaatagt aaaaccggga 780  
 gacatacttt tgattaacag cacagggaat ctaattgctc ctcggggtta cttcaaaata 840  
 cgaagtggga aaagctcaat aatgagatca gatgcacca ttggcaaatg caattctgaa 900  
 tgcatactc caaatggaag cattcccaat gacaaacctt tcaaaatgt aacaggatc 960  
 acatatgggg cctgtcccag atatgttaag caaaacactc tgaaattggc aacagggatg 1020  
 cgaaacgtac cagagaaaaca aactagaggc atatttggcg caatcgcggg tttcatagaa 1080  
 aatggttggg agggaatggt ggacggttg tacggtttca ggcatacaaa ttctgagggg 1140  
 acaggacaag cagcagatct caaaagcact caagcagcaa tcaaccaaat caatgggaag 1200  
 ctgaataggt tgatcgggaa aacaaacgag aaattccatc agattgaaaa agaattctca 1260  
 gaagtagaag ggagaattca ggacctcgag aaatatgttg aggacactaa aatagatctc 1320  
 tggtcataca acgcgagct tcttgttgcc ctggagaacc aacatacaat tgatctaact 1380  
 gactcagaaa tgaacaaact gtttgaaga acaagaagc aactgagggg aatgctgag 1440  
 gatatgggca atggttgttt caaaatatac cacaatgtg acaatgcctg cataggggtca 1500  
 atcagaaatg gaacttatga ccatgatgta tacagagatg aagcattaaa caaccggttc 1560  
 cagatcaaag gtgttgagct gaagtcagga tacaagatt ggatcctatg gatttccttt 1620  
 gccatatcat gtttttgct ttgtgttgct ttgtcgggt tcatcatgtg ggcctgccaa 1680  
 aaaggcaaca ttaggtgcaa catttgcat ttagtgcat aatt . 1724

<210> 44  
 <211> 1427  
 5 <212> ADN  
 <213> virus influenza A

<400> 44

aatgaatcca aatcaaaaga taataacgat tggctctggt tctctacca tttccacaat 60  
 atgcttcttc atgcaaatg ccatcttgat aactactgta acattgcatt tcaagcaata 120  
 tgaattcaac tccccccaa acaaccaagt gatgctgtgt gaaccaacaa taatagaag 180  
 10 aaacataaca gagatagtgt atctgaccaa caccaccata gagaaggaaa tatgcccac 240

ES 2 527 503 T3

actagcagaa tacagaaatt ggtcaaagcc gcaatgtgac attacaggat ttgcaccttt 300  
 ttctaaggac aattcgatta ggctttccgc tgggtggggac atctgggtga caagagaacc 360  
 ttatgtgtca tgcgatcctg acaagtgtta tcaatttgcc cttggacagg gaacaacact 420  
 aaacaacgtg cattcaaatg acacagtaca tgataggacc ctttatcgga ccctattgat 480  
 gaatgagtta ggtgttccat ttcattctggg gaccaagcaa gtgtgcatag catggtccag 540  
 ctcaagttgt cacgatggaa aagcatggct gcatgtttgt gtaacggggg atgataaaaa 600  
 tgcaactgct agcttcattt acaatgggag gcttgtagat agtattgttt catggtccaa 660  
 aaaaatcctc aggaccagg agtcagaatg cgtttgtatc aatggaactt gtacagtagt 720  
 aatgactgat gggagtgtt caggaaaagc tgatactaaa atactattca ttgaggaggg 780  
 gaaaatcggt cactactagca cattgtcagg aagtgtctag catgtcgagg agtgctcctg 840  
 ctatcctcga tctcctggg tcagatgtgt ctgcagagac aactggaaag gctccaatag 900  
 gcccatcgta gatataaaca taaaggatta tagcattgtt tccagttatg tgtgctcagg 960  
 acttgttggg gacacacca gaaaaaacga cagctccagc agtagccatt gcttggatcc 1020  
 taacaatgaa gaaggtggc atggagtga aggctgggccc tttgatgatg gaaatgacgt 1080  
 gtggatggga agaacgatca gcgagaagt acgctcagga tatgaaacct tcaaagtcac 1140  
 tgaaggctgg tccaacccta attccaaatt gcagataaat aggcaagtca tagttgacag 1200  
 aggtaatagg tccggttact ctggtatttt ctctgttgaa ggcaaaagct gcatcaatcg 1260  
 gtgcttttat gtggagttga taaggggaag aaaagagaaa actgaagtct tgtggacctc 1320  
 aacagattt gttgtgtttt gtggcacctc aggtacatat ggaacaggct catggcctga 1380  
 tggggcggac atcaatctca tgcctatata agctttcgca atttttag 1427

<210> 45  
 <211> 1870  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 45

gcagaagcag agcattttct aatatccaca aaatgaaggc aataattgta ctactcatgg 60  
 tagtaacatc caatgcagat cgaatctgca ctgggataac atcttcaaac tcacctcatg 120  
 tgggtcaaac agctactcaa ggggagggtca atgtgactgg tgtaatacca ctgacaacaa 180  
 caccaacaaa atcttatttt gcaaatctca aaggaacaag gaccagaggg aaactatgtc 240  
 cagactgtct caactgtaca gatctggatg tggccttggg cagaccaatg tgtgtgggga 300  
 ccacacctc ggcaaaagct tcaatactcc acgaagtcag acctgttaca tccgggtgct 360  
 ttctataat gcacgcagaga acaaaaatca gacaactacc caatcttctc agaggatag 420  
 aaaatatcag attatcaacc caaacgtta tcgatgcaga aaatgcacca ggaggacct 480  
 acagacttgg aacctcaaga tcttgcccta acgctaccag taaaagcggg tttttcgcaa 540  
 caatggcttg ggctgtccca aaggacaaca acaaaaatgc aacgaacca ctaacagtag 600  
 aagtaccata cgtttgtaga gaaggggaag accaaattac tgtttggggg ttccattcag 660

10

ES 2 527 503 T3

ataacaaaac ccaaatgaag aacctctatg gagactcaaa tcctcaaaag ttcacctcat 720  
 ctgctaattg agtaaccaca cattatgttt ctcagattgg cggcttccca gctcaaacag 780  
 aagacgaagg actaccacaa agcggcagaa ttgtttgtga ttacatggtg caaaaaccta 840  
 gaaaaacagg aacaattgtc tatcaaagag gtgttttgtt gcctcaaaag gtgtggtgcg 900  
 cgagtggcag gagcaaagta ataaaagggt ctttgccttt aattggtgaa gcagattgcc 960  
 ttcatgaaaa atacggtgga ttaaacaaaa gcaagcctta ctacacagga gaacatgcaa 1020  
 aagccatagg aaattgccca atatgggtga aaacaccttt gaagcttgcc aatggaacca 1080  
 aatatagacc tcctgcaaaa ctattaaagg aaaggggttt cttcggagct attgctggtt 1140  
 tcctagaagg aggatgggaa ggaatgattg caggttgca cggatacaca tctcacggag 1200  
 cacatggagt ggcagtggcg gcagacctta agagtacgca agaagctata aacaagataa 1260  
 caaaaaatct caattctttg agtgagctag aagtaaagaa tcttcaaaga ctaagtggtg 1320  
 ccatggatga actccacaac gaaatactcg agctggatga gaaagtggat gatctcagag 1380  
 ctgacactat aagctcgaac atagaacttg cagtcttctt ttccaatgaa ggaataataa 1440  
 acagtgaaga tgagcatcta ttggcacttg agagaaaact aaagaaaatg ctgggtccct 1500  
 ctgctgtaga cataggaaat ggatgcttcg aaaccaaaca caagtgcaac cagacctgct 1560  
 tagacaggat agctgctggc acctttaatg caggagaatt ttctctcccc acttttgatt 1620  
 cactgaacat tactgctgca tctttaaagt atgatggatt ggataacat actatactgc 1680  
 tctattactc aactgctgct tctagtttgg ctgtaacatt gatgctagct atttttattg 1740  
 tttatatggt ctccagagac aacgtttcat gctccatctg tctataagga agattaagcc 1800  
 ttgtattttc ctttattgta gtgcttgttt gcttgtcctc attacaaaga aacgttattg 1860  
 aaaaatgctc 1870

<210> 46  
 <211> 1536  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 46

aagcagagca tctttcmeta actgaggcaa ataggccaaa aatgaacaat gctaccctca 60  
 actatacaaa cgtaaccctt attcctcaca tcagggggag tgttattatc actatatgtg 120  
 tcagcttcac tgtcataact actatattcg gatataattgc taaaattttc aacaacagaa 180  
 acaactgcac caacaatgcc attggattgt gcaaacgcat caaatgttca ggctgtgaac 240  
 cgttctgcaa caaaaggggt gacacttctt ctcccagaac cggagtggac ataccgcgct 300  
 ttatcttgcc cgggctcaac ctttcagaaa gcactcctaa ttagccctca tagattcgga 360  
 gaaaccaaag gaaactcagc tccttgata ataagggaac cttttattgc ttgtggacca 420  
 aaggaatgca aacactttgc tctaaccat tatgcagccc aaccaggggg atactacaat 480  
 ggaacaagag aagacagaaa caagctgagg catctaattt cagtcaaatt gggcaaaatc 540

10

ES 2 527 503 T3

ccaacagtag aaaactccat tttccacatg gcagcatgga gcgggtccgc atgccatgat 600  
 ggtaaagaat ggaatataat cggagttgat ggccttgaca gtaatgcatt gctcaaaata 660  
 aaatatggag aagcatatac tgacacatac cattcctatg caaacaacat cctaagaaca 720  
 caagaaagt cctgcaattg catcggggga aattggtatc ttatgataac tgatggctca 780  
 gcttcaggta ttagtgagtg cagatttctt aagattcgag agggccgaat aataaaagaa 840  
 atatttccaa caggaagagt aaaacatact gaagaatgca catgcggatt tgccagcaat 900  
 aaaaccatag aatgtgcctg tagagataac agttacacag caaaaagacc ctttgtcaaa 960  
 ttaaagtgg agactgatac agcagaaata agattgatgt gcacagagac ttatttggac 1020  
 accccagac cagatgatgg aagtataaca gggccttctg aatctaattg gaataaaggg 1080  
 agtggaggca tcaagggagg atttgttcat caaagaatgg catccaaaat tggagggtgg 1140  
 tactctcgaa caatgtctaa aacccaaagg atgggaatgg gactgtatgt caagtatgat 1200  
 ggagacccat ggactgacag tgatgccctt gctcttagtg gagtaattgg ttcaatggaa 1260  
 gaacctgggt ggtactcatt tggcttcgaa ataaaagata agaaatgtga tgtcccctgt 1320  
 attgggatag agatgtgaca tgatggtgga aaggagactt ggcactcagc agcaacagcc 1380  
 atttactgtt taatgggctc aggacaactg ttgtgggaca ctgtcacagg tgttgatag 1440  
 gctctgtaat gggggaatgg ttgagtctgt tctaaaccct ttgttcctat tttgtttgaa 1500  
 caattgtcct tgctgaactt aattgtttct gaaaaa 1536

<210> 47  
 <211> 1846  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 47

tctaataatcc acaaaatgaa ggcaataatt gtactactca tggtagtaac atccaacgca 60  
 gatcgaatct gcaactgggat aacatcttca aactcacctc atgtgggtcaa aacagctact 120  
 caaggggagg tcaatgtgac tgggtgtgata ccaactgaca caactccaat aaaatctcat 180  
 tttgcaaatc tcaaaggaac aaggactaga gggaaactat gccagattg tctcaactgc 240  
 acagatctgg atgtggcctt gggcagacca atgtgtgtgg ggaccacacc ttcggcaaaa 300  
 gcttcaatac tccacgaagt cagacctgtt acatccgggt gctttcctat aatgcacgac 360  
 agaacaaaaa tcagacaact acccaatctt ctcagaggat atgaaaatat caggttatca 420  
 acccaaaacg ttatcgatgc agaaaaggcc ctaggaggac cctacagact tggaaacctca 480  
 ggatcttgcc ctaacgccac cagtaaaagc ggattttctg caacaatggc ttgggctgtc 540  
 ccaaaggaca acaacaaaaa tgcaacgaac ccactaacag tagaagtacc atacatctgt 600  
 acagaagggg aagaccaaata tactgtttgg gggttccatt cagatgacaa aacccaaatg 660  
 aaaaacctct atggagactc aaatcctcaa aagttcacct catctgctaa tggagtaacc 720  
 acacattatg tttctcagat tggcggcttc ccagatcaaa cagaagacgg aggactacca 780  
 caaagcggca gaattgttgt tgattacatg gtgcaaaaac ctgggaaaac aggaacaatt 840

10

ES 2 527 503 T3

gtctatcaaa gaggtgtttt gttgcctcaa aagggtgtggt gcgcgagtgg caggagcaaa 900  
 gtaataaaaag ggtccttgcc ttaatttggg gaagcagatt gccttcatga aaaatacggg 960  
 gggttaaaca aaagcaagcc ttactacaca ggagaacatg caaaagccat aggaaattgc 1020  
 ccaatatggg tgaaaacacc tttgaagctt gccaatggaa ccaaatatag acctcctgca 1080  
 aaactattaa aggaaagggg tttcttcgga gctattgctg gtttcctaga aggaggatgg 1140  
 gaaggaatga ttgcaggttg gcacggatac acatctcacg gagcacatgg agtggcagtg 1200  
 gcggcagacc ttaagagtac gcaagaagct ataaacaaga taacaaaaaa tctcaattct 1260  
 ttgagtgagc tagaagtaaa gaatcttcaa agactaagtg gtgccatgga tgaactccac 1320  
 aacgaaatac tcgagctgga tgagaaagtg gatgatctca gagctgacac tataagctcg 1380  
 caaatagaac ttgcagtctt gctttccaac gaaggaataa taaacagtga agatgagcat 1440  
 ctattggcac ttgagagaaa actaaagaaa atgctgggtc cctctgctgt agacatagga 1500  
 aatggatgct tcgaaaccaa acacaagtgc aaccagacct gcttagacag gatagctgct 1560  
 ggcaccttta atgcaggaga attttctctc cccacttttg attcactgaa cttactgct 1620  
 gcatctttaa atgatgatgg attggataac catactatat tgctctatta ctcaactgct 1680  
 gcttctagtt tggctgtaac attgatgcta gctattttta ttgtttatat ggtctccaga 1740  
 gacaacgttt catgctccat ctgtctataa gggagattaa gccttgatt ttcctttatt 1800  
 gtagtgcttg tttgcttgtc atcattacaa agaaacgtta ttgaaa 1846

<210> 48  
 <211> 1520  
 <212> ADN  
 <213> virus influenza B

5

<400> 48

ctcaaaactg aggcaaatag gccaaaaatg aacaatgcta ccctcaacta tacaacggt 60  
 aaccctattc ctcacatcag ggggagtgtt attatcacta tatgtgtcag cttcactgct 120  
 atacttacta tattcggata tattgctaaa attttcaaca acagaaataa ctgcaccaac 180  
 aatgccattg gattgtgcaa acgcatcaa tgttcaggct gtgaaccggt ctgcaacaaa 240  
 aggggtgaca cttcttctcc cagaaccgga gtggacatac ccgcgtttat cttgcccggy 300  
 ctcaaccttt cagaaagcac tcctaattag ccctcataga ttcggagaaa ccaaaggaaa 360  
 ctcagctccc ttgataataa gggaaccttt tattgcttgt ggaccaaagg aatgcaaca 420  
 ctttgcctta acccattatg cagcccaacc agggggatac tacaatggaa caagagaaga 480  
 caggaacaag ctgaggcatc taatttcagt caaattgggc aaaatcccaa cagtagaaaa 540  
 ctccattttc cacatggcag catggagcgg gtccgcatgc catgatggta aagaatggac 600  
 atatatcgga gttgatggcc ctgacagtaa tgcattgctc aaaataaaat atggagaagc 660  
 atatactgac acataccatt cctatgcaaa caacatccta agaacacaag aaagtgcctg 720  
 caattgcatc gggggaaatt gttatcttat gataactgat ggctcagctt caggtattag 780

10

ES 2 527 503 T3

tgagtgcaga tttcttaaga ttcgagaggg ccgaataata aaagaaatat ttccaacagg 840  
 aagagtaaaa catactgaag aatgcacatg cggatttgcc agcaataaaa ccatagaatg 900  
 tgcctgtagg gataacagtt acacagcaaa aagacccttt gtcaaattaa atgtggagac 960  
 tgatacagca gaaataagat tgatgtgcac agagacttat ttggacaccc ccagaccaga 1020  
 tgatggaagc ataacagggc cttgtgaatc taatgggaat aaagggagtg gaggcacaa 1080  
 gggaggattt gttcatcaaa gaatggcatc caaaattgga aggtgggtact ctcgaacaat 1140  
 gtctaaaacc aaaaggatgg gaatgggact gtatgtcaag tatgatggag acccatggat 1200  
 tgacagtgat gcccttgctc ttagtggagt aatggtttca atggaagaac ctggttggtg 1260  
 ctcatttggc ttcgaaataa aagataagaa atgtgatgtc ccctgtattg ggatagagat 1320  
 ggtacatgat ggtggaagg agacttgga ctcagcagca acagccattt actgtttaat 1380  
 gggctcagga cagctgctgt gggacactgt cacaggtgtt gatatggctc tgtaatggag 1440  
 gaatggttga gtctgttcta aacccttgt tcctattttg tttgaacaat tgccttact 1500  
 gaacttaatt gtttctgaaa 1520

<210> 49  
 <211> 566  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 49

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

10



ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr  
 420 425 430  
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445  
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460  
 Glu Lys Thr Arg Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480  
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 485 490 495  
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 500 505 510  
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 515 520 525  
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 530 535 540  
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 545 550 555 560  
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 50  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 50

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

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

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

Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Arg Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser  
 370 375 380

Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr  
 385 390 395 400

Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln Glu Thr Glu Val Trp Trp Thr  
 405 410 415

Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr  
 420 425 430

Gly Ser Trp Pro  
 435

<210> 51  
 <211> 566  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 51

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

Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly  
 20 25 30

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

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Pro Thr  
 50 55 60

Gly Arg Ile Cys Asp Ser Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Lys Asn Cys  
 65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Gly Phe Gln  
 85 90 95

Asn Lys Glu Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn  
 100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val  
 115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Asn Glu Asn Phe Asn Trp Thr  
 130 135 140

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr  
 420 425 430  
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445  
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460  
 Glu Arg Thr Arg Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480  
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 485 490 495  
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 500 505  
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 515 520 525  
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 530 535 540  
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 545 550 555 560  
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 52  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 52

Lys Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Thr Ile Ala Thr Ile Cys Phe Leu Met Gln Ile Ala Ile Leu Val Thr  
 20 25 30  
 Thr Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Cys Asn Ser Pro Pro Asn  
 35 40 45  
 Asn Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr  
 50 55 60  
 Glu Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro  
 65 70 75 80

10

Lys Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Lys Ile Thr

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

355 360 365  
 Glu Glu Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Gly Gly Tr  
 370 375 380  
 Ser Lys Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val As  
 385 390 395 40  
 Arg Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Ly  
 405 410 415  
 Ser Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Ly  
 420 425 430  
 Gln Glu Thr Glu Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cy  
 435 440 445  
 Gly Thr Ser  
 450

<210> 53  
 <211> 566  
 <121> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 53  
 Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Leu Cys Leu Val Phe Ala  
 1 5 10 15  
 Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly  
 20 25 30  
 His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp  
 35 40 45  
 Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr  
 50 55 60  
 Gly Arg Ile Cys Asp Ser Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Lys Asn Cys  
 65 70 75 80  
 Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Gly Phe Gln  
 85 90 95  
 Asn Lys Glu Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn  
 100 105 110  
 Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val  
 115 120 125  
 Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Thr Asn Glu Gly Phe Asn Trp Thr  
 130 135 140

10



ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr  
 420 425 430  
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445  
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460  
 Glu Arg Thr Arg Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480  
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 485 490 495  
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 500 505 510  
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 515 520 525  
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 530 535 540  
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 545 550 555 560  
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 54  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 54

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Ile Ala Thr Ile Cys Phe Leu Met Gln Ile Ala Ile Leu Val Thr Thr  
 20 25 30  
 Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Cys Asn Ser Pro Pro Asn Asn  
 35 40 45  
 Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu  
 50 55 60  
 Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Lys  
 65 70 75 80

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu  
355 360 365

Lys Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Gly Gly Trp Ser  
370 375 380

Lys Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Arg  
385 390 395 400

Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser  
405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln  
420 425 430

Glu Thr Glu Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly  
435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile  
450 455 460

Asn Leu Met Pro Ile  
465

<210> 55

<211> 566

5 <212> PRT

<213> virus influenza A

<400> 55

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

Gln Lys Ile Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly  
20 25 30

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

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr  
50 55 60

Gly Arg Ile Cys Asp Ser Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Glu Asn Cys  
65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Gly Phe Gln  
85 90 95

10 Asn Lys Glu Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn  
100 105 110

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu  
 385 390 395 400  
 Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser  
 405 410 415  
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr  
 420 425 430  
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445  
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460  
 Glu Arg Thr Arg Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480  
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 485 490 495  
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 500 505 510  
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 515 520 525  
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 530 535 540  
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 545 550 555 560  
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 56  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 56

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Ile Ala Thr Ile Cys Phe Leu Met Gln Ile Ala Ile Leu Val Thr Thr  
 20 25 30  
 Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Cys Ser Ser Pro Pro Asn Asn  
 35 40 45  
 Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu

ES 2 527 503 T3

50	55	60																																						
Ile 65	Val	Tyr	Leu	Thr	Asn 70	Thr	Thr	Ile	Glu	Lys 75	Glu	Ile	Cys	Pro	Lys 80																									
															Leu	Ala	Glu	Tyr	Arg 85	Asn	Trp	Ser	Lys	Pro	Gln	Cys	Lys	Ile	Thr 95	Gly										
															Phe	Ala	Pro	Phe 100	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser 105	Ile	Arg	Leu	Ser	Ala 110	Gly	Gly										
															Asp	Ile	Trp 115	Val	Thr	Arg	Glu	Pro 120	Tyr	Val	Ser	Cys	Asp 125	Pro	Asp	Lys										
															Cys	Tyr 130	Gln	Phe	Ala	Leu	Gly 135	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu 140	Asn	Asn	Arg	His										
															Ser 145	Asn	Asp	Thr	Val	His 150	Asp	Arg	Thr	Pro	Tyr 155	Arg	Thr	Leu	Leu	Met 160										
															Asn	Glu	Leu	Gly	Val 165	Pro	Phe	His	Leu	Gly 170	Thr	Lys	Gln	Val	Cys 175	Ile										
															Ala	Trp	Ser	Ser 180	Ser	Ser	Cys	His	Asp 185	Gly	Lys	Ala	Trp	Leu 190	His	Val										
															Cys	Val	Thr 195	Gly	His	Asp	Glu	Asn 200	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe 205	Ile	Tyr	Asp										
															Gly	Arg 210	Leu	Val	Asp	Ser	Ile 215	Gly	Ser	Trp	Ser	Lys 220	Lys	Ile	Leu	Arg										
															Thr 225	Gln	Glu	Ser	Glu	Cys 230	Val	Cys	Ile	Asn	Gly 235	Thr	Cys	Thr	Val	Val 240										
															Met	Thr	Asp	Gly	Ser 245	Ala	Ser	Gly	Arg	Ala 250	Asp	Thr	Lys	Ile	Leu 255	Phe										
															Ile	Glu	Glu	Gly 260	Lys	Ile	Val	His	Ile 265	Ser	Pro	Leu	Ser	Gly 270	Ser	Ala										
															Gln	His	Val 275	Glu	Glu	Cys	Ser	Cys 280	Tyr	Pro	Arg	Tyr	Pro 285	Gly	Val	Arg										
															Cys	Val 290	Cys	Arg	Asp	Asn	Trp 295	Lys	Gly	Ser	Asn	Arg 300	Pro	Ile	Val	Asp										
															Ile 305	Asn	Val	Lys	Asp	Tyr 310	Ser	Ile	Val	Ser	Ser 315	Tyr	Val	Cys	Ser	Gly 320										
															Leu	Val	Gly	Asp	Thr	Pro	Arg	Lys	Asn	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	His										

ES 2 527 503 T3

325

330

335

Cys Leu Asn Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly His Gly Val Lys Gly Trp  
340 345 350

Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu  
355 360 365

Lys Phe Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser  
370 375 380

Lys Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Arg  
385 390 395 400

Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser  
405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln  
420 425 430

Glu Thr Glu Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly  
435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile  
450 455 460

Asn Leu Met Pro Ile  
465

<210> 57

<211> 566

5 <212> PRT

<213> virus influenza A

<400> 57

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

Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly  
20 25 30

His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp  
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr  
50 55 60

Gly Arg Ile Cys Asp Ser Pro His Gln Ile Leu Asp Gly Glu Asn Cys  
65 70 75 80

10 Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Gly Phe Gln  
85 90 95



ES 2 527 503 T3

Asn Lys Glu Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn  
 100 105 110  
 Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val  
 115 120 125  
 Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Asn Asn Glu Ser Phe Asn Trp Thr  
 130 135 140  
 Gly Val Ala Gln Asn Gly Thr Ser Ser Ala Cys Lys Arg Gly Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Lys Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu His Gln Leu Lys Tyr Lys  
 165 170 175  
 Tyr Pro Ala Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Glu Lys Phe Asp Lys  
 180 185 190  
 Leu Tyr Ile Trp Gly Val Leu His Pro Ser Thr Asp Ser Asp Gln Ile  
 195 200 205  
 Ser Leu Tyr Ala Gln Ala Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg  
 210 215 220  
 Ser Gln Gln Thr Val Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Trp Val Arg  
 225 230 235 240  
 Gly Val Ser Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly  
 245 250 255  
 Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly  
 260 265 270  
 Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala  
 275 280 285  
 Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile  
 290 295 300  
 Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala  
 305 310 315 320  
 Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met  
 325 330 335  
 Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala  
 340 345 350  
 Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly  
 355 360 365

ES 2 527 503 T3

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys  
 370 375 380  
 Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu  
 385 390 395  
 Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser  
 405 410 415  
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr  
 420 425 430  
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445  
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460  
 Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480  
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 485 490 495  
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 500 505 510  
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 515 520 525  
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 530 535 540  
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 545 550 555 560  
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 58  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 58

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Ile Ala Thr Ile Cys Phe Leu Met Gln Ile Ala Ile Leu Val Thr Thr  
 20 25 30

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Ile Asn Val Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly  
305 310 315 320

Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Lys Asn Asp Ser Ser Ser Ser Ser His  
325 330 335

Cys Leu Asp Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly His Gly Val Lys Gly Trp  
340 345 350

Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu  
355 360 365

Lys Ser Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser  
370 375 380

Lys Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Glu Arg  
385 390 395 400

Gly Asn Met Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser  
405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln  
420 425 430

Glu Thr Glu Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly  
435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile  
450 455 460

Asn Leu Met Pro Ile  
465

<210> 59

<211> 566

5 <212> PRT

<213> virus influenza A

<400> 59

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

Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly  
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp  
35 40 45

10 Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr  
50 55 60

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala  
 340 345 350

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

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys  
 370 375 380

Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu  
 385 390 395 400

Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser  
 405 410 415

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

Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445

Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460

Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser  
 485 490 495

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

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

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

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

Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 60  
 <211> 469  
 5 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 60

10 Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr

ES 2 527 503 T3

1	5	10	15
Ile Ser Thr	Ile Cys Phe Phe Met	Gln Ile Ala Ile Leu	Ile Thr Thr
	20	25	30
Val Thr	Leu His Phe Lys Gln Tyr	Glu Phe Asn Ser	Pro Pro Asn Asn
	35	40	45
Gln Val	Met Leu Cys Glu Pro Thr	Ile Ile Glu Arg	Asn Ile Thr Glu
	50	55	60
Ile Val Tyr	Leu Thr Asn Thr Thr	Ile Glu Lys Glu	Ile Cys Pro Lys
	65	70	75
Leu Ala Glu Tyr	Arg Asn Trp Ser Lys	Pro Gln Cys Asn	Ile Thr Gly
	85	90	95
Phe Ala Pro	Phe Ser Lys Asp Asn	Ser Ile Arg Leu	Ser Ala Gly Gly
	100	105	110
Asp Ile Trp	Val Thr Arg Glu Pro Tyr	Val Ser Cys Asp	Pro Asp Lys
	115	120	125
Cys Tyr Gln	Phe Ala Leu Gly Gln	Gly Thr Thr	Leu Asn Asn Val His
	130	135	140
Ser Asn Asp	Thr Val His Asp Arg	Thr Pro Tyr Arg	Thr Leu Leu Met
	145	150	155
Asn Glu Leu Gly	Val Pro Phe His Leu	Gly Thr Lys Gln	Val Cys Ile
	165	170	175
Ala Trp Ser	Ser Ser Ser Cys His	Asp Gly Lys Ala	Trp Leu His Val
	180	185	190
Cys Val Thr	Gly Asp Asp Glu Asn	Ala Thr Ala Ser	Phe Ile Tyr Asn
	195	200	205
Gly Arg Leu	Val Asp Ser Ile Val	Ser Trp Ser Lys	Lys Ile Leu Arg
	210	215	220
Thr Gln Glu	Ser Glu Cys Val Cys	Ile Asn Gly Thr	Cys Thr Val Val
	225	230	235
Met Thr Asp	Gly Ser Ala Ser Gly	Lys Ala Asp Thr	Lys Ile Leu Phe
	245	250	255
Ile Glu Glu	Gly Lys Ile Val His	Thr Ser Thr Leu	Ser Gly Ser Ala
	260	265	270
Gln His Val	Glu Glu Cys Ser Cys	Tyr Pro Arg Tyr	Pro Gly Val Arg

ES 2 527 503 T3

275                                  280                                  285

Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Ile Val Asp  
 290                                  295                                  300

Ile Asn Ile Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly  
 305                                  310                                  315                                  320

Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Lys Asn Asp Ser Ser Ser Ser Ser His  
 325                                  330                                  335

Cys Leu Asp Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly His Gly Val Lys Gly Trp  
 340                                  345

Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu  
 355                                  360                                  365

Lys Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser  
 370                                  375                                  380

Asn Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Arg  
 385                                  390                                  395                                  400

Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser  
 405                                  410                                  415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln  
 420                                  425                                  430

Glu Thr Glu Val Leu Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly  
 435                                  440                                  445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile  
 450                                  455                                  460

Asn Leu Met Pro Ile  
 465

<210> 61  
 <211> 566  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 61

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

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

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

10



ES 2 527 503 T3

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile  
 50 55 60  
 Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly  
 65 70 75 80  
 Asn Pro Lys Cys Glu Ser Leu Phe Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile  
 85 90 95  
 Ala Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe  
 100 105 110  
 Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe  
 115 120 125  
 Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr  
 130 135 140  
 Val Thr Lys Gly Val Thr Thr Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Asn Gly Leu Tyr Pro  
 165 170 175  
 Asn Val Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val  
 180 185 190  
 Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile  
 195 200 205  
 Tyr His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser  
 210 215 220  
 Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln  
 225 230 235 240  
 Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr  
 245 250 255  
 Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe  
 260 265 270  
 Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser  
 275 280 285  
 Met Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn  
 290 295 300  
 Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys  
 305 310 315 320

ES 2 527 503 T3

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg  
 325 330 335

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

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr  
 355 360 365

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

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

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

Leu Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe  
 420 425 430

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn  
 435 440 445

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

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

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

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

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

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

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

Gln Cys Arg Ile Cys Ile  
 565

<210> 62  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 62

ES 2 527 503 T3

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ile Ile Gly Ser Ile Ser Met Ala  
 1 5 10 15  
 Ile Gly Ile Ile Ser Leu Ile Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile  
 20 25 30  
 Trp Ala Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn His Thr Gly Ile  
 35 40 45  
 Cys Asn Gln Arg Ile Ile Thr Tyr Glu Asn Ser Thr Trp Val Asn Gln  
 50 55 60  
 Thr Tyr Val Asn Ile Asn Asn Thr Asn Val Val Ala Gly Lys Asp Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Ser Val Thr Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Ile Arg Gly  
 85 90 95  
 Trp Ala Ile Tyr Thr Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly  
 100 105 110  
 Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu  
 115 120 125  
 Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His  
 130 135 140  
 Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Ala Leu Met Ser  
 145 150 155 160  
 Cys Pro Leu Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu Ser  
 165 170 175  
 Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Met Gly Trp Leu Thr  
 180 185 190  
 Ile Gly Ile Ser Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asn Gly Ile Ile Thr Glu Thr Ile Lys Ser Trp Lys Lys Arg Ile Leu  
 210 215 220  
 Arg Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe Thr  
 225 230 235 240  
 Ile Met Thr Asp Gly Pro Ser Asn Gly Ala Ala Ser Tyr Arg Ile Phe  
 245 250 255

ES 2 527 503 T3

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

<210> 63  
 <211> 562  
 5 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 63

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

ES 2 527 503 T3

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

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

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

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

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

Ala Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe  
 100 105 110

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

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

Val Thr Lys Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser  
 145 150 155 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Leu Tyr Pro  
 165 170 175

Asn Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val  
 180 185 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile  
 195 200 205

Tyr His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser  
 210 215 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln  
 225 230 235 240

Glu Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr  
 245 250 255

Ile Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe  
 260 265 270

Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Thr Ala Ser  
 275 280 285

ES 2 527 503 T3

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

Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys  
 305 310 315 320

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg  
 325 330 335

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

Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr  
 355 360 365

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

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

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

Leu Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe  
 420 425 430 435

Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn  
 435 440 445

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

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

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

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

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

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

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

Gln Cys

- 5 <210> 64
- <211> 470
- <212> PRT
- <213> virus influenza A

- 10 <400> 64

ES 2 527 503 T3

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Ser Ile Ala  
 1 5 10 15  
 Ile Gly Ile Ile Ser Leu Ile Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile  
 20 25 30  
 Trp Ala Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn His Thr Gly Ile  
 35 40 45  
 Cys Asn Gln Arg Ile Ile Thr Tyr Glu Asn Ser Thr Trp Val Asn Gln  
 50 55 60  
 Thr Tyr Val Asn Ile Asn Asn Thr Asn Val Val Ala Gly Lys Asp Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Ser Met Thr Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Ile Arg Gly  
 85 90 95  
 Trp Ala Ile Tyr Thr Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly  
 100 105 110  
 Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu  
 115 120 125  
 Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His  
 130 135 140  
 Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Ala Leu Met Ser  
 145 150 155 160  
 Cys Pro Leu Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu Ser  
 165 170 175  
 Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Leu Gly Trp Leu Thr  
 180 185 190  
 Ile Gly Ile Ser Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asn Gly Ile Ile Thr Glu Thr Ile Lys Ser Trp Lys Lys Arg Ile Leu  
 210 215 220  
 Arg Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Met Asn Gly Ser Cys Phe Thr

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

<210> 65  
 <211> 565  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A  
  
 <400> 65

5



ES 2 527 503 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Gly Val Thr Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe  
145 150 155 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn  
165 170 175

Leu Ser Asn Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu  
180 185 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Ile Tyr  
195 200 205

His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg  
210 215 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile  
245 250 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala  
260 265 270

ES 2 527 503 T3

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met  
 275 280 285  
 Asn Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser  
 290 295 300  
 Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro  
 305 310 315 320  
 Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn  
 325 330 335  
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe  
 340 345 350  
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Met Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His  
 355 360 365  
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr  
 370 375 380  
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu  
 385 390 395 400  
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu  
 405 410 415  
 Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu  
 420 425 430  
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Glu Asn Glu  
 435 440 445  
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys  
 450 455 460  
 Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys  
 465 470 475 480  
 Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys  
 485 490 495  
 Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn  
 500 505 510  
 Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln  
 515 520 525  
 Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val  
 530 535 540  
 Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln  
 545 550 555 560  
 cys Arg Ile Cys Ile  
 565

5 <210> 66  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

10 <400> 66

ES 2 527 503 T3

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Ser Ile Val  
1 5 10 15  
Ile Gly Ile Ile Ser Leu Met Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile  
20 25 30  
Trp Ala Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn His Thr Gly Ile  
35 40 45  
Cys Asn Gln Arg Ile Ile Thr Tyr Glu Asn Ser Thr Trp Val Asn His  
50 55 60  
Thr Tyr Val Asn Ile Asn Asn Thr Asn Val Val Ala Gly Lys Asp Lys  
65 70 75 80  
Thr Ser Val Thr Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Ser Ile Ser Gly  
85 90 95  
Trp Ala Ile Tyr Thr Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly  
100 105 110  
Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu  
115 120 125  
Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His  
130 135 140  
Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Ala Leu Met Ser  
145 150 155 160  
Cys Pro Leu Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Lys Phe Glu Ser  
165 170 175  
Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Met Gly Trp Leu Thr  
180 185 190  
Ile Gly Ile Ser Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr  
195 200 205

ES 2 527 503 T3

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

<210> 67  
 <211> 565  
 5 <212> PRT  
 <213> virus influenza A  
 <400> 67

ES 2 527 503 T3

Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Cys Thr Phe Thr Ala Thr Tyr  
 1 5 10 15  
 Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr  
 20 25 30  
 Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn  
 35 40 45  
 Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile  
 50 55 60  
 Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly  
 65 70 75 80  
 Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile  
 85 90 95  
 Val Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe  
 100 105 110  
 Ala Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe  
 115 120 125  
 Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Lys His Thr  
 130 135 140  
 Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Asn Ser Phe  
 145 150 155 160  
 Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn  
 165 170 175  
 Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu  
 180 185 190  
 Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Leu Tyr  
 195 200 205  
 His Thr Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg  
 210 215 220  
 Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu  
 225 230 235 240

ES 2 527 503 T3

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile  
245 250 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala  
260 265 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Pro Met  
275 280 285

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

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro  
305 310 315 320

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

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

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His  
355 360 365

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

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

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu  
405 410 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu  
420 425 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu  
435 440 445

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

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

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

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

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

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

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

Cys Arg Ile Cys Ile  
565

5 <210> 68  
<211> 470

ES 2 527 503 T3

<212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 68

5

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

ES 2 527 503 T3

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

- 5 <210> 69
- <211> 583
- <212> PRT
- <213> virus influenza B

- 10 <400> 69



ES 2 527 503 T3

Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp  
 1 5 10 15  
 Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys  
 20 25 30  
 Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr  
 35 40 45  
 Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Lys Thr  
 50 55 60  
 Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Gly Arg Pro Met Cys Ile Gly Ile Thr Pro Ser Ala Lys Ala  
 85 90 95  
 Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile  
 100 105 110  
 Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly  
 115 120 125  
 Tyr Glu His Ile Arg Leu Ser Thr His Asn Val Ile Asn Ala Glu Arg  
 130 135 140  
 Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn  
 145 150 155 160  
 Val Thr Ser Arg Ser Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro  
 165 170 175  
 Arg Asp Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro Tyr  
 180 185 190  
 Ile Cys Thr Lys Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His Ser  
 195 200 205  
 Asp Asn Lys Ile Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro Gln  
 210 215 220

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg Ile  
 500 505 510  
 Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe Asp  
 515 520 525  
 Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp Asn  
 530 535 540  
 His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Val  
 545 550 555 560  
 Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp Asn  
 565 570 575  
 Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 580

5 <210> 70  
 <211> 465  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza B

<400> 70

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

10

ES 2 527 503 T3

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

Leu  
465

5 <210> 71  
<211> 584

ES 2 527 503 T3

<212> PRT  
 <213> virus influenza B

<400> 71

5

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

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser  
450 455 460

Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Glu  
465 470 475 480

Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly Asn  
485 490 495

Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg  
500 505 510

Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe  
515 520 525

Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp  
530 535 540

Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala  
545 550 555 560

Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Ile Ser Arg Asp  
565 570 575

Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
580

<210> 72

<211> 466

5 <212> PRT

<213> virus influenza B

<400> 72

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu  
20 25 30

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

Thr Met Pro Leu Asn Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn  
50 55 60

Arg Ser Ala Thr Lys Gly Val Thr Leu Pro Leu Pro Glu Pro Glu Trp  
65 70 75 80

Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Pro Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu  
85 90 95

Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Thr Lys Gly Asn Ser Ala Pro

10

ES 2 527 503 T3

100	105	110
Leu Ile Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ala Cys Gly Pro Lys Glu Cys Arg 115 120 125		
His Phe Ala Leu Thr His Tyr Ala Ala Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Asn 130 135 140		
Gly Thr Arg Glu Asp Arg Asn Lys Leu Arg His Leu Ile Ser Val Lys 145 150 155 160		
Leu Gly Lys Ile Pro Thr Val Glu Asn Ser Ile Phe His Met Ala Ala 165 170 175		
Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Arg Glu Trp Thr Tyr Ile Gly 180 185 190		
Val Asp Gly Pro Asp Ser Asn Ala Leu Leu Lys Ile Lys Tyr Gly Glu 195 200 205		
Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Asn Ile Leu Arg Thr 210 215 220		
Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asp Cys Tyr Leu Met Ile 225 230 235 240		
Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Ile Ser Glu Cys Arg Phe Leu Lys Ile 245 250 255		
Arg Glu Gly Arg Ile Ile Lys Glu Ile Phe Pro Thr Gly Arg Val Glu 260 265 270		
His Thr Glu Glu Cys Thr Cys Gly Phe Ala Ser Asn Lys Thr Ile Glu 275 280 285		
Cys Ala Cys Arg Asp Asn Ser Tyr Thr Ala Lys Arg Pro Phe Val Lys 290 295 300		
Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Glu 305 310 315 320		
Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro 325 330 335		
Cys Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe 340 345 350		
Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr 355 360 365		
Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp		



ES 2 527 503 T3

370

375

380

Gly Asp Pro Trp Ile Asp Ser Asp Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Met  
385 390 395 400

Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys  
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp  
420 425 430

Gly Gly Lys Lys Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu  
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met  
450 455 460

Ala Leu  
465

<210> 73

<211> 584

5 <212> PRT

<213> virus influenza B

<400> 73

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

Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys  
20 25 30

Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Ala Ile Pro Leu Thr  
35 40 45

Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Lys Thr  
50 55 60

Arg Gly Lys Leu Cys Pro Thr Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val  
65 70 75 80

Ala Leu Gly Arg Pro Met Cys Val Gly Ile Thr Pro Ser Ala Lys Ala  
85 90 95

Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile  
100 105 110

Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly  
115 120 125

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

10

ES 2 527 503 T3

Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn  
 145 150 155 160

Ala Thr Ser Lys Ser Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro  
 165 170 175

Arg Asp Asn Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro  
 180 185 190

His Ile Cys Thr Lys Glu Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His  
 195 200 205

Ser Asp Asp Lys Thr Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro  
 210 215 220

Gln Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Ile Thr Thr His Tyr Val Ser  
 225 230 235 240

Gln Ile Gly Gly Phe Pro Asp Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro Gln  
 245 250 255

Ser Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Pro Gly Lys Thr  
 260 265 270

Gly Thr Ile Val Tyr Gln Arg Gly Ile Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp  
 275 280 285

Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile  
 290 295 300

Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser  
 305 310 315 320

Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro  
 325 330 335

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

Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala  
 355 360 365

Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His Gly  
 370 375 380

Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys  
 385 390 395 400

Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser Leu  
 405 410 415

ES 2 527 503 T3

Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met As  
 420 425 430  
 Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp Le  
 435 440 445  
 Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Se  
 450 455 460  
 Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Gl  
 465 470 475  
 Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Ile Asp Ile Gly Asi  
 485 490 495  
 Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp An  
 500 505 510  
 Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Ph  
 515 520  
 Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asi  
 530 535 540  
 Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Al  
 545 550 555  
 Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Ile Ser Arg Asi  
 565 570 575  
 Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 580

<210> 74  
 <211> 466  
 5 <212> PRT  
 <213> virus influenza B

<400> 74

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu  
 20 25 30  
 Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Pro Thr Glu Ile Thr Ala Pro  
 35 40 45  
 Ala Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn  
 50 55 60

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Cys Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe  
 340 345 350

Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr  
 355 360 365

Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp  
 370 375 380

Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Asp Ala Leu Ala Leu Ser Gly Val Met  
 385 390 395 400

Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys  
 405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp  
 420 425 430

Gly Gly Lys Glu Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu  
 435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met  
 450 455 460

Ala Leu  
 465

- <210> 75
- <211> 583
- <212> PRT
- <213> virus influenza B

5

<400> 75  
 Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp  
 1 5 10 15

Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys  
 20 25 30

Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr  
 35 40 45

Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Lys Thr  
 50 55 60

Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val  
 65 70 75 80

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

ES 2 527 503 T3

Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile  
 100 105 110

Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly  
 115 120 125

Tyr Glu His Ile Arg Leu Ser Thr His Asn Val Ile Asn Ala Glu Arg  
 130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn  
 145 150 155 160

Val Thr Ser Arg Ser Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro  
 165 170 175

Arg Asp Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro Tyr  
 180 185 190

Ile Cys Thr Lys Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His Ser  
 195 200 205

Asp Asn Lys Ile Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro Gln  
 210 215 220

Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Ile Thr Thr His Tyr Val Ser Gln  
 225 230 235 240

Ile Gly Gly Phe Pro Asn Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro Gln Ser  
 245 250 255

Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Pro Gly Lys Thr Gly  
 260 265 270

Thr Ile Val Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp Cys  
 275 280 285

Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile Gly  
 290 295 300

Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser Lys  
 305 310 315 320

Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro Ile  
 325 330 335

Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg Pro  
 340 345 350

Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Lys Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly  
 355 360 365

ES 2 527 503 T3

Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His Gly Tyr  
 370 375 380

Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys Ser  
 385 390 395 400

Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser Leu Ser  
 405 410 415

Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met Asp Glu  
 420 425 430

Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp Leu Arg  
 435 440 445

Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser Asn  
 450 455 460

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

Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly Asn Gly  
 485 490 495

Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg Ile  
 500 505 510

Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe Asp  
 515 520 525

Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp Asn  
 530 535 540

His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Val  
 545 550 555 560

Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp Asn  
 565 570 575

Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 580

- <210> 76
- <211> 465
- 5 <212> PRT
- <213> virus influenza B

<400> 76

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
 1 5 10 15

10 Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Leu Leu Ser Tyr Leu Leu

ES 2 527 503 T3

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



ES 2 527 503 T3

290                          295                          300  
 Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Glu Thr  
 305                          310                          315                          320  
 Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro Cys  
 325                          330                          335  
 Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Val Lys Gly Gly Phe Val  
 340                          345                          350  
 His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr Met  
 355                          360                          365  
 Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Glu Leu Tyr Val Lys Tyr Asp Gly  
 370                          375                          380  
 Asp Pro Trp Thr Asp Ser Asp Ala Leu Ala Pro Ser Gly Val Met Val  
 385                          390                          395                          400  
 Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys Asp  
 405                          410                          415  
 Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp Gly  
 420                          425                          430  
 Gly Lys Arg Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu Met  
 435                          440                          445  
 Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asn Met Ala  
 450                          455                          460

<210> 77  
 <211> 585  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza B

5

<400> 77

Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp  
 1                          5                          10                          15  
 Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys  
 20                          25                          30  
 Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr  
 35                          40                          45  
 Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Lys Thr  
 50                          55                          60

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Pro Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr  
 340 345 350

Arg Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile  
 355 360 365

Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His  
 370 375 380

Gly Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu  
 385 390 395 400

Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser  
 405 410 415

Leu Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met  
 420 425 430

Asp Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp  
 435 440 445

Leu Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu  
 450 455 460

Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu  
 465 470 475 480

Glu Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Glu Ile Gly  
 485 490 495

Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp  
 500 505 510

Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr  
 515 520 525

Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu  
 530 535 540

Asp Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu  
 545 550 555 560

Ala Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Val Val Tyr Met Val Ser Arg  
 565 570 575

Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 580 585

- <210> 78
- <211> 466
- 5 <212> PRT
- <213> virus influenza B
- <400> 78

ES 2 527 503 T3

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Leu Leu Ser Tyr Leu Leu  
20 25 30

Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Pro Thr Lys Ile Ile Ala Pro  
35 40 45

Thr Thr Ser Leu Asp Ser Ala Asn Ala Ser Asn Phe Gln Ala Val Asn  
50 55 60

His Ser Ala Thr Lys Glu Met Thr Phe Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp  
65 70 75 80

Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Gln Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu  
85 90 95

Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Ala Lys Gly Asn Ser Ala Pro  
100 105 110

Leu Ile Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ala Cys Gly Pro Lys Glu Cys Lys  
115 120 125

His Phe Ala Leu Thr His Tyr Ala Ala Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Asn  
130 135 140

Gly Thr Arg Glu Asp Arg Asn Lys Leu Arg His Leu Ile Ser Val Asn  
145 150 155 160

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

Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Arg Glu Trp Thr Tyr Ile Gly  
180 185 190

Val Asp Gly Pro Asp Ser Asn Ala Leu Ile Lys Ile Lys Tyr Gly Glu  
195 200 205

Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Asn Ile Leu Arg Thr  
210 215 220

Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asp Cys Tyr Leu Met Ile  
225 230 235 240

Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Ile Ser Lys Cys Arg Phe Leu Lys Ile  
245 250 255

ES 2 527 503 T3

Arg Glu Gly Arg Ile Val Lys Glu Ile Phe Pro Thr Gly Arg Val Glu  
260 265 270

His Thr Glu Glu Cys Thr Cys Gly Phe Ala Ser Asn Lys Thr Ile Glu  
275 280 285

Cys Ala Cys Arg Asp Asn Ser Tyr Thr Ala Lys Arg Pro Phe Val Lys  
290 295 300

Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Glu  
305 310 315 320

Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro  
325 330 335

Cys Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe  
340 345 350

Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr  
355 360 365

Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Glu Leu Tyr Val Lys Tyr Asp  
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Asp Ala Leu Ala Pro Ser Gly Val Met  
385 390 395 400

Val Ser Ile Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys  
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp  
420 425 430 435

Gly Gly Lys Thr Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu  
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Ile Thr Gly Val Asp Met  
450 455 460

Ala Leu  
465

<210> 79

<211> 585

5 <212> PRT

<213> virus influenza B

<400> 79

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

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Trp Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu  
 290 295 300

Ile Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys  
 305 310 315 320

Ser Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys  
 325 330 335

Pro Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr  
 340 345 350

Arg Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile  
 355 360 365

Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His  
 370 375 380

Gly Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu  
 385 390 395 400

Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser  
 405 410 415

Leu Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met  
 420 425 430

Asp Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp  
 435 440 445

Leu Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu  
 450 455 460

Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu  
 465 470 475 480

Glu Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Glu Ile Gly  
 485 490 495

Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp  
 500 505 510

Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asp Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr  
 515 520 525

Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu  
 530 535 540

Asp Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu  
 545 550 555 560

Ala Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Val Val Tyr Met Val Ser Arg  
 565 570 575

Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 580 585

5 <210> 80  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza B

10 <400> 80

ES 2 527 503 T3

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu  
 20 25 30  
 Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Pro Thr Glu Ile Thr Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn  
 50 55 60  
 Arg Ser Ala Thr Lys Gly Val Thr Leu Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp  
 65 70 75 80  
 Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Pro Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu  
 85 90 95  
 Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Thr Lys Gly Asn Ser Ala Pro  
 100 105 110  
 Leu Ile Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ala Cys Gly Pro Lys Glu Cys Lys  
 115 120 125  
 His Phe Ala Leu Thr His Tyr Ala Ala Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Asn  
 130 135 140  
 Gly Thr Arg Gly Asp Arg Asn Lys Leu Arg His Leu Ile Ser Val Lys  
 145 150 155 160  
 Leu Gly Lys Ile Pro Thr Val Glu Asn Ser Ile Phe His Met Ala Ala  
 165 170 175  
 Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Lys Glu Trp Thr Tyr Ile Gly  
 180 185 190  
 Val Asp Gly Pro Asp Asn Asn Ala Leu Leu Lys Ile Lys Tyr Gly Glu  
 195 200 205  
 Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Asn Ile Leu Arg Thr



ES 2 527 503 T3

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

<210> 81  
 <211> 584  
 5 <212> PRT  
 <213> virus influenza B  
 <400> 81

ES 2 527 503 T3

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

Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys  
20 25 30

Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr  
35 40 45

Thr Thr Pro Thr Lys Ser Tyr Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Arg Thr  
50 55 60

Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asp Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val  
65 70 75 80

Ala Leu Gly Arg Pro Met Cys Val Gly Thr Thr Pro Ser Ala Lys Ala  
85 90 95

Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile  
100 105 110

Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly  
115 120 125

Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Thr Gln Asn Val Ile Asp Ala Glu Asn  
130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn  
145 150 155 160

Ala Thr Ser Lys Ser Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro  
165 170 175

Lys Asp Asn Asn Lys Asn Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro  
180 185 190

Tyr Val Cys Thr Glu Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His  
195 200 205

Ser Asp Asn Lys Thr Pro Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro  
210 215 220

Gln Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val Ser  
225 230 235 240

Gln Ile Gly Gly Phe Pro Ala Gln Thr Glu Asp Glu Gly Leu Pro Gln  
245 250 255

ES 2 527 503 T3

Ser Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Pro Arg Lys Thr  
 260 265 270

Gly Thr Ile Val Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp  
 275 280 285

Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile  
 290 295 300

Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser  
 305 310 315 320

Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro  
 325 330 335

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

Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala  
 355 360 365

Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His Gly  
 370 375 380

Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys  
 385 390 395 400

Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser Leu  
 405 410 415

Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met Asp  
 420 425 430

Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp Leu  
 435 440 445

Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser  
 450 455 460

Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Glu  
 465 470 475 480

Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly Asn  
 485 490 495

Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg  
 500 505 510

Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe  
 515 520 525

Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp  
 530 535 540

Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala  
 545 550 555 560

Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp  
 565 570 575

Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 580

5 <210> 82  
 <211> 466

ES 2 527 503 T3

<212> PRT  
 <213> virus influenza B

<400> 82

5

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

ES 2 527 503 T3

Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Lys Glu Trp Thr Tyr Ile Gly  
180 185 190

Val Asp Gly Pro Asp Ser Asn Ala Leu Leu Lys Ile Lys Tyr Gly Glu  
195 200 205

Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Asn Ile Leu Arg Thr  
210 215 220

Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asn Cys Tyr Leu Met Ile  
225 230 235 240

Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Ile Ser Glu Cys Arg Phe Leu Lys Ile  
245 250 255

Arg Glu Gly Arg Ile Ile Lys Glu Ile Phe Pro Thr Gly Arg Val Lys  
260 265 270

His Thr Glu Glu Cys Thr Cys Gly Phe Ala Ser Asn Lys Thr Ile Glu  
275 280 285

Cys Ala Cys Arg Asp Asn Ser Tyr Thr Ala Lys Arg Pro Phe Val Lys  
290 295 300

Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Glu  
305 310 315 320

Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro  
325 330 335

Cys Glu Ser Asn Gly Asn Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe  
340 345 350

Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr  
355 360 365

Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp  
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Asp Ala Leu Ala Leu Ser Gly Val Met  
385 390 395 400

Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys  
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp  
420 425 430

Gly Gly Lys Glu Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu  
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met  
450 455 460

Ala Leu  
465

- 5 <210> 83
- <211> 566
- <212> PRT
- <213> virus influenza A

- 10 <400> 83

ES 2 527 503 T3

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

Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly  
 20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp  
 35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr  
 50 55 60

Gly Gly Ile Cys Asp Ser Pro His Gln Ile Leu Asp Gly Glu Asn Cys  
 65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro Gln Cys Asp Gly Phe Gln  
 85 90 95

Asn Lys Lys Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn  
 100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val  
 115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Asn Asn Glu Ser Phe Asn Trp Thr  
 130 135 140

Gly Val Thr Gln Asn Gly Thr Ser Ser Ser Cys Lys Arg Arg Ser Asn  
 145 150 155 160

Asn Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr His Leu Lys Phe Lys  
 165 170 175

Tyr Pro Ala Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Glu Lys Phe Asp Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Gly Thr Asn Asn Asp Gln Ile  
 195 200 205

ES 2 527 503 T3

Ser Leu Tyr Thr Gln Ala Ser Gly Arg Ile Thr Val Ser Thr Lys Arg  
 210 215 220

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

Asp Ile Pro Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly  
 245 250 255

Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly  
 260 265 270

Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala  
 275 280 285

Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile  
 290 295 300

Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala  
 305 310 315 320

Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met  
 325 330 335

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala  
 340 345 350

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

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Ile Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys  
 370 375 380

Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu  
 385 390 395 400

Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser  
 405 410 415

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

Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 435 440 445

Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 450 455 460

Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 465 470 475 480

ES 2 527 503 T3

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 485 490 495  
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 500 505 510  
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 515 520  
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 530 535 540  
 Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 545 550 555 560  
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 565

<210> 84  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 84

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

10 Ser Asn Asp Thr Val His Asp Arg Thr Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Met





ES 2 527 503 T3

<212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 85

5

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

ES 2 527 503 T3

Ser Leu Tyr Ala Gln Ala Ser Gly Arg Ile Thr Val Ser Thr Lys Arg  
 195 200 205

Ser Gln Gln Thr Val Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Arg Val Arg  
 210 215 220

Asp Val Ser Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly  
 225 230 235 240

Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly  
 245 250 255

Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala  
 260 265 270

Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile  
 275 280 285

Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala  
 290 295 300

Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met  
 305 310 315 320

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala  
 325 330 335

Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly  
 340 345 350

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys  
 355 360 365

Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu  
 370 375 380

Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser  
 385 390 395 400

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr  
 405 410 415

Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu  
 420 425 430

Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 435 440 445

Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 450 455 460

ES 2 527 503 T3

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser  
465 470 475 480

Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
485 490 495

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
500 505 510

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
515 520 525

Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
530 535 540

Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
545 550

- <210> 86
- <211> 469
- <212> PRT
- <213> virus influenza A

5

<400> 86

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

Ile Ser Thr Ile Cys Phe Phe Met Gln Ile Ala Ile Leu Ile Thr Thr  
20 25 30

Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Phe Asn Ser Pro Pro Asn Asn  
35 40 45

Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu  
50 55 60

Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Lys  
65 70 75 80

Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Asn Ile Thr Gly  
85 90 95

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

Asp Ile Trp Val Thr Arg Gln Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Asp Lys  
115 120 125

Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Lys Gly Thr Thr Leu Asn Asn Val His  
130 135 140

10

ES 2 527 503 T3

Ser Asn Asp Thr Val His Asp Arg Thr Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Met  
 145 150 155 160

Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile  
 165 170 175

Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val  
 180 185 190

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

Gly Arg Leu Val Asp Ser Ile Val Ser Trp Ser Lys Lys Ile Leu Arg  
 210 215 220

Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val  
 225 230 235 240

Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Lys Ala Asp Thr Lys Ile Leu Phe  
 245 250 255

Ile Glu Glu Gly Lys Ile Val His Thr Ser Thr Leu Ser Gly Ser Ala  
 260 265 270

Gln His Val Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Gly Val Arg  
 275 280 285

Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Ile Val Asp  
 290 295 300

Ile Asn Ile Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly  
 305 310 315 320

Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Lys Asn Asp Ser Ser Ser Ser Ser His  
 325 330 335

Cys Leu Asp Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly Tyr Gly Val Lys Gly Trp  
 340 345 350

Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu  
 355 360 365

Lys Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser  
 370 375 380

Asn Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Arg  
 385 390 395 400

Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser  
 405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln  
 420 425 430

Glu Thr Glu Val Leu Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly  
 435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile  
 450 455 460

Asn Leu Met Pro Ile  
 465

5 <210> 87  
 <211> 550

ES 2 527 503 T3

<212> PRT  
 <213> virus influenza A

<400> 87

5

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

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
450 455 460

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
465 470 475 480

Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
485 490 495

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
500 505 510

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
515 520 525

Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
530 535 540

Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
545 550

<210> 88  
<211> 469  
5 <212> PRT  
<213> virus influenza A

<400> 88

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

Ile Ser Thr Ile Cys Phe Phe Met Gln Ile Ala Ile Leu Ile Thr Thr  
20 25 30

Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Phe Asn Ser Pro Pro Asn Asn  
35 40 45

Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu  
50 55 60

Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Lys  
65 70 75 80

Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Asp Ile Thr Gly  
85 90 95

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

Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Asp Lys  
115 120 125

10 Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Val His





ES 2 527 503 T3

<210> 89  
 <211> 550  
 <212> PRT  
 5 <213> virus influenza A

<400> 89

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

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

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

<210> 90  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 90

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

10

ES 2 527 503 T3

Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Val His  
 130 135 140  
 Ser Asn Asp Thr Val His Asp Arg Thr Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Met  
 145 150 155 160  
 Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile  
 165 170 175  
 Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val  
 180 185 190  
 Cys Val Thr Gly Asp Asp Lys Asn Ala Thr Ala Ser Phe Ile Tyr Asn  
 195 200 205  
 Gly Arg Leu Val Asp Ser Ile Val Ser Trp Ser Lys Lys Ile Leu Arg  
 210 215 220  
 Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val  
 225 230 235 240  
 Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Lys Ala Asp Thr Lys Ile Leu Phe  
 245 250 255  
 Ile Glu Glu Gly Lys Ile Val His Thr Ser Thr Leu Ser Gly Ser Ala  
 260 265 270  
 Gln His Val Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Gly Val Arg  
 275 280 285  
 Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Ile Val Asp  
 290 295 300  
 Ile Asn Ile Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly  
 305 310 315 320  
 Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Lys Asn Asp Ser Ser Ser Ser Ser His  
 325 330 335  
 Cys Leu Asp Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly His Gly Val Lys Gly Trp  
 340 345 350  
 Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu  
 355 360 365  
 Lys Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser  
 370 375 380  
 Asn Pro Asn Ser Lys Leu Gln Ile Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Arg  
 385 390 395 400  
 Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser  
 405 410 415  
 Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Glu  
 420 425 430  
 Lys Thr Glu Val Leu Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly  
 435 440 445  
 Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile  
 450 455 460  
 Asn Leu Met Pro Ile  
 465

ES 2 527 503 T3

<210> 91  
 <211> 550  
 <212> PRT  
 5 <213> virus influenza A

<400> 91

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

10

ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe  
 435 440 445

Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn  
 450 455 460

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser  
 465 470 475 480

Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu  
 485 490 495

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys  
 500 505 510

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys  
 515 520 525

Val Ala Leu Ser Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile  
 530 535 540

Arg Cys Asn Ile Cys Ile  
 545 550

<210> 92  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> virus influenza A

5

<400> 92

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

Ile Ser Thr Ile Cys Phe Phe Met Gln Ile Ala Ile Leu Ile Thr Thr  
 20 25 30

Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Phe Asn Ser Pro Pro Asn Asn  
 35 40 45

Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu  
 50 55 60

Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Lys  
 65 70 75 80

Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Asp Ile Thr Gly  
 85 90 95

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

10 Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Asp Lys







ES 2 527 503 T3

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

ES 2 527 503 T3

Leu Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu  
 435 440 445

Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu  
 450 455 460

Glu Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp  
 485 490 495

Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr  
 500 505 510

Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu  
 515 520 525

Asp Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu  
 530 535 540

Ala Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg  
 545 550 555 560

Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 565

<210> 94

<211> 466

5 <212> PRT

<213> virus influenza B

<400> 94

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu  
 20 25 30

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

Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn  
 50 55 60

Arg Ser Ala Thr Lys Gly Val Thr Leu Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp  
 65 70 75 80

10 Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Pro Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu  
 85 90 95

ES 2 527 503 T3

Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Thr Lys Gly Asn Ser Ala Pro  
 100 105 110  
 Leu Ile Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ala Cys Gly Pro Lys Glu Cys Lys  
 115 120 125  
 His Phe Ala Leu Thr His Tyr Ala Ala Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Asn  
 130 135 140  
 Gly Thr Arg Glu Asp Arg Asn Lys Leu Arg His Leu Ile Ser Val Lys  
 145 150 155 160  
 Leu Gly Lys Ile Pro Thr Val Glu Asn Ser Ile Phe His Met Ala Ala  
 165 170 175  
 Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Lys Glu Trp Thr Tyr Ile Gly  
 180 185 190  
 Val Asp Gly Pro Asp Ser Asn Ala Leu Leu Lys Ile Lys Tyr Gly Glu  
 195 200 205  
 Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Asn Ile Leu Arg Thr  
 210 215 220  
 Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asn Cys Tyr Leu Met Ile  
 225 230 235 240  
 Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Ile Ser Glu Cys Arg Phe Leu Lys Ile  
 245 250 255  
 Arg Glu Gly Arg Ile Ile Lys Glu Ile Phe Pro Thr Gly Arg Val Lys  
 260 265 270  
 His Thr Glu Glu Cys Thr Cys Gly Phe Ala Ser Asn Lys Thr Ile Glu  
 275 280 285  
 Cys Ala Cys Arg Asp Asn Ser Tyr Thr Ala Lys Arg Pro Phe Val Lys  
 290 295 300  
 Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Glu  
 305 310 315 320  
 Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro  
 325 330 335  
 Cys Glu Ser Asn Gly Asn Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe  
 340 345 350  
 Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr  
 355 360 365

ES 2 527 503 T3

Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp  
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Asp Ala Leu Ala Leu Ser Gly Val Met  
385 390 395 400

Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys  
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp  
420 425 430

Gly Gly Lys Glu Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu  
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met  
450 455 460

Ala Leu  
465

<210> 95

<211> 569

5 <212> PRT

<213> virus influenza B

<400> 95

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val  
1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu  
20 25 30

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

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asp Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp  
50 55 60

Val Ala Leu Gly Arg Pro Met Cys Val Gly Thr Thr Pro Ser Ala Lys  
65 70 75 80

Ala Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro  
85 90 95

Ile Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg  
100 105 110

10 Gly Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Thr Gln Asn Val Ile Asp Ala Glu  
115 120 125

ES 2 527 503 T3

Lys Ala Leu Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro  
 130 135 140

Asn Ala Thr Ser Lys Ser Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val  
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Asn Asn Lys Asn Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val  
 165 170 175

Pro Tyr Ile Cys Thr Glu Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe  
 180 185 190

His Ser Asp Asp Lys Thr Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn  
 195 200 205

Pro Gln Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val  
 210 215 220

Ser Gln Ile Gly Gly Phe Pro Asp Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro  
 225 230 235 240

Gln Ser Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Pro Gly Lys  
 245 250 255

Thr Gly Thr Ile Val Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val  
 260 265 270

Trp Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu  
 275 280 285

Ile Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys  
 290 295 300

Ser Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys  
 305 310 315 320

Pro Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr  
 325 330 335

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

Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His  
 355 360 365

Gly Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu  
 370 375 380

Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser  
 385 390 395 400

ES 2 527 503 T3

Leu Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met  
 405 410 415

Asp Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp  
 420 425 430

Leu Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu  
 435 440 445

Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu  
 450 455 460

Glu Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly  
 465 470 475 480

Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp  
 485 490 495

Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr  
 500 505 510

Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu  
 515 520 525

Asp Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu  
 530 535 540

Ala Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg  
 545 550 555 560

Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu  
 565

- <210> 96
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> virus influenza B

5

<400> 96

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu  
 20 25 30

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

Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn  
 50 55 60

10 Arg Ser Ala Thr Lys Gly Val Thr Leu Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp







**REIVINDICACIONES**

1. Virus influenza reordenante 6:2, en el que dicho virus comprende 6 segmentos de genoma internos de uno o más virus donadores distintos de A/Ann Arbor/6/60 y 2 segmentos de genoma de antígeno de superficie, en el que los segmentos de genoma de antígeno de superficie codifican para un polipéptido de HA y uno de NA, en el que el segmento de genoma de antígeno de superficie que codifica para el polipéptido de HA produce un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83.
2. Virus influenza reordenante 6:2 según la reivindicación 1, en el que dicho uno o más virus donadores comprenden uno o más de los siguientes fenotipos: sensible a la temperatura, adaptado al frío o atenuado.
3. Virus influenza reordenante 6:2 según la reivindicación 1, en el que dicho virus donador es PR8.
4. Composición inmunogénica que comprende una cantidad inmunológicamente eficaz del virus influenza reordenante según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Virus influenza reordenante según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o composición inmunogénica según la reivindicación 4, para su uso en la estimulación del sistema inmunitario de un sujeto para producir una respuesta inmunitaria protectora frente a virus influenza, en el que el virus influenza reordenante va a administrarse al sujeto en una cantidad inmunológicamente eficaz y en un portador fisiológicamente eficaz.
6. Virus influenza reordenante según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o composición inmunogénica según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección viral en un sujeto, en el que el virus influenza reordenante va a administrarse al sujeto en una cantidad eficaz para producir una respuesta inmunogénica frente a la infección viral.
7. Virus influenza reordenante según la reivindicación 5 ó 6, en el que dicho virus está desactivado o inactivado.
8. Vacuna contra la gripe viva atenuada que comprende la composición inmunogénica según la reivindicación 4.
9. Método para producir un virus influenza en cultivo celular, comprendiendo el método:
  - i) introducir en una población de células huésped, población de células huésped que puede soportar la replicación de virus influenza, una pluralidad de vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que corresponden a:
    - (a) al menos 6 segmentos de genoma internos de una cepa donadora, en el que la cepa donadora no es A/Ann Arbor/6/60; al menos un segmento de genoma que codifica para un polipéptido de antígeno de superficie de HA en el que el polipéptido de antígeno de superficie comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83; y al menos un segmento de genoma que codifica para un polipéptido de antígeno de superficie de NA; o
    - (b) al menos 6 segmentos de genoma internos de una cepa donadora, en el que la cepa donadora no es A/Ann Arbor/6/60 y cepa donadora que comprende uno o más atributos fenotípicos seleccionados del grupo que consiste en: atenuado, adaptado al frío y sensible a la temperatura; al menos un segmento de genoma que codifica para un antígeno de superficie de HA en el que el polipéptido de antígeno de superficie comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83; y al menos un segmento de genoma que codifica para un polipéptido de antígeno de superficie de NA;
  - ii) cultivar la población de células huésped a una temperatura inferior o igual a 35°C; y
  - iii) recuperar un virus influenza.

Figura 1

Secuencia de nucleótidos de A\_California\_7\_04\_HA de tipo natural

Longitud de la molécula entera: 1721 pb

```

1  ctattaacca tgaagaotat cattgctttg agotacatto tatgtctggt
51  tttcgctcaa aaaottcccg gaaatgacaa cagcacggca acgctgtgoc
101 ttgggcacca tgcagtacca aacggaacga tagtgaaaac aatcacgaat
151 gaccaaattg aagtfactaa tgotactgag ctgggtccaga gttcctcaac
201 aggtggaata tgggacagto ctcatogat ccttgatgga gaaaactgca
251 cactaataga tgctctattg ggagaccctc agtgtgatgg cttccaaaat
301 aagaantggg acctttttgt tgaacgcagc aaagcctaca gcaactgtta
351 ccottatgat gtgocggatt atgectcoct tagytcacta gttgctcat
401 ccggcacact ggggtttaac aatgaaagct tcaattggac tggagtcact
451 caaantggaa caagctcttc ttgcaaaagg agatctaata acagtttctt
501 tagtagattg aattggttga cccatttaa atccaantac ccagcattga
551 acgtgactat gcoaaacaat gaaaaattg ncaaattgta catttggggg
601 gtccaccacc cgggtacgaa caatgaccaa atcagcctat ataactaagc
651 atcaggaaga atcacagtct ctaccaaaag aagccaacaa actgtaatcc
701 cgaatatcgg atctagaccc agggtauggg atatccccag cagaataagc
751 atctattgga caatagtaaa accgggagac atacttttga ttaacagcac
801 agggaatcta attgctcctc ggggttactt caaaatacga agtgggaaaa
851 gtcastaat agatcagat gcacccattg gasatgcaa tcttgaatgc
901 atcaotcaa atggaagcat tcccaatgac saaccatttc aaaaatgtaa
951 caggatcaca tatggggcot gtcccagata tgtaagcaa aacactctga
1001 aattgggaac agggatgcca aatgtaccag agaaaacaa tagaggcata
1051 tttgggcaa tggcgggtt catagaaaat ygtgggagg gaatgggtga
1101 tggttggtac ggtttcagga atcaaaaatc taggggaata ggacaagcag
1151 agatctcaa aagcactcaa gcagcaatca accaaatcaa tgggaagctg
1201 aataggttga tgggaaaac caacgagaaa tccatcaga ttgaaaaga
1251 attctcagaa gtagaaggga gaattcagga cctogagaaa tatgttgagg
1301 acaactaaat agatctctgg tcatacaacg cggagcttct tgttgocctg
1351 gagaaccanc atacaattga tctaactgac tcagaaatga acaaaactgtt
1401 tgaagaaca aagaagcaac tgagggaaaa tgctgaggat atgggcaatg
1451 gttgtttcaa aatataccac aatgtgaca atgctgcat aggtcaatc
1501 aagaatggan cttatgacca tgatgtatc agagatgaag cattaacaa
1551 ccggttccag atcaaaaggg ttgagotgaa gtcaggatac aaagattgga
1601 tectatggat tcccttgccc atatectgtt ttttgccttg tgttgctttg
1651 ttggggttca tcatgtgggc ctgccaaaa ggcaacatta ggtgcaacat
1701 ttgatttga gtgcattaat t
    
```

**SEQ ID NO:83**

Secuencia de aminoácidos de A\_California\_7\_04\_HA de tipo natural

Longitud de la molécula entera: 566 aa

```

1  mktialsyi lclvfaqklp gndnstatic lghhavgpvt ivkttitndqi
51  evtaatelvq aasetgyicda phqildganc tlidallgdp qcdgfnkkw
101 dlferskay uncypydvpd yaslrslvas egtlefnea fnwtgvtqng
151 teasckrren nsffarlowl thlkfkypal nvtqmmekf dklyiwgvhh
201 pgtandqisl ytqasgritv atkrsqqtvi paigerprvr diparisiyw
251 tivkpgdill instgnliap rgyfkiregk esimrsdapi gkcasecitp
301 ngaipndkpf qnvarityga cpryvkqntl klatgmrnvp akqtrgifga
351 iagfiengwe gnvdgwygfr hqnssegigqa adlkatqaa ngingklarl
401 igktnekfhq iekfeveveg xiqdlekyve dtkidlwsyn aellvaleng
451 htidltdeem nklfertkkq irenaedngn gcfkiyhked nacigairng
501 tydhdvyrde almrfaqikg velksykdw ilwisfaiac fillvallgf
551 imwacqkgni renici
    
```

Figura 2

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>HA o NA</b>	<b>Nombre de la cepa</b>
SEQ ID NO:35 y 83	HA	A/California/7/04 de tipo natural