

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 790 730**

(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: **05.02.2007 E 17180723 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3263589**

(54) Título: **Secuencias y composiciones de péptidos**

(30) Prioridad:

07.02.2006 GB 0602416
13.07.2006 GB 0613977

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2020

(73) Titular/es:

PEPTCELL LIMITED (100.0%)
100 Fetter Lane
London EC4A 1BN, GB

(72) Inventor/es:

CAPARRÓS-WANDERLEY, WILSON ROMERO y
STOLOFF, GREGORY ALAN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 790 730 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

Secuencias y composiciones de péptidos.

- La invención se refiere a secuencias de péptidos, composiciones que comprenden las secuencias de péptidos, y en particular vacunas de la gripe que comprenden las secuencias y las composiciones, y uso de las secuencias. La 5 presente invención se refiere especialmente a vacunas que son protectoras contra una pluralidad de cepas del virus de la gripe, que incluyen los virus existentes a través de diferentes especies (por ejemplo, protectoras contra gripe humana y aviar) así como virus futuros que han mutado de virus existentes (tal como una forma mutada de gripe aviar que es fácilmente transmisible de ser humano a ser humano, que potencialmente puede originar a una gripe pandémica).
- 10 La defensa contra la enfermedad es crítica para la supervivencia de todos los animales, y el mecanismo de defensa empleado para este fin es el sistema inmunológico del animal. La comprensión del sistema inmunológico es en consecuencia una clave para la comprensión del desarrollo de tratamientos nuevos y más sofisticados para seres humanos y animales similares.
- 15 El mecanismo de operación del sistema inmunológico ha estado bajo investigación durante muchos años. El sistema está compuesto de numerosos tipos celulares y una variedad de moléculas, lo que lo hace extremadamente complejo. Aun después de muchos años de estudio, la extensión completa de los componentes del sistema inmunológico, y sus interacciones entre sí, no está perfectamente entendida.
- 20 Hace muchos años que se reconoció que una persona que se recupera de una enfermedad particular puede obtener alguna protección en el futuro contra esa enfermedad, pero no contra una enfermedad que esa persona no ha contraído todavía. Este aspecto fundamental del sistema inmunológico se interpretó en ese momento por la consideración de que el sistema inmunológico adquirió una clase de "memoria" contra ciertos patógenos una vez que ha ocurrido la exposición a tales patógenos, esta memoria es específica para una enfermedad determinada.
- 25 En forma gradual, se ha conocido que la exposición a variantes menos perjudiciales de un patógeno podría inducir la protección contra variantes más perjudiciales (por ejemplo, la exposición a la viruela de la vaca para proteger contra la viruela, o exposición a un ántrax inactivado para proteger contra un ántrax vivo). En consecuencia, surgió la idea de la vacunación contra una enfermedad.
- 30 En la actualidad se sabe que el sistema inmunológico tiene al menos dos divisiones: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. El sistema innato es completamente funcional antes de que un patógeno entre al sistema, mientras que el sistema adaptativo cambia después que el patógeno entra en el sistema. Posteriormente este desarrolla un ataque específico para el patógeno. El sistema innato comprende numerosos componentes, que incluye fagocitos tales como macrófagos, los cuales (como sugiere el nombre) "comen" o ingieren cuerpos extraños tales como patógenos.
- 35 Normalmente, pero no en forma exclusiva, la presente invención se refiere al sistema inmunológico adaptativo, y a menos que indique específicamente lo contrario, "sistema inmunológico" en el presente contexto se refiere al sistema inmunológico adaptativo.
- 40 A fin de entender más completamente cómo funciona el sistema inmunológico, se debe considerar cuidadosamente el papel de sus componentes individuales. Con respecto al sistema inmunológico adaptativo, es bien conocido que la inmunidad contra los patógenos es provista por la acción de los linfocitos, que constituyen el tipo celular más común del sistema inmunológico. Existen dos tipos de linfocitos: el linfocito B y el linfocito T. Estos se denominan generalmente células B y células T respectivamente.
- 45 Las células B tienen la capacidad de desarrollarse en células plasmáticas, que fabrican anticuerpos. Los anticuerpos son componentes muy importantes del sistema inmunológico animal. Estos se producen en respuesta a alguna porción distintiva del patógeno invasor (un antígeno del patógeno – los antígenos de la presente se definen como cualquier sustancia extraña reconocida por el sistema inmunológico) y son usualmente específicos para ese patógeno. Sin embargo, si dos patógenos son muy similares, o al menos contienen el mismo antígeno, entonces los 50 anticuerpos producidos contra uno pueden no obstante ser efectivos contra el otro (pueden "reaccionar en forma cruzada"). Esto explica por qué la inoculación con virus de la viruela bovina puede proteger contra la viruela. Es importante interpretar que los anticuerpos 'reconocen' solo una pequeña porción de la molécula antigénica del patógeno más que el patógeno como un todo. Estas porciones se denominan epitopes.
- 55 Las células T no poseen o producen anticuerpos. En cambio, reconocen fragmentos (es decir, epitopes) del antígeno extraño complejado con el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) (o en el caso de los seres humanos, antígeno leucocitario humano (HLA)) por medio de un receptor especializado conocido como TCR (receptor de células T). Las células T son divisibles por sí mismas en subconjuntos que pueden tener una función regulatoria o una función efectora. Las células efectoras están involucradas en la "realización" de la eliminación de las sustancias extrañas. Por ejemplos, las células T citotóxicas (CTL) son células efectoras que pueden destruir las células infectadas, así como otras especies no deseadas tales como células tumorales. Las células T regulatorias, a la inversa, cumplen un papel de ayudar a que las células efectoras T y B sean más efectivas. Debido a esta función,

estas células T regulatorias se denominan frecuentemente células T 'auxiliares'. Otras células T regulatorias, denominadas células T 'supresoras', se considera que inhiben las respuestas inmunes, pero estas son menos bien entendidas. Las células T regulatorias también pueden interactuar con los componentes del sistema inmunológico innato para reforzar su actividad.

5 En un individuo sano normal, los linfocitos en el sistema inmunológico permanecen en un estado de 'reposo' inactivo hasta desencadenar una respuesta inmune. Cuando se requiere una respuesta inmune, los linfocitos son activados, proliferan y comienzan a llevar a cabo sus funciones designadas. Por ejemplo, se activa cualquier célula T que despliega sobre su superficie un TCR que reconoce un epitope del patógeno invasor complejado con una molécula MHC, prolifera (esto se denomina expansión clonal) y la descendencia resultante comienza a realizar activamente sus funciones efectoras predeterminadas requeridas para combatir los organismos invasores.

10 Cuando se completa la respuesta inmune, (es decir, los patógenos y/o células infectadas se han eliminado) los linfocitos reversion a un estado en reposo nuevamente. Este estado de reposo no es, sin embargo, equivalente al estado inactivo inicial. Los linfocitos activados, pero en reposo, se pueden reclutar e inducir rápidamente para proliferar en respuesta a una infección con el mismo patógeno, o estrechamente relacionado en un momento posterior.

15 Esta capacidad de los linfocitos en reposo activados, para desencadenar una respuesta más rápida y potente después de un segundo encuentro con un patógeno invasor, proporciona efectivamente el sistema inmunológico con 'memoria'. El aprovechamiento de la memoria inmunológica del sistema es la base para los fármacos inmunoprofilácticos de largo plazo (por ejemplo, vacunas) y aún es el objetivo del desarrollo de fármacos inmunoterapéuticos al largo plazo.

20 A fin de que las células realicen sus funciones dentro de los sistemas complejos de un animal, las células deben tener 'receptores' en sus superficies. Estos receptores son capaces de 'reconocer' sustancias específicas que controlan varios procesos esenciales tales como activación, proliferación y adherencia a otras células o sustratos. Por ejemplo, en el caso del sistema inmunológico, los receptores de las células T y B les permiten no solo reconocer 25 el antígeno sino también interactuar entre sí y de este modo regular sus actividades. Sin estos receptores, las células pueden carecer de un medio esencial de comunicación y pueden ser incapaces de actuar efectivamente en la forma concertada que es esencial para el sistema inmunológico de un organismo multicelular.

25 A fin de poder reconocer específicamente y tratar con la amplia variedad de patógenos presentes en el ambiente, el sistema inmunológico ha desarrollado dos tipos de receptor de antígeno altamente variables en los linfocitos: anticuerpos en las células B y receptores de las células T, o TCR, en las células T.

30 Existe una gran cantidad de diferentes receptores posibles en el organismo, para permitir que el sistema inmunológico reconozca una amplia variedad de patógenos invasores. En efecto hay aproximadamente 10^{12} receptores de células B y T diferentes en un individuo. Cada célula B individual tiene solo un tipo de receptor, y para tratar con un patógeno particular, se debe seleccionar una célula B que tiene el receptor de 'mejor ajuste' para un antígeno de este patógeno. 35 Este proceso se denomina "selección clonal". En teoría, solo un clon puede responder (una respuesta monoclonal) o varios (una respuesta oligoclonal) o muchos (una respuesta polyclonal) que depende del número de antígenos/epitopes exhibidos por el patógeno, y la especificidad de las diversas células B seleccionadas para estos antígenos/epitopes.

35 Existe una mayor diferencia entre los tipos de antígeno que pueden ser reconocidos por las células B y células T. En la medida que se conoce, solo los receptores de la superficie de los linfocitos B (es decir anticuerpos) son capaces de reconocer directamente los antígenos tales como proteína de los virus o bacterias, o moléculas extrañas disueltas en fluidos orgánicos. Los anticuerpos también pueden ser producidos en forma soluble por las células B cuando se activan y desarrollan en las células plasmáticas. Los anticuerpos también se denominan inmunoglobulinas (abreviado como Ig). Los receptores de las células T por otra parte, reconocen solo péptidos cortos, también conocidos como 40 epitopes de las células T, en la superficie de las células del organismo,. Estos receptores de las células T se producen por la degradación de proteínas más grandes que son propias (es decir proteínas corporales naturales) o no propias (es decir, derivadas de organismos extraños que infectan el organismo,. Solo los derivados de proteínas extrañas, es decir antígenos, son normalmente capaces de inducir una respuesta inmune en el organismo,. Una vez producidos, 45 estos epitopes se unen a un tipo especial de molécula, el MHC (complejo de histocompatibilidad mayor) y el complejo resultante posteriormente se presenta la superficie celular para la unión al receptor de las células T.

50 Debería ser claro que debido a la naturaleza destructiva de la respuesta inmune, la respuesta debe actuar solo contra los patógenos extraños, no contra las células o proteínas propias del organismo. En consecuencia, el sistema inmunológico necesita distinguir entre 'propio' y 'no propio'. Se ha propuesto que si bien se producen clones de linfocitos que reaccionan contra sí mismos, estos se suprime antes de que se pueda producir alguna reacción. Este 55 proceso se denomina 'supresión clonal'. También se ha propuesto que cualquiera de los linfocitos de auto-reacción se podría retener solo en un estado 'desactivado'. Este mecanismo se denomina 'anergia clonal'. Cualquiera sea el proceso considerado, aun no está claro cuál es el mecanismo subyacente exacto que permite a los tejidos linfoideos, tales como el timo, identificar los clones celulares T individuales que reaccionan contra sí mismos de la mezcla de linfocitos T que solo reaccionan no contra sí mismos. Los presentes inventores actualmente han investigado más

completamente el mecanismo de auto–no auto discriminación, que ha llevado al desarrollo de la presente invención. Los inventores han establecido en la actualidad un método de predecir la inmunogenicidad de una sustancia tal como un péptido, lo que ha permitido la identificación más rápida de las secuencias peptídicas inmunogénicas dentro de las proteínas más grandes.

- 5 Se ha conocido durante muchos años que el complejo de histocompatibilidad mayor (MBC) cumple un papel clave en el sistema inmunológico de los animales. Las moléculas de MHC permiten que las células T reconozcan antígenos, como ya se describió anteriormente. Existen tres tipos generales de moléculas de MHC, clase I, clase II y clase III. Las moléculas de MHC clase I y clase II son glicoproteínas que están presentes en la superficie de la célula, mientras que la clase III son usualmente moléculas presentes en el interior de la célula. Existe una gran cantidad de tipos 10 diferentes de molécula de MHC. Por ejemplo, en los seres humanos (donde el MHC se denomina HLA, antígeno leucocitario humano) existen varios cientos de alelos diferentes de los genes que codifican las moléculas de MHC, lo que significa que en la población humana existen muchos tipos diferentes de HLA. El MHC de diferentes especies se denomina normalmente de acuerdo con convenciones diferentes, de este modo el MHC para ratón se denomina H-2, para rata RT1 y para conejo RLA. Las diferentes regiones del gen que codifican para moléculas de MHC 15 diferentes en un individuo se denominan usualmente en forma individual, tal como HLA-A, HLA-C etc. en los seres humanos.

La molécula de MHC es una molécula crítica del sistema inmunológico, debido a que es la molécula que presenta los epitopes de los antígenos al sistema inmunológico. Por ejemplo, si una célula T es para responder a un patógeno particular, el patógeno debe tener al menos un antígeno (tal como, una proteína) que tiene al menos un epitope (tal como, una porción peptídica de la proteína) que puede unirse a una molécula del MHC en la superficie de una célula y de este modo interactúa con una célula T que se une al complejo de MHC–péptido. En consecuencia, la respuesta inmune es dependiente de la capacidad de la MHC de unirse a un epitope. Si no existe un epitope al que se unirá el MHC, o si no existe una célula T que se unirá al complejo MHC–péptido, entonces no se producirá la respuesta inmune.

20 25 Con respecto a las ‘proteínas propias’, sin embargo, uno de los diversos epitopes se puede unir a la molécula de MHC y en consecuencia inducir potencialmente una respuesta inmune. En estas ocasiones se debe proporcionar una “señal” específica para que los clones de linfocitos de auto–reacción sean eliminados o “desactivados”.

30 Ya que, como se indicó anteriormente, los péptidos propios y extraños (es decir, no propios) se pueden unir a las moléculas de MHC, la unión de varios péptidos a las moléculas de MHC ha recibido particular examen en el campo de la inmunología. Muchas investigaciones han buscado calcular o predecir la fuerza de unión entre ciertos tipos de MHC (particularmente HLA y H-2) y las secuencias de péptidos, para tratar de explicar las respuestas inmunes, o la falta de ellas (es decir, la “señal” requerida para la discriminación entre propio y extraño). Los ejemplos de estos incluyen los siguientes:

35 Altuvia Y, Schueler O, Margalit H. 1995. "Ranking potential binding peptides to MHC molecule by a computational threading approach". *J. Mol. Biol.*, 249:244–250.

Altuvia Y, Sette A, Sidney J, Southwood S, Margalit H. 1997. "A structure–based algorithm to predict potential binding peptides to MHC molecules con hydrophobic binding pockets". *Hum. Immunol.* 58:1–11.

40 G.E. Meister, C.G.P. Roberts, J.A. Berzofsky, A.S. De Groot, "Two novel T cell epitope prediction algorithms based–on MHC–binding motifs; comparison of predicted and published epitopes from *Mycobacterium tuberculosis* y H1V protein sequences" *Vaccine*, 13:581–591, (1995).

Gulukota K, Sidney J, Sette A, DeLisi C. 1997. "Two complementary methods for predicting peptides binding major histocompatibility complex molecules". *J. Mol. Biol.* 267:1258–1267.

Parker EG, Harty JT, Bevan MJ. "Precise prediction of a dominant class I MHC–restricted epitope of *Listeria monocytogenes*". *Nature* 1991; 353: 852–855.

45 Parker KC, Bednarek MA, Coligan YE. 1994. "Scheme for ranking potential HLA–A2 binding peptides based on independent binding of individual peptide side–chains". *J. Immunol.* 152:163–175.

Rammensee HG, Friede T, Stevanovic S. 1995. "MHC ligands and peptide motifs: First listing". *Immunogenetics* 41:178–228.

50 Ruppert J, Sidney J, Celis E, Kubo RT, Grey HM, Sette A. 1993. "Prominent role of secondary anchor residues in peptide binding to HLA–A2.1 molecules". *Cell* 74:929–937.

Schueler–Furman O, Elber R, Margalit H. 1998. "Knowledge–based structure prediction of MHC class I bound peptides: A study of 23 complexes". *Fold Des.* 3:549–564.

- Sette A, Buus S, Appella E, Smith JA, Chesnut R, Miles C, Colon SM, Grey HM. 1989. "Prediction of major histocompatibility complex binding regions of protein antigens by secuencia pattern analysis". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3296–3300.
- 5 Sette A, Sidney J, del Guercio MF, Southwood S, Ruppert J, Dahlberg C, Grey HM, Kubo RT. 1994a. "Peptide binding to the most frequent HLA-A class I alleles measured by quantitative molecular binding assays". Mol. Immunol. 31:813–822.
- Sette A, Vitiello A, Reherman B, Fowler P, Nayersina R, Kast WM, Melief CJM; Oseroff C, Yuan L, Ruppert J, et al. 1994b. "The relacioneship between class I binding affinity y immunogenicity of potential cytotoxic T cell epitopes". J. Immunol. 153:5586–5592.
- 10 Stefan Stevanovic (2002): "Structural basis of immunogenicity", Transplant Immunology 10 133–136
- Sturniolo T, Bono E, Ding J, Raddrizzani L, Tuereci O, Sahin U, Braxenthaler M, Gallazzi F, Protti MP, Sinigaglia F, Hammer J. 1999. "Generation of tissue-specific and promiscuous BLA ligand databases using DNA microarrays y virtual HLA class II matrices". Nat. Biotechnol. 17:555–561.
- 15 T. Sudo, N. Kamikawaji, A. Kimura, Y. Date, C.J. Savoie, H. Nakashima, E. Furuichi, S. Kuhara, y T. Sasazuki, "Differences in MHC Class I self peptide repertoires among HLA-A2 subtypes." J. Immunol.: 155: 4749–4756, (1995).
- T. Tana, N. Kamikawaji, C.J. Savoie, T. Sudo, Y. Kinoshita, T. Sasazuki, "A HLA binding motif–aided peptide epitope library: A novel library design for the screening of HLA–DR4–restricted antigenic peptides recognized by CD4+ células T." J. Human Genet., 43:14–21 (1998).
- 20 K. Falk, et al. "Allele–specific motifs revealed by sequencing of self–peptides eluted from MHC molecules", Nature, Vol. 351, 290–297 (1991).
- T Elliott et al. "Peptide–induced conformational change of the class I heavy chain", Nature, Vol. 351, 402–407, (1991).
- P. Parham, 'Deconstructing the MHC", Nature, Vol. 360, 300–301, (1992).
- 25 Hwai–Chen Guo et al., "Different length peptides bind to HLA–Aw68 similarly at their ends but bulge out in the middle", Nature, Vol. 360, 364–367, (1992).
- Y. Chen et al. "Naturally processed peptides longer than nine amino acids residue bind to the class I MHC molecules HLA–A2.1 con high affinity and in different conformaciones", J. Immunol., 152, 2874–2881, (1994). –
- D. F. Hunt et al. "Characterizarion of peptides bound to the class I MHC molecule HLA–A2.1 by mass spectrometry", Science, Vol. 255, 1261–1263, (1992).
- 30 Generalmente, la técnica previa intenta predecir la inmunogenicidad de los péptidos particulares por el cálculo de la fuerza de unión entre el péptido y el ambiente de unión conocido de una molécula de MHC particular. El ambiente de unión involucra un 'bolsillo' en la molécula de MHC que está adaptado para aceptar un péptido de una determinada longitud (tal como 7–15 aminoácidos). La estructura del bolsillo puede ser ya conocida a partir de estudios cristalográficos de rayos X previos. Esta fuerza se puede calcular matemáticamente usando algoritmos apropiados para la interacción atómica y molecular. De modo alternativo, la técnica previa puede intentar "calificar" la fuerza de unión de un péptido sobre la base de los motivos existentes en el péptido, tal como aminoácidos particulares que están en posiciones particulares de un péptido de determinada longitud, por ejemplo, una prolina presente en la posición 3 de un péptido de 8 aminoácidos que se une a una molécula de HLA conocida particular. Generalmente estos abordajes han hallado éxito limitado.
- 35 40 Los presente inventores consideran que han mejorado respecto de las teorías anteriores debido a una mejor compresión de cómo las células T reaccionan contra sustancias propias tales como proteínas propias que identifican antes de su eliminación – (supresión clonal) o silenciamiento (anergia clonal). Por consiguiente, los inventores han podido identificar secuencias peptídicas immunogénicas específicas que pueden proporcionar protección contra patógenos específicos, y se han desarrollado vacunas para estos patógenos, usando las secuencias identificadas.
- 45 En caso de la presente invención, los inventores han desarrollado péptidos útiles en las vacunas de la gripe que inducen una respuesta a las células T.
- 50 Previamente, las vacunas de la gripe se han desarrollado por la identificación de una cepa del virus de la gripe existente y posteriormente la producción de una vacuna específica para ese virus. Generalmente, las vacunas se han basado en una respuesta a las células B (anticuerpo), el anticuerpo que recibe los antígenos de superficie (es decir Hemaglutinina y Neuraminidasa) de la cepa del virus de la gripe específica contra la cual se ha desarrollado. Normalmente, las proteínas de superficie que comprenden los antígenos son variables de una cepa viral de la gripe a la próxima, debido a que la mutación del virus para producir un nuevo virus tiende a ocurrir en las proteínas de superficie. La consecuencia de esto es que las vacunas de la gripe convencionales generalmente protegen solo

contra una cepa viral específica, y no protegerán contra una nueva cepa que proviene de una mutación. En consecuencia, se requiere una nueva vacuna para la protección contra una cepa emergente. El problema evidente con este abordaje es que existe un período de tiempo entre la aparición de la nueva cepa viral, y el desarrollo de la vacuna, durante el cual no hay protección disponible contra el virus. Si el virus es particularmente perjudicial, esto puede llevar a muchos millones de muertes, como ocurrió en la pandemia de gripe mayor del siglo pasado.

Se ha sabido desde hace algún tiempo que los linfocitos T citotóxicos pueden proporcionar una respuesta inmune a las cepas del virus de la gripe. Estudios recientes han mostrado que una respuesta de CTL en los seres humanos se puede dirigir hacia múltiples epitopes. Se ha sugerido que existe una respuesta dominante al HLA-A2 restringida al epitope M-1 58–66. Tales estudios incluyen A.C. Boon et al, J. Virol, Jan. 2002, 582–90; S. Tamura et al Jpn. J. Infect. Dis., Dec. 2004, 236–47; G. Deliyannis et al J. Virol., May 2002, 4212–21; C. Gianfrani et al Hum. Immunol., May 2000, 438–52; y J. Jameson et al J. Immunol., Jun. 1999, 7578–83.

Recientemente también se ha investigado péptidos inmunogénicos específicos que pueden ser útiles para desarrollar una vacuna de la gripe que induzca una respuesta de las células T. Normalmente, tal trabajo ha involucrado la investigación de la respuesta CTL a los péptidos de la gripe de ensayo, por ejemplo, en ratones transgénicos. Los péptidos ensayados tienden a ser secuencias cortas que pueden ser reactivas a un tipo de MHC (o HLA), y se toman de una cepa de gripe de ensayo específica. Por ejemplo, en Vaccine, 2005, 5231–44, N. Hu et al describen el ensayo del péptido M1 58–66 de tipo salvaje en ratones HLA Tg que expresan HLA-A2, -B7 o -B27. Los resultados muestran que el péptido es un epitope de la gripe reconocido por los ratones transgénicos que expresan HLA-A2. En Clin. Exp. Immunol., de octubre de 2005, 45–52, A.C. Boon et al describen los péptidos de la gripe A M1 58–66 y NP 44–52 como epitopes reconocidos en los individuos HLA-A*0101 y HLA-A*0201. En Cell Immunol., abril de 2005, 110–123, E. Cheuk et al describen el péptido de la gripe A NP 383–391 como epitope reconocido en ratones deficientes en HLA-B27/H2 clase I. Por medio de los programas de predicción de epitopes, los autores identificaron tres epitopes de gripe más restringidos B27, BP-2 702–710, PB-1 571–579 y PB-2 368–376, en J. Immunol., Feb 2004, 2453–60, A.C. Boon et al describen clones CTL humanos específicos para las variantes naturales del epitope restringido en HLA-B*3501 en NP 418–426. En J. Immunother., enero–febrero de 2003, 41–6, A. Trojan et al describen el HLA-A3 RLEDVFAGK restringido de 9-mer que es capaz de inducir reactividad de CTL específica. También se describe el péptido de la matriz del virus de la gripe A restringido en HLA-A2 GILGFVFTL. En J. Gen. Virol., July 2001, 1749–55, S. Tourdot et al identifican un epitope restringido D(k) murino derivado de la proteína PB-1 de polimerasa de la cepa viral de gripe AIPR18/34, correspondiente a los residuos de aminoácidos 349–357 (ARLGKGYMF). In J. Immunol., abril de 2001, 4627–33, G.T. Belz et al identifican un péptido inmunogénico (SSYRRPVGI) de la proteína PB-1 de polimerasa de la gripe, correspondiente a los residuos de aminoácidos 703–711 y un mimotopo (ISPLMVAYM) de la polimerasa PB-2. PCT/US2005/002954 describe los epitopes de CTL que comprenden NP 265–273, que tiene la secuencia ILRGSVAHK, y también los epitopes que comprenden NP 305–313. Finalmente, US 6.740.325 describe dos epitopes CTL: NP 335–350, y NP 380–393.

Otros estudios han demostrado que los datos de ratones transgénicos proporcionan un modelo confiable para la investigación de respuestas de CTL en los seres humanos. En Int. Immunol., Apr. 1995, 597–605, S. Man et al han demostrado que el epitope dominante de la gripe A reconocido por los linfocitos T citotóxicos restringidos en HLA-A2.1 de los ratones transgénicos HLA-A2.1 fue el epitope del péptido de la proteína de la matriz 1 (M-1) que es inmunodominante en las respuestas CTL humanas. Otros estudios de esta área han sido realizados por E.J. Bernhard et al (J. Exp. Med., Sep 1998, 1157–62) y E. Cheuk et al (J. Immunol., Nov 2002, 5571–80).

Sin embargo, si bien se han estudiado intensamente los epitopes conocidos, ninguno ha sido satisfactorio para constituir la base de una vacuna para la gripe que es capaz de proteger contra más de una sola cepa del virus de la gripe. Además, las vacunas basadas en estos epitopes únicos, aun cuando proporcionen alguna protección, probablemente serían específicas para un HLA particular, lo que las hace ineficaces en una proporción mayor de la población humana.

En consecuencia, un problema significativo con las vacunas conocidas, sea que dependen de una respuesta de las células B o células T es que solo protegen contra una cepa viral existente, y no proporcionan protección contra las futuras cepas posibles que se pueden desarrollar. Con la aparición de la cepa H5N1 altamente peligrosa en la población aviar, se ha vuelto más aguda la necesidad de una vacuna con antelación de una pandemia humana basada en una posterior mutación de la cepa H5N1. Más aún, las vacunas basadas en péptidos conocidos que inducen respuestas a las células T pueden no ser efectivas en grandes secciones de la población.

El documento WO2005/120564 A describe composiciones de vacuna que incluyen composiciones que comprenden una proteína NP de virus de la influenza modificada. Tang et al. Avian Diseases, vol. 49, no. 2, 1 de junio de 2005, páginas 207-213 describen el aislamiento y la caracterización del virus de la influenza A H3N2 de pavos. Gregory et al. Virology, vol. 300, no. 1, 15 de agosto de 2002, páginas 1-7 describen la aparición de virus reagrupados de influenza A H1N2 en la población humana en 2001. Schrader et al. Intervirology, vol. 46, no. 1, 1 de enero de 2003, páginas 66-70 describen la caracterización genética de una cepa de virus de influenza H1N2 porcina aislada en Alemania.

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención resolver los problemas asociados con la técnica previa conocida tal como se expuso anteriormente. Otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un

- polipéptido que es capaz de inducir una respuesta inmune CTL en los vertebrados contra una pluralidad de cepas de la gripe y/o en una pluralidad de individuos que expresan los MHC (HLA). Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una vacuna de la gripe que usa el polipéptido de la invención. Preferiblemente la vacuna es capaz de protección contra una pluralidad de cepas de la gripe y/o es efectiva en una pluralidad de individuos que expresan diferentes MHC (HLA).
- Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición de vacuna contra la gripe, que comprende uno o más polipéptidos que tienen no más de 100 aminoácidos y opcionalmente un excipiente apropiado y/o adyuvante: en donde el uno o más polipéptidos incluye SEQ ID 14 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de la SEQ ID 4:
- 10 SEQ ID 4 PGIADIEDLTLARSMVVVRP
y en el que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
- La invención proporciona además una composición de medicamento contra la gripe, que comprende uno o más polipéptidos que tienen no más de 100 aminoácidos y opcionalmente un excipiente apropiado y/o adyuvante:
- 15 15 en el que uno o más polipéptidos incluye SEQ ID 4 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de la SEQ ID 4:
SED ID 4 PGIADIEDLTLARSMVVVRP
y en el que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
- 20 20 Todavía además proporcionado por la invención es un polipéptido para uso en el tratamiento de la gripe,
En el que el polipéptido es SEQ ID 4 o una secuencia que tiene al menos un 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de SED ID 4:
SEQ ID 4 PGIADIEDLTLARSMVVVRP
y en el que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo de complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
- 25 30 El polipéptido debe ser inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo de MHC (HLA en seres humanos). Se considera que un polipéptido inmunogénico en el presente contexto significa un polipéptido que induce una respuesta inmune en un vertebrado, tal como por la unión a un MHC de vertebrado y que causa que reaccione con un linfocito de células T citotóxicas. Un método para determinar si un polipéptido posee immunogenicidad se establece en el siguiente Experimento 1. Sin embargo, la presente invención no se limita a tales métodos, y los expertos pueden seleccionar cualquier método conocido para determinar la immunogenicidad, según se deseé.
- 35 40 El polipéptido puede ser uno que comprende epitopes que reaccionan con uno o más MHC y de esta manera inducen una respuesta CTL amplia. La respuesta puede ser en un individuo único o puede ser en al menos dos individuos diferentes (y los individuos pueden ser de la misma especie o diferentes especies). Un epitope en el contexto de la presente invención es una parte de un polipéptido que es capaz de unirse a un MHC de vertebrado en un vertebrado, preferiblemente que induzca una respuesta inmune, tal como al causar que el complejo de MHC-epitope reaccione con un CTL. Un método para determinar si un polipéptido es o contiene un epitope se establece en el siguiente Experimento 1. Sin embargo, la presente invención no se limita a tales métodos, y los expertos pueden seleccionar cualquier método conocido para determinar si un polipéptido es o contiene un epitope, según corresponda.
- 45 50 Los presentes inventores han hallado que las secuencias anteriores comprenden una pluralidad de epitopes de CTL, que pueden proporcionar protección contra la gripe para una amplia variedad de vertebrados en una población. Además, los inventores han analizado todas las secuencias de cepas del virus de la gripe conocidas en todas las especies, y han hallado que las secuencias especificadas están marcadamente conservadas a través de todas las cepas conocidas del virus de la gripe. Como tal, es muy poco probable que estas secuencias se alteren significativamente en nuevas cepas resultantes de la mutación de las cepas existentes. Por consiguiente, es muy probable que los epitopes dentro de estas secuencias que proporcionan protección estén presentes en forma sin modificar en las nuevas cepas, ya que la mutación no ocurre normalmente en estas regiones. En consecuencia, estos epitopes proporcionan excelente oportunidad no solo para proporcionar protección contra las cepas de gripe existentes (tales como la cepa H5N1 de la 'gripe aviar'), sino que también protegen contra las cepas aún desconocidas (tal como una forma mutada de H5N1 que puede pasar fácilmente de ser humano a ser humano y forma la base de una pandemia).
- Como se describió antes, las secuencias se han identificado después del análisis de todas las secuencias de la cepa viral de la gripe conocidas en todas las especies. Las secuencias en consecuencia son secuencias de consenso

desarrolladas del análisis anterior. A pesar de ser secuencias de consenso, las secuencias en algunos casos corresponden exactamente a las secuencias naturales de las cepas del virus de la gripe conocidas. Debido a la marcada conservación de las secuencias en todos los virus de todas las especies, las secuencias de consenso, incluso cuando difieren de las secuencias reales, solo difieren en una pequeña cantidad de residuos, y en consecuencia contienen epitopes mucho más pequeños (8-mers, 9-mers, 10-mers, etc.) en los cuales no hay diferencias de las secuencias naturales. Las secuencias de consenso anteriores como un todo, por ende contienen muchos epitopes efectivos que son los mismos que los epitopes naturales, así como epitopes efectivos que difieren solo ligeramente de los epitopes naturales. Será evidente para los expertos que la invención extiende no solo a las secuencias de consenso y sus epitopes, pero también a las correspondientes secuencias reales en cualquier cepa del virus de la gripe. En consecuencia, las secuencias con alguna homología con las secuencias de consenso también están dentro del alcance de la invención. Tal homología permite la sustitución, por ejemplo, de hasta 3 aminoácidos en un epítopo 8-mer (homología del 62,5%) o en un epítopo 9-mer, 10-mer u 11-mer. Se prefiere que no más de 10 de tales sustituciones sean identificables en una secuencia de la invención que corresponde a las secuencias completas de la SEQ ID 1-6 (66.6% de homología para un 30-mer). Tales sustituciones son preferiblemente sustituciones conservadoras en línea con los esquemas de sustitución conocidos.

La numeración de secuencia a la que se hace referencia en la presente invención se define de acuerdo con principios bien reconocidos. Así, la numeración comienza en 1 a partir del codón de iniciación de traducción reconocido (ATG). Esto corresponde a una Metionina (M), para el segmento del genoma de la gripe que codifica la proteína de interés. En otras palabras, comienza en 1 con respecto a la Metionina mostrada como el primer aminoácido en la secuencia de la proteína de interés tal como se utiliza y y se define por las bases de datos en las que se han establecido las secuencias (es decir, GenBank, SwissProt, etc.).

La presente invención junto con varias realizaciones no reivindicadas, se describirá con más detalle por medio del ejemplo con referencia a las siguientes Figuras, en las que:

La Figura 1A a 1F muestra la producción de IFN-γ por cultivos de esplenocitos primarios de ratones vacunados con FLU-v y NRP estimulados con Con A (10 µg/ml), lisozima soluble (5 µg/ml), polipéptidos solubles purificados (P1 (Figura 1A), P2 (Figura 1B), P3 (Figura 1C), P4 (Figura 1D), P5 (Figura 1E) y P6 (Figura 1F); 5 µg/ml) y T1 apareado con HLA (T1) y células humanas JURKAT (Ju) no apareadas transfectadas con lisozima, P1, P2, P3, P4, P5 o P6 de acuerdo con el protocolo descrito en el siguiente Ejemplo 1 (la relación de esplenocito a células transfectadas es 10:1). La producción de IFN-γ está representada como el diferencial entre el nivel de producción en respuesta al antígeno considerado menos el IFN-γ producido en respuesta a cada lisozima soluble o la correspondiente célula transfectada con lisozima. Los niveles umbral de la producción de IFN-γ mediada por lisozima fueron para el antígeno soluble 25 ± 10 pg/ml, para el antígeno en T1 316 ± 43 pg/ml, y para el antígeno en Jurkat 19 ± 6 pg/ml;

La Figura 2 muestra la producción de IFN-γ por cultivos de esplenocitos primarios de ratones vacunados con FLU-v y NRP estimulados con Con A (10 µg/ml), lisozima soluble (5 µg/ml), preparación de polipéptido FLU-v soluble purificado (P1, P2, P3, P4, P5 y P6 todos juntos a 5 µg/ml) y T1 apareado con HLA (T1) y células humanas JURKAT (Ju) no apareadas infectadas con cepas de la gripe A/New Caledonia/20/99, A/NYMC/X-147 o B/Johannesburg/5/99 o transfectadas con lisozima de acuerdo con el protocolo descrito en el siguiente Ejemplo 1 (la relación de esplenocito a célula infectada/transfectada es 10:1); la producción de IFN-γ está representada como el diferencial entre el nivel de producción en respuesta al antígeno considerado menos el IFN-γ producido en respuesta a cada lisozima soluble o la correspondiente célula transfectada con lisozima; los niveles umbral de la producción de IFN-γ mediada por lisozima fueron para el antígeno soluble 25 ± 10 pg/ml, para el antígeno en T1 316 ± 43 pg/ml, y para el antígeno en Jurkat 19 ± 6 pg/ml; y

Las Figuras 3A y 3B muestran la supervivencia de los animales después de un estímulo letal con Gripe A/PR/8/34; los animales se inmunizaron por vía subcutánea con FLU-v o NRP-v en los días 1 y 15 y en el día 20 todos se estimularon por vía intranasal con $45 \mu\text{l}$ del virus (5×10^7 pfu por dosis) bajo anestesia; los animales de la Fig 3A se inocularon por vía intraperitoneal con 100 µg de suero CD8 anti-ratón de rata en los días 19 y 22; los animales de la Fig 3B se inocularon por vía intraperitoneal con un suero de rata irrelevante en los días 19 y 22; la flecha indica la fecha del estímulo intranasal mientras que los rombos indican la fecha en que los animales se inocularon con el suero anti-CD8.

Los polipéptidos descritos normalmente comprenden uno o más epitopes. Estos epitopes son preferiblemente epitopes de las células T, tales como epitopes del linfocito T citotóxico (CM). En general el polipéptido es inmunogénico para una cepa del virus de la gripe, y preferiblemente para una pluralidad de cepas del virus de la gripe. En el presente contexto, se considera que un polipéptido inmunogénico para una cepa viral de la gripe significa un polipéptido que es parte de una proteína del virus de la gripe y que induce una respuesta del sistema inmunológico, tal como exhibir reactividad CTL cuando se une a un MHC. Un método para determinar si un polipéptido posee tal inmunogenicidad se expone en el siguiente Experimento 1. Sin embargo, la presente invención no se limita a tales métodos, y los expertos pueden seleccionar cualquier método conocido para determinar la inmunogenicidad, según corresponda.

Los polipéptidos también pueden comprender una o más secuencias adicionales que no son epitopes, si se desea. Típicamente, las secuencias adicionales son de una o más proteínas del virus de la gripe. Estas secuencias pueden estar situadas entre los epitopes, o pueden estar situadas en uno o ambos extremos del polipéptido. La presencia

- de tales secuencias adicionales no debería afectar a la función del polipéptido, con la condición de que el polipéptido como un todo no se haga demasiado grande, interfiriendo con la presentación de los epítopes en el sistema inmune del vertebrado. En realizaciones no reivindicadas, cuando el polipéptido es homólogo a SEQ ID 1, las secuencias adicionales son preferiblemente una o más de una proteína M1 de la gripe (preferiblemente de una cepa de gripe A),
- 5 cuando el polipéptido es homólogo a SEQ ID 2, las secuencias adicionales son preferiblemente una o más de una proteína M1 de la gripe (preferiblemente de una cepa de la gripe B), cuando el polipéptido es homólogo a SEQ ID 3, las secuencias adicionales son preferiblemente una o más de una proteína NP de la gripe (preferiblemente de una cepa de la gripe A), cuando el polipéptido es homólogo a SEQ ID 4, las secuencias adicionales son preferiblemente una o más de una proteína NP de la gripe (preferiblemente de una cepa de la gripe B), cuando el polipéptido es homólogo a SEQ ID 5, las secuencias adicionales son preferiblemente una o más de una proteína PB1 de la gripe, y cuando el polipéptido es homólogo a SEQ ID 6, las secuencias adicionales son preferiblemente una o más de una proteína M2 de la gripe.
- 10

Preferiblemente las secuencias adicionales de las proteínas mencionadas anteriormente son aquellas dentro de las siguientes secuencias de consenso, o aquellas que tienen homología con una secuencia dentro de las siguientes secuencias de consenso:

15 M1 Consenso de gripe A – SEQ ID NO: 7

MSLLTEVETYVLSIVPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKG
ILGFVFTLTVPSERGLQRRRFVQNALNGNGDPNNMDKAVKLYRKLKREITFHGAKEI
ALSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTTEVAFLVCATCEQIADSQHRSRQMVTATTNP
LIKHENRMVLASTTAKAMEQMAKSSEQAAEAMEIASQARQMVGAMRTVGTHPSSS
TGLRDDLLENLQTYQKRMGVQMQRFK

M1 Consenso de gripe B – SEQ ID NO: 8

MSLFGDTIAYLLSLTEDGEKGKAELAEKLHCWFGGKEFDLDSALEWIKNKRCLDIQQK
ALIGASICFLPKKDQERKRRFITEPLSGMGTATKKGLILAERKMRRCVSFHEAFEIA
EGHESSALLYCLMVMYLNPGNYSMQVKLGLTLCALCEKQASHSHRAHSRAARSSVP
GVRREMQMVSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAELQSNIGVRLSLGASQKNGEGI
AKDVMEVLKQSSMGNSALVKYL

20 NP Consenso de gripe A – SEQ ID NO: 9

MASQGTKRSYEQMETDGDRQNATEIRASVGKMDGIGRFYIQMCTELKLSDYEGRLI
QNSLTIEKMLSAFDERRNRYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRVDGKWMRELVLYDK
EEIRRIWRQANNGEDATAGLTHMMIWHSNLNQDATYQRTRALVRTGMDPRMCSLMQ
GSTLPRRSGAAGAAVKIGTMVMELIRMIKRGINDRNFWRGENGKTRSAYERMNC
ILKGKFQTAQRAMVDQVRESRNPNAEIEDLIFLARSALILRGSVAHKSCLPACVY
GPAVSSGYDFEKEGYSLVGIDPFKLLQNSQVYSLRPNENPAHSQLVWMACHSAAF
EDLRLLSFIRGTVSPRGKLSTRGVQIASNENMDNMGSSTLELRSGYWAIITRSGGN
TNQQRASAGQISVQPTFSVQRNLPFEKSTVMAAFTGNTEGRSDMRAEIIRMMEGAK
PEEVSRGRGVFELSDEKATNPIVPSFDMSNEGSYFFGDNAEYDN

NP Consenso de gripe B – SEQ ID NO: 10

MSNMDIDGINTGTIDKTPPEEITSGTSGTRPIIRPATLAPPSENKRTRNPSPERATTSEA
DVGRKTQKKQTPTIEIKKSVYNMVVLGEFYNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAV
ERILLAATDDKKTEFQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTFYKMVRDDKTIYFSPIRI
TFLKEEVKTMYKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTF
AGSTLPRRSGATGVAIKGGTLVAEAIRFIGRAMADRGLLRDIAKTAYEKILLNLK
NKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGIADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPISYAKIP
QLGFNVEEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSQLFFMSCFGAAVEDLR
VLSALTGTEFKPRSALKCKGFHVPAKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEV
GGDGGSQISCPVFAVERPIALSKQAVRRMLSMNIEGRDADVKGNLKMMNDSM
AKKTNGNAFIGKKMFQISDKNKNTPVEIPIKTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

PB1 Consenso de gripe – SEQ ID NO: 11

MDVNPTLLFLKVPAQNAISTTFPYTGDPPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKGKWT
TNTETGAPQLNPIDGPLPEDNEPSGYAQTDVCLEAMAFLEESHPGIFENSCLEMEVV
QQTRVDKLTQGRQTYDWTLRNQPAATALANTIEVFRSNGLTANESGRLIDFLKDV
MESMDKEEMEITTHFQRKRRVRDNMTKMMVTQRTIGKKQRVNKRGYLIRALTLN
TMTKDAERGKLKRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARSICEKLEQSLPVGGNEKKAKL
ANVVRKMMTNSQDTELSFTITGDNTKWNENQNPRMFLAMITYITKNQPEWFRNILSI
APIMFSNKMARLGKGYMFESKRMKLRQIPAEMLASIDLKYFNESTRKKIEKIRPLLI
DGTASLSPGMMGMFNMLSTVLGVSLNLGQKKYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVN
APNHEGIQAGVDRFYRTCKLVGINMSKKSYINKGTFEFTSFFYRYGFVANFSMEL
PSFGVSGINESADMSIGVTVIKNNMINNDLGATAQMALQLFIKYRDTYRCHRGDT
QIQTRRSFELKKLWDQTQSKAGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPEVCLKWELMDEDYRG
RLCNPLNPFVSHKEIESVNNAVVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWIPKRNRSILNTSQ
RGILEDEQMYQKCCNLFEKFFPSSSYRRPVGIISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKK
EEFSEIMKICSTIEELRRQKK

M2 Consenso de gripe – SEQ ID NO: 12

MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSDPLVVAASIIGILHLILWILDRLFFKCIYRLFHKHL
5 KRGPSTEGVPESMREEYRKEQQNAVDADDHFVSEIE

La identidad mencionada arriba con respecto a estas secuencias es preferiblemente de 85%, 95% o sustancialmente 100%.

En la presente invención, la cepa de gripe no está especialmente limitada, y los polipéptidos pueden ser inmunogénicos contra y/o derivados de, cualquier cepa de la gripe conocida. Preferiblemente, sin embargo, la cepa relevante es una cepa de la Gripe A o Gripe B. Las futuras cepas de la gripe que han mutado de cualquiera de estas cepas existentes también pueden ser algunas contra las cuales los polipéptidos son inmunogénicos, o de las cuales derivan los polipéptidos.

Las proteínas dentro de las cuales están situadas las secuencias que definen el polipéptido de la presente invención así como realizaciones no reivindicadas, se seleccionan de las proteínas M1, NP, PB y M2 de cualquier cepa del virus de la gripe (especialmente las cepas A y B) (cuyas secuencias de consenso para todas las secuencias analizadas, o alternativamente las posiciones dentro de la proteína, se describieron antes). Las siguientes proteínas específicas fueron analizadas por los inventores, y preferiblemente las proteínas del virus de la gripe mencionadas en la invención así como otras proteínas del virus de la gripe que se refiere en otra parte en la descripción se seleccionan de estas proteínas específicas, o mutaciones de estas proteínas. En consecuencia, las secuencias específicas homólogas para las SEQ ID 1–6 descritas anteriormente son preferiblemente las que están en las posiciones apropiadas dentro de las siguientes proteínas. De modo similar, las secuencias de la presente invención, así como otras secuencias que se refiere en otra parte en la descripción definidas por las posiciones del residuo dentro de las proteínas de cualquier cepa de la gripe, a saber los residuos 36–75 de la proteína M1 (especialmente gripe A M1), residuos 124–158 de la proteína M1 (especialmente en gripe B M1), residuos 255–275 de la proteína NP (especialmente en gripe A NP), residuos 306–326 de la proteína NP (especialmente en gripe B NP), residuos 395–428 de la proteína PB1, y residuos 32–55 de la proteína M2, son preferiblemente las que están dentro de las siguientes proteínas específicas. La lista está en forma de número de versión de la identificación de base de datos (número gi), número de acceso NCBI (por ejemplo, gb para GenBank) NCBI, información adicional opcional (por ejemplo, el número de acceso de la secuencia de nucleótidos de la cual deriva la secuencia de proteínas). Las secuencias y correspondientes cepas de la gripe de las cuales derivan se pueden hallar en la base de datos de proteínas pública NCBI, a la que se puede acceder en línea en la siguiente dirección de URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/help/helpdoc.html#Protein>. La base de datos de proteínas contiene datos de secuencia de las regiones codificadoras traducidas de las secuencias de ADN en GenBank, EMBL, y DDBJ así como las secuencias de proteínas presentadas en el Recurso de Información de Proteínas (PIR), SWISS-PROT, Fundación de Investigación de Proteínas (PRF), y Banco de Datos de Proteínas (PDB) (secuencias de estructuras resueltas).

25 Proteínas M1

27530653 dbj BAC54009.1 ;	27530634 dbj BAC53998.1 ;	53829719 gb AAU94746.1 ;
53829716 gb AAU94744.1	53829713 gb AAU94742.1 ;	53829710 gb AAU94740.1 ;
53829707 gb AAU94738.1 ;	53829704 gb AAU94736.1 ;	53829701 gb AAU94734.1 ;
53829698 gb AAU94732.1 ;	53829695 gb AAU94730.1 ;	53829692 gb AAU94728.1 ;
53829689 gb AAU94726.1 ;	53829686 gb AAU94724.1 ;	53829683 gb AAU94722.1 ;
8486160 ref NP_056664.1 ;	30466242 ref NP_848689.1 ;	30349250 gb AAP22121.1 ;
30466211 ref NP_848672.1 ;	30349219 gb AAP22104.1 ;	4761025 gb AAD29208.1 AF100392_1 ;
4761022 gb AAD29206.1 AF100391_1 ;		4761019 gb AAD29204.1 AF100390_1 ;
4761016 gb AAD29202.1 AF100389_1 ;		4761013 gb AAD29200.1 AF100388_1 ;
4761010 gb AAD29198.1 AF100387_1 ;		4761007 gb AAD29196.1 AF100386_1 ;
4761004 gb AAD29194.1 AF100385_1 ;		4761001 gb AAD29192.1 AF100384_1 ;
4760998 gb AAD29190.1 AF100383_1 ;		4760995 gb AAD29188.1 AF100382_1 ;
4760992 gb AAD29186.1 AF100381_1 ;		4760989 gb AAD29184.1 AF100380-1 ;
4760986 gb AAD29182.1 AF100379_1 ;		4760983 gb AAD29180.1 AF100378_1 ;
4760980 gb AAD29178.1 AF100377_1 ;		4760977 gb AAD29176.1 AF100376_1 ;
4760974 gb AAD29174.1 AF100375_1 ;	4760971 gb AAD29172.1 AF100374_1 ;	12862823 dbj BAB32623.1 ;
12862820 dbj BAB32621.1 ;	12862817 dbj BAB32619.1 ;	5702096 gb AAD47140.1 ;
51340785 gb AAU01001.1 ;	50059438 gb AAT69451.1 ;	50059400 gb AAT69429.1 ;
50059419 gb AAT69440.1 ;	325196 gb AAA67100.1 ;	325202 gb AAA43726.1 ;
138823 sp P03489 VMT1_INBLE ;	138824 sp P06816 VMT1_INBSI ;	138822 sp P13880 VMT1_INBAD ;
138821 sp P13879 VMT1_INBAC ;	325198 gb AAA66416.11 ;	325194 gb AAA66414.1 ;
9049382 dbj BA99399.1 ;	5764368 gb AAD51265.1 AF153257_1 ;	76443315 gb ABA42441.1 ;
76443312 gb ABA42439.1 ;	76443309 gb ABA42437.1 ;	76443306 gb ABA42435.1 ;
76443303 gb ABA42433.1 ;	21636455 gb AAM70003.1 AF457712_1 ;	21636450 gb AAM70000.1 AF457710_1 ;
21636434 gb AAM69991.1 AF457703_1 ;		21636416 gb AAM69981.1 AF457695_1 ;
21636398 gb AAM69971.1 AF457687_1 ;		21636378 gb AAM69960.1 AF457678_1 ;
9802291 gb AAF99672.1 AF258523_1 ;		9802288 gb AAF99670.1 AF258522_1 ;
5764374 gb AAD51269.1 AF153259_1 ;		5805289 gb AAD51928.1 AF144306_1 ;
5764371 gb AAD51267.1 AF153258_1 ;	71655384 gb AAZ38740.1 ;	71655379 gb AAZ38738.1 ;
71655371 gb AAZ38736.1 ;	71655356 gb AAZ38734.1 ;	71655345 gb AAZ38732.1 ;
71655320 gb AAZ38728.1 ;	73852957 ref YP_308671.1 ;	73912688 ref YP_308854.1 ;
28849409 gb AAO52887.1 AF509044_1 ;		5732422 gb AAD49093.1 AF156470_2 ;
5732419 gb AAD49091.1 AF156469_2 ;		5732416 gb AAD49089.1 AF156468_2 ;
28194354 gb AAO33517.1 AF474058_1 ;		28194351 gb AAO33515.1 AF474057_1 ;
28194348 gb AAO33513.1 AF474056_1 ;		28194345 gb AAO33511.1 AF474055_1 ;
28194342 gb AAO33509.1 AF474054_1 ;		28194339 gb AAO33507.1 AF474053_1 ;
28194336 gb AAO33505.1 AF474052_1 ;		28194333 gb AAO33503.1 AF474051_1 ;
28194330 gb AAO33501.1 AF474050_1 ;		28194327 gb AAO33499.1 AF474049_1 ;
28849451 gb AAO52908.1 AF509065_1 ;		28849449 gb AAO52907.1 AF509064_1 ;

	28849447 gb AAO52906.1 AF509063_1 ;	28849445 gb AAO52905.1 AF509062_1 ;
	28849443 gb AAO52904.1 AF509061_1 ;	28849441 gb AAO52903.1 AF509060_1 ;
	28849439 gb AAO52902.1 AF509059_1 ;	28849437 gb AAO52901.1 AF509058_1 ;
	28849435 gb AAO52900.1 AF509057_1 ;	28849433 gb AAO52899.1 AF509056_1 ;
5	28849431 gb AAO52898.1 AF509055_1 ;	28849429 gb AAO52897.1 AF509054_1 ;
	28849427 gb AAO52896.1 AF509053_1 ;	28849425 gb AAO52895.1 AF509052_1 ;
	28849423 gb AAO52894.1 AF509051_1 ;	28849421 gb AAO52893.1 AF509050_1 ;
	28849419 gb AAO52892.1 AF509049_1 ;	28849417 gb AAO52891.1 AF509048_1 ;
10	128849415 gb AAO52890.1 AF509047_1 ;	28849413 gb AAO52889.1 AF509046_1 ;
	28849411 gb AAO52888.1 AF509045_1 ;	28849407 gb AAO52886.1 AF509043_1 ;
	28849405 gb AAO52885.1 AF509042_1 ;	28849403 gb AAO52884.1 AF509041_1 ;
	28849401 gb AAO52883.1 AF509040_1 ;	5732407 gb AAD49083.1 AF156465_2 ;
	5732425 gb AAD49095.1 AF156471_2 ;	5732413 gb AAD49087.1 AF156467_2 ;
	5732410 gb AAD49085.1 AF156466_2 ;	5732404 gb AAD49081.1 AF156464_2 ;
15	5732401 gb AAD49079.1 AF156463_2 ;	5732398 gb AAD49077.1 AF156462_2 ;
	5732395 gb AAD49075.1 AF156461_2 ;	5732392 gb AAD49073.1 AF156460_2 ;
	5732389 gb AAD49071.1 AF156459_2 ;	5732386 gb AAD49069.1 AF156458_2 ; 324263 gb AAA43254.1 ;
	37933077 gb AAO46713.1 ;	37933074 gb AAO46711.1 ; 37933071 gb AAO46709.1 ;
	37933068 gb AAO46707.1 ;	37933065 gb AAO46705.1 ; 37933062 gb AAO46703.1 ;
20	37933059 gb AAO46701.1 ;	37933056 gb AAO46699.1 ; 37933053 gb AAO46697.1 ;
	37933050 gb AAO46695.1 ;	37933047 gb AAO46693.1 ; 37933044 gb AAO46691.1 ;
	37933041 gb AAO46689.1 ;	37933038 gb AAO46687.1 ; 37933035 gb AAO46685.1 ;
	37933032 gb AAO46683.1 ; 37933029 gb AAO46681.1 ; 37933026 gb AAO46679.1 37933023 gb AAO46677.1 ;	
	37933020 gb AAO46675.1 ;	37933017 gb AAO46673.1 ; 37933014 gb AAO46671.1 ;
25	37933011 gb AAO46669.1 ;	37933008 gb AAO46667.1 ; 37933005 gb AAO46665.1 ;
	37933002 gb AAO46663.1 ;	37932999 gb AAO46661.1 ; 37932996 gb AAO46659.1 ;
	37932993 gb AAO46657.1 ;	37932990 gb AAO46655.1 ; 37932987 gb AAO46653.1 ;
	37932984 gb AAO46651.1 ;	37785163 gb AAO46420.1 ; 37785160 gb AAO46418.1 ;
	37785157 gb AAO46416.1 ;	37785154 gb AAO46414.1 ; 37785151 gb AAO46412.1 ;
30	37785145 gb AAO46408.1 ;	37785142 gb AAO46406.1 ; 37785139 gb AAO46404.1 ;
	37785136 gb AAO46402.1 ;	37785133 gb AAO46400.1 ; 37785130 gb AAO46398.1 ;
	37785127 gb AAO46396.1 ;	37785124 gb AAO46394.1 ; 37785121 gb AAO46392.1 ;
	37785118 gb AAO46390.1 ;	37785115 gb AAO46388.1 ; 37785112 gb AAO46386.1 ;
	37785109 gb AAO46384.1 ;	37785106 gb AAO46382.1 ; 37785103 gb AAO46380.1 ;
35	37785100 gb AAO46378.1 ;	37785097 gb AAO46376.1 ; 37785094 gb AAO46374.1 ;
	37785091 gb AAO46372.1 ;	37785088 gb AAO46370.1 ; 37785085 gb AAO46368.1 ;
	37785082 gb AAO46366.1 ;	37785079 gb AAO46364.1 ; 37785076 gb AAO46362.1 ;
	37785073 gb AAO46360.1 ;	37785070 gb AAO46358.1 ; 37785067 gb AAO46356.1 ;
	37785064 gb AAO46354.1 ;	37785061 gb AAO46352.1 ; 37785058 gb AAO46350.1 ;
40	37785055 gb AAO46348.1 ;	37785053 gb AAO46347.1 ; 37785049 gb AAO46344.1 ;
	37785046 gb AAO46342.1 ; 13925107 gb AAK49251.1 AF255374_1 ;	324383 gb AAA43336.1 ;
	324322 gb AAA43294.1 ; 325068 gb AAA43674.1 ; 324395 gb AAA43344.1 ; 324371 gb AAA43316.1 ;	
	324334 gb AAA43302.1 ; 324316 gb AAA43290.1 ; 324310 gb AAA43286.1 ; 324299 gb AAA43277.1 ;	
	11065886 gb AAG28376.1 AF188004_1 ; 11065883 gb AAG28374.1 AF188003_1 ; 483855 gb AAC79577.1 ;	
45	2833661 gb AAC34265.1 ; 73665375 gb AAZ79394.1 ; 30025987 gb AAP04510.1 ; 66734259 gb AYY53536.1 ;	
	37785148 gb AAO46410.1 ; 7429156 pir PN0086 ; 58618460 gb AAW80728.1 ; 58618458 gb AAW80727.1 ;	
	13925103 gb AAK49249.1 AF255373_1 ; 50365716 gb AAT76159.1 ; 18140844 gb AAL60445.1 AF398876_1 ;	
	20065772 gb AAM09298.1 ; 20065769 gb AAM09296.1 324406 gb AAA43351.1 ; 324398 gb AAA43347.1 ;	
	324392 gb AAA43342.1 ; 324389 gb AAA43340.1 ; 324386 gb AAA43338.1 ; 324380 gb AAA43334.1 ;	
50	324377 gb AAA43332.1 ; 324374 gb AAA43318.1 ; 324344 gb AAA43307.1 ; 324331 gb AAA43300.1 ;	
	324328 gb AAA43298.1 ; 324319 gb AAA43292.1 ; 324313 gb AAA43288.1 ; 324307 gb AAA43282.1 ;	
	324304 gb AAA43280.1 ; 27596998 ref NP_775536.1 ; 61612084 gb AAX47287.1 ; 63054907 gb AYY28990.1 ;	
	160473 emb CAA30892.1 ; 60470 emb CAA30890.1 ; 60467 emb CAA30888.1 ; 60464 emb CAA30886.1 ;	
	60461 emb CAA30884.1 ; 60458 emb CAA30882.1 ; 45124752 emb CAF33014.1 ; 94145 pir JN0392 ;	
55	751117 pir MFIV1K ; 7444522 pir T09279 ; 77195 pir S04050 ; 77193 pir S04052 ; 77191 pir S04058 ;	
	77189 pir S04056 ; 56548894 gb AAV97612.1 ; 56548892 gb AAV97611.1 ; 56548890 gb AAV97610.1 ;	
	56548888 gb AAV97609.1 ; 58618456 gb AAW80726.1 ; 51094108 gb AAS89185.2 ;	
	51859837 gb AAU11202.1 ; 51859834 gb AAU11200.1 ; 51859831 gb AAU11198.1 ;	
	51859825 gb AAU11194.1 ; 51859822 gb AAU11192.1 ; 51859819 gb AAU11190.1 ;	
60	51859816 gb AAU11188.1 ; 51859813 gb AAU11186.1 ; 51859810 gb AAU11184.1 ;	
	51859807 gb AAU11182.1 ; 51859804 gb AAU11180.1 ; 51859801 gb AAU11178.1 ;	
	51859798 gb AAU11176.1 ; 51859792 gb AAU11172.1 ; 51859789 gb AAU11170.1 ;	
	51859786 gb AAU11168.1 ; 51859783 gb AAU11166.1 ; 33318239 gb AAQ04993.1 AF508704_1 ;	
	33318237 gb AAQ04992.1 AF508703_1 ; 33318235 gb AAQ04991.1 AF508702_1 ;	
65	33318233 gb AAQ04990.1 AF508701_1 ; 33318231 gb AAQ04989.1 1AF508700_1 ;	
	33318229 gb AAQ04988.1 AF508699_1 ; 33318227 gb AAQ04987.1 AF508698_1 ;	

	33318225 gb AAQ04986.1 AF508697_1 ;	33318223 gb AAQ04985.1 AF508696_1 ;
	33318221 gb AAQ04984.1 AF508695_1 ;	33318219 gb AAQ04983.1 AF508694_1 ;
	33318217 gb AAQ04982.1 AF508693_1 ;	33318215 gb AAQ04981.1 AF508692_1 ;
	33318213 gb AAQ04980.1 AF508691_1 ;	33318207 gb AAQ04977.1 AF508688_1 ;
5	33318205 gb AAQ04976.1 AF508687_1 ; 33318199 gb AAQ04973.1 AF508684_1 ; 41207456 gb AAR99627.1 ;	33318223 gb AAQ04985.1 AF508696_1 ;
	29539573 gb AAO88261.1 AF342818_1 ; 14587042 gb AAK70447.1 AF386772_1 ;	14587042 gb AAK70447.1 AF386772_1 ;
	14587039 gb AAK70445.1 AF386771_1 ; 14587036 gb AAK70443.1 AF386770_1 ;	14587036 gb AAK70443.1 AF386770_1 ;
	14587033 gb AAK70441.1 AF386769_1 ; 14587030 gb AAK70439.1 AF386768_1 ;	14587030 gb AAK70439.1 AF386768_1 ;
10	14587027 gb AAK70437.1 AF386767_1 ; 14587024 gb AAK70435.1 AF386766_1 ;	14587024 gb AAK70435.1 AF386766_1 ;
	14587021 gb AAK70433.1 AF386765_1 ; 27462132 gb AAO15336.1 AF225529_1 ;	27462132 gb AAO15336.1 AF225529_1 ;
	27462129 gb AAO15334.1 AF225528_1 ; 27462126 gb AAO15332.1 AF225527_1 ;	27462126 gb AAO15332.1 AF225527_1 ;
	27462123 gb AAO15330.1 AF225526_1 ; 21693175 gb AAM75161.1 AF389121_1 ; 14009743 gb AAK51748.1 ;	27462123 gb AAO15330.1 AF225526_1 ; 21693175 gb AAM75161.1 AF389121_1 ; 14009743 gb AAK51748.1 ;
	14009740 gb AAK51746.1 ; 14009737 gb AAK51744.1 ; 14009734 gb AAK51742.1 ;	14009740 gb AAK51746.1 ; 14009737 gb AAK51744.1 ; 14009734 gb AAK51742.1 ;
15	14009731 gb AAK51740.1 ; 14009728 gb AAK51738.1 ; 14009725 gb AAK51736.1 ;	14009731 gb AAK51740.1 ; 14009728 gb AAK51738.1 ; 14009725 gb AAK51736.1 ;
	14009722 gb AAK51734.1 ; 14009719 gb AAK51732.1 ; 14009716 gb AAK51730.1 ; 4097640 gb AAD00149.1 ;	14009722 gb AAK51734.1 ; 14009719 gb AAK51732.1 ; 14009716 gb AAK51730.1 ; 4097640 gb AAD00149.1 ;
	4097637 gb AAD00147.1 ; 4097634 gb AAD00145.1 ; 4097631 gb AAD00143.1 ; 4097628 gb AAD00141.1 ;	4097637 gb AAD00147.1 ; 4097634 gb AAD00145.1 ; 4097631 gb AAD00143.1 ; 4097628 gb AAD00141.1 ;
	4097625 gb AAD00139.1 ; 4097622 gb AAD00137.1 ; 4097619 gb AAD00135.1 ; 4097616 gb AAD00133.1 ;	4097625 gb AAD00139.1 ; 4097622 gb AAD00137.1 ; 4097619 gb AAD00135.1 ; 4097616 gb AAD00133.1 ;
	4097613 gb AAD00131.1 ; 4097610 gb AAD00129.1 ; 3929612 gb AAC80167.1 ; 3929609 gb AAC80165.1 ;	4097613 gb AAD00131.1 ; 4097610 gb AAD00129.1 ; 3929612 gb AAC80167.1 ; 3929609 gb AAC80165.1 ;
20	3929606 gb AAC80163.1 ; 3929603 gb AAC80161.1 ; 3929600 gb AAC80159.1 ; 3929597 gb AAC80157.1 ;	3929606 gb AAC80163.1 ; 3929603 gb AAC80161.1 ; 3929600 gb AAC80159.1 ; 3929597 gb AAC80157.1 ;
	3929594 gb AAC80155.1 ; 3722202 gb AAC63485.1 ; 3722199 gb AAC63483.1 ; 3722196 gb AAC63481.1 ;	3929594 gb AAC80155.1 ; 3722202 gb AAC63485.1 ; 3722199 gb AAC63483.1 ; 3722196 gb AAC63481.1 ;
	3722193 gb AAC63479.1 ; 3414662 gb AAC31296.1 ; 3414659 gb AAC31294.1 ; 3414653 gb AAC31290.1 ;	3722193 gb AAC63479.1 ; 3414662 gb AAC31296.1 ; 3414659 gb AAC31294.1 ; 3414653 gb AAC31290.1 ;
	3414650 gb AAC31288.1 ; 3414647 gb AAC31286.1 ; 3414635 gb AAC31278.1 ; 3414629 gb AAC31274.1 ;	3414650 gb AAC31288.1 ; 3414647 gb AAC31286.1 ; 3414635 gb AAC31278.1 ; 3414629 gb AAC31274.1 ;
	3414626 gb AAC31272.1 ; 60818 emb CAA41928.1 ; 75118 pir MFIV1F ; 235419 gb AAB19773.1 ;	3414626 gb AAC31272.1 ; 60818 emb CAA41928.1 ; 75118 pir MFIV1F ; 235419 gb AAB19773.1 ;
25	138819 sp P05777 VMT1_IAWIL ; 138817 sp P03485 VMT1_IAPUE ; 324260 gb AAA43252.1 ;	138819 sp P05777 VMT1_IAWIL ; 138817 sp P03485 VMT1_IAPUE ; 324260 gb AAA43252.1 ;
	324258 gb AAA43251.1 ; 138812 sp P05775 VMT1_IAFPW ; 1912412 gb AAB50992.1 ;	324258 gb AAA43251.1 ; 138812 sp P05775 VMT1_IAFPW ; 1912412 gb AAB50992.1 ;
	1912409 gb AAB50990.1 ; 1912406 gb AAB50988.1 ; 1912403 gb AAB50986.1 ; 1912400 gb AAB50984.1 ;	1912409 gb AAB50990.1 ; 1912406 gb AAB50988.1 ; 1912403 gb AAB50986.1 ; 1912400 gb AAB50984.1 ;
	407933 gb AAB39915.1 ; 406039 gb AAA67337.1 ; 325082 gb AAA43682.1 ; 324364 gb AAA43313.1 ;	407933 gb AAB39915.1 ; 406039 gb AAA67337.1 ; 325082 gb AAA43682.1 ; 324364 gb AAA43313.1 ;
	324266 gb AAA43256.1 ; 323978 gb AAA43092.1 ; 62901345 sp Q77Y95 VMT1_IAHO3 ;	324266 gb AAA43256.1 ; 323978 gb AAA43092.1 ; 62901345 sp Q77Y95 VMT1_IAHO3 ;
30	60416244 sp P69276 VMT1_IASIN ; 60416243 sp P69275 VMT1_IAFOW ;	60416244 sp P69276 VMT1_IASIN ; 60416243 sp P69275 VMT1_IAFOW ;
	54039855 sp P63234 VMT1_IAPOC ; 549378 sp P35937 VMT1_IAUSS ; 549377 sp P36347 VMT1_IACKB ;	54039855 sp P63234 VMT1_IAPOC ; 549378 sp P35937 VMT1_IAUSS ; 549377 sp P36347 VMT1_IACKB ;
	138820 sp P05776 VMT1_IAZI1 ; 138815 sp P08381 VMT1_IAMAN ; 138808 sp P03487 VMT1_IABAN ;	138820 sp P05776 VMT1_IAZI1 ; 138815 sp P08381 VMT1_IAMAN ; 138808 sp P03487 VMT1_IABAN ;
	138807 sp P21429 VMT1_IAANN ; 138813 sp P26127 VMT1_IALE1 ; 54039857 sp P67865 VMT1_IALE3 ;	138807 sp P21429 VMT1_IAANN ; 138813 sp P26127 VMT1_IALE1 ; 54039857 sp P67865 VMT1_IALE3 ;
	54039856 sp P67864 VMT1_IALE2 ; 138811 sp P03488 VMT1_IAFPR ; 414307 gb AAA91325.1 ;	54039856 sp P67864 VMT1_IALE2 ; 138811 sp P03488 VMT1_IAFPR ; 414307 gb AAA91325.1 ;
35	414304 gb AAA91323.1 ; 13182927 gb AAK14989.1 AF231361_2 ; 13182921 gb AAK14985.1 AF231359_2 ;	414304 gb AAA91323.1 ; 13182927 gb AAK14989.1 AF231361_2 ; 13182921 gb AAK14985.1 AF231359_2 ;
	8307813 gb AAF74336.1 AF084284_1 ; 8307810 gb AAF74334.1 AF084283_1 ;	8307813 gb AAF74336.1 AF084284_1 ; 8307810 gb AAF74334.1 AF084283_1 ;
	8307807 gb AAF74332.1 AF084282_1 ; 4584939 gb AAD25211.1 AF073200_1 ; 71013510 dbj BAE07204.1 ;	8307807 gb AAF74332.1 AF084282_1 ; 4584939 gb AAD25211.1 AF073200_1 ; 71013510 dbj BAE07204.1 ;
	9857035 emb CAC04083.1 ; 9857038 emb CAC04085.1 ; 54299846 gb AAV32646.1 ;	9857035 emb CAC04083.1 ; 9857038 emb CAC04085.1 ; 54299846 gb AAV32646.1 ;
	54299832 gb AAV32638.1 ; 52078188 gb AAU25869.1 ; 52078168 gb AAU25858.1 ;	54299832 gb AAV32638.1 ; 52078188 gb AAU25869.1 ; 52078168 gb AAU25858.1 ;
40	52078150 gb AAU25848.1 ; 30522966 gb AAO65611.1 ; 8486123 ref NP_040978.1 ;	52078150 gb AAU25848.1 ; 30522966 gb AAO65611.1 ; 8486123 ref NP_040978.1 ;
	58531182 dbj BAD89349.1 ; 58531164 dbj BAD89339.1 ; 58531146 dbj BAD89329.1 ;	58531182 dbj BAD89349.1 ; 58531164 dbj BAD89339.1 ; 58531146 dbj BAD89329.1 ;
	58531128 dbj BAD89319.1 ; 58531096 dbj BAD89309.1 ; 42521294 gb AAS18237.1 ;	58531128 dbj BAD89319.1 ; 58531096 dbj BAD89309.1 ; 42521294 gb AAS18237.1 ;
	38524570 dbj BAD02365.1 ; 38524552 dbj BAD02355.1 ; 4584954 gb AAD25221.1 AF073205_1 ;	38524570 dbj BAD02365.1 ; 38524552 dbj BAD02355.1 ; 4584954 gb AAD25221.1 AF073205_1 ;
	4584951 gb AAD25219.1 AF073204_1 ; 4584948 gb AAD25217.1 AF073203_1 ;	4584951 gb AAD25219.1 AF073204_1 ; 4584948 gb AAD25217.1 AF073203_1 ;
45	4584945 gb AAD25215.1 AF073202_1 ; 4584942 gb AAD25213.1 AF073201_1 ;	4584945 gb AAD25215.1 AF073202_1 ; 4584942 gb AAD25213.1 AF073201_1 ;
	4584936 gb AAD25209.1 AF073199_1 ; 4584933 gb AAD25207.1 AF073198_1 ;	4584936 gb AAD25209.1 AF073199_1 ; 4584933 gb AAD25207.1 AF073198_1 ;
	4584930 gb AAD25205.1 AF073197_1 ; 4584927 gb AAD25203.1 AF073196_1 ;	4584930 gb AAD25205.1 AF073197_1 ; 4584927 gb AAD25203.1 AF073196_1 ;
	4584924 gb AAD25201.1 AF073195_1 ; 4584921 gb AAD25199.1 AF073194_1 ;	4584924 gb AAD25201.1 AF073195_1 ; 4584921 gb AAD25199.1 AF073194_1 ;
	4584918 gb AAD25197.1 AF073193_1 ; 4584915 gb AAD25195.1 AF073192_1 ;	4584918 gb AAD25197.1 AF073193_1 ; 4584915 gb AAD25195.1 AF073192_1 ;
	4584912 gb AAD25193.1 AF073191_1 ; 4584909 gb AAD25191.1 AF073190_1 ;	4584912 gb AAD25193.1 AF073191_1 ; 4584909 gb AAD25191.1 AF073190_1 ;
50	4584906 gb AAD25189.1 AF073189_1 ; 4584903 gb AAD25187.1 AF073188_1 ;	4584906 gb AAD25189.1 AF073189_1 ; 4584903 gb AAD25187.1 AF073188_1 ;
	4584900 gb AAD25185.1 AF073187_1 ; 4584897 gb AAD25183.1 AF073186_1 ;	4584900 gb AAD25185.1 AF073187_1 ; 4584897 gb AAD25183.1 AF073186_1 ;
	4584894 gb AAD25181.1 AF073185_1 ; 4584889 gb AAD25179.1 AF073184_1 ;	4584894 gb AAD25181.1 AF073185_1 ; 4584889 gb AAD25179.1 AF073184_1 ;
	4584888 gb AAD25177.1 AF073183_1 ; 4584885 gb AAD25175.1 AF073182_1 ;	4584888 gb AAD25177.1 AF073183_1 ; 4584885 gb AAD25175.1 AF073182_1 ;
	4584882 gb AAD25173.1 AF073181_1 ; 4584879 gb AAD25171.1 AF073180_1 ; 77917338 gb ABB05217.1 ;	4584882 gb AAD25173.1 AF073181_1 ; 4584879 gb AAD25171.1 AF073180_1 ; 77917338 gb ABB05217.1 ;
55	77917319 gb ABB05206.1 ; 77917300 gb ABB05195.1 ; 77869490 gb ABB05184.1 ;	77917319 gb ABB05206.1 ; 77917300 gb ABB05195.1 ; 77869490 gb ABB05184.1 ;
	77863493 gb ABB05006.1 ; 77863474 gb ABB04995.1 ; 77863455 gb ABB04984.1 ;	77863493 gb ABB05006.1 ; 77863474 gb ABB04995.1 ; 77863455 gb ABB04984.1 ;
	77863436 gb ABB04973.1 ; 77863417 gb ABB04962.1 ; 77863398 gb ABB04951.1 ;	77863436 gb ABB04973.1 ; 77863417 gb ABB04962.1 ; 77863398 gb ABB04951.1 ;
	77863379 gb ABB04940.1 ; 77863360 gb ABB04929.1 ; 77863341 gb ABB04918.1 ;	77863379 gb ABB04940.1 ; 77863360 gb ABB04929.1 ; 77863341 gb ABB04918.1 ;
	77863322 gb ABB04907.1 ; 77861869 gb ABB04372.1 ; 77861850 gb ABB04361.1 ;	77863322 gb ABB04907.1 ; 77861869 gb ABB04372.1 ; 77861850 gb ABB04361.1 ;
60	77861831 gb ABB04350.1 ; 77861812 gb ABB04339.1 ; 77861793 gb ABB04328.1 ;	77861831 gb ABB04350.1 ; 77861812 gb ABB04339.1 ; 77861793 gb ABB04328.1 ;
	77861774 gb ABB04317.1 ; 77861755 gb ABB04306.1 ; 77861736 gb ABB04295.1 ;	77861774 gb ABB04317.1 ; 77861755 gb ABB04306.1 ; 77861736 gb ABB04295.1 ;
	77861717 gb ABB04284.1 ; 77747462 gb ABB03146.1 ; 77747443 gb ABB03135.1 ;	77861717 gb ABB04284.1 ; 77747462 gb ABB03146.1 ; 77747443 gb ABB03135.1 ;
	77747424 gb ABB03124.1 ; 77747404 gb ABB03113.1 ; 77747385 gb ABB03102.1 ;	77747424 gb ABB03124.1 ; 77747404 gb ABB03113.1 ; 77747385 gb ABB03102.1 ;
	77747366 gb ABB03091.1 ; 77747347 gb ABB03080.1 ; 77747328 gb ABB03069.1 ;	77747366 gb ABB03091.1 ; 77747347 gb ABB03080.1 ; 77747328 gb ABB03069.1 ;
65	77747307 gb ABB03058.1 ; 77747288 gb ABB03047.1 ; 77747269 gb ABB03036.1 ;	77747307 gb ABB03058.1 ; 77747288 gb ABB03047.1 ; 77747269 gb ABB03036.1 ;
	77747250 gb ABB03025.1 ; 77747231 gb ABB03014.1 ; 77747212 gb ABB03003.1 ;	77747250 gb ABB03025.1 ; 77747231 gb ABB03014.1 ; 77747212 gb ABB03003.1 ;

	77747193 gb ABB02992.1 ;	77747174 gb ABB02981.1 ;	77747153 gb ABB02970.1 ;
	77747134 gb ABB02959.1 ;	77747115 gb ABB02948.1 ;	77747096 gb ABB02937.1 ;
	77747075 gb ABB02925.1 ;	77747056 gb ABB02914.1 ;	77747037 gb ABB02903.1 ;
	77746991 gb ABB02892.1 ;	77746972 gb ABB02881.1 ;	77746953 gb ABB02870.1 ;
5	77746934 gb ABB02859.1 ;	77746915 gb ABB02848.1 ;	77746894 gb ABB02837.1 ;
	77746875 gb ABB02826.1 ;	77746856 gb ABB02815.1 ;	77746837 gb ABB02804.1 ;
	177746818 gb ABB02793.1 ;	77746799 gb ABB02782.1 ;	77543685 gb ABA87254.1 ;
	77543665 gb ABA87243.1 ;	77543645 gb ABA87232.1 ;	77543363 gb ABA87092.1 ;
	77543344 gb ABA87081.1 ;	77543300 gb ABA87058.1 ;	77543244 gb ABA87046.1 ;
10	764464351 gb ABA43337.1 ;	76453795 gb ABA43201.1 ;	76446822 gb ABA43190.1 ;
	76446801 gb ABA43179.1 ;	76446428 gb ABA43168.1 ;	76446386 gb ABA42979.1 ;
	76446314 gb ABA42940.1 ;	76446295 gb ABA42929.1 ;	76443529 gb ABA42576.1 ;
	76443510 gb ABA42565.1 ;	76443491 gb ABA42554.1 ;	76443472 gb ABA42543.1 ;
15	76443453 gb ABA42532.1 ;	76443434 gb ABA42521.1 ;	76443415 gb ABA42510.1 ;
	76443396 gb ABA42499.1 ;	76443377 gb ABA42488.1 ;	76443358 gb ABA42477.1 ;
	76443339 gb ABA42466.1 ;	76443320 gb ABA42455.1 ;	76443271 gb ABA42444.1 ;
	76443252 gb ABA42413.1 ;	76443233 gb ABA42402.1 ;	76443214 gb ABA42391.1 ;
	76443195 gb ABA42380.1 ;	76443176 gb ABA42369.1 ;	76440841 gb ABA42358.1 ;
	76426669 gb ABA42347.1 ;	76418549 gb ABA42336.1 ;	76411033 gb ABA42325.1 ;
20	76410401 gb ABA42314.1 ;	76403102 gb ABA42303.1 ;	76381504 gb ABA42292.1 ;
	76374057 gb ABA42281.1 ;	76366071 gb ABA42270.1 ;	76366052 gb ABA42259.1 ;
	76366033 gb ABA42248.1 ;	76366014 gb ABA42237.1 ;	75750347 gb ABA26800.1 ;
	75750328 gb ABA26789.1 ;	75750309 gb ABA26778.1 ;	75750290 gb ABA26767.1 ;
25	75750271 gb ABA26756.1 ;	75750252 gb ABA26745.1 ;	75750233 gb ABA26734.1 ;
	75750214 gb ABA26723.1 ;	75750195 gb ABA26712.1 ;	75750176 gb ABA26701.1 ;
	72623449 gb AAZ74618.1 ;	75218743 gb ABA18168.1 ;	75217099 gb ABA18157.1 ;
	75216125 gb ABA18146.1 ;	75215940 gb ABA18135.1 ;	752151991 gb ABA18124.1 ;
	75214317 gb ABA18113.1 ;	75212621 gb ABA18038.1 ;	75206495 gb ABA18027.1 ;
	75181140 gb ABA12782.1 ;	75181097 gb ABA12774.1 ;	75180915 gb ABA12763.1 ;
30	75180819 gb ABA12752.1 ;	75180514 gb ABA12741.1 ;	75172966 gb ABA12730.1 ;
	75171345 gb ABA12718.1 ;	75171062 gb ABA12708.1 ;	75168355 gb ABA12697.1 ;
	74477288 gb ABA08520.1 ;	74477269 gb ABA08509.1 ;	74477248 gb ABA08498.1 ;
	74477229 gb ABA08487.1 ;	74477210 gb ABA08476.1 ;	74477191 gb ABA08465.1 ;
	74422755 gb ABA06543.1 ;	74422586 gb ABA06511.1 ;	73919152 ref YP_308841.1 ;
35	32141423 ref NP_859036.1 ;	73765595 gb AAZ85127.1 ;	73763197 gb AAZ83978.1 ;
	73762504 gb AAZ83689.1 ; 73762293 gb AAZ83650.1 ; 73761787 gb AAZ83383.1 ; 73761720 gb AAZ83372.1 ;		
	73761598 gb AAZ83324.1 ; 73761579 gb AAZ83313.1 ; 73761560 gb AAZ83300.1 ; 73761522 gb AAZ83278.1 ;		
	73761499 gb AAZ83267.1 ; 73761476 gb AAZ83254.1 ; 73761457 gb AAZ83243.1 ; 73666615 gb AAZ80031.1 ;		
	73666596 gb AAZ80019.1 ; 73666577 gb AAZ80008.1 ; 73666558 gb AAZ79997.1 ; 73666539 gb AAZ79986.1 ;		
40	73665974 gb AAZ79975.1 ; 73665924 gb AAZ79964.1 ; 73665876 gb AAZ79946.1 ; 73665868 gb AAZ79942.1 ;		
	73665830 gb AAZ79630.1 ; 73665827 gb AAZ79628.1 ; 73665806 gb AAZ79616.1 ; 73665787 gb AAZ79605.1 ;		
	73665768 gb AAZ79594.1 ; 73665749 gb AAZ79583.1 ; 73665730 gb AAZ79572.1 ; 73665711 gb AAZ79561.1 ;		
	73665692 gb AAZ79550.1 ; 73665673 gb AAZ79539.1 ; 73665654 gb AAZ79528.1 ; 73665635 gb AAZ79517.1 ;		
	73665612 gb AAZ79506.1 ; 67644047 gb AAY78940.1 ; 62198978 gb AAAX76734.1 ;		
45	72602389 gb AAZ74607.1 ; 72602370 gb AAZ74596.1 ; 72602351 gb AAZ74585.1 ; 72602238 gb AAZ74574.1 ;		
	72598156 gb AAZ74563.1 ; 72597908 gb AAZ74552.1 ; 72582113 gb AAZ74541.1 ; 72580904 gb AAZ74530.1 ;		
	72578614 gb AAZ74519.1 ; 72572288 gb AAZ74508.1 ; 72572210 gb AAZ74497.1 ; 72568982 gb AAZ74486.1 ;		
	72565898 gb AAZ74475.1 ; 72562517 gb AAZ74464.1 ; 72556623 gb AAZ74453.1 ; 72554370 gb AAZ74442.1 ;		
	72552876 gb AAZ74431.1 ; 72552072 gb AAZ74420.1 ; 72549571 gb AAZ74409.1 ; 72545851 gb AAZ74398.1 ;		
50	72545117 gb AAZ74387.1 ; 72542981 gb AAZ74375.1 ; 72539892 gb AAZ74364.1 ; 72539853 gb AAZ74353.1 ;		
	71000195 dbj BAE07159.1 ; 71842589 gb AAZ43406.1 ; 71842570 gb AAZ43395.1 ;		
	71842551 gb AAZ43384.1 ; 71842528 gb AAZ43371.1 ; 71571147 gb AAZ38651.1 ; 71568545 gb AAZ38639.1 ;		
	71564882 gb AAZ38628.1 ; 71564863 gb AAZ38617.1 ; 71564844 gb AAZ38606.1 ; 71564825 gb AAZ38595.1 ;		
	71564806 gb AAZ38584.1 ; 71564787 gb AAZ38573.1 ; 71564768 gb AAZ38562.1 ; 71564749 gb AAZ38551.1 ;		
55	71564730 gb AAZ38540.1 ; 71564711 gb AAZ38529.1 ; 71564692 gb AAZ38518.1 ; 71564673 gb AAZ38507.1 ;		
	71564654 gb AAZ38496.1 ; 71564635 gb AAZ38485.1 ; 71564616 gb AAZ38474.1 ; 71564597 gb AAZ38463.1 ;		
	70907642 gb AAAX56531.2 ; 62198870 gb AAAX76674.1 ; 68525442 gb AAY98771.1 ; 68510079 gb AAY98407.1 ;		
	68510060 gb AAY98397.1 ; 68510041 gb AAY98387.1 ; 68510010 gb AAY98377.1 ;		
	68509989 gb AAY98367.1 ; 68509957 gb AAY98357.1 ; 68509895 gb AAY98340.1 ;		
60	68509732 gb AAY98330.1 ; 68509376 gb AAY98320.1 ; 68509334 gb AAY98248.1 ;		
	68509314 gb AAY98238.1 ; 68509295 gb AAY98228.1 ; 68509275 gb AAY98218.1 ;		
	68509251 gb AAY98208.1 ; 68509226 gb AAY98197.1 ; 68509209 gb AAY98188.1 ;		
	68509188 gb AAY98178.1 ; 68509170 gb AAY98168.1 ; 68509152 gb AAY98158.1 ;		
	68509134 gb AAY98148.1 ; 68509115 gb AAY98138.1 ; 68509097 gb AAY98128.1 ;		
65	68509079 gb AAY98118.1 ; 68509061 gb AAY98108.1 ; 68509043 gb AAY98098.1 ;		
	68509011 gb AAY98088.1 ; 68508930 gb AAY98078.1 ; 68508893 gb A ; 68508816 gb AAY98058.1 ;		

ES 2 790 730 T3

	68508600 gb AAV98048.1 ;	68508515 gb AAV98038.1 ;	62199032 gb AAX76764.1 ;
	62198816 gb AAX76644.1 ;	61970920 gb AAX57935.1 ;	61970722 gb AAX57825.1 ;
	61927526 gb AAX56471.1 ;	59896446 gb AAX11576.1 ;	68161822 emb CAJ01905.1 ;
5	67062583 gb AAV64403.1 ;	67062042 gb AAV64393.1 ;	67061886 gb AAV64383.1 ;
	67061090 gb AAV64373.1 ;	67060408 gb AAV64363.1 ;	67060167 gb AAV64353.1 ;
	67059535 gb AAV64343.1 ;	67058967 gb AAV64333.1 ;	67058904 gb AAV64323.1 ;
	67058349 gb AAV64313.1 ;	67058331 gb AAV64303.1 ;	67058313 gb AAV64293.1 ;
	67058295 gb AAV64283.1 ;	67058277 gb AAV64273.1 ;	67057698 gb AAV64263.1 ;
10	67051336 gb AAV64253.1 ;	67049849 gb AAV64243.1 ;	67045888 gb AAV64233.1 ;
	67045467 gb AAV64223.1 ;	67044510 gb AAV64213.1 ;	67044334 gb AAV64203.1 ;
	67044258 gb AAV64193.1 ;	67044158 gb AAX57865.2 ;	66947416 gb AAV59036.1 ;
	66475120 gb AAV47086.1 ;	66475102 gb AAV47076.1 ;	66475058 gb AAV47053.1 ;
	66474990 gb AAV47024.1 ;	66473597 gb AAV46437.1 ;	66473579 gb AAV46427.1 ;
15	66473561 gb AAV46417.1 ;	66473491 gb AAV46392.1 ;	66473469 gb AAV46382.1 ;
	66473449 gb AAV46372.1 ;	66356017 gb AAV45647.1 ;	66354526 gb AAV44907.1 ;
	66354508 gb AAV44897.1 ;	66354010 gb AAV44797.1 ;	66353990 gb AAV44786.1 ;
	66353972 gb AAV44776.1 ;	66353872 gb AAV44766.1 ;	66353854 gb AAV44756.1 ;
	66346631 gb AAV44662.1 ;	66346001 gb AAV44652.1 ;	66327419 gb AAV44642.1 ;
20	66319001 gb AAV44632.1 ; 66315204 gb AAV44622.1 ; 66303354 gb AAV44611.1 ; 3335425 gb AAC32090.1 ;		
	3335407 gb AAC32080.1 ; 63053665 gb AAV28639.1 ; 63029987 gb AAV27864.1 ; 63053683 gb AAV28649.1 ;		
	63053647 gb AAV28629.1 ;	63053629 gb AAV28619.1 ;	63053611 gb AAV28609.1 ;
	63053528 gb AAV28592.1 ;	63053496 gb AAV28582.1 ;	63053478 gb AAV28572.1 ;
	63053459 gb AAV28562.1 ;	63047644 gb AAV28552.1 ;	63038347 gb AAV28542.1 ;
25	63034457 gb AAV28532.1 ;	63034439 gb AAV28522.1 ;	63034224 gb AAV28503.1 ;
	63034195 gb AAV28406.1 ;	63034177 gb AAV28396.1 ;	63034158 gb AAV28386.1 ;
	63034140 gb AAV28376.1 ;	63034120 gb AAV28365.1 ;	63034104 gb AAV28356.1 ;
	63034086 gb AAV28346.1 ;	63034068 gb AAV28336.1 ;	63034050 gb AAV28326.1 ;
	63034032 gb AAV28316.1 ;	63034014 gb AAV28306.1 ;	63033973 gb AAV28296.1 ;
30	63033955 gb AAV28286.1 ;	63033937 gb AAV28276.1 ;	63033917 gb AAV28266.1 ;
	63033414 gb AAV28015.1 ;	63033396 gb AAV28005.1 ;	63033377 gb AAV27995.1 ;
	63031460 gb AAV27960.1 ;	63029969 gb AAV27854.1 ;	63029949 gb AAV27844.1 ;
	62871285 gb AAV18586.1 ;	62871262 gb AAV18565.1 ;	62870083 gb AAV18197.1 ;
	62870065 gb AAV18187.1 ;	62870047 gb AAV18177.1 ;	62870029 gb AAV18167.1 ;
35	62870011 gb AAV18157.1 ;	62869993 gb AAV18147.1 ;	62869975 gb AAV18137.1 ;
	62869957 gb AAV18127.1 ;	62869939 gb AAV18117.1 ;	62869921 gb AAV18107.1 ;
	62869903 gb AAV18097.1 ;	62869884 gb AAV18087.1 ;	62198924 gb AAC76704.1 ;
	62198798 gb AAX76634.1 ;	62198780 gb AAX76624.1 ;	61620943 gb AAC47526.1 ;
	62199014 gb AAC76754.1 ; 60683805 gb AAC34062.1 ; 59940441 gb AAC12762.1 ; 438072 emb CAA81464.1 ;		
40	40353079 emb CAF02292.1 ;	9840728 emb CAC95058.1 ;	22859490 emb CAD30544.1 ;
	22859486 emb CAD30542.1 ;	22859483 emb CAD30540.1 ;	22859480 emb CAD30538.1 ;
	22859477 emb CAD30536.1 ;	20068129 emb CAC87410.1 ;	20068120 emb CAC87404.1 ;
	20068108 emb CAC87396.1 ;	20068105 emb CAC87394.1 ;	20068099 emb CAC87390.1 ;
	20068093 emb CAC87386.1 ;	19913218 emb CAD20332.1 ;	19913212 emb CAD20326.1 ;
45	14275729 emb CAC40057.1 ;	14275702 emb CAC40043.1 ;	12038900 emb CAC19700.1 ;
	9857032 emb CAC04081.1 ;	62198996 gb AAC76744.1 ;	62198960 gb AAC76724.1 ;
	62198942 gb AAC76714.1 ;	62198906 gb AAC76694.1 ;	62198888 gb AAC76684.1 ;
	62198852 gb AAC76664.1 ;	62198834 gb AAC76654.1 ;	61970938 gb AAC57945.1 ;
	61970884 gb AAC57915.1 ;	61970866 gb AAC57905.1 ;	61970848 gb AAC57895.1 ;
50	61970830 gb AAC57885.1 ;	61970812 gb AAC57875.1 ;	61970776 gb AAC57855.1 ;
	61970758 gb AAC57845.1 ;	61970740 gb AAC57835.1 ;	61970704 gb AAC57815.1 ;
	61970686 gb AAC57805.1 ;	61970668 gb AAC57795.1 ;	61970650 gb AAC57785.1 ;
	61970632 gb AAC57775.1 ;	61970614 gb AAC57765.1 ;	61970596 gb AAC57755.1 ;
	61970578 gb AAC57745.1 ;	61970560 gb AAC57735.1 ;	61970540 gb AAC57724.1 ;
55	61970524 gb AAC57715.1 ;	61970506 gb AAC57705.1 ;	61970488 gb AAC57695.1 ;
	61970470 gb AAC57685.1 ;	61970452 gb AAC57675.1 ;	61970434 gb AAC57665.1 ;
	61970416 gb AAC57655.1 ;	61970398 gb AAC57645.1 ;	61928202 gb AAC56601.1 ;
	61928145 gb AAC56591.1 ;	61928094 gb AAC56581.1 ;	61928048 gb AAC56571.1 ;
	61927990 gb AAC56561.1 ;	61927939 gb AAC56551.1 ;	61927891 gb AAC56541.1 ;
	61927796 gb AAC56521.1 ;	61927744 gb AAC56511.1 ;	61927695 gb AAC56501.1 ;
60	61927633 gb AAC56491.1 ;	61927579 gb AAC56481.1 ;	61927471 gb AAC56461.1 ;
	61927419 gb AAC56451.1 ;	61927367 gb AAC56441.1 ;	61927319 gb AAC56431.1 ;
	61927272 gb AAC56421.1 ;	61927225 gb AAC56411.1 ;	61927170 gb AAC56401.1 ;
	61927122 gb AAC56391.1 ;	61927073 gb AAC56381.1 ;	61620994 gb AAC47536.1 ;
	61620910 gb AAC47516.1 ;	61104889 gb AAC38238.1 ;	60738750 gb AAC35872.1 ;
65	60738732 gb AAC35862.1 ; 60738714 gb AAC35852.1 ; 60738696 gb AAC35842.1 ; 60738678 gb AAC35832.1 ;	59940533 gb AAC12812.1 ;	59940515 gb AAC12802.1 ;

	59940497 gb AAC12792.1 ;	59940479 gb AAC12782.1 ;	59940459 gb AAC12772.1 ;
	59940423 gb AAC12752.1 ;	59940405 gb AAC12742.1 ;	59940387 gb AAC12732.1 ;
	59896554 gb AAC11636.1 ;	59896536 gb AAC11626.1 ;	59896518 gb AAC11616.1 ;
	59896500 gb AAC11606.1 ;	59896482 gb AAC11596.1 ;	59896464 gb AAC11586.1 ;
5	59896428 gb AAC11566.1 ;	59896410 gb AAC11556.1 ;	59896392 gb AAC11546.1 ;
	59896374 gb AAC11536.1 ;	59896356 gb AAC11526.1 ;	59896338 gb AAC11516.1 ;
	59896320 gb AAC11506.1 ;	59896302 gb AAC11496.1 ;	59896284 gb AAC11486.1 ;
	59896266 gb AAC11476.1 ;	59896248 gb AAC11466.1 ;	59896230 gb AAC11456.1 ;
	61970902 gb AAC57925.1 ;	50659954 gb AAT80681.1 ;	55233223 gb AAV48543.1 ;
10	13383295 dbj BAB39520.1 ;	13383292 dbj BAB39518.1 ;	16076725 gb AAL14093.1 AF222823_1 ;
	16076723 gb AAL14092.1 AF222822_1 ;		13182924 gb AAK14987.1 AF231360_2 ;
	13182918 gb AAK14983.1 AF231358_2 ;		9887187 gb AAG01788. AF251430_1 ;
	9887170 gb AAG01779. AF251422_1 ;		9887153 gb AAG01770.1 AF251414_1 ;
	9887136 gb AAG01761.1 AF251406_1 ;		9887119 gb AAG01752.1 AF251398_1 ;
15	9887105 gb AAG01745.1 AF251391_1 ;		8452835 gb AAF75113.1 AF115287_1 ;
	8452832 gb AAF75111.1 AF115286_1 ;	324357 gb AAA19197.1 ;	324354 gb AAA19195.1 ;
	324351 gb AAA19193.1 ; 14278293 pdb 1EA3 ; 14278292 pdb 1EA3 ; 50234652 gb AAT70535.1 ;	14278293 pdb 1EA3 ; 14278292 pdb 1EA3 ; 54039854 sp P63233 VMT1_IAUDIO ;	19422101 gb AAL87877.1 AF455687_1 ;
	54610025 gb AAV35110.1 ; 19422095 gb AAL87874.1 AF455684_1 ; 19422093 gb AAL87873.1 AF455683_1 ;		226440 prf 1512373A ;
20	50234772 gb AAT70615.1 ; 50234766 gb AAT70611.1 ; 50234763 gb AAT70609.1 ; 50234760 gb AAT70607.1 ;	50234760 gb AAT70607.1 ;	
	50234757 gb AAT70605.1 ; 50234754 gb AAT70603.1 ; 50234751 gb AAT70601.1 ; 50234748 gb AAT70599.1 ;		
	50234745 gb AAT70597.1 ; 50234742 gb AAT70595.1 ; 50234739 gb AAT70593.1 ; 50234736 gb AAT70591.1 ;		
	150234733 gb AAT70589.1 ; 50234724 gb AAT70583.1 ;		50234721 gb AAT70581.1 ;
	50234718 gb AAT70579.1 ; 50234715 gb AAT70577.1 ; 50234712 gb AAT70575.1 ; 50234709 gb AAT70573.1 ;		
25	50234706 gb AAT70571.1 ; 50234700 gb AAT70567.1 ; 50234697 gb AAT70565.1 ; 50234688 gb AAT70559.1 ;		
	50234685 gb AAT70557.1 ; 50234682 gb AAT70555.1 ; 50234679 gb AAT70553.1 ; 50234673 gb AAT70549.1 ;		
	50234670 gb AAT70547.1 ; 50234667 gb AAT70545.1 ; 50234664 gb AAT70543.1 ; 50234661 gb AAT70541.1 ;		
	50234658 gb AAT70539.1 ; 50234655 gb AAT70537.1 ; 50234649 gb AAT70533.1 ; 50234646 gb AAT70531.1 ;		
	50234643 gb AAT70529.1 ; 50234640 gb AAT70527 ; 50234637 gb AAT70525.1 ; 50234634 gb AAT70523.1 ;		
30	50234631 gb AAT70521.1 ; 50234628 gb AAT70519.1 ; 50234625 gb AAT70517.1 ; 50234622 gb AAT70515.1 ;		
	50234619 gb AAT70513.1 ; 50234616 gb AAT70511.1 ; 50234613 gb AAT70509.1 ; 50234610 gb AAT70507.1 ;		
	50234607 gb AAT70505.1 ; 50234604 gb AAT70503.1 ;		50234600 gb AAT70500.1 ;
	34597767 gb AAQ77440.1 ; 34597764 gb AAQ77438.1 ;		34597761 gb AAQ77436.1 ;
	34597758 gb AAQ77434.1 ; 34597755 gb AAQ77432.1 ;		21359672 gb AAM49561.1 AF468843_1 ;
35	21326689 gb AAL75849.1 ; 19422107 gb AAL87880.1 AF455690_1 ;	19422105 gb AAL87879.1 AF455689_1 ;	
	19422103 gb AAL87878.1 AF455688_1 ;		19422099 gb AAL87876.1 AF455686_1 ;
	19422097 gb AAL87875.1 AF455685_1 ;		9863927 gb AAG01222.1 AF216735_1 ;
	9863909 gb AAG01212.1 AF216727_1 ;		9863890 gb AAG01202.1 AF216719_1 ;
	8515426 gb AAF75995.1 AF250125_1 ; 468299 gb AAA62336.1 ;		468294 gb AAA62333.1 ;
40	324337 gb AAA43304.1 ; 577471 gb AAA56808.1 ;	577468 gb AAA56806.1 ;	413856 gb AAA43250.1 ;
	324408 gb AAA43352.1 ; 324290 gb AAA43272.1 ;	324287 gb AAA43270.1 ;	324284 gb AAA43268.1 ;
	324281 gb AAA43266.1 ; 324278 gb AAA43264.1 ;	324275 gb AAA43262.1 ;	324272 gb AAA43260.1 ;
	324269 gb AAA43258.1 ;		

Proteínas M2

45	58531181 dbj BAD89348.1 ; 58531163 dbj BAD89338.1 ;	58531145 dbj BAD89328.1 ;
	9049381 dbj ABA99398.1 ; 5764375 gb AAD51270.1 AF153259_2 ;	5764369 gb AAD51266.1 AF153257_2 ;
	76443316 gb ABA42442.1 ; 76443313 gb ABA42440.1 ;	76443310 gb ABA42438.1 ;
	76443307 gb ABA42436.1 ; 76443304 gb ABA42434.1 ;	21636456 gb AAM70004.1 AF457712_2 ;
	21636451 gb AAM70001.1 AF457710_2 ;	21636435 gb AAM69992.1 AF457703_2 ;
50	21636417 gb AAM69982.1 AF457695_2 ;	21636399 gb AAM69972.1 AF457687_2 ;
	21636379 gb AAM69961.1 AF457678_2 ;	9802292 gb AAF99673.1 AF258523_2 ;
	9802289 gb AAF99671.1 AF258522_2 ;	5805290 gb AAD51929.1 AF144306_2 ;
	5764372 gb AAD51268.1 AF53258_2 ; 5764366 gb AAD51264.1 AF153256_2 ;	71655385 gb AAZ38741.1 ;
	71655380 gb AAZ38739.1 ; 71655372 gb AAZ38737.1 ; 71655357 gb AAZ38735.1 ; 71655346 gb AAZ38733.1 ;	
55	71655342 gb AAZ38731.1 ; 71655321 gb AAZ38729.1 ;	73852958 ref YP_308670.1 ;
	73912687 ref YP_308853.1 ; 5732421 gb AAD49092.1 AF156470_1 ;	5732418 gb AAD49090.1 AF156469_1 ;
	5732415 gb AAD49088.1 AF156468_1 ;	28194355 gb AAO33518.1 AF474058_2 ;
	28194352 gb AAO33516.1 AF474057_2 ;	28194349 gb AAO33514.1 AF474056_2 ;
	28194346 gb AAO33512.1 AF474055_2 ;	28194343 gb AAO33510.1 AF474054_2 ;
60	28194340 gb AAO33508.1 AF474053_2 ;	28194337 gb AAO33506.1 AF474052_2 ;
	28194334 gb AAO33504.1 AF474051_2 ;	28194331 gb AAO33502.1 AF474050_2 ;
	28194328 gb AAO33500.1 AF474049_2 ;	5732406 gb AAD49082.1 AF156465_1 ;
	5732424 gb AAD49094.1 AF156471_1 ;	5732412 gb AAD49086.1 AF156467_1 ;
	5732409 gb AAD49084.1 AF156466_1 ;	5732403 gb AAD49080.1 AF156464_1 ;

	5732400 gb AAD49078.1 AF156463_1 ;	5732397 gb AAD49076.1 AF156462_1 ;
	5732394 gb AAD49074.1 AF156461_1 ;	5732391 gb AAD49072.1 AF156460_1 ;
	5732388 gb AAD49070.1 AF156459_1 ;	5732385 gb AAD49068.1 AF156458_1 ; 324262 gb AAA43253.1 ;
5	37933078 gb AAO46714.1 ;	37933075 gb AAO46712.1 ;
	37933069 gb AAO46708.1 ;	37933066 gb AAO46706.1 ;
	37933060 gb AAO46702.1 ;	37933057 gb AAO46700.1 ;
	37933051 gb AAO46696.1 ;	37933048 gb AAO46694.1 ;
	37933042 gb AAO46690.1 ;	37933039 gb AAO46688.1 ;
10	37933033 gb AAO46684.1 ;	37933030 gb AAO46682.1 ;
	37933024 gb AAO46678.1 ;	37933021 gb AAO46676.1 ;
	37933015 gb AAO46672.1 ;	37933012 gb AAO46670.1 ;
	37933006 gb AAO46666.1 ;	37933003 gb AAO46664.1 ;
	37932997 gb AAO46660.1 ;	37932994 gb AAO46658.1 ;
15	37932988 gb AAO46654.1 ;	37932985 gb AAO46652.1 ;
	37785161 gb AAO46419.1 ;	37785158 gb AAO46417.1 ;
	37785152 gb AAO46413.1 ;	37785146 gb AAO46409.1 ;
	37785140 gb AAO46405.1 ;	37785137 gb AAO46403.1 ;
	37785131 gb AAO46399.1 ;	37785128 gb AAO46397.1 ;
20	37785122 gb AAO46393.1 ;	37785119 gb AAO46391.1 ;
	37785113 gb AAO46387.1 ;	37785110 gb AAO46385.1 ;
	37785104 gb AAO46381.1 ;	37785101 gb AAO46379.1 ;
	37785095 gb AAO46375.1 ;	37785092 gb AAO46373.1 ;
	37785086 gb AAO46369.1 ;	37785083 gb AAO46367.1 ;
25	37785077 gb AAO46363.1 ;	37785074 gb AAO46361.1 ;
	37785068 gb AAO46357.1 ;	37785065 gb AAO46355.1 ;
	37785059 gb AAO46351.1 ;	37785056 gb AAO46349.1 ;
	37785050 gb AAO46345.1 ;	37785047 gb AAO46343.1 ; 13925108 gb AAK49252.1 AF255374_2 ;
30	13274621 gb AAK18004.1 AF255370_2 ; 13274618 gb AAK18002.1 AF255369_2 ; 75125 pir MMIV2 ;	324324 gb AAA43295.1 ; 324382 gb AAA43335.1 ; 324321 gb AAA43293.1 ; 325067 gb AAA43673.1 ;
	324394 gb AAA43343.1 ; 324370 gb AAA43315.1 ; 24333 gb AAA43301.1 ; 324315 gb AAA43289.1 ;	324309 gb AAA43285.1 ; 324298 gb AAA43276.1 ; 483856 gb AAC79578.1 ; 2833662 gb AAC34266.1 ;
	73665376 gb AAZ79395.1 ; 30025988 gb AAP04511.1 ;	73665376 gb AAZ79395.1 ; 30025988 gb AAP04511.1 ; 37785149 gb AAO46411.1 ;
35	47716780 gb AAT37567.1 ; 7429157 pir PN0087 ; 77204 pir S04051 ; 13925128 gb AAK49260.1 ;	13925121 gb AAK49257.1 ; 13925114 gb AAK49254.1 ; 13925104 gb AAK49250.1 AF255373_2 ;
	13925100 gb AAK49248.1 AF255372_2 ;	13925097 gb AAK49246.1 AF255371_2 ;
	3925093 gb AAK49244.1 AF255368_2 ;	13925089 gb AAK49242.1 AF255367_2 ;
	13925085 gb AAK49240.1 AF255366_2 ;	13925081 gb AAK49238.1 AF255365_2 ;
40	13925077 gb AAK49236.1 AF255364_21 ; 13925073 gb AAK49234.1 AF255363_2 ; 11065887 gb AAG28377.1 ;	3414639 gb AAC31281.1 ; 3414633 gb AAC31277.1 ; 94167 pir S14617 ; 324400 gb AAA43348.1 ;
	11065884 gb AAG28375.1 ; 3414657 gb AAC31293.1 ; 3414645 gb AAC31285.1 ; 3414642 gb AAC31283.1 ;	50365715 gb AAT76158.1 ; 18140845 gb AAL60446.1 AF398876_2 ; 20065773 gb AAM09299.1 ;
	20065770 gb AAM09297.1 ; 324405 gb AAA43350.1 ; 324397 gb AAA43346.1 ;	324388 gb AAA43339.1 ; 324385 gb AAA43337.1 ; 324379 gb AAA43333.1 ; 324376 gb AAA43331.1 ;
45	324373 gb AAA43317.1 ; 324343 gb AAA43306.1 ; 324330 gb AAA43299.1 ; 324327 gb AAA43297.1 ;	324318 gb AAA43291.1 ; 324312 gb AAA43287.1 ; 324306 gb AAA43281.1 ; 324303 gb AAA43279.1 ;
	27596999 ref NP_775535.1 ; 63054906 gb AYY28989.1 ; 60474 emb CAA30893.1 ; 60471 emb CAA30891.1 ;	27596999 ref NP_775535.1 ; 63054906 gb AYY28989.1 ; 60474 emb CAA30893.1 ; 60471 emb CAA30891.1 ;
	60468 emb CAA30889.1 ; 60465 emb CAA30887.1 ; 60462 emb CAA30885.1 ; 60459 emb CAA30883.1 ;	60468 emb CAA30889.1 ; 60465 emb CAA30887.1 ; 60462 emb CAA30885.1 ; 60459 emb CAA30883.1 ;
	45124753 emb CAF33015.1 ; 348621 pir C455391 ; 112614 pir PN0084 ; 94146 pir JN0393 ;	45124753 emb CAF33015.1 ; 348621 pir C455391 ; 112614 pir PN0084 ; 94146 pir JN0393 ;
50	75128 pir MFIVPR ; 75126 pir MFIV62 ; 7444523 pir T09280 ; 77201 pir S04061 ; 77198 pir S04057 ;	51094109 gb AAS89186.2 ; 51859838 gb AAU11203.1 ; 51859835 gb AAU11201.1 ;
	51859832 gb AAU11199.1 ; 51859826 gb AAU11195.1 ; 51859823 gb AAU11193.1 ;	51859820 gb AAU11191.1 ; 51859817 gb AAU11189.1 ; 51859814 gb AAU11187.1 ;
	51859811 gb AAU11185.1 ; 51859808 gb AAU11183.1 ; 51859805 gb AAU11181.1 ;	51859802 gb AAU11179.1 ; 51859799 gb AAU11177.1 ; 51859793 gb AAU11173.1 ;
55	51859790 gb AAU11171.1 ; 51859787 gb AAU11169.1 ; 51859784 gb AAU11167.1 ;	41207455 gb AAR99626.1 ; 29539574 gb AAO88262.1 AF342818_2 ; 14587043 gb AAK70448.1 AF386772_2 ;
	14587040 gb AAK70446.1 AF386771_2 ; 14587034 gb AAK70442.1 AF386769_2 ;	14587040 gb AAK70446.1 AF386771_2 ; 14587034 gb AAK70442.1 AF386769_2 ;
	14587028 gb AAK70438.1 AF386767_2 ;	14587028 gb AAK70438.1 AF386767_2 ;
60	14587022 gb AAK70434.1 AF386765_2 ;	14587022 gb AAK70434.1 AF386765_2 ;
	27462130 gb AAO15335.1 AF225528_2 ;	27462127 gb AAO15333.1 AF225527_2 ;
	27462124 gb AAO15331.1 AF225526_2 ; 21693176 gb AAM75162.1 AF389121_2 ; 14009744 gb AAK51749.1 ;	27462124 gb AAO15331.1 AF225526_2 ; 21693176 gb AAM75162.1 AF389121_2 ; 14009744 gb AAK51749.1 ;
	14009741 gb AAK51747.1 ; 14009738 gb AAK51745.1 ; 14009735 gb AAK51743.1 ;	14009741 gb AAK51747.1 ; 14009738 gb AAK51745.1 ; 14009735 gb AAK51743.1 ;
65	14009732 gb AAK51741.1 ; 14009729 gb AAK51739.1 ; 14009726 gb AAK51737.1 ;	14009732 gb AAK51741.1 ; 14009729 gb AAK51739.1 ; 14009726 gb AAK51737.1 ;
	14009723 gb AAK51735.1 ; 14009720 gb AAK51733.1 ; 14009717 gb AAK51731.1 ; 14097641 gb AAD00150.1 ;	14009723 gb AAK51735.1 ; 14009720 gb AAK51733.1 ; 14009717 gb AAK51731.1 ; 14097641 gb AAD00150.1 ;
	4097638 gb AAD00148.1 ; 14097635 gb AAD00146.1 ; 4097632 gb AAD00144.1 ; 4097629 gb AAD00142.1 ;	4097638 gb AAD00148.1 ; 14097635 gb AAD00146.1 ; 4097632 gb AAD00144.1 ; 4097629 gb AAD00142.1 ;

	4097626 gb AAD00140.1 ; 4097623 gb AAD00138.1 ; 4097620 gb AAD00136.1 ; 4097617 gb AAD00134.1 ;	
	4097614 gb AAD00132.1 ; 4097611 gb AAD00130.1 ; 3929613 gb AAC80168.1 ; 3929610 gb AAC80166.1 ;	
	3929607 gb AAC80164.1 ; 3929604 gb AAC80162.1 ; 3929601 gb AAC80160.1 ; 3929598 gb AAC80158.1 ;	
	3929595 gb AAC80156.1 ; 3722203 gb AAC63486.1 ; 3722200 gb AAC63484.1 ; 3722197 gb AAC63482.1 ;	
5	3722194 gb AAC63480.1 ; 3414663 gb AAC31297.1 ; 3414660 gb AAC31295.1 ; 3414654 gb AAC31291.1 ;	
	3414651 gb AAC31289.1 ; 3414648 gb AAC31287.1 ; 3414636 gb AAC31279.1 ; 3414630 gb AAC31275.1 ;	
	3414627 gb AAC31273.1 ; 60819 emb CAA41929.1 ; 395148 emb CAA31779.1 ;	
	54039852 sp P63231 VMT2_IAUD0 ; 138836 sp P05780 VMT2_IAWIL ; 235418 gb AAB19772.1 ;	
	138828 sp P03492 VMT2_IAFPRI ; 138829 sp P05778 VMT2_IAFPW ; 554653 gb AAA43274.1 ;	
10	324292 gb AAA43273.1 ; 324289 gb AAA43271.1 ; 324286 gb AAA43269.1 ; 24283 gb AAA43267.1 ;	
	324280 gb AAA43265.1 ; 24277 gb AAA43263.1 ; 324274 gb AAA43261.1 ; 324271 gb AAA43259.1 ;	
	324268 gb AAA43257.1 ; 54036546 sp O70632 VMT2_IHO3 ; 1912411 gb AAB50991.1 ;	
	19124081 gb AAB50989.1 ; 1912405 gb AAB50987.1 ; 1912402 gb AAB50985.1 ; 1912399 gb AAB50983.1 ;	
15	407934 gb AAB39916.1 ; 406040 gb AAA67336.1 ; 325083 gb AAA43683.1 ; 324888 gb AAA43577.1 ;	
	324363 gb AAA43312.1 ; 324265 gb AAA43255.1 ; 323977 gb AAA43091.1 ; 138833 sp P06821 VMT2_IAPUE ;	
	138825 sp P21430 VMT2_IAANNI ; 54039853 sp P63232 VMT2_IAPOC ; 549380 sp P35938 VMT2_IAUSS ;	
	549379 sp P36348 VMT2_IACKB ; 138837 sp P05779 VMT2_IAZI1 ; 138834 sp P10920 VMT2_IASIN ;	
	138832 sp P08382 VMT2_IAMANI ; 138827 sp P10921 VMT2_IAFWI ; 138826 sp P03491 VMT2_IABAN ;	
	54039859 sp P67867 VMT2_IALE3 ; 54039858 sp P67866 VMT2_IALE2 ; 138830 sp P26129 VMT2_IALE1 ;	
20	13182926 gb AAK14988.1 AF231361_1 ; 13182920 gb AAK14984.1 AF231359_1 ;	
	8307814 gb AAF74337.1 AF084284_2 ; 8307811 gb AAF74335. AF084283_2 ;	
	8307808 gb AAF74333.1 AF084282_2 ; 4584940 gb AAD25212.1 AF073200_2 ; 9857034 emb CAC04082.1 ;	
	9857037 emb CAC04084.1 ; 54299847 gb AAV32647.1 ; 54299833 gb AAV32639.1 ;	
25	52078189 gb AAU25870.1 ; 52078169 gb AAU25859.1 ; 52078151 gb AAU25849.1 ;	
	56583270 ref NP_040979.2 ; 58531127 dbj BAD89318.1 ; 58531095 dbj BAD89308.1 ;	
	50956634 gb AAT90835.1 ; 38524569 dbj BAD02364.1 ; 38524551 dbj BAD02354.1 ;	
	4584955 gb AAD25222.1 AF073205_2 ; 4584952 gb AAD25220.1 AF073204_2 ;	
	4584949 gb AAD25218.1 AF073203_2 ; 4584946 gb AAD25216.1 AF073202_2 ;	
30	4584943 gb AAD25214.1 AF073201_2 ; 4584937 gb AAD25210.1 AF073199_2 ;	
	4584934 gb AAD25208.1 AF073198_2 ; 4584931 gb AAD25206.1 AF073197_2 ;	
	4584928 gb AAD25204.1 AF073196_2 ; 4584925 gb AAD25202.1 AF073195_2 ;	
	4584922 gb AAD25200.1 AF073194_2 ; 4584919 gb AAD25198.1 AF073193_2 ;	
	4584916 gb AAD25196.1 AF073192_2 ; 4584913 gb AAD25194.1 AF073191_2 ;	
35	4584910 gb AAD25192.1 AF073190_2 ; 4584907 gb AAD25190.1 AF073189_2 ;	
	4584904 gb AAD25188.1 AF073188_2 ; 4584901 gb AAD25186.1 AF07318_2 ;	
	4584898 gb AAD25184.1 AF073186_2 ; 4584895 gb AAD25182.1 AF073185_2 ;	
	4584892 gb AAD25180.1 AF073184_2 ; 4584889 gb AAD25178.1 AF073183_2 ;	
	4584886 gb AAD25176.1 AF073182_2 ; 4584883 gb AAD25174.1 AF073181_2 ;	
	4584880 gb AAD25172.1 AF073180_2 ; 77917339 gb ABB05218.1 ; 77917320 gb ABB05207.1 ;	
40	77917301 gb ABB05196.1 ; 77863491 gb ABB05185.1 ; 77863494 gb ABB05007.1 ;	
	77863475 gb ABB04996.1 ; 77863456 gb ABB04985.1 ; 77863437 gb ABB04974.1 ;	
	77863418 gb ABB04963.1 ; 77863399 gb ABB04952.1 ; 77863380 gb ABB04941.1 ;	
	77863361 gb ABB04930.1 ; 77863342 gb ABB04919.1 ; 77863323 gb ABB04908.1 ;	
	77861870 gb ABB04373.1 ; 77861851 gb ABB04362.1 ; 77861832 gb ABB04351.1 ;	
45	77861813 gb ABB04340.1 ; 77861794 gb ABB04329.1 ; 77861775 gb ABB04318.1 ;	
	77861756 gb ABB04307.1 ; 77861737 gb ABB04296.1 ; 77861718 gb ABB04285.1 ;	
	77747463 gb ABB03147.1 ; 77747444 gb ABB03136.1 ; 77747425 gb ABB03125.1 ;	
	77747405 gb ABB03114.1 ; 77747386 gb ABB03103.1 ; 77747367 gb ABB03092.1 ;	
	77747348 gb ABB03081.1 ; 77747329 gb ABB03070.1 ; 77747308 gb ABB03059.1 ;	
50	77747289 gb ABB03048.1 ; 77747270 gb ABB03037.1 ; 77747251 gb ABB03026.1 ;	
	77747232 gb ABB03015.1 ; 77747213 gb ABB03004.1 ; 77747194 gb ABB02993.1 ;	
	77747175 gb ABB02982.1 ; 77747154 gb ABB02971.1 ; 77747135 gb ABB02960.1 ;	
	77747116 gb ABB02949.1 ; 77747097 gb ABB02938.1 ; 77747076 gb ABB02926.1 ;	
	77747057 gb ABB02915.1 ; 77747038 gb ABB02904.1 ; 77746992 gb ABB02893.1 ;	
55	77746973 gb ABB02882.1 ; 77746954 gb ABB02871.1 ; 77746935 gb ABB02860.1 ;	
	77746916 gb ABB02849.1 ; 77746895 gb ABB02838.1 ; 77746876 gb ABB02827.1 ;	
	77746857 gb ABB02816.1 ; 77746838 gb ABB02805.1 ; 77746819 gb ABB02794.1 ;	
	77746800 gb ABB02783.1 ; 77543686 gb ABA87255.1 ; 77543666 gb ABA87244.1 ;	
	77543646 gb ABA87233.1 ; 77543364 gb ABA87093.1 ; 77543345 gb ABA87082.1 ;	
60	77543301 gb ABA87059.1 ; 77543245 gb ABA87047.1 ; 76464352 gb ABA43338.1 ;	
	76453796 gb ABA43202.1 ; 76446823 gb ABA43191.1 ; 76446802 gb ABA43180.1 ;	
	76446429 gb ABA43169.1 ; 76446387 gb ABA42980.1 ; 76446315 gb ABA42941.1 ;	
	76446296 gb ABA42930.1 ; 76443530 gb ABA42577.1 ; 76443511 gb ABA42566.1 ;	
	76443492 gb ABA42555.1 ; 76443473 gb ABA42544.1 ; 76443454 gb ABA42533.1 ;	
65	76443435 gb ABA42522.1 ; 76443416 gb ABA42511.1 ; 76443397 gb ABA42500.1 ;	
	76443378 gb ABA42489.1 ; 76443359 gb ABA42478.1 ; 76443340 gb ABA42467.1 ;	

ES 2 790 730 T3

	76443321 gb ABA42456.1 ;	76443272 gb ABA42445.1 ;	76443253 gb ABA42414.1 ;
	76443234 gb ABA42403.1 ;	76443215 gb ABA42392.1 ;	76443196 gb ABA42381.1 ;
	76443177 gb ABA42370.1 ;	76440842 gb ABA42359.1 ;	76426670 gb ABA42348.1 ;
	76418550 gb ABA42337.1 ;	76411034 gb ABA42326.1 ;	76410402 gb ABA42315.1 ;
5	76403103 gb ABA42304.1 ;	76381505 gb ABA42293.1 ;	76374058 gb ABA42282.1 ;
	76366072 gb ABA42271.1 ;	76366053 gb ABA42260.1 ;	76366034 gb ABA42249.1 ;
	76366015 gb ABA42238.1 ;	75750348 gb ABA26801.1 ;	75750329 gb ABA26790.1 ;
	75750310 gb ABA26779.1 ;	75750291 gb ABA26768.1 ;	75750272 gb ABA26757.1 ;
	75750253 gb ABA26746.1 ;	75750234 gb ABA26735.1 ;	75750215 gb ABA26724.1 ;
10	75750196 gb ABA26713.1 ;	75750177 gb ABA26702.1 ;	75180515 gb ABA12742.1 ;
	75172967 gb ABA12731.1 ;	75171346 gb ABA12719.1 ;	75171063 gb ABA12709.1 ;
	75168356 gb ABA12698.1 ;	74477289 gb ABA08521.1 ;	74477270 gb ABA08510.1 ;
	74477249 gb ABA08499.1 ;	74477230 gb ABA08488.1 ;	74477211 gb ABA08477.1 ;
	74477192 gb ABA08466.1 ;	74422756 gb ABA06544.1 ;	74422587 gb ABA06512.1 ;
15	73919153 ref YP_308840.1 ;	32141422 ref NP_859035.1 ;	73765596 gb AAZ85128.1 ;
	73763198 gb AAZ83979.1 ; 73762505 gb AAZ83690.1 ; 73762294 gb AAZ83651.1 ; 73761788 gb AAZ83384.1 ;		
	73761721 gb AAZ83373.1 ; 73761599 gb AAZ83325.1 ; 73761580 gb AAZ83314.1 ; 73761561 gb AAZ83301.1 ;		
	73761523 gb AAZ83279.1 ; 73761500 gb AAZ83268.1 ; 73761477 gb AAZ83255.1 ; 73761458 gb AAZ83244.1 ;		
	73666616 gb AAZ80032.1 ; 73666597 gb AAZ80020.1 ; 73666578 gb AAZ80009.1 ; 73666559 gb AAZ79998.1 ;		
20	73666540 gb AAZ79987.1 ; 73665975 gb AAZ79976.1 ; 73665925 gb AAZ79965.1 ; 73665877 gb AAZ79947.1 ;		
	73665869 gb AAZ79943.1 ; 73665831 gb AAZ79631.1 ; 73665828 gb AAZ79629.1 ; 73665807 gb AAZ79617.1 ;		
	73665788 gb AAZ79606.1 ; 73665769 gb AAZ79595.1 ; 73665750 gb AAZ79584.1 ; 73665731 gb AAZ79573.1 ;		
	73665712 gb AAZ79562.1 ; 73665693 gb AAZ79551.1 ; 73665674 gb AAZ79540.1 ; 73665655 gb AAZ79529.1 ;		
	73665636 gb AAZ79518.1 ; 73665613 gb AAZ79507.1 ; 67644048 gb AAY78941.1 ;		
25	62198979 gb AAX76735.1 ; 72602390 gb AAZ74608.1 ; 72602371 gb AAZ74597.1 ;		
	72602352 gb AAZ74586.1 ; 72602239 gb AAZ74575.1 ; 72598157 gb AAZ74564.1 ; 72597909 gb AAZ74553.1 ;		
	72582114 gb AAZ74542.1 ; 72580905 gb AAZ74531.1 ; 72578615 gb AAZ74520.1 ; 72572289 gb AAZ74509.1 ;		
	72572211 gb AAZ74498.1 ; 72568983 gb AAZ74487.1 ; 72565899 gb AAZ74476.1 ; 72562518 gb AAZ74465.1 ;		
	72556624 gb AAZ74454.1 ; 72554371 gb AAZ74443.1 ; 72552877 gb AAZ74432.1 ; 72552073 gb AAZ74421.1 ;		
30	72549572 gb AAZ74410.1 ; 72545852 gb AAZ74399.1 ; 72545118 gb AAZ74388.1 ; 72542982 gb AAZ74376.1 ;		
	72539893 gb AAZ74365.1 ; 72539854 gb AAZ74354.1 ; 71000194 dbj BAE07158.1 ;		
	71842590 gb AAZ43407.1 ; 71842571 gb AAZ43396.1 ; 71842552 gb AAZ43385.1 ; 71842529 gb AAZ43372.1 ;		
	71571148 gb AAZ38652.1 ; 71568546 gb AAZ38640.1 ; 71564883 gb AAZ38629.1 ; 71564864 gb AAZ38618.1 ;		
	71564845 gb AAZ38607.1 ; 71564826 gb AAZ38596.1 ; 71564807 gb AAZ38585.1 ; 71564788 gb AAZ38574.1 ;		
35	71564769 gb AAZ38563.1 ; 71564750 gb AAZ38552.1 ; 71564731 gb AAZ38541.1 ; 71564712 gb AAZ38530.1 ;		
	71564693 gb AAZ38519.1 ; 71564674 gb AAZ38508.1 ; 71564655 gb AAZ38497.1 ; 71564636 gb AAZ38486.1 ;		
	71564617 gb AAZ38475.1 ; 71564598 gb AAZ38464.1 ; 70907643 gb AAX56532.2 ;		
	62198871 gb AAX76675.1 ; 68525443 gb AAY98772.1 ; 68510080 gb AAY98408.1 ;		
	68510061 gb AAY98398.1 ; 68510042 gb AAY98388.1 ; 68510011 gb AAY98378.1 ;		
40	68509990 gb AAY98368.1 ; 68509958 gb AAY98358.1 ; 68509896 gb AAY98341.1 ;		
	68509733 gb AAY98331.1 ; 68509377 gb AAY98321.1 ; 68509335 gb AAY98249.1 ;		
	68509315 gb AAY98239.1 ; 68509296 gb AAY98229.1 ; 68509276 gb AAY98219.1 ;		
	68509252 gb AAY98209.1 ; 68509227 gb AAY98198.1 ; 68509210 gb AAY98189.1 ;		
	68509189 gb AAY98179.1 ; 68509171 gb AAY98169.1 ; 68509153 gb AAY98159.1 ;		
45	68509135 gb AAY98149.1 ; 68509116 gb AAY98139.1 ; 68509098 gb AAY98129. ; 68509080 gb AAY98119.1 ;		
	68509062 gb AAY98109.1 ; 68509044 gb AAY98099.1 ; 68509012 gb AAY98089.1 ;		
	68508931 gb AAY98079.1 ; 68508894 gb AAY98069.1 ; 68508817 gb AAY98059.1 ;		
	68508601 gb AAY98049.1 ; 68508516 gb AAY98039.1 ; 62199033 gb AAX76765.1 ;		
	62198817 gb AAX76645.1 ; 61970921 gb AAX57936.1 ; 61970723 gb AAX57826.1 ;		
50	61927527 gb AAX56472.1 ; 59896447 gb AAK11577.1 ; 67062584 gb AAK64404.1 ;		
	67062043 gb AAK64394.1 ; 67061887 gb AAK64384.1 ; 67061091 gb AAK64374.1 ;		
	67060409 gb AAK64364.1 ; 67060168 gb AAK64354.1 ; 67059536 gb AAK64344.1 ;		
	67058968 gb AAK64334.1 ; 67058905 gb AAK64324.1 ; 67058350 gb AAK64314.1 ;		
	67058332 gb AAK64304.1 ; 67058314 gb AAK64294.1 ; 67058296 gb AAK64284.1 ;		
55	67058278 gb AAK64274.1 ; 67057699 gb AAK64264.1 ; 67051337 gb AAK64254.1 ;		
	67049850 gb AAK64244.1 ; 67045889 gb AAK64234.1 ; 67045468 gb AAK64224.1 ;		
	67044511 gb AAK64214.1 ; 67044335 gb AAK64204.1 ; 67044259 gb AAK64194.1 ;		
	67044159 gb AAK57866.2 ; 66947417 gb A7.1 ; 66475121 gb AAK47087.1 ; 66475103 gb AAK47077.1 ;		
	66475059 gb AAK47054.1 ; 66474991 gb AAK47025.1 ; 66473598 gb AAK46438.1 ;		
60	66473580 gb AAK46428.1 ; 66473562 gb AAK46418.1 ; 66473492 gb AAK46393.1 ;		
	66473470 gb AAK46383.1 ; 66473450 gb AAK46373.1 ; 66356018 gb AAK45648.1 ;		
	66354527 gb AAK44908.1 ; 66354509 gb AAK44898.1 ; 66354011 gb AAK44798.1 ;		
	66353991 gb AAK44787.1 ; 66353973 gb AAK44777.1 ; 66353873 gb AAK44767.1 ;		
	66353855 gb AAK44757.1 ; 66346632 gb AAK44663.1 ; 66346002 gb AAK44653.1 ;		
65	66327420 gb AAK44643.1 ; 66319002 gb AAK44633.1 ; 66315205 gb AAK44623.1 ;		
	66303355 gb AAK44612.1 ; 3335426 gb AAC32091.1 ; 3335408 gb AAC32081.1 ; 663053666 gb AAK28640.1 ;		

ES 2 790 730 T3

	63029988 gb AYY27865.1 ;	63053684 gb AYY28650.1 ;	63053648 gb AYY28630.1 ;
	63053630 gb AYY28620.1 ;	63053612 gb AYY28610.1 ;	63053529 gb AYY28593.1 ;
	63053497 gb AYY28583.1 ;	63053479 gb AYY28573.1 ;	63053460 gb AYY28563.1 ;
	63047645 gb AYY28553.1 ;	63038348 gb AYY28543.1 ;	63034458 gb AYY28533.1 ;
5	63034440 gb AYY28523.1 ;	63034225 gb AYY28504.1 ;	63034196 gb AYY28407.1 ;
	63034178 gb AYY28397.1 ;	63034159 gb AYY28387.1 ;	63034141 gb AYY28377.1 ;
	63034121 gb AYY28366.1 ;	63034105 gb AYY28357.1 ;	63034087 gb AYY28347.1 ;
	63034069 gb AYY28337.1 ;	63034051 gb AYY28327.1 ;	63034033 gb AYY28317.1 ;
10	63034015 gb AYY28307.1 ;	63033974 gb AYY28297.1 ;	63033956 gb AYY28287.1 ;
	63033938 gb AYY28277.1 ;	63033918 gb AYY28267.1 ;	63033415 gb AYY28016.1 ;
	63033397 gb AYY28006.1 ;	63033378 gb AYY27996.1 ;	63031461 gb AYY27961.1 ;
	63029970 gb AYY27855.1 ;	63029950 gb AYY27845.1 ;	62871286 gb AYY18587.1 ;
	62871263 gb AYY18566.1 ;	62870084 gb AYY18198.1 ;	62870066 gb AYY18188.1 ;
	62870048 gb AYY18178.1 ;	62870030 gb AYY18168.1 ;	62870012 gb AYY18158.1 ;
15	62869994 gb AYY18148.1 ;	62869976 gb AYY18138.1 ;	62869958 gb AYY18128.1 ;
	62869940 gb AYY18118.1 ;	62869922 gb AYY18108.1 ;	62869904 gb AYY18098.1 ;
	62869885 gb AYY18088.1 ;	62198925 gb AAC76705.1 ;	62198799 gb AAC76635.11 ;
	62198781 gb AAC76625.1 ;	61620944 gb AAC47527.1 ;	62199015 gb AAC76755.1 ;
	60683806 gb AAC34063.1 ; 59940442 gb AAC12763.1 ; 438084 emb CAA81472.1 ; 438081 emb CAA81470.1 ;		
20	438078 emb CAA81468.1 ;	438075 emb CAA81466.1 ;	438071 emb CAA81463.1 ;
	22859489 emb CAD30543.1 ;	22859487 emb CAD30541.1 ;	22859484 emb CAD30539.1 ;
	22859481 emb CAD30537.1 ;	22859478 emb CAD30535.1 ;	20068130 emb CAC87411.1 ;
	20068121 emb CAC87405.1 ;	20068109 emb CAC87397.1 ;	20068106 emb CAC87395.1 ;
	20068100 emb CAC87391.1 ;	20068094 emb CAC87387.1 ;	14275728 emb CAC40056.1 ;
25	14275701 emb CAC40042.1 ;	12038901 emb CAC19701.1 ;	9857031 emb CAC04080.1 ;
	62198997 gb AAC76745.1 ;	62198961 gb AAC76725.1 ;	62198943 gb AAC76715.1 ;
	62198907 gb AAC76695.1 ;	62198889 gb AAC76685.1 ;	62198853 gb AAC76665.1 ;
	62198835 gb AAC76655.1 ;	61970939 gb AAC57946.1 ;	61970885 gb AAC57916.1 ;
	61970867 gb AAC57906.1 ;	61970849 gb AAC57896.1 ;	61970831 gb AAC57886.1 ;
30	61970813 gb AAC57876.1 ;	61970777 gb AAC57856.1 ;	61970759 gb AAC57846.1 ;
	61970741 gb AAC57836.1 ;	61970705 gb AAC57816.1 ;	61970687 gb AAC57806.1 ;
	61970669 gb AAC57796.1 ;	61970651 gb AAC57786.1 ;	61970633 gb AAC57776.1 ;
	61970615 gb AAC57766.1 ;	61970597 gb AAC57756.1 ;	61970579 gb AAC57746.1 ;
	61970561 gb AAC57736.1 ;	61970541 gb AAC57725.1 ;	61970525 gb AAC57716.1 ;
35	61970507 gb AAC57706.1 ;	61970489 gb AAC57696.1 ;	61970471 gb AAC57686.1 ;
	61970453 gb AAC57676.1 ;	61970435 gb AAC57666.1 ;	61970417 gb AAC57656.1 ;
	61970399 gb AAC57646.1 ;	61928203 gb AAC56602.1 ;	61928146 gb AAC56592.1 ;
	61928095 gb AAC56582.1 ;	61928049 gb AAC56572.1 ;	61927991 gb AAC56562.1 ;
	61927940 gb AAC56552.1 ;	61927892 gb AAC56542.1 ;	61927797 gb AAC56522.1 ;
40	61927745 gb AAC56512.1 ;	61927696 gb AAC56502.1 ;	61927634 gb AAC56492.1 ;
	61927580 gb AAC56482.1 ;	61927472 gb AAC56462.1 ;	61927420 gb AAC56452.1 ;
	61927368 gb AAC56442.1 ;	61927320 gb AAC56432.1 ;	61927273 gb AAC56422.1 ;
	61927226 gb AAC56412.1 ;	61927171 gb AAC56402.1 ;	61927123 gb AAC56392.1 ;
	61927074 gb AAC56382.1 ;	61620995 gb AAC47537.1 ;	61620911 gb AAC47517.1 ;
45	61104890 gb AAC38239.1 ;	60738751 gb AAC35873.1 ;	60738733 gb AAC35863.1 ;
	60738715 gb AAC35853.1 ;	60738697 gb AAC35843.1 ;	60738679 gb AAC35833.1 ;
	60738661 gb AAC35823.1 ;	59940534 gb AAC12813.1 ;	59940516 gb AAC12803.1 ;
	59940498 gb AAC12793.1 ;	59940480 gb AAC12783.1 ;	59940460 gb AAC12773.1 ;
	59940424 gb AAC12753.1 ;	59940406 gb AAC12743.1 ;	59940388 gb AAC12733.1 ;
50	59896555 gb AAC11637.1 ;	59896537 gb AAC11627.1 ;	59896519 gb AAC11617.1 ;
	59896501 gb AAC11607.1 ;	59896483 gb AAC11597.1 ;	59896465 gb AAC11587.1 ;
	59896429 gb AAC11567.1 ;	59896411 gb AAC11557.1 ;	59896393 gb AAC11547.1 ;
	59896375 gb AAC11537.1 ;	59896357 gb AAC11527.1 ;	59896339 gb AAC11517.1 ;
	59896321 gb AAC11507.1 ;	59896303 gb AAC11497.1 ;	59896285 gb AAC11487.1 ;
55	59896267 gb AAC11477.1 ;	59896249 gb AAC11467.1 ;	59896231 gb AAC11457.1 ;
	61970903 gb AAC57926.1 ;	55233224 gb AAV48544.1 ;	13383294 dbj BAB39519.1 ;
	13383291 dbj BAB39517.1 ; 13182923 gb AAK14986.1 AF231360_1 ; 13182917 gb AAK14982.1 AF231358_1 ;		
	8452836 gb AAF75114.1 AF115287_2 ; 8452833 gb AAF75112.1 AF115286_2 ; 414306 gb AAA91324.1 ;		
	414303 gb AAA91322.1 ; 577472 gb AAA56809.1 ; 577469 gb AAA56807.1 ; 577466 gb AAA56805.1 ;		
60	324356 gb AAA19196.1 ; 324353 gb AAA19194.1 ; 324350 gb AAA19192.1 ; 55139145 gb AAV41246.1 ;		
	55139143 gb AAV41245.1 ; 50234651 gb AAT70534.1 ; 54610026 gb AAV35111.1 ;		
	14579589 gb AAK69310.1 AF385297_1 ; 14579585 gb AAK69309.1 AF385295_1 ; 21632613 gb AAL32486.1 ;		
	226441 prf 1512373B ; 57916088 gb AAW59411.1 ; 57916040 gb AAW59401.1 ; 57916001 gb AAW59394.1 ;		
	50234771 gb AAT70614.1 ; 50234765 gb AAT70610.1 ; 50234762 gb AAT70608.1 ; 50234759 gb AAT70606.1 ;		
65	50234756 gb AAT70604.1 ; 50234753 gb AAT70602.1 ; 50234750 gb AAT70600.1 ; 50234747 gb AAT70598.1 ;		
	50234744 gb AAT70596.1 ; 50234741 gb AAT70594.1 ; 50234738 gb AAT70592.1 ; 50234735 gb AAT70590.1 ;		

|50234732|gb|AAT70588.1|; |50234723|gb|AAT70582.1|; |50234720|gb|AAT70580.1|; |50234717|gb|AAT70578.1|;
 |50234714|gb|AAT70576.1|; |50234711|gb|AAT70574.1|; |50234708|gb|AAT70572.1|; |50234705|gb|AAT70570.1|;
 |50234702|gb|AAT70568.1|; |50234699|gb|AAT70566.1|; |50234696|gb|AAT70564.1|; |50234687|gb|AAT70558.1|;
 |50234684|gb|AAT70556.1|; |50234681|gb|AAT70554.1|; |50234678|gb|AAT70552.1|; |50234672|gb|AAT70548.1|;
 5 |50234669|gb|AAT70546.1|; |50234666|gb|AAT70544.1|; |50234663|gb|AAT70542.1|; |50234660|gb|AAT70540.1|;
 |50234657|gb|AAT70538.1|; |50234654|gb|AAT70536.1|; |50234648|gb|AAT70532.1|; |50234645|gb|AAT70530.1|;
 |50234642|gb|AAT70528.1|; |50234639|gb|AAT70526.1|; |50234636|gb|AAT70524.1|; |50234633|gb|AAT70522.1|;
 |50234630|gb|AAT70520.1|; |50234627|gb|AAT70518.1|; |50234624|gb|AAT70516.1|; |50234621|gb|AAT70514.1|;
 10 |50234618|gb|AAT70512.1|; |50234615|gb|AAT70510.1|; |50234612|gb|AAT70508.1|; |50234609|gb|AAT70506.1|;
 |50234606|gb|AAT70504.1|; |50234603|gb|AAT70502.1|; |50234601|gb|AAT70501.1|;
 |34597771|gb|AAQ77443.1|; |34597768|gb|AAQ77441.1|; |34597765|gb|AAQ77439.1|;
 |34597759|gb|AAQ77435.1|; |34597756|gb|AAQ77433.1|; |21359673|gb|AAM49562.1|AF468843_2|;
 |21326690|gb|AAL75850.1|; |15193277|gb|AAK91757.1|; |9994775|emb|CAC07367.1|;
 15 |9863928|gb|AAG01223.1|AF216735_2|; |9863910|gb|AAG01213.1|AF216727_2|;
 |9863891|gb|AAG01203.1|AF216719_2|; |7861793|gb|AAF70407.1|AF203788_2|; |468300|gb|AAA62337.1|;
 |468295|gb|AAA62334.1|; |324336|gb|AAA43303.1|; |1413855|gb|AAA43249.1|.

Proteínas NP

	60476 emb CAA32437.1 ;	30466237 ref NP_848686.1 ;	30349245 gb AAP22118.1 ;
	30466222 ref NP_848678.1 ;	30349230 gb AAP22110.1 ;	4760951 gb AAD29162.1 AF100364_1 ;
20	4760969 gb AAD29171.1 AF100373_1 ;	4760967 gb AAD29170.1 AF100372_1 ;	
	4760965 gb AAD29169.1 AF100371_1 ;	4760963 gb AAD29168.1 AF100370_1 ;	
	4760961 gb AAD29167.1 AF100369_1 ;	4760959 gb AAD29166.1 AF100368_1 ;	
	4760957 gb AAD29165.1 AF100367_1 ;	4760955 gb AAD29164.1 AF100366_1 ;	
	4760953 gb AAD29163.1 AF100365_1 ;	4760949 gb AAD29161.1 AF100363_1 ;	
25	4760947 gb AAD29160.1 AF100362_1 ;	4760945 gb AAD29159.1 AF100361_1 ;	
	4760943 gb AAD29158.1 AF100360_1 ;	4760941 gb AAD29157.1 AF100359_1 ;	
	4760939 gb AAD29156.1 AF100358_1 ;	4760937 gb AAD29155.1 AF100357_1 ;	
	9622313 gb AAF89732.1 AF170569_1 ;	53829851 gb AAU94830.1 ;	53829849 gb AAU94829.1 ;
	53829847 gb AAU94828.1 ;	53829845 gb AAU94827.1	53829843 gb AAU94826.1 ;
30	53829841 gb AAU94825.1 ;	53829839 gb AAU94824.1 ;	53829837 gb AAU94823.1 ;
	53829835 gb AAU94822.1 ;	53829833 gb AAU94821.1 ;	53829831 gb AAU94820.1 ;
	53829829 gb AAU94819.1 ;	53829827 gb AAU94818.1 ;	20126592 gb AAK95899.1 ;
	12862815 dbj BAB32618.1 ;	12862813 dbj BAB32617.1 ;	12862811 dbj BAB32616.1 ;
	51340783 gb AAU01000.1 ;	50059414 gb AAT69437.1 ;	50059395 gb AAT69426.1 ;
35	50059433 gb AAT69448.1 ;	139119 sp P04665 VNUC_INBLE ;	6647904 sp O36433 VNUC_INBP9 ;
	139120 sp P04666 VNUC_INBSII ;	139118 sp P13885 VNUC_INBAD ;	139117 sp P13884 VNUC_INBAC ;
	139116 sp P11102 VNUC_INBAA ;	325245 gb AAA43750.1 ;	75750295 gb ABA26770.1 ;
	75750276 gb ABA26759.1 ;	75750257 gb ABA26748.1 ;	75750238 gb ABA26737.1 ;
	75750219 gb ABA26726.1 ;	75750200 gb ABA26715.1 ;	75750181 gb ABA26704.1 ;
40	72623471 gb AAZ74621.1 ;	75218754 gb ABA18171.1 ;	75217117 gb ABA18160.1 ;
	75216184 gb ABA18149.1 ;	75215962 gb ABA18138.1 ;	75215227 gb ABA18127.1 ;
	75214330 gb ABA18116.1 ;	75213014 gb ABA18041.1 ;	75206503 gb ABA18030.1 ;
	75200474 gb ABA16396.1 ;	75181199 gb ABA12788.1 ;	75181110 gb ABA12777.1 ;
	75180930 gb ABA12766.1 ;	75180833 gb ABA12755.1 ;	75180535 gb ABA12744.1 ;
45	75172977 gb ABA12733.1 ;	75171378 gb ABA12722.1 ;	75171140 gb ABA12711.1 ;
	75168380 gb ABA12700.1 ;	74477293 gb ABA08523.1 ;	74477274 gb ABA08512.1 ;
	74477253 gb ABA08501.1 ;	74477234 gb ABA08490.1 ;	74477215 gb ABA08479.1 ;
	74477196 gb ABA08468.1 ;	74422760 gb ABA06546.1 ;	74422592 gb ABA06514.1 ;
	73919147 ref YP_308843.1 ;	73765600 gb AAZ85130.1 ;	73763202 gb AAZ83981.1 ;
50	73762509 gb AAZ83692.1 ;	73762316 gb AAZ83653.1 ;	73761727 gb AAZ83375.1 ;
	73761603 gb AAZ83327.1 ;	73761584 gb AAZ83316.1 ;	73761565 gb AAZ83303.1 ;
	73761527 gb AAZ83281.1 ;	73761504 gb AAZ83270.1 ;	73761481 gb AAZ83257.1 ;
	73666620 gb AAZ80034.1 ;	73666601 gb AAZ80022.1 ;	73666582 gb AAZ80011.1 ;
	73666544 gb AAZ79989.1 ;	73665979 gb AAZ79978.1 ;	73665929 gb AAZ79967.1 ;
55	73665879 gb AAZ79948.1 ;	73665839 gb AAZ79635.1 ;	73665837 gb AAZ79634.1 ;
	73665792 gb AAZ79608.1 ;	73665773 gb AAZ79597.1 ;	73665754 gb AAZ79586.1 ;
	73665716 gb AAZ79564.1 ;	73665697 gb AAZ79553.1 ;	73665678 gb AAZ79542.1 ;
	73665640 gb AAZ79520.1 ;	73665617 gb AAZ79509.1 ;	73665569 gb AAX76737.2 ;
	67644052 gb AAY78943.1 ;	61612074 gb AAX47285.1 ;	61612071 gb AAX47284.1 ;
60	72602394 gb AAZ74610.1 ;	72602375 gb AAZ74599.1 ;	72602356 gb AAZ74588.1 ;
	72598222 gb AAZ74566.1 ;	72597929 gb AAZ74555.1 ;	72582136 gb AAZ74544.1 ;
	72578666 gb AAZ74522.1 ;	72572309 gb AAZ74511.1 ;	72572215 gb AAZ74500.1 ;
	72565916 gb AAZ74478.1 ;	72562585 gb AAZ74467.1 ;	72556658 gb AAZ74456.1 ;
	72552890 gb AAZ74434.1 ;	72552088 gb AAZ74423.1 ;	72549649 gb AAZ74412.1 ;
			72545874 gb AAZ74401.1 ;

	72545212 gb AAZ74390.1 ; 72543007 gb AAZ74378.1 ; 72539897 gb AAZ74367.1 ; 72539859 gb AAZ74356.1 ;	
	71000188 dbj BAE07156.1 ; 71842594 gb AAZ43409.1 ; 71842575 gb AAZ43398.1 ;	
	71842556 gb AAZ43387.1 ; 71842533 gb AAZ43374.1 ; 71571156 gb AAZ38654.1 ; 71568550 gb AAZ38642.1 ;	
5	71564887 gb AAZ38631.1 ; 71564868 gb AAZ38620.1 ; 71564849 gb AAZ38609.1 ; 71564830 gb AAZ38598.1 ;	
	71564811 gb AAZ38587.1 ; 71564792 gb AAZ38576.1 ; 71564773 gb AAZ38565.1 ; 71564754 gb AAZ38554.1 ;	
	71564735 gb AAZ38543.1 ; 71564716 gb AAZ38532.1 ; 71564697 gb AAZ38521.1 ; 71564678 gb AAZ38510.1 ;	
	71564659 gb AAZ38499.1 ; 71564640 gb AAZ38488.1 ; 71564621 gb AAZ38477.1 ; 71564602 gb AAZ38466.1 ;	
	70955500 gb AAZ16302.1 ; 70955498 gb AAZ16301.1 ; 70955496 gb AAZ16300.1 ; 70955494 gb AAZ16299.1 ;	
10	70955492 gb AAZ16298.1 ; 70955490 gb AAZ16297.1 ; 70955488 gb AAZ16296.1 ; 70955486 gb AAZ16295.1 ;	
	70955483 gb AAZ16294.1 ; 70955481 gb AAZ1293.1 ; 70955479 gb AAZ16292.1 ; 70907647 gb AAX56534.2 ;	
	62198875 gb AAX76677.1 ; 68525447 gb AAV98774.1 ; 68510084 gb AAV98410.1 ;	
	68510066 gb AAV98400.1 ; 68510046 gb AAV98390.1 ; 68510015 gb AAV98380.1 ;	
	68509994 gb AAV98370.1 ; 68509965 gb AAV98360.1 ; 68509900 gb AAV98343.1 ;	
15	68509874 gb AAV98333.1 ; 68509381 gb AAV98323.1 ; 68509342 gb AAV98251.1 ;	
	68509319 gb AAV98241.1 ; 68509300 gb AAV98231.1 ; 68509280 gb AAV98221.1 ;	
	68509256 gb AAV98211.1 ; 68509233 gb AAV98201.1 ; 68509214 gb AAV98191.1 ;	
	68509193 gb AAV98181.1 ; 68509175 gb AAV98171.1 ; 68509157 gb AAV98161.1 ;	
	68509139 gb AAV98151.1 ; 68509120 gb AAV98141.1 ; 68509102 gb AAV98131.1 ;	
20	68509084 gb AAV98121.1 ; 68509066 gb AAV98111.1 ; 68509048 gb AAV98101.1 ;	
	68509018 gb AAV98091.1 ; 68508938 gb AAV98081.1 ; 68508901 gb AAV98071.1 ;	
	68508822 gb AAV98061.1 ; 68508607 gb AAV98051.1 ; 68508523 gb AAV98041.1 ;	
	62198821 gb AAX76647.1 ; 61970925 gb AAX57938.1 ; 61970727 gb AAX57828.1 ;	
	59896451 gb AAX11579.1 ; 67527208 gb AAV68365.1 ; 8894685 emb CAB95838.1 ;	
25	8894683 emb CAB95837.1 ; 67062593 gb AAV64406.1 ; 67062065 gb AAV64396.1 ;	
	67061897 gb AAV64386.1 ; 67061102 gb AAV64376.1 ; 67060418 gb AAV64366.1 ;	
	67060182 gb AAV64356.1 ; 67059548 gb AAV64346.1 ; 67058984 gb AAV64336.1 ;	
	67058924 gb AAV64326.1 ; 67058354 gb AAV64316.1 ; 67058336 gb AAV64306.1 ;	
30	67058318 gb AAV64296.1 ; 67058300 gb AAV64286.1 ; 67058282 gb AAV64276.1 ;	
	67057743 gb AAV64266.1 ; 67051372 gb AAV64256.1 ; 67050025 gb AAV64246.1 ;	
	67045893 gb AAV64236.1 ; 67045474 gb AAV64226.1 ; 67044521 gb AAV64216.1 ;	
	67044350 gb AAV64206.1 ; 67044263 gb AAV64196.1 ; 67044163 gb AAX57868.2 ;	
	66947421 gb AAV59039.1 ; 9187997 emb CAB95839.2 ; 54635080 gb AAV36516.1 ;	
	54635078 gb AAV36515.1 ; 54635076 gb AAV36514.1 ; 54635074 gb AAV36513.1 ;	
35	66475125 gb AAV47089.1 ; 66475107 gb AAV47079.1 ; 66475063 gb AAV47056.1 ;	
	66474995 gb AAV47027.1 ; 66474977 gb AAV47017.1 ; 66473602 gb AAV46440.1 ;	
	66473584 gb AAV46430.1 ; 66473566 gb AAV46420.1 ; 66473496 gb AAV46395.1 ;	
	66473474 gb AAV46385.1 ; 66473454 gb AAV46375.1 ; 66356022 gb AAV45650.1 ;	
	66354531 gb AAV44910.1 ; 66354513 gb AAV44900.1 ; 66354413 gb AAV44890.1 ;	
40	66354015 gb AAV44800.1 ; 66353995 gb AAV44789.1 ; 66353977 gb AAV44779.1 ;	
	66353877 gb AAV44769.1 ; 66353859 gb AAV44759.1 ; 66346636 gb AAV44665.1 ;	
	66346024 gb AAV44655.1 ; 66327442 gb AAV44645.1 ; 66319022 gb AAV44635.1 ;	
	66315226 gb AAV44625.1 ; 66303368 gb AAV44614.1 ; 63054909 gb AAV28991.1 ;	
	63053670 gb AAV28642.1 ; 63029992 gb AAV27867.1 ; 63053688 gb AAV28652.1 ;	
45	63053652 gb AAV28632.1 ; 63053634 gb AAV28622.1 ; 63053616 gb AAV28612.1 ;	
	63053533 gb AAV28595.1 ; 63053501 gb AAV28585.1 ; 63053483 gb AAV28575.1 ; 63053464 gb AAV28565.1 ;	
	63047668 gb AAV28555.1 ; 63038371 gb AAV28545.1 ; 63034462 gb AAV28535.1 ;	
	63034444 gb AAV28525.1 ; 63034229 gb AAV28506.1 ; 63034200 gb AAV28409.1 ;	
	63034182 gb AAV28399.1 ; 63034163 gb AAV28389.1 ; 63034145 gb AAV28379.1 ;	
50	63034127 gb AAV28369.1 ; 63034109 gb AAV28359.1 ; 63034091 gb AAV28349.1 ;	
	63034073 gb AAV28339.1 ; 63034055 gb AAV28329.1 ; 63034037 gb AAV28319.1 ;	
	63034019 gb AAV28309.1 ; 63033978 gb AAV28299.1 ; 63033960 gb AAV28289.1 ;	
	63033942 gb AAV28279.1 ; 63033922 gb AAV28269.1 ; 63033419 gb AAV28018.1 ;	
	63033401 gb AAV28008.1 ; 63033382 gb AAV27998.1 ; 63033337 gb AAV27963.1 ;	
55	63029974 gb AAV27857.1 ; 63029954 gb AAV27847.1 ; 62871486 gb AAV18615.1 ;	
	62871292 gb AAV18589.1 ; 62871267 gb AAV18571.1 ; 62870088 gb AAV18200.1 ;	
	62870070 gb AAV18190.1 ; 62870052 gb AAV18180.1 ; 62870034 gb AAV18170.1 ;	
	62870016 gb AAV18160.1 ; 62869998 gb AAV18150.1 ; 62869980 gb AAV18140.1 ;	
	62869962 gb AAV18130.1 ; 62869944 gb AAV18120.1 ; 62869926 gb AAV18110.1 ;	
60	62869908 gb AAV18100.1 ; 62869889 gb AAV18090.1 ; 62198929 gb AAX76707.1 ;	
	62198785 gb AAX76627.1 ; 61620951 gb AAX47529.1 ; 60683810 gb AAX34065.1 ;	
	59940446 gb AAX12765.1 ; 56311406 emb CAI29280.1 ; 56291614 emb CAE48277.1 ;	
	62199037 gb AAX76767.1 ; 62199019 gb AAX76757.1 ; 62199001 gb AAX76747.1 ;	
	62198965 gb AAX76727.1 ; 62198947 gb AAX76717.1 ; 62198911 gb AAX76697.1 ;	
	62198893 gb AAX76687.1 ; 62198857 gb AAX76667.1 ; 62198839 gb AAX76657.1 ;	
65	62198803 gb AAX76637.1 ; 61970943 gb AAX57948.1 ; 61970889 gb AAX57918.1 ;	
	61970871 gb AAX57908.1 ; 61970853 gb AAX57898.1 ; 61970835 gb AAX57888.1 ;	

	61970817 gb AAC57878.1 ;	61970781 gb AAC57858.1 ;	61970763 gb AAC57848.1 ;
	61970745 gb AAC57838.1 ;	61970709 gb AAC57818.1 ;	61970691 gb AAC57808.1 ;
	61970673 gb AAC57798.1 ;	61970655 gb AAC57788.1 ;	61970637 gb AAC57778.1 ;
	61970619 gb AAC57768.1 ;	61970601 gb AAC57758.1 ;	61970583 gb AAC57748.1 ;
5	61970565 gb AAC57738.1 ;	61970545 gb AAC57727.1 ;	61970529 gb AAC57718.1 ;
	61970511 gb AAC57708.1 ;	61970493 gb AAC57698.1 ;	61970475 gb AAC57688.1 ;
	61970457 gb AAC57678.1 ;	61970439 gb AAC57668.1 ;	61970421 gb AAC57658.1 ;
	61970412 gb AAC57653.1 ;	61928216 gb AAC56604.1 ;	61928159 gb AAC56594.1 ;
10	61928104 gb AAC56584.1 ;	61928059 gb AAC56574.1 ;	61928002 gb AAC56564.1 ;
	61927951 gb AAC56554.1 ;	61927903 gb AAC56544.1 ;	61927806 gb AAC56524.1 ;
	61927757 gb AAC56514.1 ;	61927708 gb AAC56504.1 ;	61927649 gb AAC56494.1 ;
	61927595 gb AAC56484.1 ;	61927538 gb AAC56474.1 ;	61927484 gb AAC56464.1 ;
15	61927432 gb AAC56454.1 ;	61927380 gb AAC56444.1 ;	61927331 gb AAC56434.1 ;
	61927285 gb AAC56424.1 ;	61927238 gb AAC56414.1 ;	61927182 gb AAC56404.1 ;
	61927135 gb AAC56394.1 ;	61927085 gb AAC56384.1 ;	61621003 gb AAC47539.1 ;
	61620918 gb AAC47519.1 ;	61104894 gb AAC38241.1 ;	60738755 gb AAC35875.1 ;
	60738737 gb AAC35865.1 ;	60738719 gb AAC35855.1 ;	60738701 gb AAC35845.1 ;
	60738683 gb AAC35835.1 ;	60738665 gb AAC35825.1 ;	59940538 gb AAC12815.1 ;
20	59940520 gb AAC12805.1 ;	59940502 gb AAC12795.1 ;	59940484 gb AAC12785.1 ;
	59940464 gb AAC12775.1 ;	59940428 gb AAC12755.1 ;	59940410 gb AAC12745.1 ;
	59940392 gb AAC12735.1 ;	59896559 gb AAC11639.1 ;	59896541 gb AAC11629.1 ;
	59896523 gb AAC11619.1 ;	59896505 gb AAC11609.1 ;	59896487 gb AAC11599.1 ;
25	59896469 gb AAC11589.1 ;	59896433 gb AAC11569.1 ;	59896415 gb AAC11559.1 ;
	59896397 gb AAC11549.1 ;	59896379 gb AAC11539.1 ;	59896361 gb AAC11529.1 ;
	59896343 gb AAC11519.1 ;	59896325 gb AAC11509.1 ;	59896307 gb AAC11499.1 ;
	59896289 gb AAC11489.1 ;	59896271 gb AAC11479.1 ;	59896253 gb AAC11469.1 ;
30	59896235 gb AAC11459.1 ;	61970907 gb AAC57928.1 ;	56548910 gb AAV97620.1 ;
	56548908 gb AAV97619.1 ;	56548906 gb AAV97618.1 ;	56548904 gb AAV97617.1 ;
	56425053 gb AAV91225.1 ;	56425051 gb AAV91224.1 ;	56425049 gb AAV91223.1 ;
	56425047 gb AAV91222.1 ;	58429781 gb AAW78295.1 ;	16076707 gb AAL14084.1 AF222814_1 ;
	13785215 emb CAC37326.1 ;	12038908 emb CAC19705.1 ;	12038906 emb CAC19704.1 ;
	12038892 emb CAC19696.1 ;	8163867 gb AAF73886.1 AF222778_1 ;	8163865 gb AAF73887.1 AF222777_1 ;
	8163863 gb AAF73886.1 AF222776_1 ;		8163861 gb AAF73885.1 AF222775_1 ;
35	8163859 gb AAF73884.1 AF222774_1 ;		8163857 gb AAF73883.1 AF222773_1 ;
	8163855 gb AAF73882.1 AF222772_1 ;		8163853 gb AAF73881.1 AF222771_1 ;
	8163851 gb AAF73880.1 AF222770_1 ;		8163849 gb AAF73879.1 AF222769_1 ;
	8163847 gb AAF73878.1 AF222768_1 ;		10442686 gb AAG17432.1 AF285888_1 ;
	9887189 gb AAG01789.1 AF251431_1 ;		9887172 gb AAG01780.1 AF251423_1 ;
40	9887155 gb AAG01771.1 AF251415_1 ;		9887138 gb AAG01762.1 AF251407_1 ;
	9887107 gb AAG01746.1 AF251392_1 ;	9954391 gb AAG09040.1 ;	9437966 gb AAF87508.1 AF250480_1 ;
	9437956 gb AAF87503.1 AF250475_1 ;		9437954 gb AAF87502.1 AF250474_1 ;
	9437952 gb AAF87501.1 AF250473_1 ;		9437950 gb AAF87500.1 AF250472_1 ;
45	9437948 gb AAF87499.1 AF250471_1 ;		9437946 gb AAF87498.1 AF250470_1 ;
	8515430 gb AAF75997.1 AF250127_1 ;		5732295 gb AAD49023.1 AF156413_1 ;
	5732289 gb AAD49020.1 AF156410_1 ;		5732299 gb AAD49025.1 AF156415_1 ;
	6048942 gb AAF02407.1 AF098627_1 ;		6048938 gb AAF02405.1 AF098625_1 ;
	6048936 gb AAF02404.1 AF098624_1 ;		6048934 gb AAF02403.1 AF098623_1 ;
50	6048932 gb AAF02402.1 AF098622_1 ;		6048930 gb AAF02401.1 AF098621_1 ;
	6048928 gb AAF02400.1 AF098620_1 ;		6048926 gb AAF02399.1 AF098619_1 ;
	6048924 gb AAF02398.1 AF098618_1 ;		6048922 gb AAF02397.1 AF098617_1 ;
	5732287 gb AAD49019.1 AF156409_1 ;		5732285 gb AAD49018.1 AF156408_1 ;
	5732283 gb AAD49017.1 AF156407_1 ;		5732281 gb AAD49016.1 AF156406_1 ;
	5732277 gb AAD49014.1 AF156404_1 ;		5732275 gb AAD49013.1 AF156403_1 ;
	5732273 gb AAD49012.1 AF156402_1 ;	3722169 gb AAC63467.1 ;	3722167 gb AAC63466.1 ;
55	3722165 gb AAC63465.1 ;	3722163 gb AAC63464.1 ;	3722159 gb AAC63462.1 ;
	3721982 gb AAC63428.1 ;	3721980 gb AAC63427.1 ;	3721976 gb AAC63425.1 ;
	50083251 gb AAT70220.1 ;	221296 dbj BAA00035.1 ;	1835738 gb AAC57416.1 ;
	50261909 gb AAT72507.1 ;	325104 gb AAA73112.1 ;	325097 gb AAA73111.1 ;
60	325089 gb AAA73110.1 ;	325087 gb AAA73109.1 ;	>gi 25095 gb AAA73105.1 ;
	324582 gb AAA73107.1 ;	324256 gb AAA73106.1 ;	324580 gb AAA73104.1 ;
	75093 pir VHIV8H ;	50083235 gb AAT70212.1 ;	324584 gb AAA73108.1 ;
	37813192 gb AAR04372.1 ;	60478 emb CAA33899.1 ;	32403 gb AAB59744.1 ;
	16589037 gb AAL26994.1 AF397199_1 ;	16589034 gb AAL26993.1 AF397198_1 ;	32403 gb AAB59744.1 ;
	279783 pir VHIVXL ;	34597775 gb AAQ77445.1 ;	34597773 gb AAQ77444.1 ;
65	29539576 gb AAO88263.1 AF342819_1 ;	61197034 gb AAC39500.1 ;	19049384 dbj BAA99400.1 ;
	71084275 gb AAZ23583.1 ;	71084269 gb AAZ23580.1 ;	71084267 gb AAZ23579.1 ;

	55925904 gb AAV68025.1 ;	58374190 gb AAW72231.1 ;	58618448 gb AAW80722.1 ;
	58618446 gb AAW80721.1 ;	27596994 ref NP_775533.1 ;	58618444 gb AAW80720.1 ;
	21693171 gb AAM75159.1 AF389119_1 ;	75108 pir VHIVN8 ;	75107 pir VHIVX1 ;
	75103 pir VHIVN2 ;	75102 pir VHIVN3 ;	75101 pir VHIVN6 ;
5	320344 pir A60028 ;	320033 pir VHIVM1 ;	320032 pir VHIVC1 ;
	66733741 gb AYY52631.1 ;	66733739 gb AYY52630.1 ;	66733737 gb AYY52629.1 ;
	66733735 gb AYY52628.1 ;	66733733 gb AYY52627.1 ;	66733731 gb AYY52626.1 ;
	66733729 gb AYY52625.1 ;	66733727 gb AYY52624.1 ;	66733725 gb AYY52623.1 ;
10	66733723 gb AYY52622.1 ;	66733721 gb AYY52621.1 ;	66733719 gb AYY52620.1 ;
	66733717 gb AYY52619.1 ;	66733715 gb AYY52618.1 ;	66733713 gb AYY52617.1 ;
	66733711 gb AYY52616.1 ;	66733709 gb AYY52615.1 ;	66733707 gb AYY52614.1 ;
	66733705 gb AYY52613.1 ;	66733703 gb AYY52612.1 ;	66733701 gb AYY52611.1 ;
	66733699 gb AYY52610.1 ;	66733697 gb AYY52609.1 ;	66733695 gb AYY52608.1 ;
15	66733693 gb AYY52607.1 ;	66733691 gb AYY52606.1 ;	66733689 gb AYY52605.1 ;
	66733687 gb AYY52604.1 ;	73921307 ref YP_308871.1 ;	37785430 gb AAO46552.1 ;
	37785428 gb AAO46551.1 ;	37785426 gb AAO46550.1 ;	37785424 gb AAO46549.1 ;
	37785422 gb AAO46548.1 ;	37785420 gb AAO46547.1 ;	37785418 gb AAO46546.1 ;
	37785416 gb AAO46545.1 ;	37785414 gb AAO46544.1 ;	37785412 gb AAO46543.1 ;
20	37785410 gb AAO46542.1 ;	37785408 gb AAO46541.1 ;	37785406 gb AAO46540.1 ;
	37785404 gb AAO46539.1 ;	37785402 gb AAO46538.1 ;	37785400 gb AAO46537.1 ;
	37785398 gb AAO46536.1 ;	37785396 gb AAO46535.1 ;	37785394 gb AAO46534.1 ;
	37785392 gb AAO46533.1 ;	37785390 gb AAO46532.1 ;	37785388 gb AAO46531.1 ;
	37785386 gb AAO46530.1 ;	37785384 gb AAO46529.1 ;	37785382 gb AAO46528.1 ;
25	37785380 gb AAO46527.1 ;	37785378 gb AAO46526.1 ;	37785376 gb AAO46525.1 ;
	37785374 gb AAO46524.1 ;	37785372 gb AAO46523.1 ;	37785370 gb AAO46522.1 ;
	37785368 gb AAO46521.1 ;	37785244 gb AAO46460.1 ;	37785242 gb AAO46459.1 ;
	37785240 gb AAO46458.1 ;	37785238 gb AAO46457.1 ;	37785236 gb AAO46456.1 ;
	37785234 gb AAO46455.1 ;	37785232 gb AAO46454.1 ;	37785230 gb AAO46453.1 ;
30	37785228 gb AAO46452.1 ;	37785226 gb AAO46451.1 ;	37785224 gb AAO46450.1 ;
	37785222 gb AAO46449.1 ;	37785220 gb AAO46448.1 ;	37785218 gb AAO46447.1 ;
	37785216 gb AAO46446.1 ;	37785214 gb AAO46445.1 ;	37785212 gb AAO46444.1 ;
	3778521 gb AAO46443.1 ;	37785208 gb AAO46442.1 ;	37785206 gb AAO46441.1 ;
	37785204 gb AAO46440.1 ;	37785202 gb AAO46439.1 ;	37785200 gb AAO46438.1 ;
35	37785198 gb AAO46437.1 ;	37785196 gb AAO46436.1 ;	37785194 gb AAO46435.1 ;
	37785192 gb AAO46434.1 ;	37785190 gb AAO46433.1 ;	37785188 gb AAO46432.1 ;
	37785186 gb AAO46431.1 ;	37785184 gb AAO46430.1 ;	37785182 gb AAO46429.1 ;
	37785180 gb AAO46428.1 ;	37785178 gb AAO46427.1 ;	37785176 gb AAO46426.1 ;
	37785174 gb AAO46425.1 ;	37785172 gb AAO46424.1 ;	37785170 gb AAO46423.1 ;
	37785168 gb AAO46422.1 ;	13925172 gb AAK49279.1 AF255753_1 ;	13274625 gb AAK18006.1 AF255749_1 ;
40	13274623 gb AAK18005.1 AF255748_1 ;	31339496 gb AAP49080.1 ;	31339492 gb AAP49078.1 ;
	66775627 gb AYY56368.1 ;	42661500 emb CAF31360.1 ;	54126502 gb AAV30830.1 ;
	50234808 gb AAT70633.1 ;	18092172 gb AAL59145.1 AF398420_1 ;	18092170 gb AAL59144.1 AF398419_1 ;
	8307799 gb AAF74328.1 AF084278_1 ;		8307797 gb AAF74327.1 AF084277_1 ;
	8307795 gb AAF74326.1 AF084276_1 ;	2833664 gb AAC34267.1 ;	54126537 gb AAV30838.1 ;
45	73852953 ref YP_308667.1 ;	32140159 ref NP_859032.1 ;	30025978 gb AAP04508.1 ;
	71013502 dbj BAE07202.1 ;	62466165 gb AAX83408.1 ;	62466157 gb AAX83404.1 ;
	54610028 gb AAV35112.1 ;	54299852 gb AAV32650.1 ;	154299838 gb AAV32642.1 ;
	52078184 gb AAU25867.1 ;	52078171 gb AAU25860.1 ;	52078148 gb AAU25847.1 ;
	47834203 gb AAT38823.1 ;	49357240 gb AAT65380.1 ;	49357234 gb AAT65377.1 ;
50	49357224 gb AAT65372.1 ;	49357216 gb AAT65368.1 ;	49357212 gb AAT65366.1 ;
	49357196 gb AAT65358.1 ;	49357186 gb AAT65353.1 ;	49357184 gb AAT65352.1 ;
	13925169 gb AAK49278.1 AF255752_1 ;		13925167 gb AAK49277.1 AF255751_1 ;
	13925164 gb AAK49276.1 AF255750_1 ;		13925161 gb AAK49275.1 AF255747_1 ;
	13925159 gb AAK49274.1 AF255746_1 ;		13925156 gb AAK49273.1 AF255745_1 ;
55	13925153 gb AAK49272.1 AF255744_1 ;		13925151 gb AAK49271.1 AF255743_1 ;
	13925148 gb AAK49270.1 AF255742_1 ;	38154862 gb AAR12367.1 ;	38154860 gb AAR12366.1 ;
	38154858 gb AAR12365.1 ;	38154856 gb AAR12364.1 ;	38154854 gb AAR12363.1 ;
	38154852 gb AAR12362.1 ;	38154850 gb AAR12361.1 ;	38154848 gb AAR12360.1 ;
	38154846 gb AAR12359.1 ;	38154844 gb AAR12358.1 ;	38154842 gb AAR12357.1 ;
60	38154840 gb AAR12356.1 ;	38154838 gb AAR12355.1 ;	38154836 gb AAR12354.1 ;
	38154834 gb AAR12353.1 ;	38154832 gb AAR12352.1 ;	38154830 gb AAR12351.1 ;
	38154828 gb AAR12350.1 ;	47156435 gb AAT12105.1 ;	47156433 gb AAT12104.1 ;
	47156431 gb AAT12103.1 ;	47156429 gb AAT12102.1 ;	47156427 gb AAT12101.1 ;
	47156423 gb AAT12099.1 ;	47156421 gb AAT12098.1 ;	47156419 gb AAT12097.1 ;
65	47156415 gb AAT12095.1 ;	47156413 gb AAT12094.1 ;	47156411 gb AAT12093.1 ;
	47156407 gb AAT12091.1 ;	47156405 gb AAT12090.1 ;	47156403 gb AAT12089.1 ;
			47156401 gb AAT12088.1 ;

	47156399 gb AAT12087.1 ;	47156397 gb AAT12086.1 ;	47156395 gb AAT12085.1 ;	
	30522970 gb AAO65613.1 ; 28849563 gb AAO52964.1 AF509121_1 ; 19422133 gb AAL87893.1 AF455703_1 ;	19422127 gb AAL87890.1 AF455700_1 ; 119422125 gb AAL87889.1 AF455699_1 ; 290762 gb AAA51501.1 ;	9802278 gb AAF99666.1 AF258516_1 ; 5732297 gb AAD49024.1 AF156414_1 ;	
5	5732293 gb AAD49022.1 AF156412_1 ;	5732291 gb AAD49021.1 AF156411_1 ;	6048944 gb AAF02408.1 AF098628_1 ; 6048940 gb AAF02406.1 AF098626_1 ;	
	5805283 gb AAD51925.1 AF144303_1 ;	76800632 gb ABA55723.1 ;	59803332 gb AAX07774.1 ;	
	57916081 gb AAW59409.1 ;	57916035 gb AAW59399.1 ;	57915988 gb AAW59391.1 ;	
	47716775 gb AAT37564.1 ; 42661498 emb CAF31359.1 ; 60823 emb CAA36505.1 ; 60821 emb CAA36234.1 ;	58531177 dbj BAD89346.1 ; 58531159 dbj BAD89336.1 ;	58531141 dbj BAD89326.1 ;	
10	58531123 dbj BAD89316.1 ;	58531091 dbj BAD89306.1 ;	50956630 gb AAT90833.1 ;	
	50234860 gb AAT70659.1 ; 50234830 gb AAT70644.1 ; 50234828 gb AAT70643.1 ; 50234826 gb AAT70642.1 ;	50234824 gb AAT70641.1 ; 50234822 gb AAT70640.1 ; 50234820 gb AAT70639.1 ; 50234818 gb AAT70638.1 ;	50234816 gb AAT70637.1 ; 50234814 gb AAT70636.1 ; 50234812 gb AAT70635.1 ; 50234810 gb AAT70634.1 ;	
15	50234806 gb AAT70632.1 ; 50234804 gb AAT70631.1 ; 50234802 gb AAT70630.1 ; 50234800 gb AAT70629.1 ;	50234798 gb AAT70628.1 ; 50234796 gb AAT70627.1 ; 50234794 gb AAT70626.1 ; 50234792 gb AAT70625.1 ;	42521292 gb AAS18236.1 ; 38524558 dbj BAD02358.1 ; 38524540 dbj BAD02348.1 ;	
	6177890 dbj BAA86069.1 ; 6177888 dbj BAA86068.1 ; 6177886 dbj BAA86067.1 ; 6177884 dbj BAA86066.1 ;	28194391 gb AAO33540.1 AF474070_1 ; 28194387 gb AAO33539.1 AF474069_1 ; 24286070 gb AAN46830.1 ;	20	14579581 gb AAK69308.1 AF385293_1 ; 18140826 gb AAL60436.1 AF398867_1 ;
	18074925 emb CAC84253.1 ;	18074923 emb CAC84252.1 ;	18074921 emb CAC84251.1 ;	
	18074919 emb CAC84250.1 ;	18074917 emb CAC84249.1 ;	18074915 emb CAC84248.1 ;	
	18074913 emb CAC84247.1 ;	18074911 emb CAC84246.1 ;	18074909 emb CAC84245.1 ;	
25	8452830 gb AAF75110.1 AF115285_1 ;	8452828 gb AAF75109.1 AF115284_1 ;	77917343 gb ABB05220.1 ;	
	77917324 gb ABB05209.1 ;	77917305 gb ABB05198.1 ;	77869495 gb ABB05187.1 ;	
	77863498 gb ABB05009.1 ;	77863479 gb ABB04998.1 ;	77863460 gb ABB04987.1 ;	
	77863441 gb ABB04976.1 ;	77863422 gb ABB04965.1 ;	77863403 gb ABB04954.1 ;	
	77863384 gb ABB04943.1 ;	77863365 gb ABB04932.1 ;	77863346 gb ABB04921.1 ;	
30	77863327 gb ABB04910.1 ;	77861874 gb ABB04375.1 ;	77861855 gb ABB04364.1 ;	
	77861836 gb ABB04353.1 ;	77861817 gb ABB04342.1 ;	77861798 gb ABB04331.1 ;	
	77861779 gb ABB04320.1 ;	77861760 gb ABB04309.1 ;	77861741 gb ABB04298.1 ;	
	77861722 gb ABB04287.1 ;	77747467 gb ABB03149.1 ;	77747448 gb ABB03138.1 ;	
	77747429 gb ABB03127.1 ;	77747409 gb ABB03116.1 ;	77747390 gb ABB03105.1 ;	
35	77747371 gb ABB03094.1 ;	77747352 gb ABB03083.1 ;	77747333 gb ABB03072.1 ;	
	77747312 gb ABB03061.1 ;	77747293 gb ABB03050.1 ;	77747274 gb ABB03039.1 ;	
	77747255 gb ABB03028.1 ;	77747236 gb ABB03017.1 ;	77747217 gb ABB03006.1 ;	
	77747198 gb ABB02995.1 ;	77747179 gb ABB02984.1 ;	77747158 gb ABB02973.1 ;	
	77747139 gb ABB02962.1 ;	77747120 gb ABB02951.1 ;	77747101 gb ABB02940.1 ;	
40	77747080 gb ABB02928.1 ;	77747061 gb ABB02917.1 ;	77747042 gb ABB02906.1 ;	
	77746996 gb ABB02895.1 ;	77746977 gb ABB02884.1 ;	77746958 gb ABB02873.1 ;	
	77746939 gb ABB02862.1 ;	77746920 gb ABB02851.1 ;	77746899 gb ABB02840.1 ;	
	77746880 gb ABB02829.1 ;	77746861 gb ABB02818.1 ;	77746842 gb ABB02807.1 ;	
	77746823 gb ABB02796.1 ;	77746804 gb ABB02785.1 ;	77543690 gb ABA87257.1 ;	
45	77543670 gb ABA87246.1 ;	77543650 gb ABA87235.1 ;	77543368 gb ABA87095.1 ;	
	77543349 gb ABA87084.1 ;	77543305 gb ABA87061.1 ;	77543249 gb ABA87049.1 ;	
	76464403 gb ABA43340.1 ;	76454181 gb ABA43204.1 ;	76446827 gb ABA43193.1 ;	
	76446806 gb ABA43182.1 ;	76446435 gb ABA43171.1 ;	76446410 gb ABA42993.1 ;	
	76446391 gb ABA42982.1 ;	76446319 gb ABA42943.1 ;	76446300 gb ABA42932.1 ;	
50	76443534 gb ABA42579.1 ;	76443515 gb ABA42568.1 ;	76443496 gb ABA42557.1 ;	
	76443477 gb ABA42546.1 ;	76443458 gb ABA42535.1 ;	76443439 gb ABA42524.1 ;	
	76443420 gb ABA42513.1 ;	76443401 gb ABA42502.1 ;	76443382 gb ABA42491.1 ;	
	76443363 gb ABA42480.1 ;	76443344 gb ABA42469.1 ;	76443325 gb ABA42458.1 ;	
	76443276 gb ABA42447.1 ;	76443257 gb ABA42416.1 ;	76443238 gb ABA42405.1 ;	
55	76443219 gb ABA42394.1 ;	76443200 gb ABA42383.1 ;	76443181 gb ABA42372.1 ;	
	76440953 gb ABA42361.1 ;	76426705 gb ABA42350.1 ;	76418682 gb ABA42339.1 ;	
	76411109 gb ABA42328.1 ;	76410460 gb ABA42317.1 ;	76403227 gb ABA42306.1 ;	
	76381543 gb ABA42295.1 ;	76374097 gb ABA42284.1 ;	76366076 gb ABA42273.1 ;	
	76366057 gb ABA42262.1 ;	76366038 gb ABA42251.1 ;	76366019 gb ABA42240.1 ;	
60	75750352 gb ABA26803.1 ;	75750333 gb ABA26792.1 ;	75750314 gb ABA26781.1 ;	
	58429773 gb AAW78291.1 ;	58429761 gb AAW78285.1 ;	58429759 gb AAW78284.1 ;	
	50542643 gb AAT78586.1 ;	50083045 gb AAT70174.1 ;	50059188 gb AAT69352.1 ;	
	55273941 gb AAV48837.1 ;	55233233 gb AAV48549.1 ;	53765727 gb AAU93405.1 ;	
	51094113 gb AAS89187.2 ;	51859870 gb AAU11219.1 ;	51859868 gb AAU11218.1 ;	
65	51859866 gb AAU11217.1 ;	51859864 gb AAU11216.1 ;	51859862 gb AAU11215.1 ;	
	51859860 gb AAU11214.1 ;	51859858 gb AAU11213.11 ;	51859856 gb AAU11212.1 ;	

	51859854 gb AAU11211.1 ;	51859852 gb AAU11210.1 ;	51859850 gb AAU11209.1 ;
	51859848 gb AAU11208.1 ;	51859846 gb AAU11207.1 ;	51859844 gb AAU11206.1 ;
	51859842 gb AAU11205.1 ;	51859840 gb AAU11204.1 ;	50365720 gb AAT76161.1 ;
5	47834948 gb AAT39109.1 ; 47834946 gb AAT39108.1 ; 47834944 gb AAT39107.1 ; 47834934 gb AAT39102.1 ;		
	47834932 gb AAT39101.1 ; 33867359 gb AAQ55062.1 ;	45124766 emb CAF33022.1 ;	
	45124750 emb CAF33013.1 ; 45124746 emb CAF33011.1 ;	33318065 gb AAQ04906.1 AF508617_1 ;	
	33318063 gb AAQ04905.1 AF508616_1 ;	33318059 gb AAQ04903.1 AF508614_1 ;	
	33318055 gb AAQ04901.1 AF508612_1 ;	33318053 gb AAQ04900.1 AF508611_1 ;	
10	33318049 gb AAQ04898.1 AF508609_1 ;	33318045 gb AAQ04896.1 AF508607_1 ;	
	33318043 gb AAQ04895.1 AF508606_1 ; 33318041 gb AAQ04894.1 AF508605_1 ; 41207477 gb AAR99630.1 ;		
	40732903 emb CAF04486.1 ; 14275699 emb CAC40041.1 ; 21902318 gb AAM78513.1 AF483604_1 ;		
	13383285 dbj BAB39514.1 ; 13383283 dbj BAB39513.1 ;	5531266 emb CAB50887.1 ;	
	30043924 gb AAG01753.2 AF251399_1 ;	28849599 gb AAO52982.1 AF509139_1 ;	
	28849561 gb AAO52963.1 AF509120_1 ;	28849559 gb AAO52962.1 AF509119_1 ;	
15	28849557 gb AAO52961.1 AF509118_1 ; 28849555 gb AAO52960.1 AF509117_1 ; 28820286 gb AA046832.1 ;		
	28820284 gb AAO46831.1 ; 28820282 gb AAO46830.1 ;	28820280 gb AAO46829.1 ;	
	28820278 gb AAO46828.1 ; 28820276 gb AAO46827.1 ;	28820047 gb AAO46826.1 ;	
	28819610 gb AAO46825.1 ; 28818981 gb AAO46824.1 ;	18496110 emb CAD20329.1 ;	
	27462153 gb AAO15349.1 AF225537_1 ;	27462151 gb AAO15348.1 AF225536_1 ;	
20	27462149 gb AAO15347.1 AF225535_1 ;	27462147 gb AAO15346.1 AF225534_1 ;	
	22859439 emb CAD30201.1 ; 22859437 emb CAD30200.1 ;	21359670 gb AAM49560.1 AF468842_1 ;	
	20068061 emb CAC85241.1 ; 20068055 emb CAC85238.1 ;	20068051 emb CAC85236.1 ;	
	20068049 emb CAC85235.1 ; 20068037 emb CAC85229.1 ;	19913216 emb CAD20330.1 ;	
	19913210 emb CAD20324.1 ; 19697806 gb AAL31404.1 ;	19697804 gb AAL31403.1 ;	
25	19697802 gb AAL31402.1 ; 19697800 gb AAL31401.1 ; 19697798 gb AAL31400.1 ; 19697796 gb AAL31399.1 ;		
	19697794 gb AAL31398.1 ; 19422139 gb AAL87896.1 AF455706_1 ; 19422137 gb AAL87895.1 AF455705_1 ;		
	19422135 gb AAL87894.1 AF455704_1 ; 19422131 gb AAL87892.1 AF455702_1 ;		
	19422129 gb AAL87891.1 AF455701_1 ; 16076709 gb AAL14085.1 AF222815_1 .		

Proteínas PB1

30	53829905 gb AAU94857.1 ; 53829903 gb AAU94856.1 ; 53829901 gb AAU94855.1 ; 53829899 gb AAU94854.1 ;		
	53829897 gb AAU94853.1 ; 53829895 gb AAU94852.1 ; 53829893 gb AAU94851.1 ; 53829891 gb AAU94850.1 ;		
	53829889 gb AAU94849.1 ; 53829887 gb AAU94848.1 ; 53829885 gb AAU94847.1 ; 53829883 gb AAU94846.1 ;		
	53829881 gb AAU94845.1 ; 9622317 gb AAF89734.1 AF170571_1 ; 558512 dbj BAA00002.1 ;		
	8486165 ref NP_056657.1 ; 30466229 ref NP_848682.1 ; 30466214 ref NP_848674.1 ; 30349237 gb AAP22114.1 ;		
35	30349222 gb AAP22106.1 ; 325276 gb AAA43767.1 ; 67090 pir P1IVBL ; 50059427 gb AAT69445.1 ;		
	50059408 gb AAT69434.1 ; 50059389 gb AAT69423.1 ;	6318399 gb AAF06876.1 AF102007_1 ;	
	6318397 gb AAF06875.1 AF102006_1 ;	6318395 gb AAF06874.1 AF102005_1 ;	
	6318393 gb AAF06873.1 AF102004_1 ;	6318391 gb AAF06872.1 AF102003_1 ;	
40	6318389 gb AAF06871.1 AF102002_1 ;	6318387 gb AAF06870.1 AF102001_1 ;	
	6318385 gb AAF06869.1 AF102000_1 ;	6318383 gb AAF06868.1 AF101999_1 ;	
	6318381 gb AAF06867.1 AF101998_1 ;	6318379 gb AAF06866.1 AF101997_1 ;	
	6318377 gb AAF06865.1 AF101996_1 ;	6318375 gb AAF06864.1 AF101995_1 ;	
	6318373 gb AAF06863.1 AF101994_1 ;	6318371 gb AAF06862.1 AF101993_1 ;	
	6318369 gb AAF06861.1 AF101992_1 ; 6318367 gb AAF06860.1 AF101991_1 ; 68655094 emb CAG96510.1 ;		
45	20126603 gb AAK95906.1 ; 51340771 gb AAU00993.1 ; 133529 sp P13872 RRP1_INBAD ;		
	133530 sp P07832 RRP1_INBLE ; 6647764 sp O36430 RRP1_INBP9 ; 133528 sp P13871 RRP1_INBAC ;		
	8486151 ref NP_056659.1 ; 6318433 gb AAF06893.1 AF102024_1 ;	6318431 gb AAF06892.1 AF102023_1 ;	
	6318429 gb AAF06891.1 AF102022_1 ;	6318427 gb AAF06890.1 AF102021_1 ;	
	6318425 gb AAF06889.1 AF102020_1 ;	6318423 gb AAF06888.1 AF102019_1 ;	
50	6318421 gb AAF06887.1 AF102018_1 ;	6318419 gb AAF06886.1 AF102017_1 ;	
	6318417 gb AAF06885.1 AF102016_1 ;	6318415 gb AAF06884.1 AF102015_1 ;	
	6318413 gb AAF06883.1 AF102014_1 ;	6318411 gb AAF06882.1 AF102013_1 ;	
	6318409 gb AAF06881.1 AF102012_1 ;	6318407 gb AAF06880.1 AF102011_1 ;	
	6318405 gb AAF06879.1 AF102010_1 ;	6318403 gb AAF06878.1 AF102009_1 ;	
55	6318401 gb AAF06877.1 AF102008_1 ; 325278 gb AAA43768.1 ;	2463656 gb AAB72043.1 ;	
	18140834 gb AAL60440.1 AF398871_1 ;	18140822 gb AAL60434.1 AF398865_1 ;	
	9437960 gb AAF87505.1 AF250477_1 ; 324940 gb AAA43631.1 ;	9049388 dbj BA99402.1 ;	
	71084265 gb AAZ23578.1 ; 71084263 gb AAZ23577.1 ; 71084261 gb AAZ23576.1 ; 71084259 gb AAZ23575.1 ;		
60	71084257 gb AAZ23574.1 ; 71084255 gb AAZ23573.1 ; 71084253 gb AAZ23572.1 ; 71084251 gb AAZ23571.1 ;		
	73665386 gb AAZ79400.1 ; 55925912 gb AAV68029.1 ; 55925878 gb AAV68012.1 ; 55925862 gb AAV68004.1 ;		
	55925850 gb AAV67998.1 ; 55925834 gb AAV67990.1 ;	9802300 gb AAF99677.1 AF258527_1 ;	
	9802298 gb AAF99676.1 AF258526_1 ; 58374186 gb AAW72229.1 ; 29539584 gb AAO88267.1 AF342823_1 ;		
	37785460 gb AAO46566.1 ; 37785458 gb AAO46565.1 ; 37785456 gb AAO46564.1 ; 37785454 gb AAO46563.1 ;		
	37785452 gb AAO46562.1 ; 37785450 gb AAO46561.1 ; 37785448 gb AAO46560.1 ; 37785446 gb AAO46559.1 ;		

	37785444 gb AA046558.1 ; 37785442 gb AAO46557.1 ; 37785440 gb AA046556.1 ; 37785438 gb AAO46555.1 ;
	37785436 gb AAO46554.1 ; 37785434 gb AAO46553.1 ; 37785044 gb AAO46341.1 ; 37785042 gb AAO46340.1 ;
	37785040 gb AAO46339.1 ; 37785038 gb AAO46338.1 ; 37785036 gb AAO46337.1 ; 37785034 gb AAO46336.1 ;
	37785032 gb AAO46335.1 ; 37785030 gb AAO46334.1 ; 37785028 gb AAO46333.1 ; 37785026 gb AAO46332.1 ;
5	37785024 gb AAO46331.1 ; 37785022 gb AAO46330.1 ; 37785020 gb AAO46329.1 ; 37785018 gb AAO46328.1 ;
	37785016 gb AAO46327.1 ; 37785014 gb AAO46326.1 ; 37785012 gb AAO46325.1 ; 37785010 gb AAO46324.1 ;
	3523119 gb AAC34271.1 ; 54126556 gb AAV30842.1 ; 52078177 gb AAU25863.1 ; 52078159 gb AAU25853.1 ;
	52078141 gb AAU25843.1 ; 47834373 gb AAT38884.1 ; 54126513 gb AAV30834.1 ; 31442137 emb CAD92258.1 ;
10	30522957 gb AAO65606.1 ; 5732325 gb AAD49038.1 AF156428_1 ; 5732323 gb AAD49037.1 AF156427_1 ;
	5732321 gb AAD49036.1 AF156426_1 ; 73912683 ref YP_308851.1 ; 18074831 emb CAC84862.1 ;
	18074829 emb CAC84861.1 ; 18074827 emb CAC84913.1 ; 18074825 emb CAC84912.1 ;
	18074823 emb CAC84911.1 ; 18074821 emb CAC84910.1 ; 18074819 emb CAC84909.1 ;
	18074817 emb CAC84908.1 ; 77543697 gb ABA87261.1 ; 77543677 gb ABA87250.1 ; 77543657 gb ABA87239.1 ;
15	77543377 gb ABA87099.1 ; 77543356 gb ABA87088.1 ; 77543312 gb ABA87065.1 ; 77543256 gb ABA87053.1 ;
	76786707 gb ABA55039.1 ; 76464433 gb ABA43344.1 ; 76454573 gb ABA43208.1 ; 76446442 gb ABA43175.1 ;
	76446417 gb ABA42997.1 ; 76446398 gb ABA42986.1 ; 76446326 gb ABA42947.1 ; 76446307 gb ABA42936.1 ;
	76443541 gb ABA42583.1 ; 76443522 gb ABA42572.1 ; 76443503 gb ABA42561.1 ; 76443484 gb ABA42550.1 ;
	76443465 gb ABA42539.1 ; 76443446 gb ABA42528.1 ; 76443427 gb ABA42517.1 ; 76443408 gb ABA42506.1 ;
20	76443389 gb ABA42495.1 ; 76443370 gb ABA42484.1 ; 76443351 gb ABA42473.1 ; 76443332 gb ABA42462.1 ;
	76443283 gb ABA42451.1 ; 76443264 gb ABA42420.1 ; 76443245 gb ABA42409.1 ; 76443226 gb ABA42398.1 ;
	76443207 gb ABA42387.1 ; 76443188 gb ABA42376.1 ; 76441125 gb ABA42365.1 ; 76426762 gb ABA42354.1 ;
	76418836 gb ABA42343.1 ; 76411281 gb ABA42332.1 ; 76410537 gb ABA42321.1 ; 76403298 gb ABA42310.1 ;
	76381630 gb ABA42299.1 ; 76366083 gb ABA42277.1 ; 76366064 gb ABA42266.1 ; 76366045 gb ABA42255.1 ;
25	76366026 gb ABA42244.1 ; 75750359 gb ABA26807.1 ; 75750340 gb ABA26796.1 ; 75750321 gb ABA26785.1 ;
	75750302 gb ABA26774.1 ; 75750283 gb ABA26763.1 ; 75750264 gb ABA26752.1 ; 75750245 gb ABA26741.1 ;
	75750226 gb ABA26730.1 ; 75750207 gb ABA26719.1 ; 75750188 gb ABA26708.1 ; 72623485 gb AAZ74625.1 ;
	75218844 gb ABA18175.1 ; 75217161 gb ABA18164.1 ; 75216235 gb ABA18153.1 ; 75215980 gb ABA18142.1 ;
	75215317 gb ABA18131.1 ; 75214459 gb ABA18120.1 ; 75213056 gb ABA18045.1 ; 75206531 gb ABA18034.1 ;
30	75200787 gb ABA16472.1 ; 75181281 gb ABA12792.1 ; 75181143 gb ABA12784.1 ; 75180947 gb ABA12770.1 ;
	75180861 gb ABA12759.1 ; 75180593 gb ABA12748.1 ; 75173041 gb ABA12737.1 ; 75171464 gb ABA12726.1 ;
	75171319 gb ABA12716.1 ; 75168429 gb ABA12704.1 ; 74477300 gb ABA08527.1 ; 74477260 gb ABA08505.1 ;
	74477241 gb ABA08494.1 ; 74477222 gb ABA08483.1 ; 74477203 gb ABA08472.1 ; 74422768 gb ABA06550.1 ;
	74422600 gb ABA06518.1 ; 73919149 ref YP_308847.1 ; 32140170 ref NP_859040.1 ; 73765607 gb AAZ85134.1 ;
35	73763209 gb AAZ83985.1 ; 73762516 gb AAZ83696.1 ; 73762335 gb AAZ83657.1 ; 73761799 gb AAZ83390.1 ;
	73761738 gb AAZ83379.1 ; 73761610 gb AAZ83331.1 ; 73761591 gb AAZ83320.1 ; 73761572 gb AAZ83307.1 ;
	73761553 gb AAZ83296.1 ; 73761534 gb AAZ83285.1 ; 73761511 gb AAZ83274.1 ; 73761488 gb AAZ83261.1 ;
	73761469 gb AAZ83250.1 ; 73666629 gb AAZ80038.1 ; 73666608 gb AAZ80026.1 ; 73666589 gb AAZ80015.1 ;
	73666570 gb AAZ80004.1 ; 73666551 gb AAZ79993.1 ; 73665986 gb AAZ79982.1 ; 73665938 gb AAZ79971.1 ;
40	73665901 gb AAZ79960.1 ; 73665893 gb AAZ79956.1 ; 73665854 gb AAZ79644.1 ; 73665851 gb AAZ79642.1 ;
	73665818 gb AAZ79623.1 ; 73665799 gb AAZ79612.1 ; 73665780 gb AAZ79601.1 ; 73665761 gb AAZ79590.1 ;
	73665742 gb AAZ79579.1 ; 73665723 gb AAZ79568.1 ; 73665704 gb AAZ79557.1 ; 73665685 gb AAZ79546.1 ;
	73665666 gb AAZ79535.1 ; 73665647 gb AAZ79524.1 ; 73665624 gb AAZ79513.1 ; 67644059 gb AAY78947.1 ;
	62198990 gb AAZ76741.1 ; 72602401 gb AAZ74614.1 ; 72602382 gb AAZ74603.1 ; 72602363 gb AAZ74592.1 ;
45	72602312 gb AAZ74581.1 ; 72598259 gb AAZ74570.1 ; 72597976 gb AAZ74559.1 ; 72582199 gb AAZ74548.1 ;
	72581028 gb AAZ74537.1 ; 72578717 gb AAZ74526.1 ; 72572343 gb AAZ74515.1 ; 72572222 gb AAZ74504.1 ;
	72569084 gb AAZ74493.1 ; 72565969 gb AAZ74482.1 ; 72562651 gb AAZ74471.1 ; 72556693 gb AAZ74460.1 ;
	72554416 gb AAZ74449.1 ; 72552919 gb AAZ74438.1 ; 72552104 gb AAZ74427.1 ; 72549761 gb AAZ74416.1 ;
	72545910 gb AAZ74405.1 ; 72545373 gb AAZ74394.1 ; 72543055 gb AAZ74382.1 ; 72539904 gb AAZ74371.1 ;
50	72539866 gb AAZ74360.1 ; 71842601 gb AAZ43413.1 ; 71842582 gb AAZ43402.1 ; 71842563 gb AAZ43391.1 ;
	71842540 gb AAZ43378.1 ; 71571169 gb AAZ38658.1 ; 71568557 gb AAZ38646.1 ; 71564894 gb AAZ38635.1 ;
	71564875 gb AAZ38624.1 ; 71564856 gb AAZ38613.1 ; 71564837 gb AAZ38602.1 ; 71564818 gb AAZ38591.1 ;
	71564799 gb AAZ38580.1 ; 71564780 gb AAZ38569.1 ; 71564761 gb AAZ38558.1 ; 71564742 gb AAZ38547.1 ;
	71564723 gb AAZ38536.1 ; 71564704 gb AAZ38525.1 ; 71564685 gb AAZ38514.1 ; 71564666 gb AAZ38503.1 ;
55	71564647 gb AAZ38492.1 ; 71564628 gb AAZ38481.1 ; 71564609 gb AAZ38470.1 ; 62198882 gb AAZ76681.1 ;
	68525456 gb AAY98778.1 ; 68510091 gb AAY98414.1 ; 68510073 gb AAY98404.1 ; 68510053 gb AAY98394.1 ;
	68510022 gb AAY98384.1 ; 68510001 gb AAY98374.1 ; 68509974 gb AAY98364.1 ; 68509908 gb AAY98347.1 ;
	68509883 gb AAY98337.1 ; 68509389 gb AAY98327.1 ; 68509351 gb AAY98255.1 ; 68509326 gb AAY98245.1 ;
	68509307 gb AAY98235.1 ; 68509287 gb AAY98225.1 ; 68509263 gb AAY98215.1 ; 68509240 gb AAY98205.1 ;
	68509224 gb AAY98196.1 ; 68509201 gb AAY98185.1 ; 68509182 gb AAY98175.1 ; 68509164 gb AAY98165.1 ;
60	68509146 gb AAY98155.1 ; 68509127 gb AAY98145.1 ; 68509109 gb AAY98135.1 ; 68509091 gb AAY98125.1 ;
	68509073 gb AAY98115.1 ; 68509055 gb AAY98105.1 ; 68509028 gb AAY98095.1 ; 68508949 gb AAY98085.1 ;
	68508910 gb AAY98075.1 ; 68508833 gb AAY98065.1 ; 68508618 gb AAY98055.1 ; 68508532 gb AAY98045.1 ;
	67062609 gb AAY64410.1 ; 67062088 gb AAY64400.1 ; 67061918 gb AAY64390.1 ; 67061126 gb AAY64380.1 ;
	67060437 gb AAY64370.1 ; 67060204 gb AAY64360.1 ; 67059004 gb AAY64340.1 ; 67058941 gb AAY64330.1 ;
65	67058361 gb AAY64320.1 ; 67058343 gb AAY64310.1 ; 67058325 gb AAY64300.1 ; 67058307 gb AAY64290.1 ;
	67058289 gb AAY64280.1 ; 67057788 gb AAY64270.1 ; 67051428 gb AAY64260.1 ; 67050142 gb AAY64250.1 ;

	67045900 gb AYY64240.1 ;	67045484 gb AYY64230.1 ;	67044535 gb AYY64220.1 ;	67044368 gb AYY64210.1 ;
	67044270 gb AYY64200.1 ;	67044170 gb AAX57872.2 ;	66947428 gb AYY59043.1 ;	166475132 gb AYY47093.1 ;
	66475070 gb AYY47060.1 ;	66474984 gb AYY47021.1 ;	66473609 gb AYY46444.1 ;	66473591 gb AYY46434.1 ;
	66473573 gb AYY46424.1 ;	66473503 gb AYY46399.1 ;	66473481 gb AYY46389.1 ;	66473461 gb AYY46379.1 ;
5	66356029 gb AYY45654.1 ;	66354538 gb AYY44914.1 ;	66354520 gb AYY44904.1 ;	66354426 gb AYY44894.1 ;
	66354022 gb AYY44804.1 ;	66354002 gb AYY44793.1 ;	66353984 gb AYY44783.1 ;	66353884 gb AYY44773.1 ;
	66353866 gb AYY44763.1 ;	66346643 gb AYY44669.1 ;	66346057 gb AYY44659.1 ;	66327477 gb AYY44649.1 ;
	66319071 gb AYY44639.1 ;	66315260 gb AYY44629.1 ;	66303399 gb AYY44618.1 ;	63053695 gb AYY28656.1 ;
10	63053677 gb AYY28646.1 ;	63053659 gb AYY28636.1 ;	63053641 gb AYY28626.1 ;	63053623 gb AYY28616.1 ;
	63053540 gb AYY28599.1 ;	63053508 gb AYY28589.1 ;	63053490 gb AYY28579.1 ;	63053471 gb AYY28569.1 ;
	63047712 gb AYY28559.1 ;	63038408 gb AYY28549.1 ;	63034469 gb AYY28539.1 ;	63034451 gb AYY28529.1 ;
	63034238 gb AYY28510.1 ;	63034207 gb AYY28413.1 ;	63034189 gb AYY28403.1 ;	63034170 gb AYY283931 ;
	63034134 gb AYY28373.1 ;	63034118 gb AYY28364.1 ;	63034098 gb AYY28353.1 ;	63034080 gb AYY28343.1 ;
15	63034062 gb AYY28333.1 ;	63034044 gb AYY28323.1 ;	63034026 gb AYY28313.1 ;	63033985 gb AYY28303.1 ;
	63033967 gb AYY28293.1 ;	63033949 gb AYY28283.1 ;	63033929 gb AYY28273.1 ;	63033426 gb AYY28022.1 ;
	63033408 gb AYY28012.1 ;	63033389 gb AYY28002.1 ;	63033344 gb AYY27967.1 ;	63029999 gb AYY27871.1 ;
	63029981 gb AYY27861.1 ;	63029961 gb AYY27851.1 ;	62871493 gb AYY18619.1 ;	62871301 gb AYY18596.1 ;
	62871275 gb AYY18578.1 ;	62870095 gb AYY18204.1 ;	62870077 gb AYY18194.1 ;	62870059 gb AYY18184.1 ;
20	62870041 gb AYY18174.1 ;	62870023 gb AYY18164.1 ;	62870005 gb AYY18154.1 ;	62869987 gb AYY18144.1 ;
	62869969 gb AYY18134.1 ;	62869951 gb AYY18124.1 ;	62869933 gb AYY18114.1 ;	62869915 gb AYY18104.1 ;
	62869896 gb AYY18094.1 ;	62199044 gb AAX76771.1 ;	62199026 gb AAX76761.1 ;	62198972 gb AAX76731.1 ;
	62198954 gb AAX76721.1 ;	62198918 gb AAX76701.1 ;	62198900 gb AAX76691.1 ;	62198864 gb AAX76671.1 ;
	62198846 gb AAX76661.1 ;	62198828 gb AAX76651.1 ;	62198792 gb AAX76631.1 ;	61970950 gb AAX57952.1 ;
25	61970932 gb AAX57942.1 ;	61970914 gb AAX57932.1 ;	61970896 gb AAX57922.1 ;	61970878 gb AAX57912.1 ;
	61970860 gb AAX57902.1 ;	61970842 gb AAX57892.1 ;	61970824 gb AAX57882.1 ;	61970788 gb AAX57862.1 ;
	61970770 gb AAX57852.1 ;	61970752 gb AAX57842.1 ;	61970734 gb AAX57832.1 ;	61970716 gb AAX57822.1 ;
	61970698 gb AAX57812.1 ;	61970680 gb AAX57802.1 ;	61970662 gb AAX57792.1 ;	61970644 gb AAX57782.1 ;
	61970626 gb AAX57772.1 ;	61970608 gb AAX57762.1 ;	61970590 gb AAX57752.1 ;	61970572 gb AAX57742.1 ;
30	61970552 gb AAX57731.1 ;	61970536 gb AAX57722.1 ;	61970518 gb AAX57712.1 ;	61970500 gb AAX57702.1 ;
	61970482 gb AAX57692.1 ;	61970464 gb AAX57682.1 ;	61970446 gb AAX57672.1 ;	61970428 gb AAX57662.1 ;
	61970408 gb AAX57651.1 ;	61928240 gb AAX56608.1 ;	61928182 gb AAX56598.1 ;	61928120 gb AAX56588.1 ;
	61928076 gb AAX56578.1 ;	61928032 gb AAX56568.1 ;	61927970 gb AAX56558.1 ;	61927920 gb AAX56548.1 ;
	61927828 gb AAX56528.1 ;	61927777 gb AAX56518.1 ;	61927726 gb AAX56508.1 ;	61927673 gb AAX56498.1 ;
35	61927614 gb AAX56488.1 ;	61927556 gb AAX56478.1 ;	61927508 gb AAX56468.1 ;	61927454 gb AAX56458.1 ;
	61927398 gb AAX56448.1 ;	61927350 gb AAX56438.1 ;	61927302 gb AAX56428.1 ;	61927256 gb AAX56418.1 ;
	61927208 gb AAX56408.1 ;	61927153 gb AAX56398.1 ;	61927104 gb AAX56388.1 ;	61621015 gb AAX47543.1 ;
	61620963 gb AAX47533.1 ;	61620931 gb AAX47523.1 ;	61104901 gb AAX38245.1 ;	60738762 gb AAX35879.1 ;
	60738744 gb AAX35869.1 ;	60738726 gb AAX35859.1 ;	60738708 gb AAX35849.1 ;	60738690 gb AAX35839.1 ;
40	60738672 gb AAX35829.1 ;	60683819 gb AAX34070.1 ;	59940545 gb AAX12819.1 ;	59940527 gb AAX12809.1 ;
	59940509 gb AAX12799.1 ;	59940491 gb AAX12789.1 ;	59940473 gb AAX12779.1 ;	59940453 gb AAX12769.1 ;
	59940435 gb AAX12759.1 ;	59940417 gb AAX12749.1 ;	59940399 gb AAX12739.1 ;	59896566 gb AAX11643.1 ;
	59896548 gb AAX11633.1 ;	59896530 gb AAX11623.1 ;	59896512 gb AAX11613.1 ;	59896494 gb AAX11603.1 ;
	59896476 gb AAX11593.1 ;	59896458 gb AAX11583.1 ;	59896440 gb AAX11573.1 ;	59896422 gb AAX11563.1 ;
45	59896404 gb AAX11553.1 ;	59896386 gb AAX11543.1 ;	59896368 gb AAX11533.1 ;	59896350 gb AAX11523.1 ;
	59896332 gb AAX11513.1 ;	59896314 gb AAX11503.1 ;	59896296 gb AAX11493.1 ;	59896278 gb AAX11483.1 ;
	59896260 gb AAX11473.1 ;	59896242 gb AAX11463.1 ;	70907654 gb AAX56539.2 ;	67059564 gb AYY64350.1 ;
	66475114 gb AYY47083.1 ;		5732303 gb AAD49027.1 AF156417_1 ;	62199008 gb AAX76751.1 ;
	50235443 gb AAT70828.1 ;		50083052 gb AAT70178.1 ;	51512158 gb AAU05322.1 ;
50	33318109 gb AAQ04928.1 AF508639_1 ;			33318107 gb AAQ04927.1 AF508638_1 ;
	33318105 gb AAQ04926.1 AF508637_1 ;			33318103 gb AAQ04925.1 AF508636_1 ;
	33318097 gb AAQ04922.1 AF508633_1 ;			33318095 gb AAQ04921.1 AF508632_1 ;
	33318091 gb AAQ04919.1 AF508630_1 ;			33318089 gb AAQ04918.1 AF508629_1 ;
	33318085 gb AAQ04916.1 AF508627_1 ;	41207493 gb AAR99632.1 ;		21902311 gb AAM78509.1 AF483601_1 ;
	18496104 emb CAD20323.1 ;	12038896 emb CAC19698.1 ;		10442693 gb AAG17436.1 AF285891_1 ;
55	9887185 gb AAG01787.1 AF251429_1 ;			9887168 gb AAG01778.1 AF251421_1 ;
	9887151 gb AAG01769.1 AF251413_1 ;			9887134 gb AAG01760.1 AF251405_1 ;
	9887117 gb AAG01751.1 AF251397_1 ;	9887103 gb AAG01744.1 AF251390_1 ;		8894712 emb CAB95865.1 ;
	8894710 emb CAB95864.1 ;	8894708 emb CAB95863.1 ;		8515437 gb AAF76001.1 AF250130_1 ;
	5732317 gb AAD49034.1 AF156424_1 ;			5732327 gb AAD49039.1 AF156429_1 ;
60	5732319 gb AAD49035.1 AF156425_1 ;			5732315 gb AAD49033.1 AF156423_1 ;
	5732313 gb AAD49032.1 AF156422_1 ;			5732311 gb AAD49031.1 AF156421_1 ;
	5732309 gb AAD49030.1 AF156420_1 ;			5732307 gb AAD49029.1 AF156419_1 ;
	5732305 gb AAD49028.1 AF156418_1 ;	5732301 gb AAD49026.1 AF156416_1 ;		3722129 gb AAC63454.1 ;
	3722127 gb AAC63453.1 ;	3722125 gb AAC63452.1 ;	3722123 gb AAC63451.1 ;	3722121 gb AAC63450.1 ;
65	3722119 gb AAC63449.1 ;	3721950 gb AAC63412.1 ;	3721948 gb AAC63411.1 ;	3721946 gb AAC63410.1 ;
	3721944 gb AAC63409.1 ;	324978 gb AAA19212.1 ;	324976 gb AAA19211.1 ;	324974 gb AAA19210.1 ;

	58618430 gb AAW80713.1 ;	58618428 gb AAW80712.1 ;	21636441 gb AAM69995.1 AF457706_1 ;
	21636405 gb AAM69975.1 AF457690_1 ;		21636387 gb AAM69965.1 AF457682_1 ;
	21636367 gb AAM69954.1 AF457673_1 ;	21636363 gb AAM69952.1 AF457671_1 ;	324966 gb AAA43644.1 ;
	27596988 ref NP_775530.1 ; 63054913 gb AYY28993.1 ; 60547103 gb AAX23573.1 ;	58618426 gb AAW80711.1 ;	
5	21693165 gb AAM75156.1 AF389116_1 ;	14009686 gb AAK51715.1 ;	14009684 gb AAK51714.1 ;
	9954393 gb AAG09041.1 ;	324968 gb AAA43645.1 ;	324964 gb AAA43643.1 ;
	324960 gb AAA43641.1 ;	324958 gb AAA43640.1 ;	324956 gb AAA43639.1 ;
	324952 gb AAA43637.1 ;	324950 gb AAA43636.1 ;	324948 gb AAA43635.1 ;
	324944 gb AAA43633.1 ;	324942 gb AAA43632.1 ;	133503 sp P27153 RRP1_DHVI1 ;
10	279898 pir B60011 ;	67089 pir P1IV61 ;	279899 pir A60008 ;
	77917350 gb ABB05224.1 ;	77917331 gb ABB05213.1 ;	
	77917312 gb ABB05202.1 ;	77869502 gb ABB05191.1 ;	77863505 gb ABB05013.1 ;
	77863467 gb ABB04991.1 ;	77863448 gb ABB04980.1 ;	77863429 gb ABB04969.1 ;
	77863391 gb ABB04947.1 ;	77863372 gb ABB04936.1 ;	77863353 gb ABB04925.1 ;
	77861881 gb ABB04379.1 ;	77861862 gb ABB04368.1 ;	77861843 gb ABB04357.1 ;
15	77861805 gb ABB04335.1 ;	77861786 gb ABB04324.1 ;	77861767 gb ABB04313.1 ;
	77861729 gb ABB04291.1 ;	77747474 gb ABB03153.1 ;	77747455 gb ABB03142.1 ;
	77747416 gb ABB03120.1 ;	77747397 gb ABB03109.1 ;	77747378 gb ABB03098.1 ;
	77747340 gb ABB03076.1 ;	77747319 gb ABB03065.1 ;	77747300 gb ABB03054.1 ;
	77747262 gb ABB03032.1 ;	77747243 gb ABB03021.1 ;	77747224 gb ABB03010.1 ;
20	77747186 gb ABB02988.1 ;	77747165 gb ABB02977.1 ;	77747146 gb ABB02966.1 ;
	77747108 gb ABB02944.1 ;	77747087 gb ABB02932.1 ;	77747068 gb ABB02921.1 ;
	77747003 gb ABB02899.1 ;	77746984 gb ABB02888.1 ;	77746965 gb ABB02877.1 ;
	77746927 gb ABB02855.1 ;	77746906 gb ABB02844.1 ;	77746887 gb ABB02833.1 ;
	77746849 gb ABB02811.1 ;	77746830 gb ABB02800.1 ;	77746811 gb ABB02789.1 ;
25	66733935 gb AYY52742.1 ;	66733933 gb AYY52741.1 ;	66733931 gb AYY52740.1 ;
	66733927 gb AYY52738.1 ;	66733925 gb AYY52737.1 ;	66733923 gb AYY52736.1 ;
	66733919 gb AYY52734.1 ;	66733917 gb AYY52733.1 ;	66733915 gb AYY52732.1 ;
	66733911 gb AYY52730.1 ;	66733909 gb AYY52729.1 ;	66733907 gb gAY52728.1 ;
	66733903 gb AYY52726.1 ;	66733901 gb AYY52725.1 ;	66733899 gb AYY52724.1 ;
30	66733895 gb AYY52722.1 ;	66733893 gb AYY52721.1 ;	66733891 gb AYY52720.1 ;
	66733887 gb AYY52718.1 ;	66733885 gb AYY52717.1 ;	66733883 gb AYY52716.1 ;
	13925401 gb AAK49363.1 AF258827_1 ;		13274640 gb AAK18014.1 AF258823_1 ;
	13274638 gb AAK18013.1 AF258822_1 ;	50296446 gb AAT73499.1 ;	8307775 gb AAF74316.1 AF084266_1 ;
	8307773 gb AAF74315.1 AF084265_1 ;	8307771 gb AAF74314.1 AF084264_1 ;	73852949 ref YP_308665.1 ;
35	71013490 dbj BAE07199.1 ;	54610035 gb AAV35116.1 ;	54299856 gb AAV32652.1 ;
	13925398 gb AAK49362.1 AF258826_1 ;		13925395 gb AAK49361.1 AF258825_1 ;
	13925392 gb AAK49360.1 AF258824_1 ;		3925389 gb AAK49359.1 AF258821.1 ;
	13925386 gb AAK49358.1 AF258820_1 ;		13925383 gb AAK49357.1 AF258819_1 ;
	13925380 gb AAK49356.1 AF258818_1 ;		13925377 gb AAK49355.1 AF258817_1 ;
40	13925374 gb AAK49354.1 AF258816_1 ;	47156561 gb AAT12168.1 ;	47156559 gb AAT12167.1 ;
	47156557 gb AAT12166.1 ;	47156555 gb AAT12165.1 ;	47156553 gb AAT12164.1 ;
	47156549 gb AAT12162.1 ;	47156547 gb AAT12161.1 ;	47156545 gb AAT12160.1 ;
	47156541 gb AAT12158.1 ;	47156539 gb AAT12157.1 ;	47156537 gb AAT12156.1 ;
	47156533 gb AAT12154.1 ;	47156531 gb AAT12153.1 ;	47156529 gb AAT12152.1 ;
45	47156525 gb AAT12150.1 ;	47156523 gb AAT12149.1 ;	47156521 gb AAT12148.1 ;
	19422189 gb AAL87925.1 AF455727_1 ;		19422183 gb AAL87922.1 AF455724_1 ;
	19422181 gb AAL87921.1 AF455723_1 ;	14532423 gb AAK64188.1 ;	13661046 emb CAC37002.1 ;
	5805279 gb AAD51923.1 ;	57916067 gb AAW59406.1 ;	57916013 gb AAW59396.1 ;
	47716769 gb AAT37561.1 ;	58531173 dbj BAD89344.1 ;	58531153 dbj BAD89333.1 ;
50	58531117 dbj BAD89313.1 ;	58531085 dbj BAD89303.1 ;	50956624 gb AAT90830.1 ;
	50296468 gb AAT73510.1 ;	50296462 gb AAT73507.1 ;	50296458 gb AAT73505.1 ;
	50296454 gb AAT73503.1 ;	50296452 gb AAT73502.1 ;	50296450 gb AAT73501.1 ;
	50296444 gb AAT73498.1 ;	50296440 gb AAT73496.1 ;	5029643 gb AAT73495.1 ;
	50296432 gb AAT73492.1 ;	50296430 gb AAT73491.1 ;	50296428 gb AAT73490.1 ;
55	50296414 gb AAT73483.1 ;	50296412 gb AAT73482.1 ;	37963694 gb AAR05984.1 ;
	37963696 gb AAR05985.1 ;	38524562 dbj BAD02360.1 ;	38524542 db BAD02349.1 ;
	61612044 gb AAX47280.1 ;	61612038 gb AAX47279.1 ;	71000178 dbj BAE07153.1 ;
	70905275 gb AAZ14161.1 ;	70905273 gb AAZ14160.1 ;	70905271 gb AAZ14159.1 ;
	70905267 gb AAZ14157.1 ;	70905265 gb AAZ14156.1 ;	70905263 gb AAZ14155.1 ;
60	70905259 gb AAZ14153.1 ;	70905257 gb AAZ14152.1 ;	70905255 gb AAZ14151.1 ;
	!3335435 gb AAC32096.1 ;	3335415 gb AAC32085.1 ;	56548870 gb AAV97600.1 ;
	56548866 gb AAV97598.1 ;	56548864 gb AAV97597.1 ;	156548868 gb AAV97599.1 ;
	56424942 gb AAV91204.1 ;	50542650 gb AAT78590.1 ;	56424946 gb AAV91206.1 ;
	147834824 gb AAT39047.1 ;	47834822 gb AAT39046.1 ;	47834814 gb AAT39042.1 ;
65	40732896 emb CAF04464.1 ;	14275693 emb CAC40038.1 ;	13383273 dbj BAB39508.1 ;
	13383271 dbj BAB39507.1 ;	13661044 emb CAC37001.1 ;	28823019 gb AA046859.1 ;
			28822828 gb AA046858.1 ;

128822609|gb|AA046857.1]; 128822076|gb|AA046856.1]; |28821871|gb|AA046855.1]; |28821644|gb|AA046854.1];
 128821462|gb|AA046853.1]; |28821280|gb|AA046852.1]; |28821223|gb|AA046851.1];
 |27462113|gb|AA015325.1|AF225521_1]; |27462111|gb|AA015324.1|AF225520_1];
 |27462109|gb|AA015323.1|AF225519_1]; |27462107|gb|AA015322.1|AF225518_1];
 5 |21359664|gb|AAM49557.1|AF468839_1]; |20068025|emb|CAC84758.1]; |20068023|emb|CAC84686.1];
 |20068021|emb|CAC84757.1]; |20068019|emb|CAC84756.1]; |20068017|emb|CAC84755.1];
 |20068015|emb|CAC84754.1]; |20068007|emb|CAC84750.1]; |19697848|gb|AAL31425.1];
 |19697846|gb|AAL31424.1]; |19697836|gb|AAL31419.1]; |19422195|gb|AAL87928.1|AF455730_1];
 |19422193|gb|AAL87927.1|AF455729_1]; |19422191|gb|AAL87926.1|AF455728_1];
 10 |19422187|gb|AAL87924.1|AF455726_1]; |19422185|gb|AAL87923.1|AF455725_1];
 |16076717|gb|AAL14089.1|AF222819_1]; |16076715|gb|AAL14088.1|AF222818_1]; |13661048|emb|CAC37003.1];
 |8452850|gb|AAF75122.1|AF115293_1]; |8452848|gb|AAF75121.1|AF115292_1]; |323669|gb|AAA42968.1];
 |133517|sp|P16508IRRP1_IAMANI]; |133523|sp|P03430IRRP1_IAWIL]; |2506782|sp|P16506IRRP1_IAKOR];
 |133527|sp|P16512IRRP1_IAZTFI]; |133526|sp|P16510IRRP1_IAZON]; |133525|sp|P16509IRRP1_IAZH3];
 15 |133524|sp|P16514IRRP1_IAWIS]; |133522|sp|P16513IRRP1_IATKMI]; |133521|sp|P16511IRRP1_IASINI];
 |133518|sp|P16507IRRP1_IAME8]; |133512|sp|P18882IRRP1_IAKIE]; |133511|sp|P16505IRRP1_IAHTE];
 |133510|sp|P16504IRRP1_IAHLO]; |133509|sp|P16503IRRP1_IAGU2]; |133506|sp|P16502IRRP1_IABEI];
 |6647779|sp|Q82571IRRP1_IAFOMI]; |6647775|sp|O91741IRRP1_IAKIT]; |6647773|sp|O89749IRRP1_IACKHI];
 |133531|sp|P19703IRRP1_INCJJ]; |133520|sp|P03431IRRP1_IAPUE]; |133519|sp|P03432IRRP1_IANT6];
 20 |133505|sp|P21426IRRP1_IAANN]; |401026|sp|P31341IRRP1_IAVI7]; |133516|sp|P26121IRRP1_IALE3];
 |133515|sp|P26120IRRP1_IALE2]; |133514|sp|P26119IRRP1_IALE1]; |133508|sp|P26118IRRP1_IADUNI];
 |34733402|gb|AAQ81638.1]; |34733400|gb|AAQ81637.1]; |19863938|gb|AAG01228.11AF216740_1];
 |9863920|gb|AAG01218.1|AF216732_1]; |9863902|gb|AAG01208.1IAF216724_1];
 |9863883|gb|AAG01198.1|AF216716_1]; |324980|gb|AAA43647.1]; |324970|gb|AAA43646.1].

25 Cepas preferidas de la gripe mencionadas más arriba, por ejemplo contra las cuales los polipéptidos deben ser inmunogénicos, son las que contienen estas proteínas específicas. Los anteriores números de acceso especifican explícitamente la identidad de la cepa además de la secuencia de proteína específica.

El polipéptido de acuerdo con la presente invención incluye SEQ ID 4 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con SED ID 4.

30 El porcentaje de identidad de una secuencia de polipéptidos con una segunda secuencia de polipéptidos, como se menciona en el contexto de la presente invención, se define como el número de residuos de aminoácidos de la segunda secuencia que coincide en posición e identidad con los de la primera secuencia, dividido por el número total de residuos de aminoácidos del segundo polipéptido (tanto los primeros como los segundos polipéptidos deben tener el mismo número de residuos de aminoácidos) y multiplicado por 100. En la presente invención, se prefiere que la identidad del polipéptido con las secuencias definidas es 85% o más, 95% o más o 100% (o sustancialmente 100%).

35 Los epitopes dentro de la secuencia definidos anteriormente no están especialmente limitados. Preferiblemente los epitopes son de una extensión que es apropiada para los epitopes de CTL en una especie vertebrada, tal como en un ser humano, que tiene un MHC específico. Normalmente los epitopes contienen 8, 9, 10, u 11 residuos de aminoácidos, pero pueden contener más, si se desea. Generalmente un epitope apropiado es uno que es un epitope de CTL en un vertebrado tal como un ser humano.

40 La invención también proporciona una composición de polipéptido que comprende dos o más polipéptidos diferentes definidos más arriba. En consecuencia, la composición de polipéptidos puede comprender cualquier número de polipéptidos de la presente invención juntos en la misma mezcla o formulación. La presencia de una pluralidad de polipéptidos juntos es útil ya que cada uno puede inducir su propia respuesta inmune, lo que amplía el efecto protector de la composición. Se prefiere particularmente que la composición contenga todas las secuencias de la SEQ ID NO. 45 1–6 cada una en un péptido separado o varias en un número pequeño de péptidos (por ejemplo, 3 combinados en un péptido más grande y los otros 3 en otro péptido más grande, etc.).

45 La presente invención además proporciona un medicamento o composición de vacuna como se definió antes para uso en medicina o para uso en el tratamiento o prevención de la gripe. También se proporciona una composición de medicamento o vacuna contra la gripe, que comprende un polipéptido definido anteriormente y uno o más excipientes y/o adyuvantes apropiados, o un constructo de polipéptido como se define más arriba y opcionalmente uno o más excipientes o adyuvantes apropiados (si la parte portadora del constructo es en sí misma un excipiente o adyuvante, entonces puede no ser necesario un excipiente o adyuvante adicional). El excipiente o adyuvante no es especialmente limitado, y se puede emplear cualquier excipiente o adyuvante usado en los medicamentos y vacunas. La composición de medicamento o vacuna se puede producir de acuerdo con cualquier método conocido apropiadamente adaptado para la presente invención, tal como por la mezcla de un polipéptido de la invención con un excipiente apropiado.

50 La invención también proporciona un método para producir un medicamento o composición de vacuna como se definió anteriormente. El polipéptido del medicamento reivindicado o composición de vacuna, se puede sintetizar por síntesis química directa (por ejemplo, incorporar un aminoácido en un momento hasta que se forma el polipéptido completo) o por métodos recombinantes. Tales métodos generales son bien conocidos por los expertos en la técnica y se

pueden adaptar con la presente invención, según corresponda. En realizaciones no reivindicadas, el polipéptido del medicamento o composición de vacuna puede comprender secuencias adicionales de aminoácidos en uno o ambos extremos terminales para ayudar a la síntesis del polipéptido. Estas secuencias adicionales son preferiblemente de 1–5 aminoácidos de longitud. Normalmente están involucrados 3 aminoácidos. Por ejemplo, la SEQ ID 6 comprende los aminoácidos AAS inmediatamente antes de la parte IIG de la secuencia.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un polipéptido o composición como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento o vacuna, efectivo en el tratamiento o prevención de la gripe. También se proporciona un método para tratar o prevenir la gripe, tal método comprende administrar un polipéptido, una composición, un medicamento o una vacuna que se definió anteriormente para un vertebrado. El método de administración no está especialmente limitado, y puede comprender administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, o intranasal o se puede administrar por vía oral (por ejemplo, en la forma de una píldora o preparación líquida), o puede estar en forma de suppositorio, según corresponda. La forma de tal administración de preparaciones no está especialmente limitada y se pueden emplear formas conocidas con modificaciones apropiadas que serán evidentes para los expertos. La dosis no está especialmente limitada y puede variar de 1 µg a 100 g del polipéptido por individuo, de acuerdo con el tamaño, peso y especie del individuo involucrado.

La invención se puede aplicar a cualquier vertebrado, ya que los sistemas inmunológicos de los vertebrados operan de una manera relacionada. Normalmente, el vertebrado mencionado en el presente contexto es un mamífero, pájaro, un reptil o un pez. Se prefiere especialmente que el vertebrado sea un ser humano, un animal doméstico (tal como, un perro o gato), un animal de granja (tal como un cerdo o un caballo); un animal bovino (tal como ganado vacuno o una vaca), o aves (tal como un ave doméstica, un ave de granja, o un ave de caza). Cuando el vertebrado es un ave, es preferiblemente un pollo, un pavo, un pato o un ganso.

Los ejemplos de MHC humanos (HLA) que se pueden emplear en la presente invención incluyen los siguientes:

A*010101, A*010102, A*010103, A*0102, A*0103, A*0104N, A*0106, A*0107, A*0108, A*0109, A*0110, A*02010101, A*02010102L, A*020102, A*020103, A*020104, A*020105, A*020106, A*020107, A*020108, A*020109, A*020110, A*020111, A*0202, A*020301, A*020302, A*0204, A*0205, A*020601, A*020602, A*020603, A*0207, A*0208, A*0209, A*0210, A*0211, A*0212, A*0213, A*0214, A*0215N, A*0216, A*021701, A*021702, A*0218, A*0219, A*022001, A*022002, A*0221, A*0222, A*0224, A*0225, A*0226, A*0227, A*0228, A*0229, A*0230, A*0231, A*0232N, A*0233, A*0234, A*023501, A*023502, A*0236, A*0237, A*0238, A*0239, A*0240, A*0241, A*0242, A*0243N, A*0244, A*0245, A*0246, A*0247, A*0248, A*0249, A*0250, A*0251, A*0252, A*0253N, A*0254, A*0255, A*0256, A*0257, A*0258, A*0259, A*0260, A*0261, A*0262, A*0263, A*0264, A*0265, A*0266, A*0267, A*0268, A*0269, A*0270, A*0271, A*0272, A*0273, A*03010101, A*03010102N, A*03010103, A*030102, A*030103, A*0302, A*0303N, A*0304, A*0305, A*0306, A*0307, A*0308, A*0309, A*0310, A*0311N, A*0312, A*0313, A*0314, A*110101, A*110102, A*1102, A*1103, A*1104, A*1105, A*1106, A*1107, A*1108, A*1109, A*1110, A*1111, A*1112, A*1113, A*1114, A*1115, A*1116, A*1117, A*1118, A*1119, A*2301, A*2302, A*2303, A*2304, A*2305, A*2306, A*2307N, A*2308N, A*2309, A*2310, A*2311N, A*2312, A*24020101, A*24020102L, A*240202, A*240203, A*240204, A*240205, A*240206, A*240301, A*240302, A*2404, A*2405, A*2406, A*2407, A*2408, A*2409N, A*2410, A*2411N, A*2413, A*2414, A*2415, A*2417, A*2418, A*2419, A*2420, A*2421, A*2422, A*2423, A*2424, A*2425, A*2426, A*2427, A*2428, A*2429, A*2430, A*2431, A*2432, A*2433, A*2434, A*2435, A*2436N, A*2437, A*2438, A*2439, A*2440N, A*2441, A*2442, A*2443, A*2444, A*2445N, A*2446, A*250101, A*250102, A*2502, A*2503, A*2504, A*2601, A*2602, A*2603, A*2604, A*2605, A*2606, A*260701, A*260702, A*2608, A*2609, A*2610, A*2611N, A*2612, A*2613, A*2614, A*2615, A*2616, A*2617, A*2618, A*2619, A*2620, A*2621, A*2622, A*2623, A*29010101, A*29010102N, A*290201, A*290202, A*290203, A*2903, A*2904, A*2905, A*2906, A*2907, A*2908N, A*2909, A*2910, A*2911, A*300101, A*300102, A*300201, A*300202, A*3003, A*3004, A*3006, A*3007, A*3008, A*3009, A*3010, A*3011, A*3012, A*310102, A*3102, A*3103, A*3104, A*3105, A*3106, A*3107, A*3108, A*3109, A*3110, A*3201, A*3202, A*3203, A*3204, A*3205, A*3206, A*3207, A*3208, A*3301, A*330301, A*330302, A*3304, A*3305, A*3306, A*3307, A*3401, A*3402, A*3403, A*3404, A*3405, A*3406, A*3601, A*3602, A*3603, A*3604, A*4301, A*6601, A*6602, A*6603, A*6604, A*680101, A*680102, A*680103, A*6802, A*680301, A*680302, A*6804, A*6805, A*6806, A*6807, A*6808, A*6809, A*6810, A*6811N, A*6812, A*6813, A*6814, A*6815, A*6816, A*6817, A*6818N, A*6819, A*6820, A*6821, A*6822, A*6823, A*6824, A*6825, A*6826, A*6827, A*6901, A*7401, A*7402, A*7403, A*7404, A*7405, A*7406, A*7407, A*7408, A*7409, A*7410, A*8001.

HLA-B

B*070201, B*070202, B*070203, B*070204, B*0703, B*0704, B*0705, B*0706, B*0707, B*0708, B*0709, B*0710, B*0711, B*0712, B*0713, B*0714, B*0715, B*0716, B*0717, B*0718, B*0719, B*0720, B*0721, B*0722, B*0723, B*0724, B*0725, B*0726, B*0727, B*0728, B*0729, B*0730, B*0731, B*0732, B*0733, B*0734, B*0735, B*0736, B*0737, B*0738, B*0801, B*0802, B*0803, B*0804, B*0805, B*0806, B*0807, B*0808N, B*0809, B*0810, B*0811, B*0812, B*0813, B*0814, B*0815, B*0816, B*0817, B*0818, B*0819N, B*0820, B*0821, B*0822, B*1301, B*1302, B*1303, B*1304, B*1306, B*1307N, B*1308, B*1309, B*1310, B*1311, B*1312, B*1313, B*1401, B*1402, B*1403, B*1404, B*1405, B*140601, B*140602, B*15010101, B*15010102N, B*150102, B*150103, B*150104, B*150105, B*1502, B*1503, B*1504, B*1505, B*1506, B*1507, B*1508, B*1509, B*1510, B*151101, B*151102, B*1512, B*1513, B*1514, B*1515, B*1516, B*15170101, B*15170102, B*1518, B*1519, B*1520, B*1521, B*1523, B*1524, B*1525, B*1526N, B*1527, B*1528, B*1529, B*1530, B*1531, B*1532, B*1533, B*1534, B*1535, B*1536, B*1537, B*1538,

ES 2 790 730 T3

B*1539, B*1540, B*1542, B*1543, B*1544, B*1545, B*1546, B*1547, B*1548, B*1549, B*1550, B*1551, B*1552,
 B*1553, B*1554, B*1555, B*1556, B*1557, B*1558, B*1560, B*1561, B*1562, B*1563, B*1564, B*1565, B*1566,
 B*1567, B*1568, B*1569, B*1570, B*1571, B*1572, B*1573, B*1574, B*1575, B*1576, B*1577, B*1578, B*1579N,
 B*1580, B*1581, B*1582, B*1583, B*1584, B*1585, B*1586, B*1587, B*1588, B*1589, B*1590, B*1591, B*1592,
 5 B*1593, B*1594N, B*180101, B*180102, B*1802, B*1803, B*1804, B*1805, B*1806, B*1807, B*1808, B*1809, B*1810,
 B*1811, B*1812, B*1813, B*1814, B*1815, B*1817N, B*1818, B*1819, B*1820, B*2701, B*2702, B*2703, B*2704,
 B*270502, B*270503, B*270504, B*270505, B*270506, B*270507, B*2706, B*2707, B*2708, B*2709, B*2710, B*2711,
 B*2712, B*2713, B*2714, B*2715, B*2716, B*2717, B*2718, B*2719, B*2720, B*2721, B*2723, B*2724, B*2725,
 10 B*2726, B*350101, B*350102, B*3502, B*3503, B*3504, B*3505, B*3506, B*3507, B*3508, B*350901, B*350902,
 B*3510, B*3511, B*3512, B*3513, B*351401, B*351402, B*3515, B*3516, B*3517, B*3518, B*3519, B*3520, B*3521,
 B*3522, B*3523, B*3524, B*3525, B*3526, B*3527, B*3528, B*3529, B*3530, B*3531, B*3532, B*3533, B*3534,
 B*3535, B*3536, B*3537, B*3538, B*3539, B*3540N, B*3541, B*3542, B*3543, B*3544, B*3545, B*3546, B*3547,
 B*3548, B*3549, B*3550, B*3551, B*3552, B*3553N, B*3701, B*3702, B*3703N, B*3704, B*3705, B*3706, B*3707,
 15 B*3801, B*380201, B*380202, B*3803, B*3804, B*3805, B*3806, B*3807, B*3808, B*3809, B*3810, B*390101,
 B*390103, B*390104, B*390201, B*390202, B*3903, B*3904, B*3905, B*390601, B*390602, B*3907, B*3908, B*3909,
 B*3910, B*3911, B*3912, B*3913, B*3914, B*3915, B*3916, B*3917, B*3918, B*3919, B*3920, B*3922, B*3923,
 B*3924, B*3925N, B*3926, B*3927, B*3928, B*3929, B*3930, B*3931, B*3932, B*400101, B*400102, B*400103,
 B*400104, B*400105, B*400201, B*400202, B*4003, B*4004, B*4005, B*40060101, B*40060102, B*4007, B*4008,
 20 B*4009, B*4010, B*4011, B*4012, B*4013, B*401401, B*401402, B*401403, B*4015, B*4016, B*4018, B*4019,
 B*4020, B*4021, B*4022N, B*4023, B*4024, B*4025, B*4026, B*4027, B*4028, B*4029, B*4030, B*4031, B*4032,
 B*4033, B*4034, B*4035, B*4036, B*4037, B*4038, B*4039, B*4040, B*4042, B*4043, B*4044, B*4045, B*4046,
 B*4047, B*4048, B*4049, B*4050, B*4051, B*4052, B*4053, B*4054, B*4055, B*4056, B*4057, B*4101, B*4102,
 B*4103, B*4104, B*4105, B*4106, B*4201, B*4202, B*4204, B*420501, B*420502, B*4206, B*44020101,
 25 B*44020102S, B*440202, B*440203, B*440301, B*440302, B*4404, B*4405, B*4406, B*4407, B*4408, B*4409,
 B*4410, B*4411, B*4412, B*4413, B*4414, B*4415, B*4416, B*4417, B*4418, B*4419N, B*4420, B*4421, B*4422,
 B*4423N, B*4424, B*4425, B*4426, B*4427, B*4428, B*4429, B*4430, B*4431, B*4432, B*4433, B*4434, B*4435,
 B*4436, B*4437, B*4438, B*4439, B*4440, B*4501, B*4502, B*4503, B*4504, B*4505, B*4506, B*4507, B*4601,
 B*4602, B*4603, B*4604, B*47010101, B*47010102, B*4702, B*4703, B*4704, B*4705, B*4801, B*4802, B*4803,
 30 B*4804, B*4805, B*4806, B*4807, B*4808, B*4809, B*4810, B*4901, B*4902, B*4903, B*5001, B*5002, B*5004,
 B*510101, B*510102, B*510103, B*510104, B*510105, B*510201, B*510202, B*5103, B*5104, B*5105, B*5106,
 B*5107, B*5108, B*5109, B*5110, B*5111N, B*5112, B*511301, B*511302, B*5114, B*5115, B*5116, B*5117, B*5118,
 B*5119, B*5120, B*5121, B*5122, B*5123, B*5124, B*5126, B*5127N, B*5128, B*5129, B*5130, B*5131, B*5132,
 B*5133, B*5134, B*5135, B*5136, B*520101, B*520102, B*520103, B*520104, B*5202, B*5203, B*5204, B*5205,
 B*5206, B*530101, B*530102, B*5302, B*5303, B*5304, B*5305, B*5306, B*5307, B*5308, B*5309, B*5401, B*5402,
 35 B*5501, B*5502, B*5503, B*5504, B*5505, B*5507, B*5508, B*5509, B*5510, B*5511, B*5512, B*5513, B*5514,
 B*5515, B*5516, B*5601, B*5602, B*5603, B*5604, B*560501, B*560502, B*5606, B*5607, B*5608, B*5609, B*5610,
 B*5611, B*5612, B*5613, B*5614, B*570101, B*570102, B*5702, B*570301, B*570302, B*5704, B*5705, B*5706,
 B*5707, B*5708, B*5709, B*5801, B*5802, B*5804, B*5805, B*5806, B*5807, B*5808, B*5809, B*5810N, B*5901,
 40 B*670101, B*670102, B*6702, B*7301, B*7801, B*780201, B*780202, B*7803, B*7804, B*7805, B*8101, B*8102,
 B*8201, B*8202, B*8301.

HLA-C

Cw*010201, Cw*010202, Cw*0103, Cw*0104, Cw*0105, Cw*0106, Cw*0107, Cw*0108, Cw*0109, Cw*0110,
 Cw*020201, Cw*020202, Cw*020203, Cw*020204, Cw*020205, Cw*0203, Cw*0204, Cw*0205, Cw*0206, Cw*0207,
 45 Cw*0208, Cw*0209, Cw*030201, Cw*030202, Cw*030301, Cw*030302, Cw*030303, Cw*030304, Cw*030401,
 Cw*030402, Cw*030403, Cw*0305, Cw*0306, Cw*0307, Cw*0308, Cw*0309, Cw*0310, Cw*0311, Cw*0312,
 Cw*0313, Cw*0314, Cw*0315, Cw*0316, Cw*0317, Cw*0318, Cw*04010101, Cw*04010102, Cw*040102, Cw*0403,
 Cw*040401, Cw*040402, Cw*0405, Cw*0406, Cw*0407, Cw*0408, Cw*0409N, Cw*0410, Cw*0411, Cw*0412,
 Cw*0413, Cw*0414, Cw*0415, Cw*050101, Cw*050102, Cw*0502, Cw*0503, Cw*0504, Cw*0505, Cw*0506,
 Cw*0507N, Cw*0508, Cw*0509, Cw*0510, Cw*0602, Cw*0603, Cw*0604, Cw*0605, Cw*0606, Cw*0607, Cw*0608,
 50 Cw*0609, Cw*0610, Cw*0611, Cw*070101, Cw*070102, Cw*070103, Cw*07020101, Cw*07020102, Cw*07020103,
 Cw*0703, Cw*070401, Cw*070402, Cw*0705, Cw*0706, Cw*0707, Cw*0708, Cw*0709, Cw*0710, Cw*0711,
 Cw*0712, Cw*0713, Cw*0714, Cw*0715, Cw*0716, Cw*0717, Cw*0718, Cw*0719, Cw*0720, Cw*0721, Cw*0722,
 Cw*0723, Cw*0724, Cw*0725, Cw*0726, Cw*0727, Cw*0728, Cw*080101, Cw*080102, Cw*0802,
 Cw*0803, Cw*0804, Cw*0805, Cw*0806, Cw*0807, Cw*0808, Cw*0809, Cw*0810, Cw*0811, Cw*0812, Cw*120201,
 55 Cw*120202, Cw*120203, Cw*120301, Cw*120302, Cw*120303, Cw*120401, Cw*120402, Cw*1205, Cw*1206,
 Cw*1207, Cw*1208, Cw*1209, Cw*1210, Cw*1211, Cw*1212, Cw*1213, Cw*1214, Cw*1215, Cw*140201,
 Cw*140202, Cw*140203, Cw*1403, Cw*1404, Cw*1405, Cw*150201, Cw*150202, Cw*1503, Cw*1504, Cw*150501,
 Cw*150502, Cw*150503, Cw*150504, Cw*1506, Cw*1507, Cw*1508, Cw*1509, Cw*1510, Cw*1511, Cw*1512,
 Cw*1601, Cw*1602, Cw*160401, Cw*1606, Cw*1701, Cw*1702, Cw*1703, Cw*1801, Cw*1802.

HLA-E

E*0101, E*010301, E*010302, E*010303, E*0104.

HLA-F

ES 2 790 730 T3

F*010101, F*010102.

HLA-G

G*010101, G*010102, G*010103, G*010104, G*010105, G*010106, G*010107, G*010108, G*0102, G*0103, G*010401, G*010402, G*010403, G*0105N, G*0106.

5 HLA-DRA

DRA*0101, DRA*010201, DRA*010202.

HLA-DRB1

DRB1*010101, DRB1*010102, DRB1*010103, DRB1*010201, DRB1*010202, DRB1*010203, DRB1*010204, DRB1*0103, DRB1*0104, DRB1*0105, DRB1*0106, DRB1*0107, DRB1*0108, DRB1*0109, DRB1*0110, DRB1*0111, DRB1*030101, DRB1*030102, DRB1*030201, DRB1*030202, DRB1*0303, DRB1*0304, DRB1*030501, DRB1*030502, DRB1*0306, DRB1*0307, DRB1*0308, DRB1*0309, DRB1*0310, DRB1*0311, DRB1*0312, DRB1*0313, DRB1*0314, DRB1*0315, DRB1*0316, DRB1*0317, DRB1*0318, DRB1*0319, DRB1*0320, DRB1*0321, DRB1*0322, DRB1*0323, DRB1*0324, DRB1*0325, DRB1*0326, DRB1*0327, DRB1*0328, DRB1*040101, DRB1*040102, DRB1*0402, DRB1*040301, DRB1*040302, DRB1*0404, DRB1*040501, DRB1*040502, DRB1*040503, DRB1*040504, DRB1*0406, DRB1*040701, DRB1*040702, DRB1*040703, DRB1*0408, DRB1*0409, DRB1*0410, DRB1*0411, DRB1*0412, DRB1*0413, DRB1*0414, DRB1*0415, DRB1*0416, DRB1*0417, DRB1*0418, DRB1*0419, DRB1*0420, DRB1*0421, DRB1*0422, DRB1*0423, DRB1*0424, DRB1*0425, DRB1*0426, DRB1*0427, DRB1*0428, DRB1*0429, DRB1*0430, DRB1*0431, DRB1*0432, DRB1*0433, DRB1*0434, DRB1*0435, DRB1*0436, DRB1*0437, DRB1*0438, DRB1*0439, DRB1*0440, DRB1*0441, DRB1*0442, DRB1*0443, DRB1*0444, DRB1*0445, DRB1*0446, DRB1*0447, DRB1*0448, DRB1*0449, DRB1*0450, DRB1*070101, DRB1*070102, DRB1*0703, DRB1*0704, DRB1*0705, DRB1*0706, DRB1*0707, DRB1*0708, DRB1*080101, DRB1*080102, DRB1*080201, DRB1*080202, DRB1*080203, DRB1*080302, DRB1*080401, DRB1*080402, DRB1*080403, DRB1*080404, DRB1*0805, DRB1*0806, DRB1*0807, DRB1*0808, DRB1*0809, DRB1*0810, DRB1*0811, DRB1*0812, DRB1*0813, DRB1*0814, DRB1*0815, DRB1*0816, DRB1*0817, DRB1*0818, DRB1*0819, DRB1*0820, DRB1*0821, DRB1*0822, DRB1*0823, DRB1*0824, DRB1*0825, DRB1*0826, DRB1*0827, DRB1*0828, DRB1*0829, DRB1*090102, DRB1*090103, DRB1*0902, DRB1*0903, DRB1*100101, DRB1*100102, DRB1*110101, DRB1*110102, DRB1*110103, DRB1*110104, DRB1*110105, DRB1*1102, DRB1*1103, DRB1*110401, DRB1*110402, DRB1*1105, DRB1*110601, DRB1*110602, DRB1*1107, DRB1*110801, DRB1*110802, DRB1*1109, DRB1*1110, DRB1*1111, DRB1*111201, DRB1*111202, DRB1*1113, DRB1*1114, DRB1*1115, DRB1*1116, DRB1*1117, DRB1*1118, DRB1*1119, DRB1*1120, DRB1*1121, DRB1*1122, DRB1*1123, DRB1*1124, DRB1*1125, DRB1*1126, DRB1*112701, DRB1*112702, DRB1*1128, DRB1*1129, DRB1*1130, DRB1*1131, DRB1*1132, DRB1*1133, DRB1*1134, DRB1*1135, DRB1*1136, DRB1*1137, DRB1*1138, DRB1*1139, DRB1*1140, DRB1*1141, DRB1*1142, DRB1*1143, DRB1*1144, DRB1*1145, DRB1*1146, DRB1*1147, DRB1*1148, DRB1*1149, DRB1*1150, DRB1*1151, DRB1*1152, DRB1*1153, DRB1*1154, DRB1*120101, DRB1*120102, DRB1*120201, DRB1*120202, DRB1*120302, DRB1*1204, DRB1*1205, DRB1*1206, DRB1*1207, DRB1*1208, DRB1*1209, DRB1*1210, DRB1*130101, DRB1*130102, DRB1*130103, DRB1*130201, DRB1*130202, DRB1*130301, DRB1*130302, DRB1*1304, DRB1*1305, DRB1*1306, DRB1*130701, DRB1*130702, DRB1*1308, DRB1*1309, DRB1*1310, DRB1*1311, DRB1*1312, DRB1*1313, DRB1*131401, DRB1*131402, DRB1*1315, DRB1*1316, DRB1*1317, DRB1*1318, DRB1*1319, DRB1*1320, DRB1*1321, DRB1*1322, DRB1*1323, DRB1*1324, DRB1*1325, DRB1*1326, DRB1*1327, DRB1*1328, DRB1*1329, DRB1*1330, DRB1*1331, DRB1*1332, DRB1*1333, DRB1*1334, DRB1*1335, DRB1*1336, DRB1*1337, DRB1*1338, DRB1*1339, DRB1*1340, DRB1*1341, DRB1*1342, DRB1*1343, DRB1*1344, DRB1*1345, DRB1*1346, DRB1*1347, DRB1*1348, DRB1*1349, DRB1*1350, DRB1*1351, DRB1*1352, DRB1*1353, DRB1*1354, DRB1*1355, DRB1*1356, DRB1*1357, DRB1*1358, DRB1*1359, DRB1*1360, DRB1*1361, DRB1*1362, DRB1*1363, DRB1*1364, DRB1*1365, DRB1*140101, DRB1*140102, DRB1*1402, DRB1*140301, DRB1*140302, DRB1*1404, DRB1*140501, DRB1*140502, DRB1*1406, DRB1*140701, DRB1*140702, DRB1*1408, DRB1*1409, DRB1*1410, DRB1*1411, DRB1*1412, DRB1*1413, DRB1*1414, DRB1*1415, DRB1*1416, DRB1*1417, DRB1*1418, DRB1*1419, DRB1*1420, DRB1*1421, DRB1*1422, DRB1*1423, DRB1*1424, DRB1*1425, DRB1*1426, DRB1*1427, DRB1*1428, DRB1*1429, DRB1*1430, DRB1*1431, DRB1*1432, DRB1*1433, DRB1*1434, DRB1*1435, DRB1*1436, DRB1*1437, DRB1*1438, DRB1*1439, DRB1*1440, DRB1*1441, DRB1*1442, DRB1*1443, DRB1*1444, DRB1*1445, DRB1*1446, DRB1*1447, DRB1*1448, DRB1*150101, DRB1*150102, DRB1*150103, DRB1*150104, DRB1*150105, DRB1*150201, DRB1*150202, DRB1*150203, DRB1*1503, DRB1*1504, DRB1*1505, DRB1*1506, DRB1*1507, DRB1*1508, DRB1*1509, DRB1*1510, DRB1*1511, DRB1*1512, DRB1*1513, DRB1*1514, DRB1*1515, DRB1*1516, DRB1*160101, DRB1*160102, DRB1*160201, DRB1*160202, DRB1*1603, DRB1*1604, DRB1*160501, DRB1*160502, DRB1*1607, DRB1*1608.

55 HLA-DRB2-9

DRB2*0101, DRB3*010101, DRB3*01010201, DRB3*01010202, DRB3*010103, DRB3*010104, DRB3*0102, DRB3*0103, DRB3*0104, DRB3*0105, DRB3*0106, DRB3*0107, DRB3*0108, DRB3*0109, DRB3*0110, DRB3*0111, DRB3*0201, DRB3*020201, DRB3*020202, DRB3*020203, DRB3*020204, DRB3*0203, DRB3*0204, DRB3*0205, DRB3*0206, DRB3*0207, DRB3*0208, DRB3*0209, DRB3*0210, DRB3*0211, DRB3*0212, DRB3*0213, DRB3*0214,

	DRB3*0215, DRB3*0216, DRB3*0217, DRB3*0218, DRB3*0219, DRB3*030101, DRB3*030102, DRB3*0302, DRB3*0303, DRB4*01010101, DRB4*0102, DRB4*01030101, DRB4*01030102N, DRB4*010302, DRB4*010303, DRB4*010304, DRB4*0104, DRB4*0105, DRB4*0106, DRB4*0107, DRB4*0201N, DRB4*0301N, DRB5*010101, DRB5*010102, DRB5*0102, DRB5*0103, DRB5*0104, DRB5*0105, DRB5*0106, DRB5*0107, DRB5*0108N, DRB5*0109, DRB5*0110N, DRB5*0111, DRB5*0112, DRB5*0113, DRB5*0202, DRB5*0203, DRB5*0204, DRB5*0205, DRB6*0101, DRB6*0201, DRB6*0202, DRB7*010101, DRB8*0101, DRB9*0101.
5	HLA-DQA1
10	DQA1*010101, DQA1*010102, DQA1*010201, DQA1*010202, DQA1*0103, DQA1*010401, DQA1*010402, DQA1*0105, DQA1*0106, DQA1*0107, DQA1*0201, DQA1*030101, DQA1*0302, DQA1*0303, DQA1*040101, DQA1*040102, DQA1*0402, DQA1*0403N, DQA1*0404, DQA1*050101, DQA1*050102, DQA1*0502, DQA1*0503, DQA1*0504, DQA1*0505, DQA1*060101, DQA1*060102, DQA1*0602.
15	HLA-DQB1
20	DQB1*020101, DQB1*020102, DQB1*0202, DQB1*0203, DQB1*030101, DQB1*030102, DQB1*030201, DQB1*030202, DQB1*030302, DQB1*030303, DQB1*0304, DQB1*030501, DQB1*030502, DQB1*030503, DQB1*0306, DQB1*0307, DQB1*0308, DQB1*0309, DQB1*0310, DQB1*0311, DQB1*0312, DQB1*0313, DQB1*0401, DQB1*0402, DQB1*050101, DQB1*050102, DQB1*050201, DQB1*050202, DQB1*050301, DQB1*050302, DQB1*0504, DQB1*060101, DQB1*060102, DQB1*060103, DQB1*0602, DQB1*0603, DQB1*060401, DQB1*060402, DQB1*060501, DQB1*060502, DQB1*0606, DQB1*0607, DQB1*0608, DQB1*0609, DQB1*0610, DQB1*061101, DQB1*061102, DQB1*0612, DQB1*0613, DQB1*0614, DQB1*0615, DQB1*0616, DQB1*0617, DQB1*0618, DQB1*0619, DQB1*0620, DQB1*0621, DQB1*0622, DQB1*0623.
25	HLA-DPA1
30	DPA1*010301, DPA1*010302, DPA1*010303, DPA1*0104, DPA1*0105, DPA1*0106, DPA1*0107, DPA1*0108, DPA1*020101, DPA1*020102, DPA1*020103, DPA1*020104, DPA1*020105, DPA1*020106, DPA1*020201, DPA1*020202, DPA1*020203, DPA1*0203, DPA1*0301, DPA1*0302, DPA1*0303, DPA1*0401.
35	HLA-DPB1
40	DPB1*010101, DPB1*010102, DPB1*010103, DPB1*0102, DPB1*020102, DPB1*020103, DPB1*020104, DPB1*020105, DPB1*020106, DPB1*0202, DPB1*0203, DPB1*030101, DPB1*030102, DPB1*0302, DPB1*040101, DPB1*040102, DPB1*0402, DPB1*0501, DPB1*0601, DPB1*0801, DPB1*0901, DPB1*1001, DPB1*110101, DPB1*110102, DPB1*1301, DPB1*1401, DPB1*1501, DPB1*1601, DPB1*1701, DPB1*1801, DPB1*1901, DPB1*200101, DPB1*200102, DPB1*2101, DPB1*2201, DPB1*2301, DPB1*2401, DPB1*2501, DPB1*260101, DPB1*260102, DPB1*2701, DPB1*2801, DPB1*2901, DPB1*3001, DPB1*3101, DPB1*3201, DPB1*3301, DPB1*3401, DPB1*3501, DPB1*3601, DPB1*3701, DPB1*3801, DPB1*3901, DPB1*4001, DPB1*4101, DPB1*4401, DPB1*4501, DPB1*4601, DPB1*4701, DPB1*4801, DPB1*4901, DPB1*5001, DPB1*5101, DPB1*5201, DPB1*5301, DPB1*5401, DPB1*5501, DPB1*5601, DPB1*5701, DPB1*5801, DPB1*5901, DPB1*6001, DPB1*6101N, DPB1*6201, DPB1*6301, DPB1*6401N, DPB1*6501, DPB1*6601, DPB1*6701, DPB1*6801, DPB1*6901, DPB1*7001, DPB1*7101, DPB1*7201, DPB1*7301, DPB1*7401, DPB1*7501, DPB1*7601, DPB1*7701, DPB1*7801, DPB1*7901, DPB1*8001, DPB1*8101, DPB1*8201, DPB1*8301, DPB1*8401, DPB1*8501, DPB1*8601, DPB1*8701, DPB1*8801, DPB1*8901, DPB1*9001, DPB1*9101, DPB1*9201, DPB1*9301, DPB1*9401, DPB1*9501, DPB1*9601, DPB1*9701, DPB1*9801, DPB1*9901.
45	HLA-DMA
50	DMA*0101, DMA*0102, DMA*0103, DMA*0104.
	HLA-DMB
	DMB*0101, DMB*0102, DMB*0103, DMB*0104, DMB*0105, DMB*0106.
	HLA-DOA
45	DOA*010101, DOA*01010201, DOA*01010202, DOA*01010203, DOA*010103, DOA*01010401, DOA*01010402, DOA*010105.
	HLA-DOB
	DOB*01010101, DOB*01010102, DOB*010102, DOB*010201, DOB*010202, DOB*0103, DOB*01040101, DOB*01040102.
50	MHC Clase I

H-2Db, H-2Dd, H-2Dk, H-2Dq, H-2Kb, H-2Kd, H-2Kk, H-2Ld, H-2M3, H-2Ad, H-2Ag7, H-2Ak, H2-Ab, H-2Ed, H-2Ek, H-2Bxk, H-2F, H-2I, H-2P, H-2R, H-2S, H-2Sxd, H-2T4, H-2U.

MHC Clase II

5 I-Ab, I-Ad, I-Ag7, I-Ak, I-Ap, I-Aq, I-Ar, I-As, I-Au, I-Av, I-Ea, I-Eb, I-Ed, I-Ek, I-Es, I-Eu, H-2Q, H-2Qa-2, H-2Qa-2a, Qa-1a, Qa-1b.

La invención no está limitada a tales moléculas de MHC y HLA y se pueden adaptar a moléculas recién descubiertas, si se desea, solo por establecimiento de la reactividad de las sustancias tales como péptidos con las moléculas. Esto se puede lograr fácilmente por medio de técnicas conocidas que son estándares en el campo. Se prefieren particularmente alelos HLA para usar con la presente invención incluyen los siguientes:

10

HLA Clase I

HLA A	HLA B	HLA Cw
A*6802	B*5801	Cw*1701
A*6801	B*5701	Cw*1601
A*6601	B*5501	Cw*1502
A*3303	B*5201	Cw*1402
A*3301	B*5101	Cw*1203
A*3201	B*5001	Cw*0802
A*310102	B*4901	Cw*0801
A*3002	B*4501	Cw*0704
A*3001	B*4403	Cw*0703
A*2902	B*4402	Cw*0702
A*2608	B*4101	Cw*0701
A*2601	B*4002	Cw*0602
A*2501	B*4001	Cw*0501
A*2402	B*3901	Cw*0401
A*2301	B*3801	Cw*0304
A*1101	B*3701	Cw*0303
A*0302	B*3503	Cw*0202
A*0301	B*3501	Cw*0102
A*0205	B*2705	
A*0201	B*1801	
A*0101	B*1501	
	B*1402	

ES 2 790 730 T3

B*1401

B*1302

B*0801

B*0705

B*0702

HLA Clase II

HLA DPB	HLA DQA	HLA DQB	HLA DRB
DPB1*1701	DQA1*0505	DQB1*0604	DRB1*1601
DPB1*1301	DQA1*0501	DQB1*0603	DRB1*1501
DPB1*1001	DQA1*0401	DQB1*0602	DRB1*1401
DPB1*0601	DQA1*0303	DQB1*0503	DRB1*1302
DPB1*0501	DQA1*0302	DQB1*0502	DRB1*1301
DPB1*0402	DQA1*0301	DQB1*0501	DRB1*1201
DPB1*0401	DQA1*0201	DQB1*0402	DRB1*1104
DPB1*0301	DQA1*0104	DQB1*0303	DRB1*1101
DPB1*0201	DQA1*0103	DQB1*0302	DRB1*0801
DPB1*0101	DQAI*0102	DQB1*0301	DRB1*0701
	DQA1*0101	DQB1*0202	DRB1*0404
		DQB1*0201	DRB1*0401
			DRB1*0301
			DRB1*0103
			DRB1*0102
			DRB1*0101

Los alelos más preferidos de acuerdo con la invención son los siguientes:

- 5 HLA-A*0201, HLA-A*0206, HLA-A*0301, HLA-A*1101, HLA-A*2402, HLA-A*3401, HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1301, HLA-B*27, HLA-B*4002, HLA-B*5101, HLA-Cw*03, HLA-cW*07
 HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0701, HLA-DRB1*1501, HLA-DRB1*1104, HLA-DRB1*1101, HLA-DRB4*0101
 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*05
- 10 HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, HLA-DQB1*06

HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02

HLA-DPB1*02, HLA-DPB1*04

La invención así como las realizaciones no reivindicadas se describirá a continuación por medio de ejemplos.

Ejemplos

5 Experimento 1– Reactividad de polipéptidos contra antígenos de la gripe

El fin del estudio fue demostrar la reactividad de los polipéptidos de la gripe anteriormente descritos y su capacidad para inducir una respuesta de citoquina específica tipo TH1 específica contra las proteínas de la gripe procesadas y presentadas naturalmente en el contexto de HLA humano (HLA A*0201).

Como antecedente para los experimentos, es útil entender que las respuestas Th1 y Th2 se definen con el patrón de citoquinas producidas por las células T auxiliares involucradas en ellas. Esto sin embargo no significa que los linfocitos restantes (células T y B) involucrados en las respuestas específicas tampoco producen citoquinas que ayudan a dirigir el patrón característico de respuesta en los que están involucradas. De esta manera, una respuesta tipo Th1 se caracteriza por la producción de IFN-γ e IL-2, que lleva a la estimulación de una respuesta CD8+ CTL y una respuesta de anticuerpo IgG2a asociada (en ratones). La respuesta de IFN-γ se puede producir por las células T auxiliares CD4+ así como por las células T CD8+ que también forman parte de esta. En este caso se investigó el componente IFN-γ de la respuesta producida por las células T CD8+. Esto fue porque el experimento se realizó principalmente para investigar los epitopes de las células T CD8+ y fue conveniente para probar que la respuesta observada fue causada por estas células. Debido a que las células T CD8+ reaccionan con los epitopes solo en las moléculas de MHC clase I, se usaron las células humanas que comparten con el ratón transgénico solo una molécula de MHC clase I (es decir, HLA-A*0201). Una respuesta tipo Th2 se caracteriza por la producción de IL-4 e IL-10, que lleva a la estimulación de una respuesta de anticuerpos IgGE, IgG1 y (en ratones) IgG2b. Ambas respuestas son antagonistas con IFN-γ e IL-10 regulando por disminución la producción entre sí.

Todos los experimentos que se describen a continuación se realizaron por duplicado.

Materiales y métodos

25 Péptidos y proteínas recombinantes

Todos los polipéptidos usados en este estudio (es decir P1: M1A amino acid (aa) 36 a 75 (SEQ ID 1); P2: M1B aa 124 a 158 (SEQ ID 2); P3: NPA aa 255 a 275 (SEQ ID 3); P4: NPB aa 306 a 326 (SEQ ID 4); P5: PB1 aa 395 a 428 (SEQ ID 5); P6: M2 aa 32 a 55 (SEQ ID 6) y NRP: un polipéptido no relevante control) se sintetizaron por química Fmoc y se resuspendieron en 10% de DMSO en PBS.

30 Líneas celulares y virus

Las líneas celulares T1 y JURKAT son líneas linfoblastoides humanas derivadas de individuos portadores de HLA-A*0201 y no portadores respectivamente. T1 se mantuvo en medio IMDM (Invitrogen) mientras que JURKAT se mantuvo en medio RPMI-1640 (Sigma) que contiene 10 mM de HEPES y 1 mM de piruvato de sodio. Ambos medios se suplementaron con 50 IU/50 mg/ml de penicilina/estreptomicina (Sigma) y, como medio completo, 10% de FCS. 35 Los cultivos celulares se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂.

Los esplenocitos primarios se mantuvieron en medio IMDM (Invitrogen) suplementado con 0,02 mM de β-mercaptoetanol (Sigma), 50 IU/50 mg/ml de penicilina/estreptomicina (Sigma) y 10% de FCS (Sigma) a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂.

40 Las cepas de Gripe A New Caledonia/20/99, NYMC/X-147 y la cepa de Gripe B Johannesburgo/5/99 se obtuvieron de NIBSC como patrones liofilizados y se usaron para la infección de líneas celulares singeneicas (T1) y alogeneicas (JURKAT).

Preparación de células blanco para análisis de citoquinas

Los cultivos celulares en fase exponencial se recolectaron por centrifugación (250 g, 5 min) y se resuspendieron a una densidad de 10⁶ células/ml en medio libre de suero. Alícuotas de las suspensiones celulares se transfecaron 45 con una variedad de antígenos polipeptídicos a una concentración de 5 µg por 10⁶ células por medio de Lipofectina (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se incubaron en medio completo durante 8–10 horas antes del tratamiento con mitomicina C (MMC). Alternativamente, alícuotas de las suspensiones celulares se infectaron con una variedad de virus de la Gripe vivos (MOI de 5–10) durante una hora, se lavaron dos veces en medio libre de suero y se incubaron en medio completo durante 24 horas antes del tratamiento con MMC.

50 Para el tratamiento con MMC, las células se recolectaron por centrifugación (250 g, 5 min) y se resuspendieron en medio libre de suero IMDM que contiene 50 µg/ml de mitomicina C (Sigma). Después de 45 min de incubación a

37°C, las suspensiones celulares se lavaron cuatro veces in medio libre de suero IMDM (250 g, 5 min) y finalmente se resuspendieron en medio IMDM completo.

Inmunizaciones

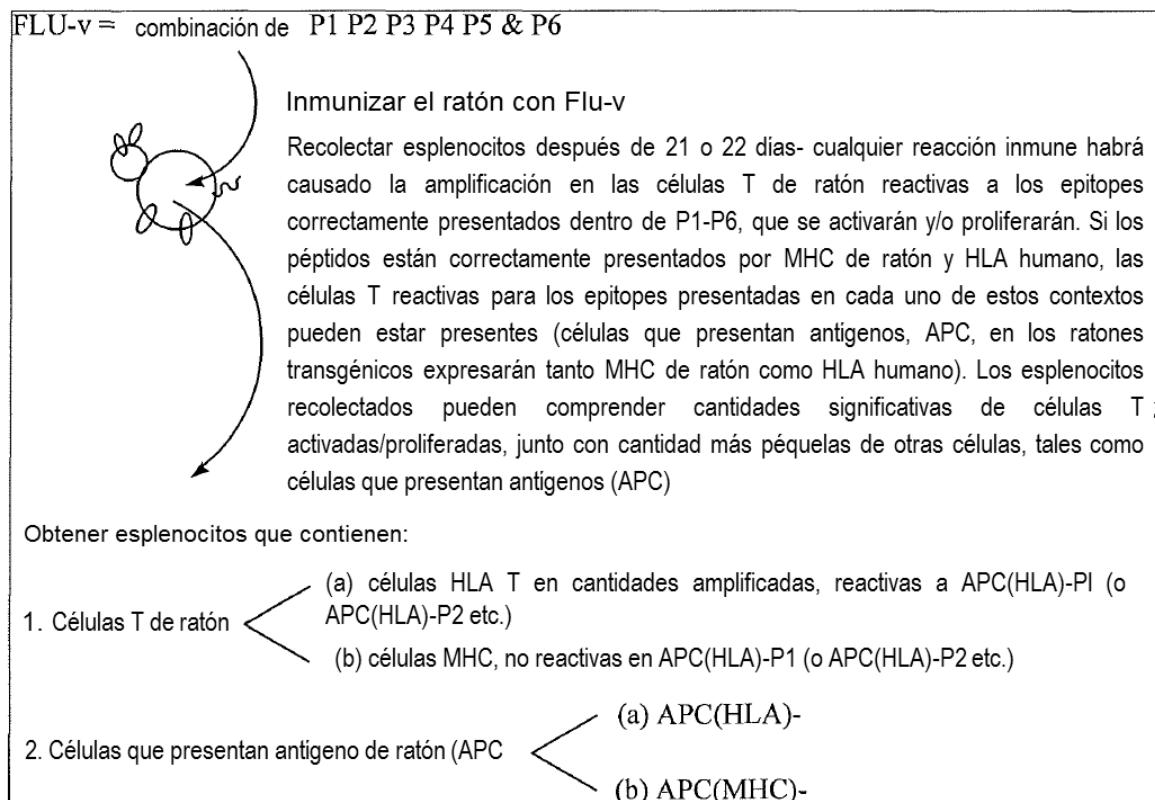
- 5 Ratones C57BL/6-Tg(HLA-A2.1)IEnge/J de siete a diez semanas (HLA-A*0201 transgénicos en un antecedente C57/BL6, Jackson Labs) se inmunicaron por vía subcutánea con una dosis de 200 µl de la preparación de antígeno por ratón. En el grupo de ensayo, cada dosis de la preparación de antígeno contenía 60 nmol de una mezcla equimolar de los seis péptidos (10 nmol cada una) preparada en IFA (Sigma) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (FLU-v preparación). En el grupo control, cada dosis de la preparación de antígeno contenía una dosis equivalente del polipéptido no relevante preparado en IFA (Sigma) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (NRP preparación).
- 10

En el día 14 pos-inmunización, todos los animales recibieron una inmunización de refuerzo por medio de las mismas dosis y vía de administración que se usó originalmente. Por último, en el día 21 o 22, se seleccionaron todos los animales y se recolectaron sus bazos.

El protocolo de inmunización se puede representar esquemáticamente de la siguiente manera:

15

Esquema 1 – inoculación



Análisis estadístico

Las diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de IFN-γ a diferentes抗原os entre animales vacunados FLU-v y NRP se establecieron a través del análisis de Mann-Whitney no paramétrico de las muestras. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si el valor de p fue inferior a 0.05.

ELISA de citoquina

Los bazos de ratón pertenecientes al mismo grupo experimental se mezclaron, se presionaron suavemente mediante filtros celulares y se trajeron los eritrocitos por el tratamiento con buffer de lisis de eritrocitos (nueve partes de NH₄Cl 0,16 M y una parte de Tris 0,17 M, pH 7,2). Las suspensiones de esplenocitos de cada grupo experimental se incubaron en placas de 24 pozos a una densidad de 4×10^6 células/pozo que contienen una variedad de抗原os polipeptídicos (5 μg/ml) o, alternativamente, líneas celulares tratadas con MMC (relación de esplenocito a células (S:C) 10:1) transfectadas con抗原os polipeptídicos o infectadas con diferentes virus de Gripe vivos como se describió antes.

Después de 4 días de incubación a 37°C, el sobrenadante se recolectó y analizó para determinar IFN-γ e IL-4 por un ELISA sándwich de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pharmingen). Los límites de detección más bajos para el ensayo fueron 9,77 pg/ml para IL-4 y 39,06 pg/ml para IFN-γ.

Resultados

Cada péptido del polipéptido individual descrito en esta solicitud de patente (que incluye P1, P2, P3, P4, P5 y P6 analizados en este ejemplo) se ha definido que contiene epitopes de las células T reactivas en múltiples moléculas de HLA humanas, entre ellos HLA-A*0201. El objetivo de este estudio es, en consecuencia, evaluar la capacidad de los polipéptidos descritos anteriormente para inducir una respuesta inmune tipo Th1 multi-antígeno específica (es decir mediada por IFN-γ) así como la capacidad de esta respuesta para reaccionar específicamente a los抗原os de gripe presentados y procesados naturalmente a partir de varias cepas no relacionadas patogénicas para los humanos en el contexto de células portadoras de HLA A*0201 humanas infectadas.

Reactividad del péptido 1

Después del procesamiento interno del polipéptido por las células que presentan抗原os (APC) de los ratones transgénicos, los epitopes específicos de las células T CD8+ contenidos se pueden presentar en la superficie de la

APC en asociación con las moléculas de HLA-A*0201 donde ellas pueden proceder para activar las células T CD8+ sin tratamiento e inducir una respuesta inmune tipo Th1 específica para P1.

- Para confirmar esto, las líneas celulares humanas que portan HLA-A*0201 (T1) y no portadoras (JURKAT) se cargaron en forma intracelular con P1 por medio de un vehículo de lípidos (Lipofectin, INVITROGEN). Se halló que los esplenocitos de animales inmunizados con la preparación del polipeptido de la gripe (FLU-v) producen niveles significativamente aumentados de IFN-γ en comparación con los esplenocitos de animales inmunizados con NRP cuando se cocultivaron con células humanas portadoras de HLA-A*0201 tratadas con (T1) transfectadas con P1, pero no cuando se cocultivan con células humanas no portadoras de HLA-A*0201 (JURKAT) tratadas de la misma manera (véase la Figura 1A, cuyos datos se presentan en la siguiente Tabla 1).

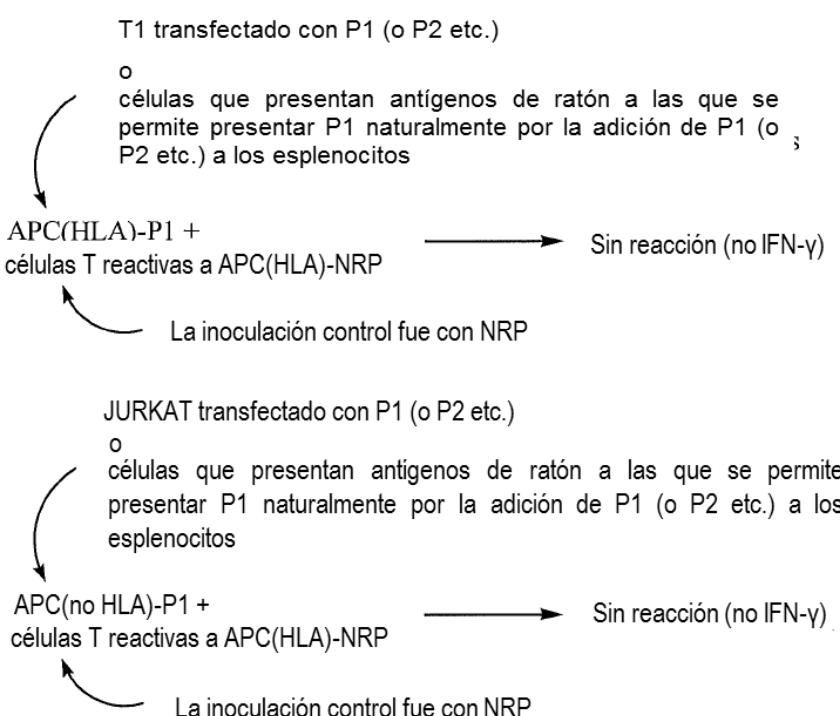
10

Tabla 1

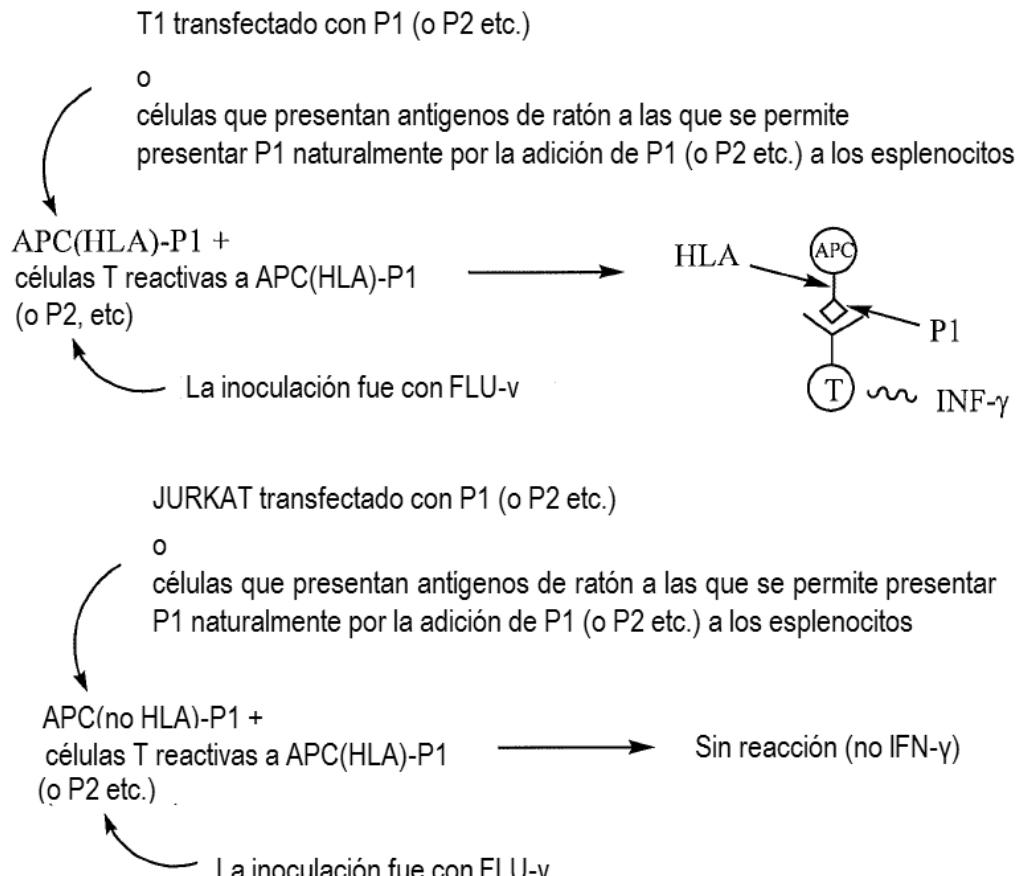
Δ IFN-γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6 ± 45,9	2257,5 ± 29,8
Péptido 1 FLU (sol)	119,3 ± 7,1	< 39
pep 1 T1-FLU (pro)	228,4 ± 16,6	55,8 ± 7
pep 1 Ju-FLU (pro)	< 39	51,2 ± 1,6
Nota:		
"Lys" significa el umbral del control negativo sobre el cual se calculan los valores. "Sol" significa péptido soluble presentado en la población de esplenocitos primarios. "Pro" significa el péptido que se presenta complejado con las moléculas de HLA de la célula después del procesamiento interno y de la carga de los epitopos resultantes sobre las moléculas de MHC. Los valores representan el promedio ± error estándar del Δ IFN-γ a Lys (pg/ml).		

El experimento se puede representar esquemáticamente de la siguiente manera:

Esquema 2 –ensayo control para T1 y JURKAT



Esquema 3 –Resultados del ensayo FLU-v para T1 y JURKAT



Debido a que los ratones transgénicos usados en estos experimentos no portan ningún otro HLA humano y que la capacidad de sus células T CD8+ para reconocer específicamente epitopos derivados de P1 en el contexto de otros HLA humanos a los que ellos nunca se han encontrado es baja, estos resultados muestran claramente que la respuesta IFN-γ observada está causada específicamente por células T CD8+ activadas que reconocen epitopos derivados de P1 en asociación con las moléculas de HLA-A*0201.

5 También es importante mencionar que no se detectó respuesta a IL-4 contra las células transfectadas con P1 en animales inmunizados con FLU-v o NRP (datos no mostrados). Debido a que la producción con IL-4 es antagonista para la producción de IFN-γ y en consecuencia a la creación de respuestas de las células T CD8+ específicas del antígeno, la falta de producción de IL-4 en ambos grupos muestra claramente que la inmunización con FLU-v induce una respuesta tipo Th1 específica para el componente P1 de la preparación.

10 También se observa un nivel aumentado significativamente de la producción de IFN-γ en el FLU-v comparado con los grupos inmunizados con NRP cuando se añade simplemente antígeno P1 soluble al cultivo de esplenocitos (en ausencia de células T1 o JURKAT). Sin embargo, el nivel total de esta respuesta IFN-γ es menor que la observada cuando el antígeno estaba presentado por medio de las células T1 portadoras de HLA-A*0201. La explicación para esta observación es que P1 se definió sobre la base de los epitopos contenidos que son principalmente reactivos en el contexto de los HLA humanos y no de ratón. Los ratones transgénicos usados en la presente contienen un complemento total de moléculas de MHC de ratón además de las moléculas de HLA-A*0201, en consecuencia el P1 soluble capturado por la población de APC presente en los cultivos de esplenocitos primarios también se puede procesar en las vías de MHC Clase I y II de ratón (Peachman KK, Rao M, Alving CR, Palmer DR, Sun W, Rothwell SW. "Human dendritic cells and macrophages exhibit different intracellular processing pathways for soluble and liposome-encapsulated antigens." *Immunobiology*. 2005;210(5):321–33), que median las respuestas de células T CD8+ y CD4+ restringidas en H-2D, respectivamente. Como resultado, si P1 contenía epitopos murinos múltiples, se puede esperar que la respuesta IFN-γ al P1 soluble puede ser igual o mayor que la observada para el caso de la presentación mediada por células humanas ya que una mezcla mucho más grande de células T CD4+ y CD8+ puede reaccionar con el estímulo. Debido a que esto no se observa y el nivel de respuesta inmune *in vitro* se determina principalmente por la disponibilidad del antígeno, por lo que se deduce claramente que los linfocitos T CD8+ específicos de P1 detectados en los experimentos de cocultivo simplemente no pueden responder al mismo nivel debido a la cantidad reducida de antígeno que se les presenta en el contexto del HLA-A*0201 correcto.

Reactividad del péptido 2

Se ha hallado que los esplenocitos de animales inmunizados con el FLU-v producen niveles significativamente aumentados de IFN-γ en comparación con los esplenocitos de los animales inmunizados con NRP cuando se cocultivan con células humanas portadoras de HLA-A*0201 tratadas con MMC (T1) transfectadas con P2, pero no cuando se cocultivan con células humanas no portadoras de HLA-A*0201 (JURKAT) tratadas de la misma manera (ver Figura 1B, cuyos datos se exponen en la siguiente Tabla 2). Como en el caso de P1, estos resultados muestran claramente que la respuesta observada de IFN-γ está causada específicamente por las células T CD8+ que reconocen epitopes derivados de P2 en asociación con las moléculas de HLA-A*0201. De modo similar, como la producción de IL-4 es antagonista de la producción de IFN-γ y en consecuencia al desarrollo de células T CD8+, la falta de respuesta de IL-4 contra células transfectadas con P2 en animales inmunizados con FLU-v o NRP (datos no mostrados) muestra claramente que la inmunización con FLU-v induce una respuesta tipo Th1 específica de P2.

Tabla 2

Δ IFN-γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6± 45,9	2257,5± 29,8
péptido FLU 2 (sol)	976,9±24,1	468,4±14,7
pep T1-FLU 2 (pro)	372,9 ± 6,4	154,5 ± 10,7
pep Ju-FLU 2 (pro)	< 39	<39

Nota:

"Lys" significa el umbral del control negativo sobre el cual se calculan los valores. "Sol" significa péptido soluble presentado en la población de esplenocitos primarios. "Pro" significa el péptido que se presenta complejado con las moléculas de HLA de la célula después del procesamiento interno y de la carga de los epitopes resultantes sobre las moléculas de MHC. Los valores representan el promedio ± error estándar del Δ IFN-γ a Lys (pg/ml).

También se observó una producción significativamente aumentada de IFN-γ en los grupos inmunizados con FLU-v 15 en comparación con los NRP cuando P2 se añadió simplemente al cultivo de esplenocitos. En contraste con P1, sin embargo, el nivel total de la respuesta de IFN-γ fue mayor para el antígeno soluble que para el presentado por las células portadoras de HLA-A*0201. Esta observación puede indicar que P2 alberga no solo epitopes fuertes para HLA-A*0201 sino también epitopes fuertes para ratón (H-2D).

Reactividad de los péptidos 3, 4 y 5

Como en el caso de los P2, la producción significativamente aumentada de IFN-γ se puede observar en los grupos inmunizados con FLU-v y NRP cuando P3, P4 y P5 se añaden simplemente al cultivo así como cuando estos se presentan por medio de las líneas celulares humanas transfectadas con HLA apareada (T1), pero no cuando estas se presentan por medio de líneas celulares humanas no apareadas con HLA (JURKAT) (ver Figuras 1C, 1D y 1E, cuyos datos se exponen en las siguientes Tablas 3-5). En los tres casos, el incremento de la producción de IFN-γ es mayor 20 cuando los esplenocitos se cocultivan con células humanas transfectadas más que cuando se añade solamente el antígeno soluble al medio. Estos resultados, debido a los mismos argumentos desarrollados para el caso de P2, indican que P3, P4 y P5 contienen numerosos epitopes de células T de ratón fuertes además de los humanos.

Tabla 3

Δ IFN-γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6± 45,9	2257,5± 29,8
péptido FLU 3 (sol)	1734,1± 57,2	268,0± 11,0
pep T1-FLU 3 (pro)	587,5± 14,9	<39
pep Ju-FLU 3 (pro)	148,5± 3,0	146,5± 17,6

Tabla 4

Δ IFN- γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6 ± 45,9	2257,5 ± 29,8
péptido FLU 4 (sol)	1170,5 ± 27,8	693,8 ± 5,6
pep T1-FLU 4 (pro)	229,9 ± 35,2	84,6 ± 11,6
pep Ju-FLU 4 (pro)	<39	<39

Tabla 5

Δ IFN- γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6 ± 45,9	2257,5 ± 29,8
péptido FLU 5 (sol)	1067,7 ± 7,3	220,5 ± 6,6
pep T1-FLU 5(pro)	405,6 ± 11,8	<39
pep Ju-FLU 5 (pro)	< 39	< 39

Nota:

"Lys" significa el umbral del control negativo sobre el cual se calculan los valores. "Sol" significa péptido soluble presentado en la población de esplenocitos primarios. "Pro" significa el péptido que se presenta complejado con las moléculas de HLA de la célula después del procesamiento interno y de la carga de los epitopes resultantes sobre las moléculas de MHC. Los valores representan el promedio ± error estándar del Δ IFN- γ a Lys (pg/ml).

- 5 Finalmente, los tres péptidos no pudieron inducir la producción– de IL-4 (datos no mostrados), es evidente que la respuesta inmune inducida por la vacunación con la preparación de FLU-v induce una respuesta tipo Th1 en cada uno de estos tres polipéptidos.

Reactividad de péptido 6

- 10 Como en el caso de P1, la producción significativamente aumentada de IFN- γ se puede observar entre los grupos inmunizados con FLU-v y NRP cuando P6 se añade simplemente al cultivo, así como cuando ellos se presentan por medio de las líneas celulares humanas transfectadas apareadas con HLA (T1), pero no cuando se presenta por medio de las Líneas celulares humanas no apareadas con HLA (JURKAT) (ver Figura 1F, cuyos datos se exponen en la siguiente Tabla 6). Nuevamente como en P1, la mayor respuesta se observa con el antígeno soluble, lo que indica que P6 no contiene epitopes fuertes H-2D. Debido a que ya se han explicado las causas para estas observaciones para el caso de P1 no se desarrollarán adicionalmente aquí y se debe referir a la sección anterior.

Tabla 6

Δ IFN- γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6 ± 45,9	2257,5 ± 29,8
péptido FLU 6 (sol)	496,2 ± 11,8	105,5 ± 7,0
pep T1-FLU 6 (pro)	1210,5 ± 11,5	817,6 ± 8,9
pep Ju-FLU 6 (pro)	< 39	< 39

Nota:

"Lys" significa el umbral del control negativo sobre el cual se calculan los valores. "Sol" significa péptido soluble presentado en la población de esplenocitos primarios. "Pro" significa el péptido que se presenta complejado con las moléculas de HLA de la célula después del procesamiento interno y de la carga de los epitopes resultantes sobre las moléculas de MHC. Los valores representan el promedio ± error estándar del Δ IFN- γ a Lys (pg/ml).

La falla en la estimulación con P6 para inducir cualquier producción de IL-4 (datos no mostrados), claramente muestra que la respuesta inmune inducida por la vacunación con FLU-v induce una respuesta tipo Th1 a P6.

Reactividad de FLU-v para cepas de gripe no relacionadas

- 5 Los experimentos descritos hasta este momento demuestran claramente que la inmunización con FLU-v induce una respuesta de IFN- γ de las células T CD8+ específicas contra cada uno de los seis polipéptidos constituyentes. Sin embargo, como se definió que estos polipéptidos contienen epitopes de células T CD8+ reactivos sujetos a un bajo nivel de variabilidad de secuencia dentro de la población del virus de la gripe analizada, también fue conveniente establecer si los ratones vacunados con FLU-v fueron capaces de reconocer, y en consecuencia inducir una respuesta inmune tipo Th1 específica, los epitopes de células T procesados y presentados naturalmente después de la infección con diferentes cepas de gripe relacionadas. Tal análisis proporciona una indicación clara de la potencial eficacia de la mezcla de polipéptidos FLU-v como una vacuna antigripal que, en virtud de dirigirse a los epitopes de las células T de baja variabilidad de secuencia en la población de gripe humana y animal, puede proporcionar protección contra todas las cepas actuales, así como las que pueden surgir en el futuro de la recombinación espontánea entre cepas animales altamente patogénicas con cepas humanas actuales.

Para este análisis, los cultivos de esplenocitos primarios de animales transgénicos inmunizados con FLU-v o NRP se cocultivaron con varias células humanas infectadas portadoras de HLA-A*0201 (T1) y no portadoras (JURKAT). Las tres cepas de gripe usadas para la infección (A/New Caledonia/20/99, A/NYMC/X-147 y B/Johannesburgo/5/99) son patogénicas para los seres humanos y se obtuvieron del depósito de Gripe de la OMS, sobre la base de NIBSC (UK). Se usó como control positivo específico de antígeno una preparación soluble equimolar de los seis polipéptidos añadidos a la preparación de esplenocitos primaria.

Los esplenocitos de animales vacunados con FLU-v produjeron un nivel significativamente más alto de IFN- γ en comparación con los de los animales vacunados con NRP cuando se cocultivan con células humanas portadoras de HLA-A*0201 (T1) infectadas con gripe tratadas con MMC transfectadas, pero no cuando se cocultivan con células humanas no portadoras de HLA-A*0201 (JURKAT) tratadas de la misma manera (ver Figura 2, cuyos datos se exponen en la siguiente Tabla 7). No se detectó respuesta de IL-4 en ninguno de los ratones vacunados contra el antígeno de polipéptido soluble o las células infectadas con gripe (datos no mostrados). Estos resultados muestran claramente que la respuesta observada de IFN- γ es causada específicamente por las células T CD8+ activadas que reconocen epitopes contenidas en la preparación FLU-v y que también son procesadas y presentadas naturalmente en asociación con las moléculas de HLA-A*0201 en células humanas infectadas con gripe.

Tabla 7

Δ IFN- γ a Lys (pg/ml)	FLU-v	NRP
Con A	2395,6 ± 45,9	2257,5 ± 29,8
Mezcla de péptido FLU (sol)	1440,2 ± 44,9	678,3 ± 29,2
T1-Flu A/NC/20/99	2146,4 ± 23,7	1282,1 ± 4,8
Ju-Flu A/INC/20/99	1246,9 ± 48,8	1206,4 ± 10,9
T1-Flu A/INYMC/X/147	1949,4 ± 37,9	1101 ± 5,9
Ju-Flu A/INYMC/X/147	1342,3 ± 14,5	1248,6 ± 8,3
T1-Flu B/Johannesburg/5/99	1769,0 ± 33,6	1196,0 ± 16,2
Ju-Flu B/Johannesburg/5/99	257,6 ± 3,0	257,0 ± 8,3

Nota:

"Lys" significa el umbral del control negativo sobre el cual se calculan los valores. "Sol" significa péptido soluble presentado en la población de esplenocitos primarios. "Pro" significa el péptido que se presenta complejado con las moléculas de HLA de la célula después del procesamiento interno y de la carga de los epitopos resultantes sobre las moléculas de MHC. T1 es la línea celular humana portadora de HLA-A*0201. "Ju" se refiere a JURKAT que es la línea celular humana no portadora de HLA-A*0201. A/NC/20/99 (es decir, A/New Caledonia/20/99), A/NYMC/X-147-y B/Johannesburgo/5/99 son, respectivamente, las dos cepas de gripe A y de gripe B usadas para la infección de las líneas celulares humanas. Los valores representan el promedio ± error estándar del Δ IFN-γ a Lys (pg/ml).

De modo interesante, la producción umbral de IFN-γ para todos los grupos infectados con gripe fue mayor que la observada cuando se realizaron análisis similares por medio de antígeno de polipéptido purificado. Esta observación, sin embargo, refleja más probablemente la incapacidad del tratamiento con MMC para inactivar completamente el virus presente en la preparación celular. Esto, a su vez, puede producir virus gripe viable que infecta células de ratón sensibles en los cultivos de esplenocitos primarios, esto lleva a una respuesta primaria in vitro. Esta interpretación está respaldada por la observación de que la mayoría de las cepas del virus de la gripe usadas indujeron el mismo nivel de respuesta de IFN-γ umbral de modo independiente de la línea celular humana infectada y el grupo vacunado considerado. La única excepción a esta regla es la muy reducida producción de IFN-γ umbral observada en las células JURKAT infectadas con B/Johannesburgo/5/99. Sin embargo, como en este caso la producción de IFN-γ para los animales vacunados con FLU-v y NRP es equivalente, parecería que la diferencia observada es causada más por la reducción de la sensibilidad de las células JURKA T a la infección con la Gripe B/Johannesburgo/5/99, que por cualquier causa intrínsecamente asociada con los diferentes regímenes de vacunación. En cualquier caso, esta observación, no desmerece el hecho evidente de que la vacunación con FLU-v produce un reconocimiento específico de los epitopos de gripe procesados naturalmente presentados en asociación con las moléculas de HLA-A*0201 después de la infección de las células humanas con varias cepas no relacionadas de virus de gripe infecciosas. En consecuencia, FLU-v constituye una preparación de vacuna candidata efectiva para la protección contra cepas de gripe múltiples, de este modo obvia la necesidad de protocolos de revacunación anuales.

Experimento 2 – Efecto protector de polipéptidos en ratones

El fin de este estudio fue demostrar que la inmunización de baja dosis con los péptidos poliepitópicos de células T conservados de gripe identificados (FLU-v) induce la protección, mediada por las células T CD 8+, contra el estímulo letal con el virus de la gripe.

Materiales y métodos**Péptidos, antisueros y virus:**

La preparación de la vacuna candidata (FLU-v) analizada en este estudio se compone de varios péptidos (es decir P1: MIA aminoácido (aa) 36 a 75 (SEQ ID 1); P2: M1B aa 124 a 158 (SEQ ID 2); P3: NPA aa 255 a 275 (SEQ ID 3); P4: NPB aa 306 a 326 (SEQ ID 4); P5: PB1 aa 395 a 428 (SEQ ID 5); P6: M2 aa 32 a 55 (SEQ ID 6)) que se sintetizaron por química Fmoc y se resuspendieron en DMSO en PBS (la concentración de DMSO en la preparación final fue menor de 5%). La lisozima (Sigma) desnaturalizada por ebullición se usó como la preparación relevante no control (NRP-v).

La IgG2a CD8 anti-ratón de rata purificada (clon YTS 169.4) se obtuvo de AbD Serotec (UK) mientras que los virus infecciosos Gripe-A/PR/8/34 se obtuvieron de NIBSC como patrón liofilizado – estándar.

Inmunizaciones

En el día 1, ratones C57BL/6-Tg(H A-A2,1)1Enge/J de siete a diez semanas (KLA-A*0201 transgénico en un antecedente C57BL6, Jackson Labs) se inmunizaron subcutáneamente en la base de la cola con una dosis de 200 µl de la preparación de antígeno emulsionada en IFA (Sigma). En el grupo de ensayo ($n = 14$), cada dosis de la preparación de antígeno contenía 60 nmol de una mezcla equimolar de los seis péptidos (10 nmol cada uno) mientras que en el grupo control ($n = 14$), cada dosis de la preparación de antígeno contenía una dosis equivalente del polipéptido no relevante.

En el día 15 todos los animales recibieron una inmunización de refuerzo por medio de las mismas dosis y la vía de administración como se usó originalmente.

En el día 16 los grupos ensayo y control se dividieron en dos subgrupos iguales ($n = 7$ cada uno; es decir Control-1, Control-2, Ensayo-1 y Ensayo-2).

En el día 19, todos los animales de los grupos Control–1 y Ensayo–I recibieron una inyección intraperitoneal de 200 µl de suero anti–ratón–CD8 (100 µg) de rata mientras que todos los animales en los grupos Control–2 y Ensayos–2 recibieron una inyección equivalente de suero norelacionado.

El día siguiente (Día 20), todos los grupos se estimularon por intranasal bajo anestesia con una dosis letal grande (aproximadamente $1,5 \times 10^7$ pfu) de Gripe A/PR/8/34.

En el día 22, los animales se inyectaron por vía intraperitoneal nuevamente con anti–ratón–CD8 de rata o suero no relacionado como se describió antes.

Desde el día 20 todos los animales se controlaron diariamente en cuanto a síntomas de gripe (por ejemplo, estornudos y pirexia) así como la pérdida de peso.

10 Se seleccionaron todos los animales aún vivos en el día 27 y el estudio se terminó.

Resultados

A fin de evaluar la eficacia de la preparación de FLU–v como una vacuna de la gripe candidata fue conveniente montar un estudio de estímulo en los animales inmunizados con NRP–v y FLU–v por medio de la cepa de la gripe A/PR/8/34. Normalmente, una dosis intranasal de aproximadamente $1,5 \times 10^7$ pfu matará ratones C57BL/6–Tg(HLA–A2,1)Enge/J no inmunizados en el día 4 o 5 después del estímulo (datos no mostrados).

Como se muestra en la Fig. 3A, la mayoría de los animales inmunizados con las preparaciones peptídicas de FLU–v o NRP–v, pero sujetos a la reducción de CD8, han sucumbido a la infección con Gripe A/PR/8/34 en el día 7 después del estímulo intranasal (71% versus 100% respectivamente). En contraste, como se muestra en la in Fig. 3B y en ausencia de la reducción de CD8, los animales inmunizados con la preparación de FLU–v mostraron una reducción significativa ($p < 0,05$) en su tasa de mortalidad en comparación con los animales inmunizados con la preparación de NRP–v (28% versus 100%).

Los resultados de este estudio indican claramente que la vacunación con la preparación del péptido FLU–v, incluso a bajo nivel de dosis de cada uno de sus péptidos activos constituyentes (10 nmol), induce un nivel significativo de protección contra el estímulo letal con la gripe. Estos péptidos, como se indicó antes, se identificaron *in silico* principalmente por su reactividad de las células T dentro del contexto del HLA humano Clase 1. Los resultados corroboran el hecho de que las células T CD8+ estimularon por la vacunación con la preparación de péptido FLU–v cumplen un papel significativo para conferir protección contra la infección de la gripe.

Listado de secuencias

<110> PepTcell Limited

30 <120> Secuencias y composiciones de péptidos

<130> 310722WO/CMH

<140> PCT/GB07/000383

<141> 2007-02-05

<150> GB0602416.0

35 <151> 2006-02-07

<150> GB0613977.8

<151> 2006-07-13

<160> 12

<170> PatentIn version 3.1

40 <210> 1

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 790 730 T3

<223> Secuencia consenso del virus de la influenza

<400> 1

Asp	Leu	Glu	Ala	Leu	Met	Glu	Trp	Leu	Lys	Thr	Arg	Pro	Ile	Leu	Ser
1					5				10					15	
Pro	Leu	Thr	Lys	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Val	Phe	Thr	Leu	Thr	Val	Pro
					20				25					30	

5 <210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia Artifical

<220>

10 <223> Secuencia consenso del virus de la influenza

<400> 2

Leu	Leu	Tyr	Cys	Leu	Met	Val	Met	Tyr	Leu	Asn	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser
1					5				10					15	

Met	Gln	Val	Lys	Leu	Gly	Thr	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Glu	Lys	Gln	Ala
				20				25					30		

Ser	His	Ser
		35

<210> 3

<211> 21

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artifical

<220>

<223> Secuencia consenso del virus de la influenza

<400> 3

Asp	Leu	Ile	Phe	Leu	Ala	Arg	Ser	Ala	Leu	Ile	Leu	Arg	Gly	Ser	Val
1					5				10					15	

Ala	His	Lys	Ser	Cys
			20	

20

<210> 4

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artifical

25 <220>

<223> Secuencia consenso del virus de la influenza

<400> 4

ES 2 790 730 T3

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

Val Val Val Arg Pro
20

<210> 5

<211> 34

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artifical

<220>

<223> Secuencia consenso del virus de la influenza

<400> 5

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

Met Phe Asn Met Leu Ser Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu
20 25 30

Gly Gln

10 <210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia Artifical

<220>

15 <223> Secuencia consenso del virus de la influenza

<400> 6

Ile Ile Gly Ile Leu His Leu Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe
1 5 10 15

Phe Lys Cys Ile Tyr Arg Leu Phe
20

<210> 7

<211> 252

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artifical

<220>

<223> M1 Secuencia consenso de gripe A

<400> 7

ES 2 790 730 T3

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
50 55 60

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Lys Ala
85 90 95

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
100 105 110

Lys Glu Ile Ala Leu Ser Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
130 135 140

Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
145 150 155 160

Ser His Arg Gln Met Val Ala Thr Thr Asn Pro Leu Ile Lys His Glu
165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Ile Ala Ser Gln
195 200 205

Ala Arg Gin Met Val Gin Ala Met Arg Thr Val Gly Thr His Pro Ser
210 215 220

Ser Ser Thr Gly Leu Arg Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Thr Tyr
225 230 235 240

Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
245 250

<210> 8

ES 2 790 730 T3

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia Artifical

<220>

5 <223> M1 Secuencia consenso de gripe B

<400> 8

Met Ser Leu Phe Gly Asp Thr Ile Ala Tyr Leu Leu Ser Leu Thr Glu
1 5 10 15

Asp Gly Glu Gly Lys Ala Glu Leu Ala Glu Lys Leu His Cys Trp Phe
20 25 30

Gly Gly Lys Glu Phe Asp Leu Asp Ser Ala Leu Glu Trp Ile Lys Asn
35 40 45

Lys Arg Cys Leu Thr Asp Ile Gln Lys Ala Leu Ile Gly Ala Ser Ile

ES 2 790 730 T3

50

55

60

Cys Phe Leu Lys Pro Lys Asp Gln Glu Arg Lys Arg Arg Phe Ile Thr
65 70 75 80

Glu Pro Leu Ser Gly Met Gly Thr Thr Ala Thr Lys Lys Lys Gly Leu
85 90 95

Ile Leu Ala Glu Arg Lys Met Arg Arg Cys Val Ser Phe His Glu Ala
100 105 110

Phe Glu Ile Ala Glu Gly His Glu Ser Ser Ala Leu Leu Tyr Cys Leu
115 120 125

Met Val Met Tyr Leu Asn Pro Gly Asn Tyr Ser Met Gln Val Lys Leu
130 135 140

Gly Thr Leu Cys Ala Leu Cys Glu Lys Gln Ala Ser His Ser His Arg
145 150 155 160

Ala His Ser Arg Ala Ala Arg Ser Ser Val Pro Gly Val Arg Arg Glu
165 170 175

Met Gln Met Val Ser Ala Met Asn Thr Ala Lys Thr Met Asn Gly Met
180 185 190

Gly Lys Gly Glu Asp Val Gln Lys Leu Ala Glu Glu Leu Gln Ser Asn
195 200 205

Ile Gly Val Leu Arg Ser Leu Gly Ala Ser Gln Lys Asn Gly Glu Gly
210 215 220

Ile Ala Lys Asp Val Met Glu Val Leu Lys Gln Ser Ser Met Gly Asn
225 230 235 240

Ser Ala Leu Val Lys Lys Tyr Leu
245

<210> 9

<211> 498

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NP Secuencia consenso de gripe A

<400> 9

ES 2 790 730 T3

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
1 5 10 15

Gly Asp Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
20 25 30

Ile Asp Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45

Leu Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
50 55 60

Lys Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Arg Tyr Leu Glu
65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85 90 95

Tyr Arg Arg Val Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Val Leu Tyr Asp
100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
130 135 140

Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Ile Gly Thr Met Val Met Glu
180 185 190

Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Val Asp

ES 2 790 730 T3

225	230	235	240
Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu			
245	250		255
Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His			
260	265		270
Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Pro Ala Val Ser Ser Gly			
275	280		285
Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe			
290	295		300
Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Val Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu			
305	310		320
Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala			
325	330		335
Ala Phe Glu Asp Leu Arg Leu Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val			
340	345		350
Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn			
355	360		365
Glu Asn Met Asp Asn Met Gly Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Gly			
370	375		380
Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg			
385	390		400
Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg			
405	410		415
Asn Leu Pro Phe Glu Lys Ser Thr Val Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn			
420	425		430
Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met			
435	440		445
Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Val Ser Phe Arg Gly Arg Gly Val Phe			
450	455		460
Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp			
5	470		480
Arg Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr			
485	490		495

5210> 10

ES 2 790 730 T3

<211> 560

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> NP Secuencia consenso de gripe B

<400> 10

Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys
1 5 10 15

Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Thr Thr Arg Pro Ile
20 25 30

Ile Arg Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn
35 40 45

Pro Ser Pro Glu Arg Ala Thr Thr Ser Ser Glu Ala Asp Val Gly Arg
50 55 60

Lys Thr Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr
65 70 75 80

Asn Met Val Val Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met Val Lys
85 90 95

Ala Gly Leu Asn Asp Asp Met Glu Arg Asn Leu Ile Gln Asn Ala His
100 105 110

Ala Val Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu
115 120 125

Phe Gln Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu

ES 2 790 730 T3

130 135 140

Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp
145 150 155 160

Asp Lys Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ile Arg Ile Thr Phe Leu Lys Glu
165 170 175

Glu Val Lys Thr Met Tyr Lys Thr Thr Met Gly Ser Asp Gly Phe Ser
180 185 190

Gly Leu Asn His Ile Met Ile Gly His Ser Gln Met Asn Asp Val Cys
195 200 205

Phe Gln Arg Ser Lys Ala Leu Lys Arg Val Gly Leu Asp Pro Ser Leu
210 215 220

Ile Ser Thr Phe Ala Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser Gly Ala Thr
225 230 235 240

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

Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys
260 265 270

Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys
275 280 285

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

Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser
305 310 315 320

Met Val Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile
325 330 335

Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Val Glu Glu Tyr
340 345 350

Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro
355 360 365

Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu

ES 2 790 730 T3

370

375

380

Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu
385 390 395 400

Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys
405 410 415

Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala
420 425 430

Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser
435 440 445

Gly Gly Asn Glu Val Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys
450 455 460

Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala
465 470 475 480

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

Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr
500 505 510

Asn Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
515 520 525

Asn Lys Thr Asn Pro Val Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn
530 535 540

Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr
545 550 555 560

<210> 11

<211> 758

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> PB1 Secuencia consenso de gripe

<400> 11

ES 2 790 730 T3

Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
35 40 45

Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Thr Gly Ala Pro
50 55 60

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

Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
85 90 95

Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu
100 105 110

Val Val Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
115 120 125

Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
130 135 140

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ala Asn Glu Ser
145 150 155 160

Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asp Lys
165 170 175

Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
180 185 190

Asp Asn Met Thr Lys Lys Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
195 200 205

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

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala

ES 2 790 730 T3

225 230 235 240

Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
245 250 255

Thr Leu Ala Arg Ser Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
260 265 270

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Met Phe Leu Ala
305 310 315 320

Met Ile Thr Tyr Ile Thr Lys Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Ile
325 330 335

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

Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Arg Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
355 360 365

Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Glu Ser
370 375 380

Thr Arg Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Ile Asp Gly Thr
385 390 395 400

Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
405 410 415

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

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
435 440 445

Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
450 455 460

Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys

ES 2 790 730 T3

465 470 475 480
Lys Ser Tyr Ile Asn Lys Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
485 490 495

Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
500 505 510

Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
515 520 525

Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
530 535 540

Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
565 570 575

Lys Lys Leu Trp Asp Gln Thr Gln Ser Lys Ala Gly Leu Leu Val Ser
580 585 590

Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
595 600 605

Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Arg Gly Arg Leu
610 615 620

Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val
625 630 635 640

Asn Asn Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
645 650 655

Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg
660 665 670

Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met
675 680 685

Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
690 695 700

Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser

ES 2 790 730 T3

705

710

715

720

Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
725 730 735

Lys Glu Glu Phe Ser Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
740 745 750

Leu Arg Arg Gln Lys Lys
755

<210> 12

<211> 97

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> M2 Secuencia consenso de gripe

<400> 12

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

Cys Arg Cys Asn Asp Ser Ser Asp Pro Leu Val Val Ala Ala Ser Ile
20 25 30

Ile Gly Ile Leu His Leu Ile Leu Trp Ile Leu Asp Arg Leu Phe Phe
35 40 45

Lys Cys Ile Tyr Arg Leu Phe Lys His Gly Leu Lys Arg Gly Pro Ser
50 55 60

Thr Glu Gly Val Pro Glu Ser Met Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Glu Gln
65 70 75 80

Gln Asn Ala Val Asp Ala Asp Asp Ser His Phe Val Ser Ile Glu Leu
85 90 95

Glu

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna contra la gripe, que comprende uno o más polipéptidos que tienen no más de 100 aminoácidos y opcionalmente un excipiente y/o adyuvante apropiado:
- 5 en la que el uno o más polipéptidos incluyen SEQ ID 4 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de la SEQ ID 4:
- SEQ ID 4 PGIADIEDLTLARSMVVVRP
- y en la que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
2. Una composición de medicamento contra la gripe, que comprende uno o más polipéptidos que tienen no más de 100 aminoácidos y opcionalmente un excipiente y/o adyuvante apropiado:
- 10 en la que el uno o más polipéptidos incluyen SEQ ID 4 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de la SEQ ID 4:
- SEQ ID 4 PGIADIEDLTLARSMVVVRP
- y en la que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
3. Una composición de medicamento o vacuna de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el uno o más polipéptidos incluyen además la SEQ ID 6 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 24 aminoácidos de la SEQ ID 6:
- 15 SEQ ID 6 IIGILHLILWILDRLFFKCIYRLF
- 20 y en la que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
4. Una composición de medicamento o vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más polipéptidos incluyen además la SEQ ID 1 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 32 aminoácidos de la SEQ ID 1:
- 25 SEQ ID 1 DLEALMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVP
- y en la que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
5. Una composición de medicamento o vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más polipéptidos incluyen además la SEQ ID 3 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de la SEQ ID 3:
- 30 SEQ ID 3 DLIFLARSALLRGSVAHKSC
- y en la que el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).
6. Una composición de medicamento o vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más polipéptidos comprenden un epítopo de linfocitos T citotóxicos (CTL).
 7. Una composición de medicamento o vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la identidad es del 95% o más.
 8. Una composición de medicamento o vacuna, como se define en cualquier reivindicación precedente para uso en medicina.
 - 40 9. Una composición de medicamento o vacuna como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el tratamiento o prevención de la gripe.
 10. Un polipéptido para uso en el tratamiento de la gripe.
- en el que el polipéptido es la SEQ ID 4 o una secuencia que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de 21 aminoácidos de la SEQ ID 4:
- 45 SEQ ID 4 PGIADIEDLTLARSMVVVRP

en el que, el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado que expresa un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).

- 5 11. Un método para producir una composición de medicamento o vacuna como se define en cualquier reivindicación precedente, cuyo método comprende mezclar un polipéptido, como se define en la reivindicación 10, con un excipiente y/o adyuvante apropiado.
12. Un polipéptido, método, medicamento, vacuna o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la gripe es una cepa de gripe A o la gripe es una cepa de gripe B.

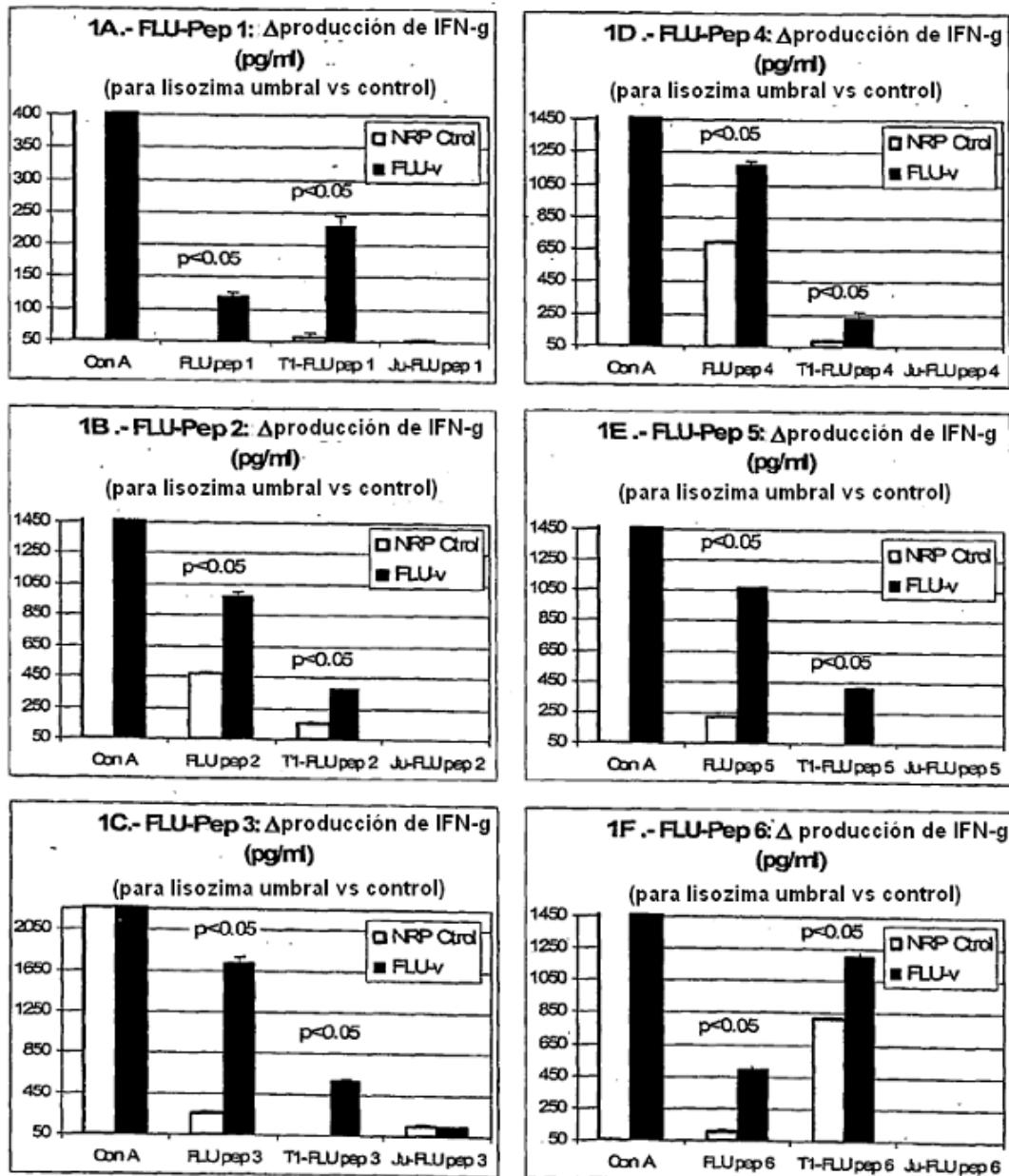


FIGURA 1

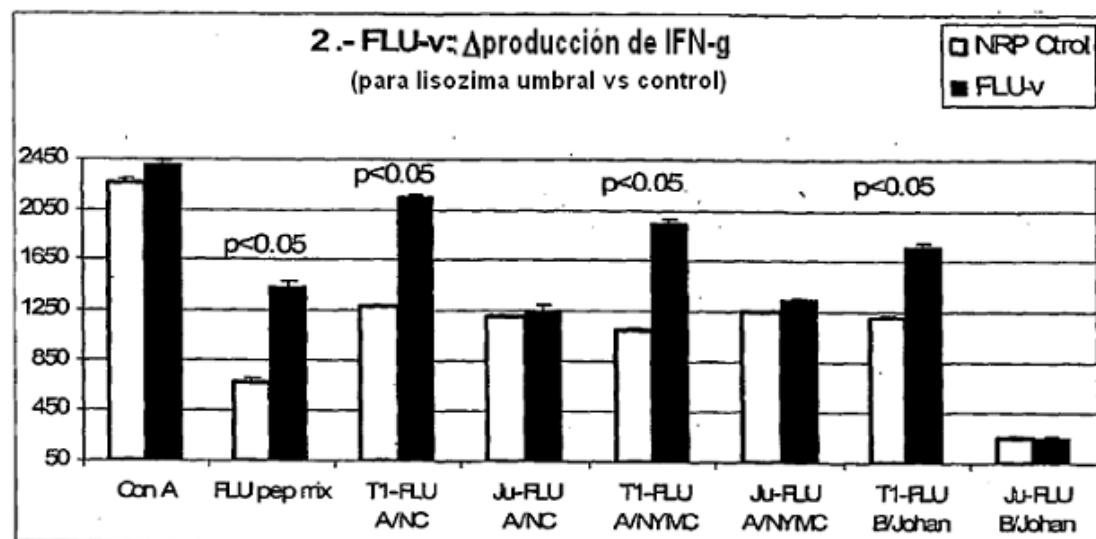


FIGURA 2

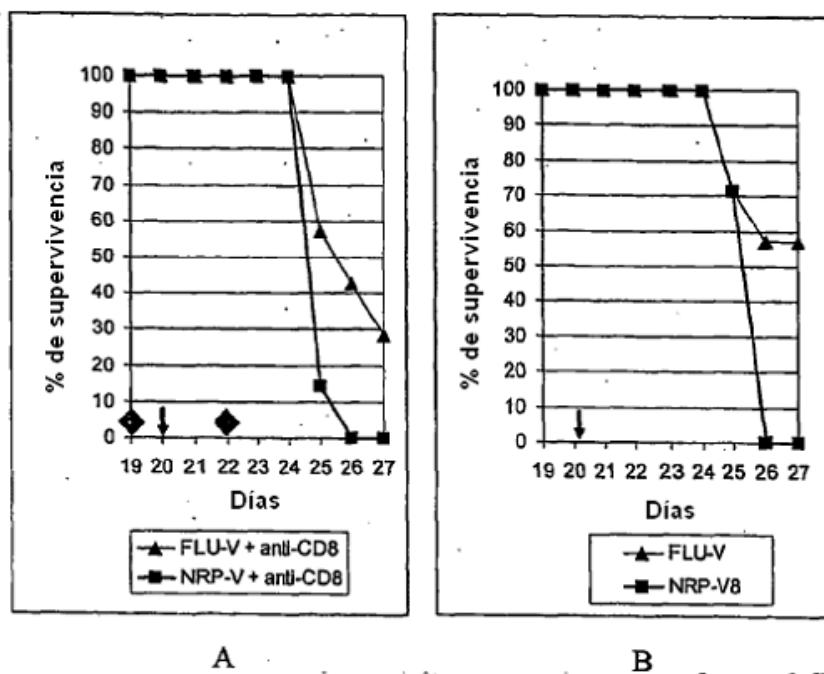


FIGURA 3