



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0130344
(43) 공개일자 2015년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 7/00 (2006.01) C07K 14/11 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 7/00 (2013.01)
A61K 39/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7027045
(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년10월01일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059729
(87) 국제공개번호 WO 2014/141125
국제공개일자 2014년09월18일
(30) 우선권주장
61/779,888 2013년03월13일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
신제틱 게노믹스 백신즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92037 라호야 노쓰 토레이 파인
즈 11149
(72) 발명자
도르미처 필립
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 매사추세츠 아베
뉴 350 노바르티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스
인코포레이티드 내
메이슨 피터
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 매사추세츠 아베
뉴 350 노바르티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스
인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 B 바이러스 재배열

(57) 요약

재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위한 새로운 인플루엔자 공여 균주들이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 14/11 (2013.01)

C12N 2760/16234 (2013.01)

C12N 2760/16251 (2013.01)

C12N 2760/16252 (2013.01)

(72) 발명자

수파피파트 피라다

미국 매사추세츠 02139 캠프리지 매사추세츠 아베
뉴 350 노바르티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스 인
코포레이티드 내

고밀라 라울

미국 매사추세츠 02139 캠프리지 매사추세츠 아베
뉴 350 노바르티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스 인
코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 배양 숙주 안에 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 바이러스 절편들을 코드화하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 도입하는 단계, 이때 발현 구성물(들)은 제 1 인플루엔자 B 바이러스로부터의 HA 절편 및 B/Victoria/2/87-유사 균주인 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터의 NP 및/또는 PB2 절편을 코드화하는 도입 단계; 및

(ii) 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위하여 배양 숙주를 배양하는 단계를 포함하는,

재배열 인플루엔자 B 바이러스의 제조 방법.

청구항 2

(i) 배양 숙주 안에 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 바이러스 절편들을 코드화하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 도입하는 단계, 이때 발현 구성물(들)은 제 1 인플루엔자 B 바이러스로부터의 HA 절편 및 B/Lee/40 또는 B/Ann Arbor/1/66 또는 B/Panama/45/90이 아닌 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터의 NP 절편을 코드화하는 도입 단계; 및

(ii) 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위하여 배양 숙주를 배양하는 단계를 포함하는,

재배열 인플루엔자 B 바이러스의 제조 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, NP 및 PB2 절편들은 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터 유래되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, 제 2 인플루엔자 B 바이러스는 B/Victoria/2/87-유사 균주인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, PA, PB1, PB2, NP, NS 및 M 절편들은 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터 유래되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 둘 또는 그 이상의 인플루엔자 B 균주로부터의 골격 절편들을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 적어도 하나의 골격 절편은 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터 유래되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

(i) B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 HA 절편 및 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터의 적어도 하나의 골격 절편을 포함하고 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 바이러스 절편들을 코드화하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 배양 숙주 안에 도입하는 단계; 및

(ii) 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위하여 배양 숙주를 배양하는 단계를 포함하는,

재배열 인플루엔자 B 바이러스의 제조 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 골격 절편은 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터 유래되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 8항에 있어서, B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 절편들의 비율은 7:1, 6:2, 4:4, 3:5 또는 1:7인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

(i) B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 바이러스 절편들을 포함하고 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 바이러스 절편들을 코드화하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 배양 숙주 안에 도입하는 단계, 이때 B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 절편들의 비율은 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 또는 7:1인 도입 단계; 및

(ii) 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위하여 배양 숙주를 배양하는 단계를 포함하는,

재배열 인플루엔자 B 바이러스의 제조 방법.

청구항 12

제 10항 또는 제 11항에 있어서, 비율은 7:1, 6:2, 4:4, 3:5 또는 1:7인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 1항 또는 제 4항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, B/Victoria/2/87-유사 균주는 B/Bisbane/60/08인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 7항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, B/Yamagata/16/88-유사 균주는 B/Pnanma/45/90인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, NP 절편은 SEQ ID NO:4의 서열에 대해 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가지는 단백질을 코드화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, PB2 절편은 SEQ ID NO:3의 서열에 대해 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 동일성을 가지는 단백질을 코드화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, NS 절편은 SEQ ID NO:35의 서열과 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 동일성을 가지는 단백질을 코드화하고 및/또는 M1 절편은 SEQ ID NO:34의 서열과 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 동일성을 가지는 단백질을 코드화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 다음을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

a) SEQ ID NO:1의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%의 동일성, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가지는 PA 단백질; 및/또는

b) SEQ ID NO:2의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%의 동일성, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가지는 PB1 단백질; 및/또는

c) SEQ ID NO:5의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을

가지는 M1 단백질; 및/또는

d) SEQ ID NO:6의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%의 동일성, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가지는 M2 단백질; 및/또는

e) SEQ ID NO:7의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가지는 NS1 단백질; 및/또는

f) SEQ ID NO:8의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%의 동일성, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가지는 NS2단백질.

청구항 19

다음의 단계들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 제조 방법:

(i) 배양 숙주 안에 다음을 포함하고 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 바이러스 절편들을 코드화하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 도입하는 단계:

a) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:16의 NS 절편 및 SEQ ID NO:15의 M 절편; 또는

b) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

c) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:32의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:16의 NS 절편 및 SEQ ID NO:15의 M 절편; 또는

d) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:16의 NS 절편 및 SEQ ID NO:15의 M 절편; 또는

e) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

f) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:33의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

g) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:32의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

h) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:33의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

i) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:32의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

j) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

k) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 및

(ii) 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위하여 배양 숙주를 배양하는 단계.

청구항 20

제 1항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (ii)에서 얻어진 재배열 바이러스를 정제하는 단계 (iii)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항의 방법에 의해 얻을 수 있는 재배열 인플루엔자 B 바이러스.

청구항 22

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 배양 숙주는 유정란인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 배양 숙주는 세포인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제 23항에 있어서, 세포는 MDCK, Vero 또는 PerC6 세포인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 23항 또는 제 24항에 있어서, 세포는 착생하여 성장하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 23항 또는 제 24항에 있어서, 세포는 부유 상태로 성장하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 26항에 있어서, MDCK 세포는 셀라인 MDCK 33016 (DSM ACC2219)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

(a) 제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항의 방법에 의해 바이러스를 제조하는 단계 및 (b) 그 바이러스로부터 백신을 제조하는 단계를 포함하는, 백신의 제조 방법.

청구항 29

제 21항의 바이러스로부터 백신을 제조하는 단계를 포함하는 백신의 제조 방법.

청구항 30

제 28항 또는 제 29항에 있어서, 단계 (b)는 바이러스를 비활성화시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 28항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 백신은 전체 비리온 백신인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 28항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 백신은 분할 비리온 백신인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 28항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 백신은 표면 항원 백신인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제 28항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 백신은 비로솜성 백신인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제 28항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 있어서, 백신은 용량당 10ng 미만의 잔류하는 숙주 세포 DNA를 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제 28항 내지 제 35항 중 어느 한 항에 있어서, 백신은 인플루엔자 A 균주로부터의 항원을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제 36항에 있어서, 인플루엔자 A 균주는 H1, H2, H5, H7 또는 H9 하위유형의 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제 28항 내지 제 37항 중 어느 한 항의 방법에 의해 얻을 수 있는 백신.

청구항 39

제 21항의 인플루엔자 B 바이러스의 절편들을 코드화하는 vRNA를 포함하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 포함하는 발현 시스템.

청구항 40

제 39항의 발현 시스템을 포함하는 숙주 세포.

청구항 41

제 40항에 있어서, 숙주 세포는 포유류 세포인 것을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 42

제 41항에 있어서, 숙주 세포는 MDCK, Vero 또는 PerC6 세포인 것을 특징으로 하는 숙주 세포.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 부분적으로는 생물의약품 첨단 연구개발국(Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA)이 수여한 승인 번호 HHS010020100061C 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 특정 권리를 가진다.

[0002] 본 출원은 2013년 3월 13일에 출원한 미국 임시 출원 61/779,888호의 유익을 주장하며, 상기 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 인플루엔자 B 바이러스 재배열 분야에 있다. 나아가 본 발명은 인플루엔자 B 바이러스에 대하여 보호하기 위한 백신의 제조에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인플루엔자 감염에 대한 가장 효과적인 보호는 순환하는 균주에 대한 백신접종이고, 가능한 빨리 백신 제조를 위한 인플루엔자 바이러스를 생성하는 것이 중요하다.

[0006] 야생형 인플루엔자 바이러스들은 보통 알과 세포 배양물에서 저역가로 성장한다. 백신 제조를 위해 더 잘 자라는 바이러스 균주를 얻기 위하여 순환하는 백신 균주를 더 빠르게 성장하는 고수율 공여 균주로 재배열하는 것이 가능하다. 이것은 배양 숙주를 순환하는 인플루엔자 균주 및 고수율 공여 균주로 공-감염시키고, 백신 균주로부터 헤마글루티닌(HA)과 뉴라미니다제(NA) 절편 및 공여 균주로부터의 다른 바이러스 절편들(즉 PB1, PB2, PA, NP, M₁, M₂, NS₁ 및 NS₂를 코드화하는 것들)을 함유하는 재배열 바이러스를 선택함으로써 이루어질 수 있다. 다른 접근법은 인플루엔자 바이러스를 역 유전학에 의해 재배열하는 것이다(예를 들면 참고문헌 1 및 2 참조).

[0007] 백신 제조에 재배열 인플루엔자 A 균주를 사용하는 것이 통상적인 실시인 한편, 재배열 인플루엔자 B 균주들은 언제나 사용되지 않는데, 왜냐하면 야생형 인플루엔자 B 바이러스는 대체로 알에서 적절한 수율을 제공하기 때문이다. 나아가 야생형 인플루엔자 B 바이러스들은 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 능가하는 성장 잇점을 가지는 것으로 보고되었다(예를 들어 참고문헌 3 참조). 따라서, 고성장 인플루엔자 B 재배열체들은 소수의 최근 인플루엔자 B 바이러스에 대해서만 생성되었다. 이들 재배열체는 전형적으로 B/Lee/40, B/Brisbane/60/08 및 B/Panama/45/90으로부터 유도된 골격 유전자 절편들의 혼합물을 함유한다(4, 5).

[0008] 지금까지, 단지 2개의 재배열 인플루엔자 B 바이러스(BX-35 및 BX-39)만이 상업적인 백신 제조에 사용되어 왔다. BX-35는 B/Brisbane/60/08 균주로부터 HA, NA, PA, PB1 및 NS 절편, B/Panama/45/90으로부터 PB2 및 M 절

편, 및 B/Lee/40으로부터 NP 절편을 함유한다. BX-39는 순환하는 B/Hubei-Wujiagang/159/08 균주로부터 HA, NA, PBI 및 M 절편, B/Panama/45/90으로부터 PA 및 NS 절편 및 B/Lee/40으로부터 PB2 및 NP 절편을 함유한다 (6, 7).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 현재 백신 제조를 위해 인플루엔자 B 바이러스를 재배열하기 위한 공여 균주는 단지 제한된 수가 있을 뿐이고, 공지된 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 언제나 모 균주(parent strain)보다 더 잘 자라는 것이 아니다. 그러므로 인플루엔자 B 바이러스 재배열을 위한 추가의 개선된 공여 균주를 제공할 필요성이 해당 기술분야에 존재한다.

과제의 해결 수단

[0010] 그러므로 본 발명은 HA 절편이 유도되는 해당 야생형 인플루엔자 B 바이러스에 비교하여 배양 숙주에서 (특히 세포 배양물에서) 동일한 속도로 또는 더 빠르게 자랄 수 있는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들을 제공한다. 예를 들어 본 발명자들은 놀랍게도 제 1 인플루엔자 B 바이러스로부터 HA 절편과 B/Victoria/2/87-유사 균주인 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터 NP 및/또는 PB2 절편을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 세포 배양물 및 알에서 특히 잘 자라는 것을 발견하였다. B/Victoria/2/87-유사 균주는 B/Brisbane/60/08일 수 있다.

[0011] 본 발명은 또한 제 1 인플루엔자 B 바이러스로부터 HA 절편과 B/Lee/40 또는 B/Ann Arbor/1/66 또는 B/Panama/45/90이 아닌 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터 NP 절편을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제공한다. 예를 들어 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 SEQ ID NO:33, 38, 39 또는 43의 서열을 갖지 않는 NP 절편을 가질 수 있다. 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 또한 SEQ ID NO:19, 23, 44 또는 45의 단백질을 코딩하지 않는 NP 절편을 가질 수 있다. 본 발명자들은 B/Lee/40 또는 B/Ann Arbor/1/66 또는 B/Panama/45/90 이외의 인플루엔자 B 바이러스로부터의 NP 절편을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 배양 숙주에서 매우 잘 자랄 수 있음을 발견하였다. 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터의 NP 및 PB2 절편을 둘 다 포함할 수 있다. 제 2 인플루엔자 B 바이러스는 바람직하게 B/Victoria/2/87-유사 균주이다. B/Victoria/2/87-유사 균주는 B/Brisbane/60/08일 수 있다.

[0012] 본 발명자들은 또한 B/Yamagata/16/88-DBTK 균주로부터의 HA 절편과 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터의 적어도 하나의 골격 절편을 포함하고 있는 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 배양 숙주에서 잘 자랄 수 있음을 발견하였다. 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터 2, 3, 4, 5 또는 6개의 골격 절편을 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터의 모든 골격 절편을 포함한다. B/Victoria/2/87-유사 균주는 B/Brisbane/60/08일 수 있다.

[0013] 본 발명은 또한 B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 바이러스 절편을 포함하고 있는 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제공하는데, 이때 B/Victoria/2/87-유사 균주와 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 절편들의 비율은 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 또는 7:1이다. 7:1, 6:2, 4:4, 3:5 또는 1:7의 비율, 특히 4:4의 비율이 바람직한데, 왜냐하면 그런 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 배양 숙주에서 특히 잘 자라기 때문이다. B/Victoria/2/87-유사 균주는 B/Brisbane/60/08일 수 있다. B/Yamagata/16/88-유사 균주는 B/Panama/45/90일 수 있다. 이들 구체예에서, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 대체로 동일한 인플루엔자 B 공여 균주로부터의 모든 골격 절편을 포함하지는 않는다.

[0014] 또한 다음을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 제공된다:

[0015] a) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PBI 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:16의 NS 절편 및 SEQ ID NO:15의 M 절편; 또는

[0016] b) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PBI 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0017] c) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PBI 절편, SEQ ID NO:32의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:16의 NS 절편 및 SEQ ID NO:15의 M 절편; 또는

[0018] d) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PBI 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편,

SEQ ID NO:16의 NS 절편 및 SEQ ID NO:15의 M 절편; 또는

[0019] e) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0020] f) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:33의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0021] g) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:32의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0022] h) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:33의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0023] i) SEQ ID NO:11의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:32의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0024] j) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:12의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편; 또는

[0025] k) SEQ ID NO:30의 PA 절편, SEQ ID NO:31의 PB1 절편, SEQ ID NO:13의 PB2 절편, SEQ ID NO:14의 NP 절편, SEQ ID NO:35의 NS 절편 및 SEQ ID NO:34의 M 절편.

[0026] 이들 재배열 인플루엔자 B 바이러스에서, HA 및 NA 절편들은 어떠한 인플루엔자 B 바이러스로부터 유래될 수 있다.

[0027] 상기 (a)부터 (k)까지에서 논의된 절편들의 조합을 가지는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들은 본 발명자들이 밝혀낸 바, 배양 숙주에서 특히 잘 자라기 때문에 바람직하다. 섹션 (a), (b) 및 (e)의 재배열 인플루엔자 B 균주들이 특히 배양 숙주에서 잘 자라고 따라서 특히 바람직하다.

[0028] 본 발명은 또한 상기 (a)부터 (k)의 섹션에서 확인된 바이러스 절편들에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%의 동일성 또는 적어도 99%의 동일성을 가지는 바이러스 절편들을 가지는, 상기 섹션들에서 확인된 재배열 인플루엔자 B 바이러스들의 변이체들을 제공한다. 그런 변이체들은 바람직하게 변이체가 유도된 재배열 인플루엔자 B 균주를 사용하여 동시에 및 동일한 성장 조건하에서 이루어진 바이러스 역가의 3% 이내의 바이러스 역가로 배양 숙주에서 성장할 수 있다.

[0029] 본 발명은 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 제조 방법들을 제공한다. 이들 방법은 (i) 배양 숙주 안에 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 바이러스 절편들을 코드화하는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 도입하는 단계 및 (ii) 재배열 바이러스를 제조하기 위하여 배양 숙주를 배양하는 단계; 및 임의로 (iii) 단계 (ii)에서 얻어진 바이러스를 정제하는 단계를 포함한다.

[0030] 이들 방법은 추가로 (iv) 배양 숙주를 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻어진 바이러스로 감염시키는 단계; (v) 단계 (iv)로부터의 배양 숙주를 배양하여 추가의 바이러스를 제조하는 단계; 및 임의로 (vi) 단계 (v)로부터 얻어진 바이러스를 정제하는 단계를 포함할 수 있다.

[0031] 발명의 방법들에 사용될 수 있는 발현 구성물들이 또한 제공된다.

[0032] 예를 들어 발현 구성물(들)은 제 1 인플루엔자 B 바이러스로부터의 HA 절편과 B/Victoria/2/87-유사 균주인 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터의 NP 및/또는 PB2 절편을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 코드화할 수 있다. NP 및 PB2 절편들은 둘 다 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터 유래될 수 있다. B/Victoria/2/87-유사 균주는 바람직하게 B/Brisbane/60/08이다.

[0033] 발현 구성물(들)은 또한 제 1 인플루엔자 B 바이러스로부터의 HA 절편과 B/Lee/40 또는 B/Ann Arbor/1/66 또는 B/Panama/45/90이 아닌 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터의 NP 절편을 포함하고 있는 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 코드화할 수 있다. 예를 들어 발현 구성물(들)은 SEQ ID NO:19, 23, 44 또는 45의 서열을 가지는 NP 절편을 코드화할 수 없다. NP 및 PB2 절편은 둘 다 제 2 인플루엔자 B 바이러스로부터 유래될 수 있다. 제 2 인플루엔자 B 바이러스는 B/Victoria/2/87-유사 균주이고 바람직하게 B/Brisbane/60/08이다.

[0034] "제 1 인플루엔자 바이러스" 및 "제 2 인플루엔자 바이러스"는 서로 상이하다.

[0035] 발현 구성물(들)은 B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 바이러스 절편들을 포함

하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 코드화할 수 있는데, 이때 B/Victoria/2/87-유사 균주와 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 절편들의 비율은 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 또는 7:1이다. 7:1, 6:2, 4:4, 3:5 또는 1:7의 비율, 특히 4:4의 비율이 바람직하다. B/Victoria/2/87-유사 균주는 B/Brisbane/60/08일 수 있다. B/Yamagata/16/88-유사 균주는 B/Panama/45/90일 수 있다.

[0036] 본 발명은 발명의 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 포함하는 발현 시스템을 제공한다. 발명은 또한 발명의 발현 시스템을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 이들 숙주 세포는 발현 시스템의 발현 구성물(들)로부터 인플루엔자 B 바이러스를 발현할 수 있다.

[0037] 발명은 또한 (a) 발명의 재배열 바이러스로 배양 숙주를 감염시키는 단계; (b) 단계 (a)로부터의 숙주를 배양하여 바이러스를 제조하는 단계; 및 임의로 (c) 단계 (b)로부터 얻어진 바이러스를 정제하는 단계를 포함하는, 인플루엔자 바이러스의 제조 방법을 제공한다.

[0038] 발명은 또한 (a) 상기에서 기술된 구체예들 중 어느 하나의 방법에 의해 바이러스를 제조하는 단계 및 (b) 그 바이러스로부터 백신을 제조하는 단계를 포함하는, 백신의 제조 방법을 제공한다.

[0039] 또한 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스로부터 백신을 제조하는 방법이 제공된다.

[0040] 발명은 또한 발명의 방법들에 의해 얻어질 수 있는 백신을 제공한다.

[0041] 재배열 바이러스

[0042] 발명의 재배열 인플루엔자 B 균주는 백신 균주 및 하나 또는 그 이상의 공여 균주(들)로부터의 바이러스 절편들을 함유한다. 백신 균주는 재배열 인플루엔자 B 균주의 HA 절편을 제공하는 인플루엔자 균주이다. 백신 균주는 임의의 균주일 수 있고 계절마다 다를 수 있다.

[0043] 공여 균주는 인플루엔자 B 균주의 하나 또는 그 이상의 골격 절편들 (즉 PB1, PB2, PA, NP, M₁, M₂, NS₁ 및 NS₂를 코드화하는 것들)을 제공하는 인플루엔자 B 균주이다. NA 절편은 또한 공여 균주로부터 제공되거나 백신 균주에 의해 제공될 수 있다. 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 또한 하나 또는 그 이상, 그러나 전부는 아닌, 백신 균주로부터의 골격 절편을 포함할 수 있다. 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 총 8개의 절편을 함유하기 때문에, 백신 균주로부터의 x 개 (x 는 1 내지 7임)의 바이러스 절편과 하나 또는 그 이상의 공여 균주(들)로부터의 $8-x$ 개의 바이러스 절편을 함유할 것이다.

[0044] 상기 언급된 것과 같이, 발명의 목적은 일단 구조된 후에는, 배양 숙주에서 더 높거나 유사한 바이러스 역가로 성장할 수 있는 재배열 인플루엔자 B 균주를 제공하는 것이다. 그러므로, 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스 균주들은 세포 배양물 및/또는 알에서 야생형 백신 균주에 비교하여 동일한 시간 (예를 들면 12시간, 24시간, 48시간 또는 72시간)에 및 동일한 성장 조건하에 더 높거나 유사한 바이러스 역가로 성장할 수 있다. 특히, 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스 균주들은 야생형 백신 균주에 비교하여 동일한 시간에 및 동일한 성장 조건하에 MDCK 세포 (예컨대 MDCK 33016)에서 더 높거나 유사한 바이러스 역가로 성장할 수 있다. 바이러스 역가는 해당 기술분야의 숙련자들에게 공지되어 있는 표준 방법들에 의해 측정될 수 있다. 유용하게도, 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 동일한 시간에 및 동일한 조건하에서 야생형 백신 균주의 바이러스 역가보다 적어도 5% 더 높은, 적어도 10% 더 높은, 적어도 20% 더 높은, 적어도 50% 더 높은, 적어도 100% 더 높은, 적어도 200% 더 높은 또는 적어도 500% 더 높은 바이러스 역가를 이룰 수 있다. 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 또한 야생형 백신 균주에 비교하여 동일한 시간에 및 동일한 성장 조건하에 유사한 바이러스 역가로 성장할 수 있다. 본 맥락에서 유사한 역가란 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 동일한 시간에 및 동일한 성장 조건하에 야생형 백신 균주가 이룬 바이러스 역가의 3% 내에 있는 역가로 성장하는 것을 의미한다 (즉 야생형 역가 \pm 3%).

[0045] 인플루엔자 B 바이러스는 현재 상이한 HA 하위유형들을 나타내지는 않지만, 인플루엔자 B 바이러스 균주는 2개의 구별되는 계통에 속한다. 이들 계통은 1980년대 후반에 나타났고, 항원적으로 및/또는 유전학적으로 상호 구별될 수 있는 HA를 가진다 [8]. 현재 인플루엔자 B 바이러스 균주들은 B/Victoria/2/87-유사 또는 B/Yamagata/16/88-유사 균주 중 하나이다. 이들 균주는 보통 항원적으로 구별되지만, 아미노산 서열의 차이 또한 두 개의 계통을 구별하기 위해 기술되어 왔다. 예컨대 B/Yamagata/16/88-유사 균주는 (항상은 아니지만) 자주, 'Lee40' HA 서열에 관련하여 넘버링하면, 아미노산 잔기 164에 결실을 포함한 HA 단백질을 가진다 [9]. 어떤 구체예에서, 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터의 바이러스 절편을 포함할 수 있다. 그것들은 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 바이러스 절편들을 포함할 수 있다. 다르게는, 그것들은 B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 바이러스 절편들을 포함할 수 있

다.

[0046]

재배열 인플루엔자 B 바이러스가 둘 또는 그 이상의 인플루엔자 B 바이러스 균주들로부터의 바이러스 절편들을 포함하는 경우에, 이들 바이러스 절편들은 관련된 뉴라미니다제를 가지는 인플루엔자 B 균주들로부터 유도될 수 있다. 예를 들어 바이러스 절편들을 제공하는 인플루엔자 B 균주들은 둘 다 B/Victoria/2/87-유사 뉴라미니다제 [10] 또는 B/Yamagata/16/88-유사 뉴라미니다제를 가질 수 있다. 예를 들어 두 개의 B/Victoria/2/87-유사 뉴라미니다제는 둘 다 다음의 서열 특성들 중 하나 또는 그 이상을 가질 수 있다: (1) 잔기 27에서 세린이 아니라 바람직하게 로이신; (2) 잔기 44에서 글루타메이트가 아니라 바람직하게 라이신; (3) 잔기 46에서 쓰레오닌이 아니라 바람직하게 아이소로이신; (4) 잔기 51에서 프롤린이 아니라 바람직하게 세린; (5) 잔기 65에서 아르기닌이 아니라 바람직하게 히스티딘; (6) 잔기 70에서 글리신이 아니라 바람직하게 글루타메이트; (7) 잔기 73에서 로이신이 아니라 바람직하게 페닐알라닌; 및/또는 (8) 잔기 88에서 프롤린이 아니라 바람직하게 글루타민. 유사하게, 어떤 구체예에서, 뉴라미니다제는 잔기 43에서 결실을 가지거나 또는 쓰레오닌을 가질 수 있고; NA 유전자의 3개 뉴클레오티드 결실로부터 발생하는 잔기 43에서의 결실은 B/Victoria/2/87-유사 균주의 특징인 것으로 보고된 바 있지만, 최근의 균주들은 Thr-43을 다시 얻은 것으로 보고되었다 [10]. 물론 역으로, 반대되는 특징이 두 개의 B/Yamagata/16/88-유사 뉴라미니다제에 의해 공유될 수 있는데, 예를 들면 S27, E44, T46, P51, R65, G70, L73 및/또는 P88이다. 이들 아미노산은 'Lee40' 뉴라미니다제 서열에 관련하여 넘버링된다 [11]. 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 상기에서 기술된 특징들을 가지는 NA 절편을 포함할 수 있다. 다르게는, 또는 그 외에도 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 상기에서 기술된 특징들을 가지는 NA 절편을 가지는 인플루엔자 B 바이러스로부터의 바이러스 절편 (NA 이외의)을 포함할 수 있다.

[0047]

B/Victoria/2/87-유사 균주인 인플루엔자 B 바이러스의 골격 바이러스 절편들은 B/Victoria/2/87로부터의 해당 바이러스 절편에 대해 B/Yamagata/16/88의 해당 바이러스 절편에 대해 가지는 것보다 더 높은 수준의 동일성을 가질 수 있고, 그 역도 마찬가지이다. 예를 들어 B/Panama/45/90 (B/Yamagata/16/88-유사 균주임)의 NP 절편은 B/Yamagata/16/88의 NP 절편에 대해 99%의 동일성을 가지며 B/Victoria/2/87로부터의 NP 절편에 대해 단지 96%의 동일성을 가진다.

[0048]

발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 B/Victoria/2/87-유사 균주로부터의 골격 바이러스 절편을 포함하는 경우에, 바이러스 절편은 다음의 서열을 가지는 단백질들을 코드화할 수 있다. PA 단백질은 SEQ ID NO:1의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. PB1 단백질은 SEQ ID NO:2의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. PB2 단백질은 SEQ ID NO:3의 서열에 대해 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NP 단백질은 SEQ ID NO:4의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. M₁ 단백질은 SEQ ID NO:5의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. M₂ 단백질은 SEQ ID NO:6의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS₁ 단백질은 SEQ ID NO:7의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS₂ 단백질은 SEQ ID NO:8의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. 어떤 구체예에서, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 또한 이들 골격 절편을 모두 포함할 수 있다.

[0049]

발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 골격 바이러스 절편을 포함하는 경우에, 바이러스 절편은 다음의 서열들을 가지는 단백질들을 코드화할 수 있다. PA 단백질은 SEQ ID NO:20의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. PB1 단백질은 SEQ ID NO:21의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. PB2 단백질은 SEQ ID NO:22의 서열에 대해 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NP 단백질은 SEQ ID NO:23의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. M₁ 단백질은 SEQ ID NO:24의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. M₂ 단백질은 SEQ ID NO:25의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS₁ 단백질은 SEQ ID NO:26의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS₂ 단백질은 SEQ ID NO:27의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의

동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다.

[0050] 본 발명은 SEQ ID NO:11 내지 16 또는 30 내지 35의 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99% 또는 100%의 동일성을 가지는 바이러스 절편을 가지는 공여 균주들을 사용하여 실시될 수 있다. 유전자 코드의 축퇴성으로 인해, 상이한 서열을 가지는 여러 핵산에 의해 코드화된 동일한 폴리펩티드를 가지는 것이 가능하다. 예를 들어 SEQ ID NO:40과 41의 핵산 서열들은 단지 73%의 동일성을 갖지만, 동일한 바이러스 단백질을 코드화한다. 그러므로, 발명은 SEQ ID NO:11 내지 16 또는 30 내지 35의 서열과 동일한 폴리펩티드들을 코드화하는 바이러스 절편들을 사용하여 실시될 수 있다.

[0051] 일반적으로 재배열 인플루엔자 바이러스는 각각의 골격 절편 중 단지 하나만을 함유할 것이다. 예를 들어 인플루엔자 바이러스가 B/Brisbane/60/08로부터의 NP 절편을 포함할 때, 그것은 동시에 다른 인플루엔자 균주로부터의 NP 절편을 포함하지 않을 것이다.

[0052] 어떤 구체예에서, 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 동일한 인플루엔자 B 공여 균주로부터의 모든 골격 절편을 포함할 수 있다. 다르게는, 하나 이상의 인플루엔자 공여 균주, 예를 들면 2, 3, 4 또는 5개의 공여 균주로부터의 골격 절편들을 포함할 수 있다. 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 둘 또는 3개의 공여 균주로부터의 골격 절편들을 포함하는 경우에, 각각의 공여 균주는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 골격 절편들 중 하나 이상을 제공할 수 있지만, 하나 또는 2개의 공여 균주는 또한 단지 하나의 골격 절편만을 제공할 수 있다. 골격 절편들 중 적어도 하나는 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터 유래되는 것이 바람직한데, 왜냐하면 본 발명자들이 그런 재배열 인플루엔자 바이러스가 세포 배양 중에 잘 자라는 것을 발견하였기 때문이다. 발명의 이런 맥락에서 바람직한 B/Yamagata/16/88-유사 균주는 B/Panama/45/90이다. 일반적으로, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 6개보다 많은 골격 절편을 포함할 수 없다. 따라서, 예를 들어 만약 공여 균주들 중 하나가 5개의 바이러스 절편을 제공한다면, 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 총 2개의 상이한 인플루엔자 균주들 (예를 들어 2개의 공여 균주 또는 공여 균주 및 백신 균주)로부터의 골격 절편만을 포함할 수 있다.

[0053] 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 단일한 공여 균주로부터의 골격 절편들을 포함할 때, 재배열 바이러스들은 보통 공여 균주 및 백신 균주로부터의 절편들은 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 또는 7:1의 비율로 포함할 것이다. 재배열 바이러스가 2개의 공여 균주들로부터의 골격 절편들을 포함할 때, 재배열 바이러스는 제 1 공여 균주, 제 2 공여 균주 및 백신 균주로부터의 절편들을 1:1:6, 1:2:5, 1:3:4, 1:4:3, 1:5:2, 1:6:1, 2:1:5, 2:2:4, 2:3:3, 2:4:2, 2:5:1, 3:1:4, 3:2:3, 3:3:2, 3:4:1, 4:1:3, 4:2:2, 4:3:1, 5:1:2, 5:2:1 또는 6:1:1의 비율로 포함할 수 있다.

[0054] 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 백신 균주로부터의 HA 절편을 함유하는데, 왜냐하면 이것이 인플루엔자 바이러스의 주요 백신 항원을 코드화하고, 따라서 백신 균주로부터 유래하기 때문이다. 발명의 재배열 바이러스는 바람직하게 백신 균주로부터의 NA 절편을 또한 갖지만, 발명은 또한 상이한 균주들로부터의 HA 및 NA 절편들을 포함하는 재배열체들을 포함한다.

[0055] 백신 균주로서 사용될 수 있는 균주들은 내유행성 균주(resistant pandemic strains) [13]를 포함하여, 항바이러스 치료법에 대해 내성인 (예컨대 오셀타미비어 [12] 및/또는 자나미비어에 대해 내성인) 균주들을 포함한다.

[0056] 기능성 NS 단백질들을 코드화하지 않는 NS 절편을 함유하는 재배열 바이러스들 또한 본 발명의 범위 내에 있다. NS1 녹아웃 돌연변이들은 참고문헌 14에서 기술된다. 이들 NS1-돌연변이 바이러스 균주들은 특히 살아있는 약화된 인플루엔자 백신의 제조에 적당하다.

[0057] DNA 및 아미노산 서열의 변이는 바이러스의 계대 중에 발생할 수 있는 자발적인 돌연변이로부터 파생할 수 있다. 그런 변이 인플루엔자 균주들 또한 본 발명에 사용될 수 있다.

[0058] 역 유전학

[0059] 본 발명은 특히 역 유전학 기법을 통하여 재배열 인플루엔자 B 바이러스 균주들을 제조하는 데 적당하다. 이들 기법에서, 바이러스는 하나 또는 그 이상의 발현 구성물(들)을 사용하여 배양 숙주에서 제조된다. 발현 구성물(들)은 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스를 제조하기 위해 필요한 모든 절편들을 코드화할 수 있다.

[0060] 인플루엔자 바이러스에 대한 역 유전학은 복제 및 전사를 개시하기 위해 필요한 4개의 단백질 (PB1, PB2, PA 및 NP) 및 8개의 바이러스 게놈 절편 전부를 발현하기 위해 12개의 플라스미드로 실시될 수 있다. 그러나 구성물의 수를 줄이기 위하여, 다수의 RNA 중합효소 I 전사 카세트 (바이러스 RNA 합성에 대해)가 단일 플라스미드 (예컨

대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 전부의 인플루엔자 vRNA 절편을 코드화하는 서열) 상에 포함될 수 있고, RNA 중합효소 II 프로모터를 가지는 다수의 단백질-코딩 영역 (예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 인플루엔자 mRNA 전사물을 코드화하는 서열)이 다른 플라스미드상에 있다 [15]. 또한 pol I 프로모터의 제어 하에 하나 또는 그 이상의 인플루엔자 vRNA 절편 및 동일한 플라스미드 상의 다른 프로모터, 특히 pol II 프로모터의 제어 하에 하나 또는 그 이상의 인플루엔자 단백질 코딩 영역을 포함하는 것도 가능하다. 이것은 바람직하게는 2-방향성 플라스미드를 사용함으로써 이루어진다.

[0061] 참고문헌 15 방법의 바람직한 측면은 다음을 포함한다: (a) 단일 발현 구성물 상에 PB1, PB2 및 PA mRNA-코드화 영역; 및 (b) 단일 발현 구성물 상에 8개의 모든 vRNA 코드화 절편. 한 발현 구성물 상에 뉴라미니다제(NA) 및 헤마글루티닌(HA) 절편과 다른 발현 구성물 상에 6개의 다른 바이러스 절편을 포함하는 것은 통상적으로 NA 및/또는 HA 절편에 돌연변이를 가지는 새롭게 떠오르는 인플루엔자 바이러스 균주로서 특히 바람직하다. 그러므로 별도의 발현 구성물 상에 HA 및/또는 NA 절편을 가지는 장점은 HA 및 NA 서열을 포함하는 벡터만이 대체될 필요가 있다는 것이다. 그래서 발명의 한 측면으로, 백신 균주의 NA 및/또는 HA 절편은 한 발현 구성물 상에 포함될 수 있고, HA 및/또는 NA 절편(들)을 배제한 발명의 공여 균주(들)로부터의 vRNA 코드화 절편들은 상이한 발현 구성물 상에 포함된다. 그래서 발명은 발명의 공여 균주의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 vRNA 코드화 골격 바이러스 절편을 포함하는 발현 구성물을 제공한다. 발현 구성물은 기능성 HA 및/또는 NA 단백질을 생성하는 HA 및/또는 NA 바이러스 절편을 포함하지 않을 수 있다.

[0062] 공지된 역 유전학 시스템은 pol I 프로모터, 박테리아 RNA 중합효소 프로모터, 박테리오파지 중합효소 프로모터 등으로부터 원하는 바이러스 RNA(vRNA) 분자를 코드화하는 DNA 분자를 발현하는 것을 포함한다. 인플루엔자 바이러스가 생명주기를 개시하기 위하여 바이러스 중합효소의 존재를 필요로 하기 때문에, 시스템은 또한 이들 단백질을 제공할 수 있는데, 예컨대 시스템은 두 가지 유형의 DNA의 발현이 완전한 감염성 바이러스의 조립을 유도하도록 바이러스 중합효소 단백질을 코드화하는 DNA 분자를 추가로 포함한다. 바이러스 중합효소를 단백질로서 공급하는 것도 가능하다.

[0063] 역 유전학이 인플루엔자 vRNA의 발현에 사용되는 경우에, 해당 기술분야의 숙련자들에게는 상호 참조되는 서열 요소들의 정확한 공간배치가 중합효소가 복제를 개시하는 데 중요하다는 것이 명백할 것이다. 그러므로 바이러스 RNA를 코드화하는 DNA 분자가 pol I 프로모터와 종결 서열 사이에 정확하게 배치되는 것이 중요하지만, 이런 배치는 역 유전학 시스템을 사용하여 작업하는 사람들의 능력 내에 있다.

[0064] 재조합 바이러스를 제조하기 위하여, 세포는 비리온을 조립하는 데 필요한 바이러스 게놈의 모든 절편을 발현해야 한다. 본 발명의 발현 구성물 안에 클론된 DNA는 바람직하게 모든 바이러스 RNA 및 단백질을 제공하지만, 비록 헬퍼 바이러스를 사용하지 않는 시스템이 바람직하긴 해도 RNA와 단백질의 일부를 제공하는 헬퍼 바이러스를 사용하는 것도 가능하다. 인플루엔자 바이러스가 분할된 바이러스기 때문에, 바이러스 게놈은 통상적으로 발명의 방법에서 하나 이상의 발현 구성물을 사용하여 발현될 것이다. 그러나 또한 단일 발현 구성물 상에 바이러스 게놈의 하나 또는 그 이상의 절편 또는 심지어 모든 절편을 조합하는 것도 고려된다.

[0065] 어떤 구체예에서, 숙주 세포에서 부속 단백질의 발현을 유도하는 발현 구성물이 또한 포함될 것이다. 예를 들어 역 유전학 시스템의 일부로서 비-바이러스 세린 프로테아제(예컨대 트립신)를 발현시키는 것이 유익할 수 있다.

[0066] 발현 구성물

[0067] 발명의 발현 시스템에 사용된 발현 구성물은 일-방향성 또는 이-방향성 발현 구성물일 수 있다. 하나 이상의 식유전자가 방법에 사용되는 경우 (동일하거나 상이한 발현 구성물 상에서) 일-방향성 및/또는 이-방향성 발현을 사용하는 것이 가능하다.

[0068] 인플루엔자 바이러스는 감염성을 위해 단백질을 필요로 하기 때문에, 일반적으로 이-방향성 발현 구성물을 사용하는 것이 바람직한데, 왜냐하면 이것이 숙주 세포에 의해 요구되는 발현 구성물의 총 수를 감소시키기 때문이다. 그러므로, 발명의 방법은 유전자 또는 cDNA가 상류의 pol II 프로모터와 하류의 비-내인성 pol I 프로모터 사이에 위치한 적어도 하나의 이-방향성 발현 구성물을 활용할 수 있다. pol II 프로모터로부터 유전자 또는 cDNA의 전사는 단백질로 번역될 수 있는 캡핑된 포지티브-센스 바이러스 mRNA를 생성하는 한편, 비-내인성 pol I 프로모터로부터의 전사는 네거티브-센스 vRNA를 생성한다. 이-방향성 발현 구성물은 이-방향성 발현 벡터일 수 있다.

[0069] 이-방향성 발현 구성물은 동일한 구성물로부터 상이한 방향으로 (즉 5'에서 3'으로 및 3'에서 5'으로) 발현을 구동하는 적어도 두 개의 프로모터를 함유한다. 두 개의 프로모터는 동일한 이중 가닥 DNA의 상이한 가닥들에

작동가능하게 연결될 수 있다. 바람직하게, 프로모터들 중 하나는 pol I 프로모터이고 다른 프로모터들 중 적어도 하나는 pol II 프로모터이다. 이것은 pol I 프로모터가 캡핑되지 않은 vRNA를 발현하기 위해 사용될 수 있는 한편 pol II 프로모터는 계속해서 단백질로 번역될 수 있는 mRNA를 전사하기 위해 사용될 수 있고, 그로써 동일한 구성물로부터 RNA 및 단백질의 동시 발현을 허용할 수 있기 때문에 유용하다. 하나 이상의 발현 구성물이 발현 시스템 내에서 사용되는 경우에, 프로모터들은 내인성 및 비-내인성 프로모터의 혼합물일 수 있다.

[0070] 발현 구성물에 사용된 pol I 및 II 프로모터들은 숙주 세포가 유도되는 동일한 분류 순서로부터 유기체에 대해 내인성일 수 있다. 다르게는, 프로모터들은 숙주 세포와 상이한 분류 순서로 유기체로부터 유도될 수 있다. 용어 "순서"는 종래의 분류상의 등급을 말하는 것으로, 순서의 예시는 영장류, 설치류, 육식 동물류, 유대목류, 고래류 등이다. 인간과 침팬지는 동일한 분류 순서에 있지만 (영장류), 인간과 개는 상이한 순서에 있다 (영장류 대 육식 동물류). 예를 들어 인간 pol I 프로모터는 개의 세포 (예컨대 MDCK 세포)에서 바이러스 절편을 발현하기 위해 사용될 수 있다 [16].

[0071] 발현 구성물은 전형적으로 RNA 전사 종결 서열을 포함할 것이다. 종결 서열은 내인성 종결 서열 또는 숙주 세포에 대해 내인성이 아닌 종결 서열일 수 있다. 적당한 종결 서열은 해당 기술분야의 숙련자들에게 명백할 것이고, 그것에 한정되는 것은 아니지만 RNA 중합효소 I 전사 종결 서열, RNA 중합효소 II 전사 종결 서열 및 리보자임을 포함한다. 나아가, 발현 구성물은 mRNA에 대한 하나 또는 그 이상의 폴리아데닐화 신호를 함유할 수 있는데, 구체적으로 그것의 발현이 pol II 프로모터에 의해 제어되는 유전자의 단부에 함유할 수 있다.

[0072] 발현 시스템은 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11 또는 적어도 12개의 발현 구성물을 함유할 수 있다.

[0073] 발현 구성물은 벡터, 예컨대 플라스미드 또는 다른 에피솟성 구성물일 수 있다. 그런 벡터는 전형적으로 적어도 하나의 박테리아 및/또는 진핵생물 복제 기원을 포함할 것이다. 나아가, 벡터는 원핵세포 또는 진핵세포에서의 선택을 허용하는 선택가능한 마커를 포함할 수 있다. 그런 선택가능한 마커의 예시로는 항생물질, 예컨대 암피실린 또는 카나마이신에 대한 내성을 부여하는 유전자이다. 벡터는 추가로 DNA 서열의 클로닝을 용이하게 하기 위한 하나 또는 그 이상의 다수의 클로닝 부위를 포함할 수 있다.

[0074] 대안으로서, 발현 구성물은 선행 발현 구성물일 수 있다. 그런 선행 발현 구성물은 전형적으로 어떠한 증폭 및/또는 선택 서열을 함유하지 않을 것이다. 그러나 그런 증폭 및/또는 선택 서열을 포함하는 선행 구성물 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 참고문헌 17은 각 바이러스 절편에 대한 개별적인 선행 발현 구성물을 기술한다. 또한 하나 이상, 예를 들면 2, 3, 4, 5 또는 6개의 바이러스 절편을 동일한 선행 발현 구성물 상에 포함하는 것도 가능하다. 그런 시스템은 예를 들면 참고문헌 18에 기술되어 있다. 또한 일부 바이러스 절편들 (예를 들면 HA 및/또는 NA 절편)은 선행 구성물 상에 코드화되고 나머지 바이러스 절편들 (예를 들면 골격 절편들)은 비-선행 구성물, 예컨대 벡터, 플라스미드 또는 다른 에피솟성 구성물 상에 코드화되어 있는 발현 시스템을 사용하는 것도 가능하다.

[0075] 발현 구성물은 해당 기술분야에 알려져 있는 방법들을 사용하여 생성될 수 있다. 그런 방법들은 예를 들면 참고문헌 19에 기술되어 있다. 발현 구성물이 선행 발현 구성물인 경우에, 그것을 숙주 세포에 도입시키기 전에 단일 제한 효소 부위를 활용하여 선형화하는 것이 가능하다. 다르게는, 적어도 두 개의 제한 효소 부위를 사용하여 벡터로부터 발현 구성물을 잘라내는 것이 가능하다. 나아가 또한 핵산 증폭 기법을 사용하여 (예컨대 PCR에 의해) 그것을 증폭시킴으로써 선행 발현 구성물을 얻는 것도 가능하다.

[0076] 발명의 시스템에 사용된 발현 구성물은 비-박테리아 발현 구성물일 수 있다. 이것은 구성물이 그 안에 코드화된 바이러스 RNA 절편의 진핵세포에서의 발현을 구동시킬 수 있지만, 박테리아에서의 구성물의 증식에 필요할 성분들을 포함하지 않은 것을 의미한다. 그러므로 구성물은 박테리아 복제 기원 (ori)을 포함하지 않을 것이며, 보통은 박테리아 선택 마커 (예컨대 항생물질 내성 마커)를 포함하지 않을 것이다. 그런 발현 구성물은 참고로 포함되는 참고문헌 20에서 기술된다.

[0077] 발현 구성물은 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 발현 구성물은 화학적 합성에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 제조될 수 있다. 화학적 합성에 의해 발현 구성물을 제조하기에 적당한 방법은 예를 들면 참고로 포함되는 참고문헌 20에서 기술된다.

[0078] 발명의 발현 구성물들은 해당 기술분야의 숙련자들에게 알려져 있는 어떠한 기법을 사용하여 숙주 세포 안에 도입될 수 있다. 예를 들어 발현 구성물들은 일렉트로포레이션, DEAE-텍스트란, 칼슘 포스페이트 침전, 리포솜, 마이크로주입 또는 마이크로입자-폭발을 사용함으로써 숙주 세포 안에 도입될 수 있다. 발현 구성물(들)은 계속

해서 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 증식에 사용되는 동일한 세포 유형에 도입될 수 있다. 다르게는, 발현 구성물들이 도입되는 세포들 및 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 증식에 사용된 세포들은 다를 수 있다. 어떤 구체예에서, 참고문헌 21에서 기술된 것과 같이, 발현 구성물(들)로 숙주 세포를 트랜스펙션한 후에 동일하거나 상이한 세포 유형의 트랜스펙션되지 않은 세포들이 숙주 세포에 첨가될 수 있다.

[0079]

종래의 재배열

[0080]

전통적으로, 인플루엔자 바이러스는 배양 숙주, 보통 알을 공여 균주와 백신 균주로 공-감염시킴으로써 재배열된다. 재배열 바이러스는 백신 균주의 HA 및/또는 NA 단백질을 함유하는 재배열 바이러스를 선택하기 위하여 공여 균주의 HA 및/또는 NA 단백질에 대한 특이성을 가지는 항체를 첨가함으로써 선택된다. 이 처리를 여러번 통과한 후에, 당업자는 백신 균주의 HA 및/또는 NA 절편들을 함유하는, 빠르게 성장하는 재배열 바이러스를 선택할 수 있다.

[0081]

재배열 인플루엔자 바이러스는 또한 전사를 우선적으로 감소시키는 억제제를 첨가함으로써 선택될 수 있고 및/또는 바이러스 절편들의 번역은 W02011/145081에 교시되는 것과 같이, 원하는 재배열 인플루엔자 바이러스에는 존재하지 않는다.

[0082]

발명은 이들 방법에 사용하기에 적당하다. 공여 균주(들)에 비교하여 상이한 인플루엔자 B 계통으로부터의 백신 균주를 사용하는 것이 더 쉬울 수 있는데, 이것이 재배열 바이러스에 대한 선택을 용이하게 하기 때문이다. 그러나 또한 공여 균주(들)과 같은 인플루엔자 B 계통으로부터의 백신 균주를 사용하는 것이 가능하고, 발명의 어떤 측면으로는 그렇게 하는 것이 바람직하다. 그런 경우에 공여 균주(들)의 HA 및/또는 NA 단백질에 대해 바람직한 특이성을 가지는 항체 또는 억제제가 활용되어야 한다.

[0083]

배양 숙주

[0084]

본 발명에 사용하기 위한 배양 숙주는 관심의 바이러스를 생성할 수 있는 어떠한 진핵세포일 수 있다. 발명은 전형적으로 셀라인을 사용하겠지만, 예를 들어 일차 세포도 대안으로서 사용될 수 있다. 세포는 전형적으로 포유류 또는 조류의 것일 수 있다. 적당한 포유류 세포로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 햄스터, 소, 영장류 (인간 및 원숭이를 포함함) 및 개의 세포를 포함한다. 다양한 세포 유형이 사용될 수 있는데, 예컨대 신장 세포, 섬유아세포, 망막 세포, 폐 세포 등이 사용될 수 있다. 적당한 햄스터 세포의 예시는 BHK21 또는 HKCC로 명명되는 셀라인이다. 적당한 원숭이 세포는 예컨대 아프리카 녹색 원숭이 세포, 예컨대 베로 셀라인에서와 같은 신장 세포이다 [22 내지 24]. 적당한 개 세포는 예컨대 CLDK 및 MDCK 셀라인에서와 같은 신장 세포이다. 적당한 조류의 배아 줄기 세포는 닭의 배아 줄기 세포로부터 유도된 EBx 셀라인, EB45, EB14 및 EB14-074이다 [25]. 닭의 배아 섬유아세포 (CEF)도 사용될 수 있다.

[0085]

추가로 적당한 세포는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 CHO; 293T; BHK; MRC 5; PER.C6 [26]; FRhL2; WI-38 등을 포함한다. 적당한 세포는 예컨대 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC)[27]으로부터, Coriell Cell Repositories[28]로부터 또는 European Collection of Cell Cultures(ECACC)로부터 광범위하게 입수가능하다. 예를 들어 ATCC는 카탈로그 번호 CCL 81, CCL 81.2, CRL 1586 및 CRL-1587 하에 다양한 상이한 베로 세포를 공급하고, 카탈로그 번호 CCL34 하에 MDCK 세포를 공급한다. PER.C6는 기탁 번호 96022940 하에 ECACC로부터 입수가능하다.

[0086]

발명에 사용하기에 바람직한 세포는 Madin Darby 개의 신장으로부터 유도된 MDCK 세포이다 [29 내지 31]. 원래의 MDCK 세포는 ATCC로부터 CCL 34로서 입수가능하다. MDCK 세포의 유도체가 사용되는 것이 바람직하다. 그런 유도체는 예를 들면 참고문헌 29에 기술되었는데, 그 참고문헌은 현탁 배양물에서의 성장을 위해 적응된 MDCK 세포를 개시한다 ('MDCK 33016' 또는 '33016-PF', DSM ACC 2219로서 기탁됨). 나아가, 참고문헌 32는 혈청이 없는 배양물에서 현탁액 중에서 성장하는 MDCK-유도 세포를 개시한다 ('B-702', FERM BP-7449로서 기탁됨). 어떤 구체예에서, 사용된 MDCK 셀라인은 종양형성원일 수 있다. 또한 비-종양형성 MDCK 세포를 사용하는 것도 고려된다. 예를 들어 참고문헌 33은 비 종양형성 MDCK 세포, 이를테면 'MDCK-S' (ATCC PTA-6500), 'MDCK-SF101' (ATCC PTA-6501), 'MDCK-SF102' (ATCC PTA-6502) 및 'MDCK-SF103' (ATCC PTA-6503)을 개시한다. 참고문헌 34는 'MDCK.5F1' 세포 (ATCC CRL 12042)를 포함하여, 감염에 대해 높은 민감성을 가지는 MDCK 세포를 개시한다.

[0087]

본 발명의 방법을 실시하기 위하여 하나 이상의 세포 유형의 혼합물을 사용하는 것이 가능하다. 그러나, 발명의 방법은 단일 세포 유형, 예컨대 단클론성 세포를 사용하여 실시되는 것이 바람직하다. 바람직하게, 본 발명의 방법에 사용된 세포는 단일 셀라인으로부터 유래된다. 나아가, 동일한 셀라인은 바이러스를 재배열하기 위해, 그리고 바이러스의 어떠한 후속적인 증식을 위해 사용될 수 있다.

- [0088] 바람직하게는, 세포는 오염물의 통상적인 공급원을 피하기 위하여 혈청 없이 배양된다. 진핵세포 배양을 위한 다양한 혈청-없는 배지가 해당 기술분야의 숙련자들에게 알려져 있다 (예컨대 이스코브스 배지, 울트라 CHO 배지 (BioWhittaker), EX-CELL (JRH Biosciences)). 나아가, 단백질-없는 배지도 사용될 수 있다 (예컨대 PF-CHO (JRH Biosciences)). 그렇지 않으면, 복제용 세포는 또한 관계적인 혈청-함유 배지 (예컨대 MEM 또는 0.5% 내지 10%의 우태아 혈청이 함유된 DMEM 배지)에서 배양될 수 있다.
- [0089] 세포는 착생 배양물로 또는 부유 상태로 존재할 수 있다.
- [0090] 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스는 또한 배양 숙주로서 알을 사용하여 증식될 수 있다. 백신용 인플루엔자 바이러스 성장을 위한 현재의 표준 방법은 유정란을 사용하고, 이때 바이러스는 유정란의 내용물 (요막액)로부터 정제된다. 또한 바이러스를 알을 통해 계대시키고 계속해서 그것을 세포 배양으로 증식하는 것이 가능하고 그 역도 마찬가지이다.
- [0091] **바이러스 증식**
- [0092] 한 구체예에서, 발명은 (a) 발명의 재배열 바이러스로 배양 숙주를 감염시키는 단계; (b) 단계 (a)로부터의 숙주를 배양하여 바이러스를 제조하는 단계; 및 임의로 (c) 단계 (b)에서 제조된 바이러스를 정제하는 단계를 포함하는 인플루엔자 바이러스의 제조 방법을 제공한다.
- [0093] 단계 (b)에서의 배양 숙주는 세포 (상기에서 기술됨) 또는 유정란일 수 있다. 발명의 이런 측면에서 세포가 배양 숙주로서 사용되는 경우, 세포 배양 조건(예컨대 온도, 세포 밀도, pH 값 등)은 사용된 셀라인 및 바이러스에 대해 광범위에 걸쳐 가변적이고 용도의 필요조건에 따라 조정될 수 있다. 그러므로 다음의 정보는 단순히 지침을 나타낸다.
- [0094] 세포는 바람직하게 혈청-없는 또는 단백질-없는 배지에서 배양된다.
- [0095] 세포의 증식은 해당 기술분야의 숙련자들에게 알려져 있는 방법들을 따라 수행될 수 있다. 예를 들어 세포는 원심분리 또는 여과와 같은 통상적인 지지체 방법을 사용하여 관류 시스템에서 배양될 수 있다. 더욱이 세포는 발명에 따라 감염 전 공급-배치 시스템에서 증식될 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 배양 시스템은 세포가 초기에 배치 시스템으로 배양되고 배지 중의 영양소 (또는 영양소의 일부)의 고갈이 농축된 영양소의 조절된 공급에 의해 보충되는 공급-배치 시스템으로 언급된다. 감염 전 세포의 증식 중에 배지의 pH 값은 pH 6.6 내지 pH 7.8의 값, 특히 pH 7.2와 pH 7.3 사이의 값으로 조정되는 것이 유익할 수 있다. 세포의 배양은 바람직하게 30 내지 40 °C의 온도에서 일어난다. 감염된 세포를 배양할 때 (단계 b), 세포는 바람직하게 30 °C 내지 36 °C의 온도에서 또는 32 °C 내지 34 °C 또는 33 °C에서 배양된다. 이것은, 이런 온도 범위에서 감염 세포를 인큐베이션하는 것이 백신으로 제형될 때 개선된 효율을 유발하는 바이러스의 제조를 초래한다고 밝혀졌기 때문에 특히 바람직하다 [35].
- [0096] 산소 부분압력은 감염 전 배양 중에, 바람직하게 25% 내지 95%의 값으로, 특히 35% 내지 60%의 값으로 조정될 수 있다. 발명의 맥락에서 서술된 산소 부분압력에 대한 값은 공기의 포화도를 토대로 한다. 세포의 감염은 배치 시스템에서 약 8 내지 25×10^5 세포/mL 또는 바람직하게 관류 시스템에서 약 5 내지 20×10^6 세포/mL의 세포 밀도에서 일어난다. 세포는 10^{-8} 내지 10, 바람직하게 0.0001 내지 0.5의 바이러스 용량 (MOI 값, "감염 다중도"; 감염 시점에서 세포당 바이러스 유닛의 수에 해당함)으로 감염될 수 있다.
- [0097] 바이러스는 착생 배양물로 또는 부유 상태로 세포 상에서 성장할 수 있다. 마이크로담체 배양물이 사용될 수 있다. 어떤 구체예에서, 세포는 부유 상태로의 성장에 대해 조정될 수 있다.
- [0098] 발명에 따르는 방법은 또한 바이러스 또는 그것에 의해 생성된 단백질의 수확 및 분리를 포함한다. 바이러스 또는 단백질의 분리 중에, 세포는 배양 배지로부터 분리, 여과 또는 한외여과와 같은 표준 방법들에 의해 분리된다. 바이러스 또는 단백질은 그런 다음 해당 기술분야의 숙련자들에게 충분히 알려져 있는 방법들, 예컨대 구배 원심분리, 여과, 침전, 크로마토그래피 등에 따라 농축된 후 정제된다. 또한 발명에 따르면 바이러스는 정제 중이나 후에 비활성화되는 것이 바람직하다. 바이러스 비활성화는 정제과정 내의 어느 시점에서든지, 예를 들면 β -프로피오락톤 또는 포름알데하이드에 의해 일어날 수 있다.
- [0099] **백신**
- [0100] 백신 (특히 인플루엔자 바이러스에 대한 백신)은 일반적으로 살아있는(생) 바이러스 또는 비활성화된 바이러스 중 어느 하나를 토대로 한다. 비활성화된 백신은 전체 비리온, '분할 (split)' 비리온 또는 정제된 표면 항원을

토대로 할 수 있다. 항원은 또한 비로솜의 형태로 제공될 수 있다. 발명은 이들 백신 유형 중 어느 것이든지 제조를 위해 사용될 수 있지만 비활성화된 백신이 바람직하다.

[0101] 비활성화된 바이러스가 사용되는 경우, 백신은 전체 비리온, 분열 비리온 또는 정제된 표면 항원을 포함할 수 있다 (인플루엔자에 대해서는 헤마글루티닌을 포함하고, 통상적으로 뉴라미니다제도 포함한다). 바이러스를 비활성화하기 위한 화학적 수단은 유효량의 다음 제제들 중 하나 또는 그 이상으로 처리하는 것을 포함한다: 계면활성제, 포름알데하이드, β -프로피오락톤, 메틸렌블루, 소랄렌, 카르복시폴리렌(C60), 바이너리(binary) 에틸아민, 아세틸 에틸렌아민 또는 그것들의 조합. 바이러스 비활성화의 비-화학적 방법은 해당 기술분야에 알려져 있는데, 예를 들면 UV 광 또는 감마선 조사이다.

[0102] 비리온은 바이러스-함유 유체, 예컨대 요막액이나 세포 배양 상층액으로부터 다양한 방법에 의해 수확될 수 있다. 예를 들어 정제 과정은 비리온을 파괴하기 위해 계면활성제를 포함하는 선형 수크로오스 구배 용액을 사용하는 때 원심분리를 포함할 수 있다. 그런 다음 항원은 투석여과에 의한 임의의 회석 후에 정제될 수 있다.

[0103] 분할 비리온은 하위비리온 제제를 제조하기 위하여 정제된 비리온을 계면활성제 (예컨대 에틸 에테르, 폴리소르베이트 80, 데옥시콜레이트, 트라이-N-부틸 포스페이트, 트리톤 X-100, 트리톤 N101, 세틸트라이메틸암모늄 브로마이드, Tergitol NP9 등)로 처리함으로써, 이를테면 '트윈-에테르' 분할 처리에 의해 얻어진다. 인플루엔자 바이러스를 분할하는 방법들은 예를 들면 해당 기술분야에 잘 알려져 있다. 참고문헌 36 내지 41 참조. 바이러스의 분할은 전형적으로 감염성이거나 비-감염성인 전체 바이러스를 파괴 농도의 분할제로 파괴하거나 단편화시킴으로써 수행된다. 파괴는 바이러스 단백질의 전체 또는 부분적인 용해를 유발하여 바이러스의 통합성을 변경시킨다. 바람직한 분할제는 비-이온성 및 이온성 (예컨대 양이온성) 계면활성제, 예를 들면 알킬글리코시드, 알킬싸이오글리코시드, 아실 슈가, 설포베타인, 베타인, 폴리옥시에틸렌알킬에테르, N,N-다이알킬-글루카미드, 헤카메그, 알킬페녹시-폴리에톡시에탄올, NP9, 4차 암모늄 화합물, 사르코실, CTAB (세틸 트라이메틸 암모늄 브로마이드), 트라이-N-부틸 포스페이트, 세타블론, 미리스틸트라이메틸암모늄 염, 리포펙틴, 리포펙타민, 및 DOT-MA, 옥틸- 또는 노닐페녹시 폴리옥시에탄올 (예컨대 트리톤 계면활성제, 예컨대 트리톤 X-100 또는 트리톤 N101), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (트윈 계면활성제), 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴리옥시에틸렌 에스테르 등이다. 유용한 한 가지 분할 과정은 나트륨 데옥시콜레이트 및 포름알데하이드의 연속 효과를 사용하고, 분할은 초기 비리온 정제 중에 (예컨대 수크로오스 밀도 구배 용액 중에서) 일어날 수 있다. 그러므로 분할 처리는 비리온-함유 물질의 정화 (비-비리온 물질의 제거를 위함), 수확된 비리온의 농축 (예컨대 흡착 방법, 예컨대 CaHPO_4 흡착을 사용함), 비-비리온 물질로부터 전체 비리온의 분리, 밀도 구배 원심분리 단계에서 분할제를 사용한 비리온의 분할 (예컨대 나트륨 데옥시콜레이트와 같은 분할제를 함유한 수크로오스 구배를 사용함), 및 바람직하지 않은 물질을 제거하기 위한 여과 (예컨대 한외여과)를 포함한다. 분할 비리온은 인산 나트륨-완충된 등장성 염화나트륨 용액에 유용하게 재현탁될 수 있다. 분할 인플루엔자 백신의 예시는 EGRIVACTM, FLUARIXTM, FLUZONETM 및 FLUSHIELDTM 제품이다.

[0104] 정제된 인플루엔자 바이러스 표면 항원 백신은 표면 항원 헤마글루티닌, 및 전형적으로 또한 뉴라미니다제를 포함한다. 이들 단백질을 정제된 형태로 제조하기 위한 방법들은 해당 기술분야에 잘 알려져 있다. FLUVIRINTM, AGRIPPALTM and INFLUVACTM 제품은 인플루엔자 하위유닛 백신이다.

[0105] 비활성화된 항원의 다른 형태는 비로솜 [42] (핵산 없는 바이러스-형 리포솜성 입자)이다. 비로솜은 바이러스를 계면활성제로 용해시킨 후 이어서 뉴클레오키프를 제거하고 바이러스 당단백질을 함유하는 막을 재구성함으로써 제조될 수 있다. 비로솜을 제조하기 위한 대체 방법은 바이러스 막 당단백질을 과잉량의 인지질에 첨가하여 그것의 막에 바이러스 단백질을 가지는 리포솜을 얻는 것이다.

[0106] 발명의 방법은 또한 생백신을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 그런 백신은 보통 비리온-함유 유체로부터 비리온을 정제함으로써 제조된다. 예를 들어 유체는 원심분리에 의해 정화되고, 완충제 (예컨대 수크로오스, 인산 칼륨 및 1나트륨 글루타메이트 함유)로 안정화된다. 다양한 형태의 인플루엔자 바이러스 백신이 현재 입수가 가능하다 (예컨대 참고문헌 43의 제 17 및 18장 참조). 생바이러스 백신은 MedImmune의 FLUMISTTM 제품을 포함한다.

[0107] 바이러스는 약화될 수 있다. 바이러스는 온도-민감성일 수 있다. 바이러스는 저온-적응될 수 있다. 이들 세 가지 특징은 특히 생바이러스를 항원으로서 사용할 때 유용하다.

[0108] HA는 현재 비활성화된 인플루엔자 백신의 주요 면역원이고, 백신 용량은 전형적으로 SRID에 의해 측정된 HA 수

준을 참조하여 표준화된다. 기존의 백신은 전형적으로 균주당 약 15 μ g의 HA를 함유하지만, 예컨대 아동에 대해서, 또는 유행병 상황에서, 또는 보조제를 사용할 때에는 더 낮은 용량이 사용될 수 있다. 부분 용량, 예컨대 1/2 (즉 균주당 7.5 μ g의 HA), 1/4 및 1/8이 더 많은 용량으로서 (예컨대 3회 또는 9회 용량 [44, 45]) 사용되었다. 그로써 백신은 인플루엔자 균주당 0.1 내지 150 μ g, 바람직하게는 0.1 내지 50 μ g, 예컨대 0.1 내지 20 μ g, 0.1 내지 15 μ g, 0.1 내지 10 μ g, 0.1 내지 7.5 μ g, 0.5 내지 5 μ g 등의 HA를 포함할 수 있다. 특정 용량은 균주당 예컨대 약 45, 약 30, 약 15, 약 10, 약 7.5, 약 5, 약 3.8, 약 3.75, 약 1.9, 약 1.5 등을 포함한다.

[0109] 생백신의 경우, 용량은 HA 함량보다는 중간 조직 배양 감염성 용량 (TCID₅₀)에 의해 측정되고, 균주당 10⁶ 내지 10⁸ (바람직하게는 10^{6.5} 내지 10^{7.5})의 TCID₅₀이 전형적이다.

[0110] 발명과 함께 사용된 인플루엔자 균주들은 야생형 바이러스에서 발견되는 것과 같은 천연 HA, 또는 변형 HA를 가질 수 있다. 예를 들어 조류 중에서 고도로 병원성인 바이러스를 유발하는 결정기 (예컨대 HA1/HA2 절단 부위 주변의 초-염기성 영역)를 제거하기 위하여 HA를 변형시키는 것이 알려져 있다. 역 유전학의 사용은 그런 변형을 용이하게 한다.

[0111] 발명의 조성물은 유행기 사이의 균주에 대한 면역화에 적당할 뿐만 아니라, 특히 유행병 또는 잠재적으로 유행병 균주에 대한 면역화에 유용하다. 발명은 비-인간 동물뿐 아니라 인간의 백신접종에 적당하다.

[0112] 발명의 백신은 인플루엔자 A 바이러스 및/또는 인플루엔자 B 바이러스를 포함하는, 하나 또는 그 이상 (예컨대 1, 2, 3, 4 또는 그 이상)의 인플루엔자 바이러스 균주로부터의 항원(들)을 포함할 수 있는데, 단 적어도 하나의 인플루엔자 균주는 발명의 재배열 인플루엔자 균주여야 한다. 2개의 항원이 발명의 재배열 인플루엔자 균주로부터 유래되는 백신 또한 고려된다. 백신이 하나 이상의 인플루엔자 균주를 포함하는 경우에, 상이한 균주들은 전형적으로 별도로 성장되고 바이러스가 수확되고 항원이 제조된 후에 혼합된다. 그러므로 발명의 방법은 하나 이상의 인플루엔자 균주로부터의 항원들을 혼합하는 단계를 포함할 수 있다. 두 개의 인플루엔자 A 바이러스 균주 및 하나의 인플루엔자 B 바이러스 균주로부터의 항원을 포함하는 3가 백신이 전형적이다. 두 개의 인플루엔자 A 바이러스 균주 및 두 개의 인플루엔자 B 바이러스 균주 (바람직하게는 상이한 계통의 두 개의 인플루엔자 B 균주), 또는 세 개의 인플루엔자 A 바이러스 균주 및 하나의 인플루엔자 B 바이러스 균주로부터의 항원을 포함하는 4가 백신 또한 유용하다 [46]. 인플루엔자 백신이 하나 이상의 인플루엔자 B 균주로부터의 항원들을 포함하는 경우에, 그것들 중 하나 또는 그 이상은 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스로부터 유도될 수 있다.

[0113] 발명의 백신은 약학적으로 허용된다. 백신은 보통 항원 외의 성분들을 포함하는데, 예컨대 백신은 전형적으로 하나 또는 그 이상의 약학적 담체(들) 및/또는 부형제(들)를 포함한다. 아래에서 기술되는 것과 같이, 보조제가 또한 포함될 수 있다. 그런 성분들에 대한 철저한 논의는 참고문헌 47에서 활용할 수 있다.

[0114] 백신은 일반적으로 수성 형태로 존재할 수 있다. 그런, 일부 백신은 건조 형태로, 예컨대 주입가능한 고체 형태로 또는 패치 상의 건조되거나 중합된 제제 형태로 존재할 수 있다.

[0115] 백신은 싸이오머살 또는 2-페녹시에탄올과 같은 보존제를 포함할 수 있다. 그러나 백신은 실질적으로 수은 물질이 없어야 하고 (예컨대 5 μ g/ml 미만), 예컨대 싸이오머살이 없어야 하는 것이 바람직하다 [40, 48]. 수은을 함유하지 않는 백신이 보다 바람직하다. α -토코페롤 석시네이트가 수은 화합물에 대한 대체물질로서 포함될 수 있다 [40]. 보존제가 없는 백신이 특히 바람직하다.

[0116] 등장성을 조절하기 위하여, 생리 염, 예컨대 나트륨 염을 포함하는 것이 바람직하다. 염화나트륨(NaCl)이 바람직한데, 그것은 1 내지 20mg/ml로 존재할 수 있다. 존재할 수 있는 다른 염은 염화칼륨, 인산 2수소 칼륨, 인산 2나트륨 탈수화물, 염화마그네슘, 염화칼슘 등을 포함한다.

[0117] 백신은 일반적으로 200 mOsm/kg 내지 400 mOsm/kg, 바람직하게는 240 내지 360 mOsm/kg, 보다 바람직하게는 290 내지 360 mOsm/kg의 범위에 속하는 오스몰 농도를 가질 것이다. 오스몰 농도는 이미 백신접종에 의해 유발된 통증에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었지만 [49], 그럼에도 불구하고 이 범위로 오스몰 농도를 유지하는 것이 바람직하다.

[0118] 백신은 하나 또는 그 이상의 완충액을 포함할 수 있다. 전형적인 완충액은 다음을 포함한다: 인산염 완충액; 트리스 완충액; 보레이트 완충액; 석시네이트 완충액; 히스티딘 완충액 (특히 알루미늄 하이드록사이드 보조제를 포함함); 또는 시트레이트 완충액. 완충액은 전형적으로 5 내지 20 mM 범위로 포함될 것이다.

[0119] 백신의 pH는 일반적으로 5.0 내지 8.1, 보다 전형적으로는 6.0 내지 8.0, 예컨대 6.5 내지 7.5 또는 7.0 내지

7.8일 것이다. 그러므로 발명의 방법은 패키징 전에 벌크 백신의 pH를 조정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0120] 백신은 바람직하게는 멸균된다. 백신은 바람직하게는 비-발열원성, 예컨대 용량당 <1 EU (내독소 단위, 표준 척도), 바람직하게는 용량당 <0.1 EU를 함유한다. 백신은 바람직하게는 글루텐이 없다.

[0121] 발명의 백신은 특히 분열 또는 표면 항원 백신에 대해 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비탄 에스테르 계면활성제 ('트윈스'로 알려져 있음), 옥토자이놀 (예컨대 옥토자이놀-9 (트리톤 X-100) 또는 t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올), 세틸 트라이메틸 암모늄 브로마이드 ('CTAB') 또는 나트륨 데옥시콜레이트를 포함할 수 있다. 계면활성제는 단지 미량으로 존재할 수 있다. 그러므로 백신은 각각 1 mg/ml 미만의 옥토자이놀-10 및 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 미량 중의 다른 잔여 성분들은 항생물질일 수 있다 (예컨대 네오마이신, 카나마이신, 폴리믹신 B).

[0122] 백신은 단일 면역화를 위한 물질을 포함하거나 다중 면역화를 위한 물질을 포함할 수 있다 (예컨대 '다중용량' 키트). 다중용량 배열에서는 보존제의 포함이 바람직하다. 다중용량 조성물에 보존제를 포함시키는 것에 대한 대안으로서 (또는 그것에 더불어), 백신은 물질의 제거를 위해 멸균 어댑터를 가지는 용기에 함유될 수 있다.

[0123] 인플루엔자 백신은 전형적으로 약 0.5ml의 단위용량 부피로 투여되지만, 그것의 절반의 용량 (즉 약 0.25ml)이 아동에게 투여될 수 있다.

[0124] 백신 및 키트는 바람직하게는 2°C 내지 8°C에서 보관된다. 백신은 냉동되지 않아야 한다. 백신은 이상적으로는 직사광선을 피해서 보관되어야 한다.

[0125] **숙주 세포 DNA**

[0126] 바이러스가 분리되고 및/또는 셀라인 상에서 성장된 경우에, DNA의 어떠한 잠재적인 발암성 활성을 최소화하기 위하여, 최종 백신 중에 잔류하는 셀라인 DNA의 양을 최소화하는 것이 표준적인 실시이다.

[0127] 그러므로 발명의 백신은 바람직하게 용량당 10ng 미만 (바람직하게 1ng 미만, 보다 바람직하게 100pg 미만)의 잔류 숙주 세포 DNA를 함유하지만, 미량의 숙주 세포 DNA가 존재할 수 있다.

[0128] 어떠한 잔류 숙주 세포 DNA의 평균 길이는 500bp 미만, 예컨대 400bp 미만, 300bp 미만, 200bp 미만, 100bp 미만 중인 것이 바람직하다.

[0129] 오염 DNA는 백신 제조 중에 표준 정제 과정, 예컨대 크로마토그래피 등을 사용하여 제거될 수 있다. 잔류 숙주 세포 DNA의 제거는 예컨대 DNase를 사용함으로써 뉴클레아제 처리에 의해 증강될 수 있다. 숙주 세포 DNA 오염을 감소시키기 위한 편리한 방법은 참고문헌 50 및 51에 개시되며, 2-단계 처리를 포함하는데, 첫 번째는 바이러스 성장 중에 사용될 수 있는 DNase (예컨대 벤조나제)를 사용하고, 그런 다음 비리온 파괴 중에 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 (예컨대 CTAB)를 사용한다. 알킬화제, 예컨대 β -프로피오락톤을 사용한 처리 또한 숙주 세포 DNA를 제거하기 위해 사용될 수 있고, 또한 비리온을 비활성화하기 위해 유익하게 사용될 수 있다 [52].

[0130] **보조제**

[0131] 발명의 백신은 유리하게 보조제를 포함할 수 있는데, 그것은 그 백신을 수용하는 대상에서 유도된 면역 반응 (체액성 및/또는 세포성)을 증강시키는 작용을 할 수 있다. 바람직한 보조제는 수-중-유 에멀션을 포함한다. 다양한 그런 보조제가 알려져 있고, 그것들은 전형적으로 적어도 하나의 오일과 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는데, 오일(들)과 계면활성제(들)은 생분해성이고 (대사가가능) 생체에 부합할 수 있다. 에멀션 중의 오일 방울은 일반적으로 직경이 5 μ m 미만이고, 이상적으로는 마이크론보다 작은 직경을 가지며, 이렇게 작은 크기는 안정한 에멀션을 제공하기 위한 마이크로유동화기로 수행된다. 220nm보다 작은 크기를 가지는 방울이 바람직한데, 그것들에 대해 필터 멸균이 수행될 수 있기 때문이다.

[0132] 에멀션은 동물 (예컨대 물고기) 또는 식물 공급원으로부터 유래한 오일과 같은 오일을 포함할 수 있다. 식물유에 대한 공급원은 땅콩류, 씨앗류 및 곡물류를 포함한다. 땅콩유, 대두유, 코코넛유 및 올리브유가 가장 통상적으로 활용되는 예시적인 땅콩 오일이다. 예컨대 호호바 콩으로부터 얻어진 호호바 오일이 사용될 수 있다. 씨앗 오일은 홍화유, 면실유, 해바라기씨유, 참기름 등을 포함한다. 곡물 그룹에서는 옥수수유가 가장 쉽게 활용될 수 있지만, 다른 곡물, 예컨대 밀, 귀리, 호밀, 쌀, 테프, 라이밀 등의 오일도 또한 사용될 수 있다. 글리세롤과 1,2-프로판다이올의 6 내지 10 탄소 지방산 에스테르는 씨앗 오일에서 자연적으로 발생하지는 않지만, 땅콩 및 씨앗 오일로부터 출발한 적절한 물질의 가수분해, 분리 및 에스테르화에 의해 제조될 수 있다. 포유류 젖은

로부터의 지방 및 오일은 대사가가능하고, 따라서 발명의 실시예 사용될 수 있다. 동물 공급원으로부터 순수한 오일을 얻기 위해 필요한 분리, 정제, 비누화에 대한 과정 및 다른 수단들은 해당 기술분야에 잘 알려져 있다. 대부분의 물고기는 쉽게 회수될 수 있는 대사가가능한 오일을 함유한다. 예를 들어 대구 간유, 상어 간유 및 고래 기름, 예컨대 경랍은 본원에서 사용될 수 있는 여러 물고기 기름을 예시한다. 많은 분지된 사슬 오일은 5-탄소 아이소프렌 유닛으로 생화학적으로 합성되고 일반적으로 테르페노이드로 언급된다. 상어 간유는 본원에서 특히 바람직한, 스쿠알렌, 2,6,10,15,19,23-헥사메틸-2,6,10,14,18,22-테트라코사헥산으로서 알려져 있는 분지된 불포화 테르페노이드를 함유한다. 스쿠알렌에 대한 포화 유사체인 스쿠알란 또한 바람직한 오일이다. 스쿠알렌과 스쿠알란을 포함하여 물고기 오일은 상업적인 공급원으로부터 쉽게 입수가가능하거나 해당 기술분야에 공지되어 있는 방법에 의해 얻어질 수 있다. 다른 바람직한 오일은 α -토코페롤 (아래 참조)이다.

[0133] 오일의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0134] 계면활성제는 그것들의 'HLB' (친수기/친유기 평형)에 의해 분류될 수 있다. 발명의 바람직한 계면활성제는 적어도 10, 바람직하게는 적어도 15, 보다 더 바람직하게는 적어도 16의 HLB를 가진다. 발명은 그것들에 한정되는 것은 아니지만 다음을 포함하는 계면활성제와 함께 사용될 수 있다: 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 계면활성제 (통상 Tween으로 언급됨), 특히 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80; DOWFAXTM 상표로 시판되는 에틸렌 옥사이드(EO), 프로필렌 옥사이드(PO) 및/또는 부틸렌 옥사이드(BO)의 공중합체, 예컨대 선형 EO/PO 블록 공중합체; 반복되는 에톡시(옥시-1,2-에탄다이일) 기의 수가 다를 수 있는 옥토자이놀, 옥토자이놀-9(트리톤 X-100 또는 t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올)이 특히 관심을 끌고; (옥틸페녹시)폴리에톡시에탄올 (IGEPAL CA-630/NP-40); 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린(레시틴); 노닐페놀 에톡실레이트, 예컨대 TergitolTM NP 시리즈; 라우릴, 세틸, 스테아릴 및 올레일 알코올로부터 유도된 폴리옥시에틸렌 지방 에테르 (Brij 계면활성제로서 알려져 있음), 예컨대 트라이에틸렌글리콜 모노라우릴 에테르 (Brij 30); 및 소르비탄 에스테르 (통상 SPAN으로서 알려져 있음), 예컨대 소르비탄 트라이올레에이트(SPAN 85) 및 소르비탄 모노라우레에이트. 비-이온성 계면활성제가 바람직하다. 에멀션에 포함되는 바람직한 계면활성제는 Tween 80(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트), Span 85(소르비탄 트라이올레에이트), 레시틴 및 트리톤 X-100이다.

[0135] 계면활성제의 혼합물, 예컨대 Tween 80/Span 85 혼합물이 사용될 수 있다. 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트(Tween 80)와 옥토자이놀, 예컨대 t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올(트리톤 X-100)의 조합이 또한 적당하다. 다른 유용한 조합은 라우레스 9 + 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 및/또는 옥토자이놀을 포함한다.

[0136] 계면활성제의 바람직한 양 (중량%)은 다음과 같다: 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (예컨대 Tween 80) 0.01 내지 1%, 특히 약 0.1%; 옥틸- 또는 노닐페녹시 폴리옥시에탄올 (예컨대 트리톤 X-100, 또는 트리톤 시리즈의 다른 계면활성제) 0.001 내지 0.1%, 특히 0.005 내지 0.02%; 폴리옥시에틸렌 에테르 (예컨대 라우레스 9) 0.1 내지 20%, 바람직하게는 0.1 내지 10%, 특히 0.1 내지 1% 또는 약 0.5%.

[0137] 백신이 분할 바이러스를 함유하는 경우, 그것은 수성 상에 유리 계면활성제를 함유하는 것이 바람직하다. 이것은 유리 계면활성제가 항원에 대해 "분할 효과"를 발휘하고, 그로써 그렇지 않은 경우 존재할 수 있을 어떠한 미분할 비리온 및/또는 비리온 응집체를 파괴할 수 있기 때문에 유리하다. 이것은 분할 바이러스 백신의 안전성을 개선시킬 수 있다 [53].

[0138] 바람직한 에멀션은 <1 μ m, 예컨대 ≤ 750 nm, ≤ 500 nm, ≤ 400 nm, ≤ 300 nm, ≤ 250 nm, ≤ 220 nm, ≤ 200 nm 또는 더 작은 평균 방울 크기를 가질 수 있다. 이런 방울 크기는 편리하게도 마이크로유동화 와 같은 기법에 의해 이루어질 수 있다.

[0139] 발명에 사용하기에 유용한 구체적인 수-중-유 에멀션 보조제는, 그것들에 한정되지는 않지만 다음을 포함한다:

[0140] ● 스쿠알렌, Tween 80 및 Span 85의 마이크론 미만의 에멀션. 부피에 의한 에멀션의 조성은 약 5%의 스쿠알렌, 약 0.5%의 폴리소르베이트 80 및 약 0.5%의 Span 85일 수 있다. 중량의 관점에서 이들 비율은 4.3%의 스쿠알렌, 0.5%의 폴리소르베이트 80 및 0.5%의 Span 85이 된다. 이 보조제는 'MF59' [54 내지 56]로서 알려져 있고, 참고문헌 57의 제 10장 및 58의 제 12장에서 보다 상세하게 설명된다. MF59 에멀션은 유리하게 시트레이트 이온, 예컨대 10mM의 나트륨 시트레이트 완충액을 포함한다.

[0141] ● 스쿠알렌, 토코페롤 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 에멀션. 에멀션은 포스페이트 완충된 식염수를 포함할 수 있다. 이들 에멀션은 2 내지 10%의 스쿠알렌, 2 내지 10%의 토코페롤 및 0.3 내지 3%의 Tween 80을 가질 수

있고, 스쿠알렌:토코페롤의 중량비는 바람직하게는 <1 (예컨대 0.90)인데, 그 이유는 이 비율이 보다 안정적인 에멀션을 제공하기 때문이다. 스쿠알렌과 폴리소르베이트 80은 약 5:2의 부피비 또는 약 11:5의 중량비로 존재할 수 있다. 그로써 세 가지 성분 (스쿠알렌, 토코페롤, 폴리소르베이트 80)은 1068:1186:485 또는 대략 55:61:25 정도의 중량비로 존재할 수 있다. 한 가지 그런 에멀션 ('AS03')은 PBS에 Tween 80을 녹여 2% 용액을 만든 후, 이 용액 90ml을 (5g의 DL- α -토코페롤과 5ml의 스쿠알렌)의 혼합물과 혼합한 다음, 그 혼합물을 마이크로유동화함으로써 만들어질 수 있다. 그 결과의 에멀션은 마이크론 미만의 오일 방울, 예컨대 평균 직경이 100 내지 250 nm, 바람직하게는 약 180 nm인 오일 방울을 가질 수 있다. 에멀션은 또한 3-데-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A (3d MPL)를 포함할 수 있다. 이 유형의 다른 유용한 에멀션은 인간 용량당 0.5 내지 10mg의 스쿠알렌, 0.5 내지 11mg의 토코페롤 및 0.1 내지 4mg의 폴리소르베이트 80 [59]을, 예컨대 상기 논의된 비율로 포함할 수 있다.

[0142] ● 스쿠알렌, 토코페롤 및 트리톤 계면활성제 (예컨대 트리톤 X-100)의 에멀션. 에멀션은 또한 3d-MPL (하기 참조)을 포함할 수 있다. 에멀션은 포스페이트 완충액을 함유할 수 있다.

[0143] ● 폴리소르베이트 (예컨대 폴리소르베이트 80), 트리톤 계면활성제 (예컨대 트리톤 X-100) 및 토코페롤 (예컨대 α -토코페롤 석시네이트)을 포함하는 에멀션. 에멀션은 이들 3가지 성분을 약 75:11:10 (예컨대 750 μ g/ml의 폴리소르베이트 80, 110 μ g/ml의 트리톤 X-100 및 100 μ g/ml의 α -토코페롤 석시네이트)의 중량 비율로 포함할 수 있고, 이들 농도는 항원으로부터 이들 성분의 어떠한 분포도 포함해야 한다. 에멀션은 또한 스쿠알렌을 포함할 수 있다. 에멀션은 또한 3d-MPL (아래 참조)을 포함할 수 있다. 수성 상은 포스페이트 완충액을 함유할 수 있다.

[0144] ● 스쿠알렌, 폴리소르베이트 80 및 폴록사머 401 ("PluronicTM L121")의 에멀션. 에멀션은 포스페이트 완충액 식염수, pH 7.4에서 제형될 수 있다. 이 에멀션은 류라밀 다이캡티드에 대한 유용한 전달 비히클이고, "SAF-1" 보조제 [60](0.05 내지 1%의 Thr-MDP, 5%의 스쿠알렌, 2.5%의 플루로닉 L121 및 0.2%의 폴리소르베이트 80)에 쓰레오닐-MDP와 함께 사용되었다. 그것은 또한 "AF" 보조제 [61](5%의 스쿠알렌, 1.25%의 플루로닉 L121 및 0.2%의 폴리소르베이트 80)에서와 같이 Thr-MDP 없이 사용될 수 있다. 마이크로유동화가 바람직하다.

[0145] ● 스쿠알렌, 수성 용매, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 친수성 비이온성 계면활성제 (예컨대 폴리옥시에틸렌 (12) 세토스테아릴 에테르) 및 소수성 비이온성 계면활성제 (예컨대 소르비탄 에스테르 또는 만니드 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트 또는 'Span 80')를 포함하는 에멀션. 에멀션은 바람직하게는 열가역적이거나 및/또는 적어도 90%의, 크기가 200 nm 미만인 오일 방울들(부피에 의함)을 포함한다 [62]. 에멀션은 또한 알디톨; 저온보호제 (예컨대 당, 예컨대 도데실말토시드 및/또는 슈크로오스); 및/또는 알킬폴리글리코시드 중 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 에멀션은 TLR4 아고니스트를 포함할 수 있다 [63]. 그런 에멀션은 동결건조될 수 있다.

[0146] ● 스쿠알렌, 폴록사머 105 및 Abil-Care의 에멀션 [64]. 보조용 백신 중의 이들 성분의 최종 농도(중량)는 5% 스쿠알렌, 4% 폴록사머 105 (플루로닉 폴리올) 및 2% Abil-Care 85이다 (Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 다이메티콘; 카프릴릭/카프릭 트라이글리세리드).

[0147] ● 0.5 내지 50%의 오일, 0.1 내지 10%의 인지질 및 0.05 내지 5%의 비-이온성 계면활성제를 가지는 에멀션. 참고문헌 65에 기술된 것과 같이, 바람직한 인지질 성분은 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 스펡고미엘린 및 카디오리핀이다. 마이크론 미만의 방울 크기가 유익하다.

[0148] ● 비-대사성 오일 (예컨대 광 미네랄유) 및 적어도 하나의 계면활성제 (예컨대 레시틴, Tween 80 또는 Span 80)의 마이크론 미만의 수-중-유 에멀션. 첨가제, 예컨대 QuilA 사포닌, 콜레스테롤, 사포닌-친유성 포합체 (예컨대 참고문헌 66에 기술되고 지방족 아민을 데스아실사포닌에 글루쿠론산의 카르복실기를 통해 첨가함으로써 제조된 GPI-0100), 다이메틸다이옥타데실암모늄 브로마이드 및/또는 N,N-다이옥타데실-N,N-비스 (2-하이드록시에틸)프로판다이아민이 포함될 수 있다.

[0149] ● 사포닌 (예컨대 QuilA 또는 QS21) 및 스테롤 (예컨대 콜레스테롤)이 나선행 미셀로서 결합된 에멀션 [67].

[0150] ● 미네랄 오일, 비-이온성 친유성 에톡실화된 지방 알코올 및 비-이온성 친수성 계면활성제 (예컨대 에톡실화된 지방 알코올 및/또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체)를 포함하는 에멀션 [68].

[0151] ● 미네랄 오일, 비-이온성 친유성 에톡실화된 지방 알코올 및 비-이온성 친수성 계면활성제 (예컨대 에톡실화

된 지방 알코올 및/또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체)를 포함하는 에멀션 [68].

[0152] 어떤 구체예에서, 에멀션은 전달시에 항원과 즉석으로 혼합될 수 있고, 그로써 보조제 및 항원은 패키징되었거나 분배된 백신에 별도로 유지될 수 있으며, 사용시 최종 제형에 대해 준비된다. 다른 구체예에서, 에멀션은 제조 중에 항원과 혼합되고, 그로써 조성물은 액체 보조된 형태로 패키징된다. 항원은 일반적으로 수성 형태로 있어서 백신이 최종적으로 두 개의 액체를 혼합함으로써 제조된다. 혼합되는 두 액체의 부피 비율은 다를 수 있지만 (예컨대 5:1 내지 1:5) 일반적으로는 약 1:1이다. 성분들의 농도가 구체적인 에멀션에 대한 상기 설명에서 주어지는 경우, 이들 농도는 희석되지 않은 조성물에 대해 전형적이며, 그로써 항원 용액과의 혼합 후 농도는 감소될 것이다.

[0153] **백신 조성물의 패키징**

[0154] 발명의 백신에 적당한 용기 (또는 키트 성분)는 바이알, 주사기 (예컨대 일회용 주사기), 코용 스프레이(nasal spray) 등을 포함한다. 이들 용기는 멸균되어야 한다.

[0155] 조성물/성분이 바이알에 배치되는 경우, 바이알은 바람직하게는 유리 또는 플라스틱 물질로 만들어진다. 바이알은 바람직하게는 조성물이 바이알에 첨가되기 전에 멸균된다. 라텍스-민감성 환자가 겪는 문제점들을 피하기 위하여, 바이알은 바람직하게는 라텍스-없는 마개로 밀봉되며, 모든 패키징 물질에서 라텍스가 없는 것이 바람직하다. 바이알은 단일 용량의 백신을 포함하거나, 1회 이상의 용량 ('다중용량' 바이알), 예컨대 10회 용량을 포함할 수 있다. 바람직한 바이알은 무색 유리로 만들어진다. 바이알은 특히 다중용량 바이알의 경우, 바이알의 내용물을 무균적으로 꺼내는 것을 허용하는 마개가 달릴 수 있다.

[0156] 성분이 주사기 안으로 패키징되는 경우, 주사기는 그것에 부착된 바늘을 가질 수 있다. 만약 바늘이 부착되지 않으면, 별도의 바늘이 조립 및 사용을 위해 주사기와 함께 공급될 수 있다. 그런 바늘은 케이스에 들어있을 수 있다. 안전 바늘이 바람직하다. 1-인치 23-게이지, 1-인치 25-게이지 및 5/8-인치 25-게이지 바늘이 전형적이다. 주사기에는 기록 유지를 용이하게 하기 위해 그 위에 로트 번호, 인플루엔자 계절 및 내용물의 유효기간이 인쇄될 수 있는, 벗겨질 수 있는 라벨이 제공될 수 있다. 주사기의 플런저에는 바람직하게 흡인 중에 갑자기 플런저에서 쏘아지는 것을 방지하기 위한 마개가 달려 있다. 주사기는 라텍스 고무 캡 및/또는 플런저를 가질 수 있다. 일회용 주사기는 단일 용량의 백신을 함유한다. 주사기는 일반적으로 주사기의 부착 전에 팁을 밀봉하기 위한 팁 캡을 가질 것이고, 이 팁 캡은 바람직하게는 부틸 고무로 만들어진다. 만약 주사기와 바늘이 별도로 패키징된다면, 바늘은 바람직하게는 부틸 고무 쉘드로 피팅된다. 바람직한 주사기는 상표명 "팁-록(Tip-Lok)"TM으로 시판되는 것들이다.

[0157] 용기는 예컨대 아동에게의 전달을 용이하게 하기 위하여 절반의 투여량을 나타내도록 표시될 수 있다. 예를 들어 0.5ml 용량을 함유하는 주사기는 0.25ml 부피를 나타내는 표시가 있을 수 있다.

[0158] 유리 용기 (예컨대 주사기 또는 바이알)가 사용되는 경우, 소다 석회 유리로부터 만들어진 것보다는 보로실리케이트 유리로부터 만들어진 용기를 사용하는 것이 바람직하다.

[0159] 키트 또는 백신은 백신의 상세한 설명, 예컨대 투여를 위한 지시사항, 백신 내 항원의 상세한 설명 등을 포함하는 소책자와 함께 패키징될 수 있다 (예컨대 동일한 박스 안에). 지시사항은 또한 예컨대 백신접종에 이어지는 아나필락시 반응의 경우 쉽게 활용할 수 있는 아드레날린 용액을 유지하기 위한 경고 등을 함유할 수 있다.

[0160] **치료 방법 및 백신의 투여**

[0161] 발명은 발명에 따라 제조된 백신을 제공한다. 이들 백신은 인간 또는 비-인간 동물 대상, 예컨대 돼지 또는 새들에 투여하기에 적당하고, 발명은 발명의 조성물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 면역반응을 일으키는 방법을 제공한다. 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한 발명의 조성물을 제공하며, 대상에서 면역반응을 일으키기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 발명의 조성물의 용도를 제공한다.

[0162] 이들 방법 및 용도에 의해 발생된 면역반응은 일반적으로 항체 반응, 바람직하게는 보호성 항체 반응을 포함할 것이다. 인플루엔자 바이러스 백신접종 후 항체 반응, 중화 능력 및 보호를 평가하기 위한 방법들은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있다. 인간 연구는 인간 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌에 대한 항체 역가가 보호와 상관성이 있음을 나타냈다 (약 30 내지 40의 혈청 샘플 혈구 응집반응-억제 역가는 상동성 바이러스에 의한 감염으로부터 대략 50% 보호를 제공한다) [69]. 항체 반응은 전형적으로 혈구 응집반응 억제에 의해, 마이크로중화에 의해, 단일 방사상 면역확산 (SRID)에 의해 및/또는 단일 방사상 용혈 (SRH)에 의해 측정된다. 이들 측정 기법들은 해당 기술분야에 잘 알려져 있다.

- [0163] 발명의 백신은 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 가장 바람직한 면역화 경로는 근육 내 주입 (예컨대 팔 또는 다리 안으로)에 의한 것이지만, 다른 활용가능한 경로는 피하 주사, 비강 내 [70 내지 72], 경구 [73], 피내 [74, 75], 피부 관통, 경피 [76] 등을 포함한다.
- [0164] 발명에 따라 제조된 백신은 아동과 성인을 모두 치료하기 위해 사용될 수 있다. 인플루엔자 백신은 현재 6개월의 소아로부터, 아동 및 성인 면역화에 사용하도록 권장된다. 그러므로 인간 대상은 1세 미만, 1 내지 5세, 5 내지 15세, 15 내지 55세 또는 적어도 55세일 수 있다. 백신을 수용하기에 바람직한 대상은 고령자 (예컨대 ≥ 50 세, ≥ 60 세 및 바람직하게는 ≥ 65 세), 어린이 (예컨대 ≤ 5 세), 입원 중인 환자, 의로계 종사자, 군속 및 장병, 임산부, 만성 질환자 또는 면역결핍 환자들, 백신을 받기 전 7일 전에 항바이러스 화합물 (예컨대 오셀타미비어 또는 자나미비어 화합물; 아래 참조)을 받은 대상, 계란 알러지가 있는 사람들 및 외국 여행중인 사람들이다. 백신은 이들 그룹에 대해서는 단독 사용이 적당하지 않지만, 집단에서는 보다 일반적으로 사용될 수 있다. 유행병 군주에 대해, 모든 연령군에 대한 투여가 바람직하다.
- [0165] 발명의 바람직한 백신은 효능에 대한 CPMP 기준의 1,2 또는 3을 만족시킨다. 성인 (18 내지 60세)에서, 이들 기준은 (1) $\geq 70\%$ 의 항체방어; (2) $\geq 40\%$ 의 혈청전환; 및/또는 (3) ≥ 2.5 -배의 GMT 증가이다. 고령자 (>60 세)에서 이들 기준은 (1) $\geq 60\%$ 의 항체방어; (2) $\geq 30\%$ 의 혈청전환; 및/또는 (3) ≥ 2 -배의 GMT 증가이다. 이들 기준은 적어도 50명의 환자를 포함한 개방 라벨 연구를 토대로 한다.
- [0166] 치료는 단일 용량 스케줄이거나 다중 용량 스케줄에 의할 것일 수 있다. 다중 용량은 일차 면역화 스케줄에서 및/또는 부스터 면역화 스케줄에서 사용될 수 있다. 다중 용량 스케줄에서 다양한 용량은 동일하거나 상이한 경로에 의해, 예컨대 비경구 프라임 및 점막 부스트, 점막 프라임 및 비경구 부스트 등에 의해 제공될 수 있다. 1회 용량 이상 (전형적으로 2회 용량)의 투여는 특히 면역학적으로 원시적인 환자들에서 유용한데, 예를 들면 이전에 인플루엔자 백신을 전혀 받아보지 못한 사람들, 또는 새로운 HA 하위유형 (유행병 발생시처럼)에 대해 백신접종된 경우에 유용하다. 다중 용량은 전형적으로 적어도 1주 간격으로 (예컨대 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 16주 등의 간격으로) 투여될 것이다.
- [0167] 발명에 따라 제조된 백신은 실질적으로 다른 백신과 동시에 (예컨대 동일한 의료 상담 중에 또는 의료 전문가 또는 예방접종 센터에 방문시), 예컨대 실질적으로 홍역 백신, 볼거리 백신, 풍진 백신, MMR 백신, 수두 백신, MMRV 백신, 디프테리아 백신, 파상풍 백신, 백일해 백신, DTP 백신, 포함된 H. 인플루엔자 b형 백신, 비활성화된 폴리오바이러스 백신, B형 간염 바이러스 백신, 수막염구균 포함체 백신 (예컨대 4가 A-C-W135-Y 백신), 호흡기 세포용합 바이러스 백신, 폐렴구균 포함체 백신 등과 동시에 투여될 수 있다. 고령 환자에서는 폐렴구균 백신 및/또는 수막염구균 백신과 실질적으로 동시에 투여하는 것이 특히 유용하다.
- [0168] 유사하게, 발명의 백신은 실질적으로 항바이러스 화합물, 특히 인플루엔자 바이러스에 대하여 활성인 항바이러스 화합물 (예컨대 오셀타미비어 및/또는 자나미비어)과 동시에 (예컨대 동일한 의료 상담 중에 또는 의료 전문가 또는 예방접종 센터에 방문시) 환자에게 투여될 수 있다. 이들 항바이러스는 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 (3R,4R,5S)-4-아세틸아미노-5-아미노-3-(1-에틸프로폭시)-1-사이클로헥센-1-카르복실산 또는 5-(아세틸아미노)-4-[(아미노이미도메틸)-아미노]-2,6-안하이드로-3,4,5-트라이데옥시-D-글리세로-D-갈락토노-2-에논산, 그것의 에스테르 (예컨대 에틸 에스테르) 및 그것의 염 (예컨대 포스페이트 염)을 포함한다. 바람직한 항바이러스는 (3R,4R,5S)-4-아세틸아미노-5-아미노-3-(1-에틸프로폭시)-1-사이클로헥센-1-카르복실산, 에틸 에스테르, 오셀타미비어 포스페이트(TAMIFLUTM)로서도 알려져 있는 포스페이트(1:1)이다.
- [0169] **일반적 사항**
- [0170] 용어 "포함하는"은 "포함하는"뿐 아니라 "이루어진"을 포함하는데, 예를 들면 X를 "포함하는" 조성물은 배타적으로 X로 구성될 수 있거나 추가의 어떤 것, 예컨대 X+Y를 포함할 수 있다.
- [0171] 단어 "실질적으로"는 "완전히"를 배제하지 않는데, 예를 들면 Y가 "실질적으로 없는" 조성물은 완전히 Y가 없을 수 있다. 필요하다면 단어 "실질적으로"는 발명의 정의로부터 생략될 수 있다.
- [0172] 수치 x와 관련하여 용어 "약"은 임의적인 것이고, 예를 들면 $x \pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0173] 특수하게 명시되지 않는 한, 둘 또는 그 이상의 성분들을 혼합하는 단계를 포함하는 방법은 어떠한 특별한 혼합 순서를 필요로 하지 않는다. 그러므로 성분들은 어떠한 순서로든 혼합될 수 있다. 세 가지 성분이 있다면 두 가지 성분이 상호 조합된 후에 그 조합이 세 번째 성분과 조합될 수 있는 식이다.
- [0174] 방법의 다양한 단계들은 동시에 또는 상이한 시간에, 동일하거나 상이한 지리적 위치에서, 예컨대 나라에서, 동

일하거나 상이한 사람들 또는 개체에 의해 수행될 수 있다.

[0175] 동물 (및 특히 소)의 물질이 세포 배양에 사용되는 경우, 그 물질들은 전염성 해면상 뇌병증(TSE)가 없는, 특히 광우병(BSE)이 없는 공급원으로부터 얻어져야 한다. 전체적으로 동물-유도 물질이 없는 세포를 배양하는 것이 바람직하다.

[0176] 화합물이 조성물의 일부로서 신체에 투여되면 그 화합물은 다르게는 적당한 선구약물에 의해 대체될 수 있다.

[0177] 두 개의 아미노산 서열 사이의 백분율 서열 동일성에 대한 언급은 배열되었을 때, 아미노산의 백분율이 두 서열을 비교할 때 동일한 것을 의미한다. 이 배열 및 % 상동성 또는 서열 동일성은 해당 기술분야에 공지되어 있는 소프트웨어 프로그램, 예를 들면 참고문헌 77의 단원 7.7.18에 기술된 것들을 사용하여 측정될 수 있다. 바람직한 배열은 12의 갭 오픈 페널티와 2의 갭 연장 페널티, 62의 BLOSUM 매트릭스를 포함하는 아핀 갭 연구를 사용하는 Smith-Waterman 상동성 연구 알고리즘에 의해 측정될 수 있다. Smith-Waterman 상동성 연구 알고리즘은 참고문헌 78에서 교시된다.

[0178] 두 개의 핵산 서열 사이의 백분율 서열 동일성에 대한 언급은 배열되었을 때, 염기의 백분율이 두 서열을 비교할 때 동일한 것을 의미한다. 이 배열 및 % 상동성 또는 서열 동일성은 해당 기술분야에 공지되어 있는 소프트웨어 프로그램, 예를 들면 참고문헌 77의 단원 7.7.18에 기술된 것들을 사용하여 측정될 수 있다. 바람직한 배열 프로그램은 GCG Gap(Genetics Computer Group, Wisconsin, Suite Version 10.1)으로, 바람직하게는 오픈 갭=3과 연장 갭=1과 같은 디폴트 매개변수를 사용한다.

도면의 간단한 설명

[0179] 도 1은 야생형 (WT) 또는 역 유전학-유도된 (RG) B/Brisbane/60/08 균주와 관련하여 MDCK 세포에서 상이한 재배열 인플루엔자 B 균주들의 HA 수율을 비교하여 도시한다. 시험된 인플루엔자 B 바이러스의 바이러스 절편들은 표 1에 나타낸다. y-축은 $\mu\text{g/mL}$ 의 HA 수율을 가리킨다.

도 2는 야생형 (WT) 또는 역 유전학-유도된 (RG) B/Panama/45/90 균주와 관련하여 MDCK 세포에서 상이한 재배열 인플루엔자 B 균주들의 HA 수율을 비교하여 도시한다. 시험된 인플루엔자 B 바이러스의 바이러스 절편들은 표 1에 나타낸다. y-축은 $\mu\text{g/mL}$ 의 HA 수율을 가리킨다.

도 3은 B/Panama/45/90 또는 B/Brisbane/60/08 골격을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 HA 수율을 해당 야생형 균주를 사용하여 얻어진 HA 수율과 비교하여 도시한다. 상이한 실험을 B/Brisbane/60/08 HA 및 NA 절편을 사용하여(A), B/Panama/45/90 HA 및 NA 절편을 사용하여(B), B/Florida/4/06 HA 및 NA 절편을 사용하여(C) 또는 B/Lee/40 HA 및 NA 절편을 사용하여(D) 수행하였다. 민무늬 막대는 야생형 균주를 사용하여 얻어진 결과를 나타내고, 빗살무늬 막대는 B/Panama/45/90 골격을 사용하여 얻어진 결과를 나타내며, 체크무늬 막대는 B/Brisbane/60/08 골격을 사용하여 얻어진 결과를 나타낸다. 도 3a, 3b 및 3c의 y-축은 ELISA에 의해 측정된 $\mu\text{g/mL}$ 의 HA 수율을 나타내고, 도 3d의 y-축은 HA 분석에 의해 측정된 HA 역가를 나타낸다.

도 4는 #2, #9, #32 또는 #34 하이브리드 골격 (표 1에 제시됨)을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 HA 수율을, BX-35, B/Panama/45/90 또는 B/Brisbane/60/08 골격 또는 해당하는 야생형 바이러스를 사용하여 얻어진 HA 수율과 비교하여 도시한다. 상이한 실험을 B/Brisbane/60/08 HA 및 NA 절편을 사용하여(A), B/Panama/45/90 HA 및 NA 절편을 사용하여(B), BX-35 HA 및 NA 절편을 사용하여(C) 또는 B/Florida/4/06 HA 및 NA 절편을 사용하여(D) 수행하였다. y-축은 $\mu\text{g/mL}$ 의 HA 수율을 나타낸다.

도 5는 #34 또는 B/Brisbane/60/08 골격을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 HA 수율을, 해당하는 야생형 균주를 사용하여 얻어진 HA 수율과 비교하여 도시한다. 상이한 실험을 B/Panama/45/90 HA 및 NA 절편을 사용하여(A), B/Brisbane/60/08 HA 및 NA 절편을 사용하여(B), B/Florida/4/06 HA 및 NA 절편을 사용하여(C), B/Brisbane/03/07 HA 및 NA 절편을 사용하여(D), B/Brisbane/32/02 HA 및 NA 절편을 사용하여(E), BX-35 HA 및 NA 절편을 사용하여(F), B/Malaysia/2506/04 HA 및 NA 절편을 사용하여(G) 또는 B/Hubei-Wujiagang/159/08 HA 및 NA 절편을 사용하여(H) 수행하였다. 민무늬 막대는 B/Brisbane/60/08 골격을 사용하여 얻어진 결과를 나타내고, 빗살무늬 막대는 #34 골격을 사용하여 얻어진 결과를 나타내며, 체크무늬 막대는 야생형 균주를 사용하여 얻어진 결과를 나타낸다. y-축은 $\mu\text{g/mL}$ 의 HA 수율을 나타낸다.

도 6은 (a) B/Brisbane/60/08 (#35)로부터의 모든 골격 절편 및 B/Wisconsin/1/10으로부터의 HA 및 NA 절편을 포함하는 역 유전학-유도된 재배열 인플루엔자 B 바이러스, (b) B/Lee/40으로부터의 PB2, NP 및 M 절편들과 B/Wisconsin/1/10 (#41)으로부터의 모든 다른 유전자들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스 및 (c) 야생

형 B/Wisconsin/1/10 균주 (WT)를 유정란에서 성장시킨 후의 HA 역가(A) 및 바이러스 성장(B)을 비교하여 도시한다. 모든 마름모꼴은 개별적인 알을 나타내고 막대는 평균값을 나타낸다. "280" 및 "2800"은 알 접종에 사용한 감염성 용량 (IU)을 나타낸다. 도 6a의 y-축은 HA 수율을 나타내고, 도 6b의 y-축은 IU/mL을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

새로운 공여 균주의 개발

고성장 공여 균주를 제공하기 위하여, 발명자들은 B/Brisbane/60/08 및 B/Panama/45/90으로부터의 골격 절편들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 MDCK 세포와 같은 알과 세포에서 특히 잘 자라는 것을 발견하였다. 이 목표에 대해, 이들 바이러스로부터의 골격 절편들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들을 제조하고, 그 결과의 인플루엔자 B 바이러스를 MDCK 세포에서 성장시켰다. 바이러스 수율은 ELISA에 의해 (PCT/IB2012/057235에 기술된 것과 같이) 또는 해당 기술분야에 알려져 있는 것과 같이 HA 분석에 의해 측정한다.

재배열 인플루엔자 B 바이러스의 성장 특성

다양한 인플루엔자 바이러스로부터의 HA 및 NA 단백질들 및 B/Brisbane/60/08 및/또는 B/Panama/45/90으로부터의 다른 바이러스 절편들을 함유하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들을 역 유전학에 의해 제조한다. 대조표준으로서 해당하는 야생형 인플루엔자 B 균주를 사용한다. 이들 바이러스를 유정란에서 또는 MDCK 세포에서 배양한다. 다음의 인플루엔자 B 균주들을 사용한다:

표 1

combo	골격 절편						항원 결정기	
	PA	PB1	PB2	NP	NS	M	HA	NA
1	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
2	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
3	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
4	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
5	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
6	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
7	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
8	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
9	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
10	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
11	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
12	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
13	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
14	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
15	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
16	Panama	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
17	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane
20	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
21	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
22	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
23	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
24	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
25	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
26	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
27	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
28	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
29	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
30	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
31	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
32	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
33	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
34	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
35	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama

[0184]

[0185]

결과는 재배열 바이러스 #2, #9, #22, #23, #29, #30, #31, #32, #33, #34 및 #35가 해당하는 야생형 균주보다 배양 숙주에서 동일하게 잘 자라거나 더 잘 자라는 것을 보여준다 (도 1 및 2 참조). 이들 균주는 대부분 B/Brisbane/60/08로부터의 NP 절편을 포함하고, 일부 (특히 가장 잘 자란 것들)는 B/Brisbane/60/08로부터의 PB2 절편을 추가로 함유한다. 이들 바이러스는 모두 또한 B/Victoria/2/87-유사 균주 및 B/Yamagata/16/88-유사 균주로부터의 바이러스 절편들을 7:1, 6:2, 4:4, 3:4 또는 1:7의 비율로 함유한다.

[0186]

B/Brisbane/60/08로부터의 골격 절편들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 성장 특성

[0187]

발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 상이한 균주들로부터의 HA 및 NA 절편들과 함께 사용될 수 있는지를 시험하기 위하여, B/Panama/45/90, B/Lee/40 또는 B/Florida/04/06으로부터의 HA 및 NA 절편들과 B/Brisbane/60/08로부터의 골격 절편들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들을 제조한다. 재배열 인플루

엔자 바이러스들을 MDCK 세포에서 60시간 동안 성장시키고, HA 수율을 Elisa 또는 HA 분석에 의해 측정한다. 데이터 (도 3 참조)는 모든 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 야생형 인플루엔자 B 바이러스에 비교하여 더 높은 역가로 성장하였음을 나타내고, 그것은 발명의 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 다양한 상이한 HA 및 NA 절편들에 대해 유용한 것을 가리킨다.

[0188] **하이브리드 골격 절편을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 성장 특성**

[0189] 발명의 골격 절편들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들의 성장 특성을 또한 야생형 인플루엔자 B 바이러스 및 B/Brisbane/60/08로부터의 HA, NA, PA, PB1 및 NS 절편, B/Panama/45/90으로부터의 PB2 및 M 절편 및 B/Lee/40으로부터의 NP 절편을 포함하는 공지된 인플루엔자 B 재배열 BX35와 비교하여 측정한다. 골격을 B/Brisbane/60/08, B/Panama/45/90, BX-35 및 B/Florida/04/06의 HA 및 NA 단백질로 시험한다. 재배열 인플루엔자 바이러스들을 MDCK 세포에서 60시간 동안 성장시키고 HA 수율을 Elisa 또는 RP-HPLC에 의해 측정한다. 데이터 (도 4 참조)는 발명의 골격들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들이 야생형에 비교하여 및 공지된 BX35 골격을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들에 비교하여 더 높은 역가로 성장할 수 있음을 보여준다.

[0190] #34 및 #35를 사용하여 얻어진 HA 수율을 추가로 많은 상이한 HA 및 NA 절편을 사용하여 시험한다. MDCK 세포를 이들 재배열 인플루엔자 B 바이러스 및 해당하는 야생형 인플루엔자 B 바이러스로 감염시킨다. 데이터 (도 5 참조)는 발명에 따르는 골격을 포함하는 모든 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 해당하는 야생형 균주보다 동등하게 잘 또는 더 잘 성장할 수 있음을 보여준다.

[0191] **알에서의 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 성장 특성**

[0192] 유정란들을 280 또는 2800 감염 용량 (IU)의 (a) B/Brisbane/60/08로부터의 모든 골격 절편 (#35 골격) 및 B/Wisconsin/1/10으로부터의 HA 및 NA 절편들을 포함하는 역 유전자-유도된 재배열 인플루엔자 B 바이러스로, (b) B/Lee/40으로부터의 PB2, NP 및 M 절편들과 B/Wisconsin/1/10 (BX-41)으로부터의 모든 다른 유전자들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스로, 및 (c) 야생형 B/Wisconsin/1/10 균주로 접종하였다. 알의 요막액을 감염 후 72시간에 수확하고, HA 분석에 의해 HA 역가 또는 초점-형성 분석에 의해 바이러스 성장을 분석하였다. 데이터 (도 6 참조)는 발명에 따르는 재배열 인플루엔자 B 바이러스가 동등하게 잘 또는 대조표준 균주보다 더 잘 성장할 수 있음을 보여준다.

[0193] 발명은 단지 실례에 의해 기술되었고, 변형이 이루어질 수 있는 한편 나머지는 발명의 범주 및 사상에 포함되는 것이 인지될 것이다.

[0194]

참고문헌

- [1] WO2007/002008
- [2] WO2007/124327
- [3] Goodeve *et al.* (1985) *Arch Virol* 83(3-4):169-79.
- [4] Audsley, J 2007, Alternative approaches in the preparation and growth of influenza B vaccine viruses, PhD Thesis, School of Applied Sciences, RMIT University.
- [5] http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/summary_b_cvv_20120621.pdf
- [6] <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/09-318.pdf>
- [7] <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/12-202.pdf>
- [8] Rota *et al.* (1992) *J Gen Virol* 73:2737-42.
- [9] GenBank sequence GI:325176.
- [10] McCullers *et al.* (1999) *J Virol* 73:7343-8.
- [11] GenBank sequence GI:325237.
- [12] Herlocher *et al.* (2004) *J Infect Dis* 190(9):1627-30.
- [13] Le *et al.* (2005) *Nature* 437(7062):1108.
- [14] US6468544
- [15] Neumann *et al.* (2005) *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 16825-9
- [16] WO2010/133964
- [17] WO2009/000891
- [18] US provisional application no. 61/273,151
- [19] Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2 ed., 1989, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y
- [20] WO2011/012999
- [21] WO2011048560
- [22] Kistner *et al.* (1998) *Vaccine* 16:960-8.
- [23] Kistner *et al.* (1999) *Dev Biol Stand* 98:101-110.
- [24] Bruhl *et al.* (2000) *Vaccine* 19:1149-58.
- [25] WO2006/108846.
- [26] Pau *et al.* (2001) *Vaccine* 19:2716-21.
- [27] <http://www.atcc.org/>
- [28] <http://locus.umdj.edu/>
- [29] WO97/37000.
- [30] Brands *et al.* (1999) *Dev Biol Stand* 98:93-100.
- [31] Halperin *et al.* (2002) *Vaccine* 20:1240-7.
- [32] EP-A-1260581 (WO01/64846)
- [33] WO2006/071563
- [34] WO2005/113758
- [35] WO97/37001
- [36] WO02/28422.
- [37] WO02/067983.
- [38] WO02/074336.
- [39] WO01/21151.
- [40] WO02/097072.
- [41] WO2005/113756.
- [42] Huckriede *et al.* (2003) *Methods Enzymol* 373:74-91.

[0195]

- [43] Vaccines. (eds. Plotkins & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0
- [44] Treanor *et al.* (1996) *J Infect Dis* 173:1467-70.
- [45] Keitel *et al.* (1996) *Clin Diagn Lab Immunol* 3:507-10.
- [46] WO2008/068631.
- [47] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [48] Banzhoff (2000) *Immunology Letters* 71:91-96.
- [49] Nony *et al.* (2001) *Vaccine* 27:3645-51.
- [50] EP-B-0870508.
- [51] US 5948410.
- [52] WO2007/052163.
- [53] WO2007/052061
- [54] WO90/14837.
- [55] Podda & Del Giudice (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:197-203.
- [56] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680.
- [57] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [58] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [59] WO2008/043774.
- [60] Allison & Byars (1992) *Res Immunol* 143:519-25.
- [61] Hariharan *et al.* (1995) *Cancer Res* 55:3486-9.
- [62] US-2007/014805.
- [63] US-2007/0191314.
- [64] Suli *et al.* (2004) *Vaccine* 22(25-26):3464-9.
- [65] WO95/11700.
- [66] US patent 6,080,725.
- [67] WO2005/097181.
- [68] WO2006/113373.
- [69] Potter & Oxford (1979) *Br Med Bull* 35: 69-75.
- [70] Greenbaum *et al.* (2004) *Vaccine* 22:2566-77.
- [71] Zurbriggen *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:295-304.
- [72] Piascik (2003) *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*. 43:728-30.
- [73] Mann *et al.* (2004) *Vaccine* 22:2425-9.
- [74] Halperin *et al.* (1979) *Am J Public Health* 69:1247-50.
- [75] Herbert *et al.* (1979) *J Infect Dis* 140:234-8.
- [76] Chen *et al.* (2003) *Vaccine* 21:2830-6.
- [77] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30.
- [78] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.

[0196]

서열들

SEQ ID NO: 1 (PA, B/Brisbane/60/08)

MDTIFITRNQFTTIIQKAKNTMAEFSEDPQLPAMLFNICVHLEVVCYVISDMNFLDEEGKAYTALEGQGKEQNLRPQY
EVIIEGMPRTIAWMVQVSLAQEHGIETPKYLADLFDYKTKRFIEVGIITKGLADDYFWKKKEKLGNSMELMIFSYNQDY
SLSNESLDEEGKGRVLSRLTELQAEKSLKWLQVFLIGEDVEKGIDFKLGQTTISRLRDISVPAGFSNFEGRMSYID
NIDPKGAIERNLARMSPLVSVTPKKLTWEDLRPIGPHIYDHELPEVPYNALFLMSDELGLANMTGKSKPKTLAKE
CLEKYSTLRDQTDPIILMKSEKANENFLWKLWRDCVNTISNEETSNEELQKTNYAKWATGDGLTYQKIMKEVAIDDET
MCQEEPKIPNKCRAVAWVQTEMNLLSLTSLSKRALDLPEIGPDIAPEVHVGSERRKYFVNEINYCKASTVMMKYVLFH
TSLLNESNASMGKYKIPITNRVNVNEKGESFDMLYGLAVKGQSHLRGDTDVTVTVTFEFSSTDPRVDSGKWPKYTVF
RIGSLFVSGREKSVYLYCRVNGTNIQMKWGMARRCLLQSMQOMEAIVEQESSIQGYDMTKACFKGDRVNSPKTFS
IGTQEGKLVKGSFGKALRVIFTKCLMHYVFGNAQLEGFSAESRRLLLLIQALKDRKGPWFVFDLEGMYSGIEECISNN
PWVIQSVYWFNEWLGFKEGKNKLVLESVDIIMDE

SEQ ID NO: 2 (PB1, B/Brisbane/60/08)

MNINPYFLFIDVFPVQAAISTTFPPTGVPPYSHGTGTGYTIDTVIRTHEYSNKGKQYISDVTGCTMVDPTNGPLPEDN
EPSAYAQDLDCVLEALDRMDEEHPGLFQAASQNAMEALMVTVDKLTQGRQTFDWTVCRNQPAATALNTTITSFRLND
LNGADKGGILPFCQDIIDSLDRPEMTFFSVKNIKKKLPAKNRKGFLIKRIPMKVKDKITKVEYIKRALSLNMTMTKDA
ERGLKRRRAIATAGIQIRGFVLVVENLAKNICENLEQSGLPVGGNEKKAKLSNAVAKMLSNCPGGISMTVTGDNTK
WNECLNPRIPLAMTERITRDSVPVWFRDFCSIAPVLFNSKNIARLGKGFMTSKTKRLKAQIPCPDLFSIPLERYNEET
RAKLKLLKPFNEEGTASLSPGMMGMFMNMLSTVLGVAALGIKNIGNEKYLWDGLQSSDDFALFVNAKDEETCMEGI
NDFYRCKLLGVNMSKKKSYCNETGMFEFTSMFYRDGFVSNFAMELPSFGVAGVNESADMAIGMTIIKNNMINNMG
PATAQTAIQLFIADYRYTYKCHRGDSKVEGKRMKIIKELWENTKGRDGLLVADGGPNINYLRNLHIPEIVLKYNLMD
PEYKGRLLHQPONFVGHLSIEGIKEADITPAHGPKVKKMDYDAVSGTHSWRTKRNRSLNLTQQRNMLEEQCYAKCCN
LFEACFNSASYRKPVGQHSMLAMHRLRMDARLDYESGRMSKDDFEKAMAHLGEIGYI

SEQ ID NO: 3 (PB2, B/Brisbane/60/08)

MTLAKIELLKQLLRDNEAKTVLQKTTVDQYNIIRKFNTSRIEKNPSLRMKWAMCSNFPPLATKGDMANRIPLEYKGI
QLKTNABEDIGTKGQMCISAAVTWNTYGPIGDTEGFERVYESFFLRKMRLDNATWGRITFGPVERVRKRVLLNPLTK
EMPPDEASNVIMETLFPKEAGIPRESTWIHRELIIKEKREKLKGTMITPIVLAYMLERELVARRRFLPVAGATSAEFI
EMLHCLQGENWRQIYHPGGNKLTERSSQSMIVACRKIIIRRSIVASNPLELAVEIANKTVIDTEPLKSCLAADGGDV
ACDIIIRAALGLKIRQRFGRLELKRISGRGFKNDEEILIGNGTIQKIGIWDGEEFHVRCGECRGILKSKMKLEK
LLINSAKKEDMRDLIILCMVFSQDTRMFQGVGEINFLNRAGQLLSPMYQLQRYFLNRSNDLFDQWGYEESPKASEL
HGINESMNASDYTLKGVVTRNVIDDFFSIIETEKVSITKNLSLIKRTGEVIMGANDVSELESQAQLMITYDTPKMWE
MGTTKELVQNTYQWVLKNLVTLLKAQFLGKEDMFQWDAFEAFESIIPQKMAGQYSGFARAVLKQMRDQEVMTDQFI
KLLPFCFSPPKLRSNGEPYQFLKLVKGGGENFIEVRKGSPLFSYNPQTEVLTICGRMMSLKGGKIEDEERNRSMGNA
VLAGFLVSGKYDPLDGFKTIIELEKLPGEKANILLYQGKPKVVKRKRYSALSNDISQGIKRQRMTVESMGWALS

SEQ ID NO: 4 (NP, B/Brisbane/60/08)

MSNMIDGINTGTIDKTPEEITSGTSGTTRPIIRPATLAPPSNKRTRNPSPERATTSSEDDVGRKTQKKQTPTEIKK
SVYNMVMVVLGEFYNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAVERILLAATDDKKTFFQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTF
YKMRVDDKTIYFSPIRITFLKEEVKTYKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS
TVPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI
ADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPIISYAKIPQLGFNVBEYSMVGYEAMALYNMATPVSLRMGDDAKDKSQLF
FMSCFGAAYEDLRLVLSALTGTETFKPRSAKCKGFHVPAGEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGDDGGSGQI
SCSPVFAVERPIALSKQAVRRLMSMNIERDADVKGNLKMMNDSMAKKTSGNAFIGKKMFQISDKNKTNPTEIPIK
QTIPNFFFRGRTAEDYDDLDY

SEQ ID NO: 5 (M₁, B/Brisbane/60/08)

MSLFGDTIAYLLSLTEDGEGKAELAEKLHCWFGGKEFDLDSALEWIKNRCLTDIQKALIGASICFLKPKDQERKR
FITEPLSGMGTATKKKGLILAERKMRRCVSFHEAFEIAEGHESSALLYCLMVMYLNPNGYSMQVKLGTLCALCEKQ
ASHSHRAHSRAARSSVPGVRREMOMVSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAELQSNIGVLSIGASQKNGEIGIAKDVME
VLKQSSMGNSALVKKYL

SEQ ID NO: 6 (M₂, B/Brisbane/60/08)

MLEPFIQLTICSFILSALHFMATWIGHNLNIIKRGINMKIRIKGPNKETINREVSILRHSYQKEIQAKETMKEVLSDN
MEVLNDHIIIEGLSABEIIKMGETVLEIEELH

SEQ ID NO: 7 (NS₁, B/Brisbane/60/08)

MANNMTTQIEVGPATNATINFEAGILECYERLSWQRALDYPGQDRNLRLKRKLESRIKTHNKSEPESEKRMSSLEE
RKAIQVKKMKVLLFMNPSAGIEGFEPYCMKSSSNSNCTKYNWTDYPSTPERCLDDIEEBEPEDVDGPTIEIVLRDMNNK
DARQKIKEEVNTQKEGKFRITIKRDMRNVLSLRLVNGTFLKHPNGHKSLSLTLHRLNAYDQSGRLVAKLVATDDLTV
EDEEDGHRILNLSLFLRLNEGHSKPIRAAETAAGVGLSQFGEHRLSPBEGDN

SEQ ID NO: 8 (NS₂, B/Brisbane/60/08)

MANNMTTQIEWRMKKMAIGSSSTHSSSVLMKDIQSQFEQLKLWESYPNLVKSTDYHQKRETIIRLVTEELYLLSKR
IDNLLFHKTIVIANSSIIADMVVSLSLLETLYEMKDVVEVYSRQCL

SEQ ID NO: 9 (HA, B/Brisbane/60/08)

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKATQGEVNVTVIPLTTPTKSHFANLKGTETRGKLCPKCLNCTD
LDVALGRPKCTGKIPARSVILHEVRPVTSGCFPIIMHRTKIRQLPNLLRGYEHIRLSTHNVINAENAPGGPYKIGT
SGSCPNITNGNGFFATMAWAVPKNDKNKTATNPLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHSDNEAQMALKYDGSKPQKFTSS
ANGVTTHYVSQIGGFENQTEDGGLPQSGRIVVDYVMVQKSGKTGTITYQRGILLPQKVWCASGRSKVIKGSPLIGEA
DCLHEKYGGLNKSHPYTGHAHAIGNCPIWVKTPKLKLANGTKYRPPAKLLKERGFPGAIFLEGWEGMIAGWHG
YTSAGAHVAVAADLSTQEAINKITKNLSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDLDRADTISSQIELAV
LLSNEGIINSEDEHLLALERLKKMLGPSAVEIGNGCFETKHKNQCTCLDRIAAGTFDAGEFSLPTFDSLNTAASL
NDDGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMIAIFVVMVSRDNVSCSICL

SEQ ID NO: 10 (NA, B/Brisbane/60/08)

MLPSTIQTLTLFLTSGGVLLSLYVSASLSYLLYSIDILLKFSPTTEITAPTMLDCANASNVQAVNRSATKGVTLTLLPE
PEWTPYRLSCLPGSTFQKALLISPHRFGETKGNSAPLIIREPFIACGPNCKHFALTYAAQPGGYVNGTRGDRNKL
HLISVKLGKIPVTENSIFHMAAWSGSACHDGKEWTYIGVDGPDNALLKVYGEAYTDTYHSYANKILRTQESACNC
IGGCYLMITDGSASGVSECRFLKIREGRIIKEIFPTGRVKHTEECTCGFASNKTIECACRDNSTYAKRPFVKLNVE
TDTAEIRLMCTDITYLTPRPNDGSITGPCESENGDKSGGKIGGFVHQRMESKIGRWYSRTMSKTERMGMGLYVKYDG
DPWADSDALAFSGVMVSMKEPGWYSFGFEIKDKKCDVPCIGIEMVHDGGKETWHSAAATAYICLMGSGQLLWDVTG
VDMAL

SEQ ID NO: 11 (PA, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCGGTGCGTTTGATTGTGCATAATGGATACTTTTATTACAAGAACTTCCAGACTACAATAATACAAAAG
GCCAAAAACACAAATGGCAGAAATTTAGTGAAGATCCTGAATTGCAACACAGCAATGCTATTCAATATCTGCGTCCATCT
AGAGGTTTGCTATGTAATAAGTGACATGAATTTCTTGACGAAGAAGGAAAGCATATACAGCATTAGAAGGACAAG
GGAAAGAACAAAACCTTGAGACCACAATATGAAGTAATTGAGGGAATGCCAAGAACCATAGCATGGATGGTCCAGAGA
TCCTTAGCTCAAGAGCATGGAATAGAGACTCCCAAGTATCTGGCTGATTGTTTGATTATAAAACCAAAAGATTAT
AGAAGTTGGAATAACAAAGGGATTGGCTGATGATTACTTTTGGAAAAAGAAAGAAAGTTGGGAAATAGCATGGAAC
TGATGATATTCAGCTACAATCAAGACTACTCGTTAAGTAATGAATCCTCATGGATGAGGAAGGAAAGGAGAGTG
CTAAGCAGACTCACAGAACTTCAGGCTGAATTAAGTCTGAAAAATTTATGGCAAGTTCTCATAGGAGAGAAGATGT
TGAAAGGGAATTGATTTTAACTTGGACAAACAATATCTAGACTAAGGGATATATCTGTTCCAGCTGGTTTCTCCA
ATTTTGAAGGAATGAGGAGCTACATAGACAATATAGACCCAAAAGGAGCAATAGAGAGAAATCTAGCAAGGATGTCT
CCCTTAGTATCAGTCACACCTAAAAAGTTAACATGGGAGGACCTAAGACCAATAGGGCCTCACATTTACGACCATGA
GCTACCAGAAGTTCCATATAATGCCTTTCTTCTAATGTCTGATGAACCTGGGATTGGCCAAATATGACTGAGGGAAAGT
CCAAAAAACCGAAGACATTAGCCAAAGAATGTCTAGAAAAAGTACTCAACACTACGGGATCAAACTGACCCAATATTA
ATAATGAAAGCGAAAAAGCTAACGAAAAATTTCTATGGAAGCTTTGGAGAGACTGTGTAATACATAAGTAATGA
GGAACGAGTAACGAGTTACAGAAAAACCAATTATGCCAAATGGGCCACAGGGGATGGATTAACATACCAGAAAAATA
TGAAAGAAGTAGCAATAGATGACGAAACAATGTGCCAAGAAGAGCCTAAAAATCCCTAACAAATGTAGAGTGGCTGCT
TGGGTTCAAACAGAGATGAATCTATTGAGCACTCTGACAAGTAAGAGCTCTGGACCTACCAGAAATAGGGCCAGA
CATAGCACCCGTGGAGCATGTAGGAAGTGAAGAAGGAAATACTTTGTTAATGAAATCAACTACTGTAAAGGCCTCTA
CAGTTATGATGAAGTATGTGCTTTTACACTTCATTGTTGAATGAAAGCAATGCCAGCATGGGAAAAATACAAAGTA
ATACCAATAACCAATAGAGTAGTAATGAAAAAGGAGAAAGTTTCGACATGCTTTACGGTCTGGCGGTTAAAGGACA
ATCTCATCTGAGGGGAGATACTGATGTTGTAACAGTTGTAACCTTTCGAATTTAGTAGTACAGATCCAAGAGTGGACT
CAGGAAAGTGGCCAAAATATACTGTGTTTAGGATTGGCTCCCTATTTGTGAGTGGGAGGAAAAATCTGTGTACTTG
TATTGCCGAGTGAATGGCACAATAAGATCCAATGAAATGGGGAATGGAAGCTAGAAGATGTTTGCTTCAATCAAT
GCAACAAATGGAGGCAATTTGTTGAACAGGAATCATCAATACAAGGATATGACATGACCAAGCCTGTTTCAAGGGAG
ACAGAGTAATAGCCCCAAAACCTTTCAGTATTGGAACCTCAAGAAGGAAAACTAGTAAAAGGATCCTTTGGAAAAAGCA
CTAAGAGTAATATTTACTAAATGCTTGATGCACTATGTATTTGGAAATGCCAATTTGAGGGGTTTAGTGCCGAGTC
TAGGAGACTTCTACTGTTGATTCAAGCATTAAGGACAGAAAGGGCCCTTGGGTGTTGCACTTAGAGGGAATGTATT
CTGGAATAGAAGAAATGTATTAGCAACAACCTTGGGTAATACAGAGTGTATCTGGTTCAATGAATGGTTGGGCTTT
GAAAAGGAGGGGAATAAAGTGTGGAATCAGTGGATGAAATAATGGATGAATAAAGGAAATGGTACTCAATTTGGT
ACTATTTTGTTCATTATGTATCTAAACATCCAATAAAGAACCAAGAAATCAAAATGCACGTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 12 (PB1, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCGGAGCCTTTAAGATGAATATAAATCCTTATTTTCTCTTCATAGATGTGCCCGTACAGGCAGCAATTTCAACACATTTCCCATACACTGGTGTCCCCCTTATTTCCCATGGAACAGGAACAGGCTACACAATAGACACCGTGATCA
GAACGCATGAGTACTCAAACAAGGGGAAACAGTACATTTCTGATGTTACAGGATGCACAATGGTAGATCCAACAAAT
GGACCATTACCCGAAGATAATGAGCCGAGTGCCTATGCGCAATTAGATTGCGCTTTTAGAGGCTTTGGATAGAATGGA
TGAAGAACACCCAGGTCTTTTCAAGCAGCCTCACAGAATGCTATGGAGGCCCTAATGGTCACAACTGTAGACAAAT
TAACCACGGGGAGACAGACTTTTGATTGGACAGTATGCAGAAACCACTGCTGCAACGGGCACTGAACACAACAATA
ACCTCTTTTAGGTTGAATGATTTAAATGGAGCCGACAAAGGTGGATTAAATACCTTTTGGCAGGATATCATTGATTC
ATTAGACCGACCTGAAATGACTTTCTTCTCAGTAAAGAATATAAAGAAAAAATGCTGCCCCAAAAACAGAAAGGGTT
TCCTCATAAAGAGGATACCAATGAAGGTAAAGACAAAATAACCAAAGTGGAAATACATCAAAAGAGCATTATCATTAA
AACACAATGACAAAGACGCTGAAAGAGGCAAACTGAAAGAAAGAGCGATTGCCACTGCTGGAATACAAATCAGAGG
GTTTGTATTAGTAGTTGAAACCTTGGCTAAAAATATATGTGAAAATCTAGAACAAAGTGGTTTACCAGTAGGTGGAA
ACGAGAAGAAAGCCAACTGTCAAACGCAGTGGCCAAAATGCTCAGTAACCTGCCACCAGGAGGGATTAGCATGACA
GTAACAGGAGACAATACAAATGGAATGAATGTTTAAACCCAAGAAATCTTTTGGCTATGACTGAAAGAATAACCAAG
AGACAGCCAGTTTGGTTTCCAGGATTTTGTAGTATAGCACCGGTCTGTTCTCCAATAAGATAGCAAGATTGGGGA
AAGGGTTTATGATATAAGCAAGCAAAACAAAAGACTGAAGGCTCAAATACCTTTGTCTGATCTGTTTAGTATACCGTTA
GAAAGATATAATGAAGAAACAAAGGGCAAAATGAAAAAGCTAAACCAATCTTCAATGAAGAAGGAACTGCATCTTT
GTCGCTGGGATGATGATGGGAATGTTTAAATATGCTATCTACCGTGTGGGAGTAGCTGCACCTAGGTATCAAGAACA
TTGGAAACAAAGAAATACCTATGGGATGGAGTGCATCTTCTGATGATTTGCTCTGTTTGTAAATGCAAGGATGAA
GAAACATGTATGGAAGGAATAAACGCACTTTTACCGAACATGTAAATTTATGGGAGTAAACATGAGCAAAAGAAAAAG
TTACTGTATGAGACTGGAATGTTTGAATTTACAAGCATGTTCTACAGAGATGGATTTGTATCTAATTTTGGCAATGG
AACTCCCTTCGTTTGGGGTTGCTGGAGTAAATGAATCAGCAGATATGGCAATAGGAATGACAATAATAAGAAACAAC
ATGATCAACAATGGAATGGGTCCGGCAACAGCACAACAGCCATACAGTTATTCATAGCTGATTATAGATACACCTA
CAAATGCCACAGGGGAGATTCCAAAGTAGAAGGAAAGAGAATGAAAATCATAAAGGAGTTATGGGAAAACACTAAAG
GAAGAGATGGTCTATTAGTAGCAGATGGTGGGCCCAACATTTACAATTTGAGAAACCTGCATATCCAGAAAATAGTA
TTAAAGTATAATCTAATGGACCTGAATACAAAGGCGGTACTTTCATCTCAAATCCCTTTGTGGGACATTTGTC
TATTGAGGCATCAAGAGGCGAGACATAACCCAGCAGATGGTCCAGTAAAGAAAATGGACTACGATGCGGTGTCTG
GAACCTCATAGTTGGAGAACCAGAAAGAAACAGATCTATATAACCACTGATCAGAGGAACATGATTCTTGAGGAACAA
TGCTACGCTAAATGTTGCAACCTATTGAGGCCTGTTTAAACAGTGCATCATACAGGAAGCCAGTGGGTCAACATAG
CATGCTTAGGGCTATGGCCACAGATTAAAGATGGATGCACGATTAGATTATGAATCAGGGAGAATGTCAAAGGATG
ATTTTGGAGAAAGCAATGGCTCACCTTGGTGAGATTGGGTACATATAAGCTTCGAAGATGTTTATGGGGTTATTGGTC
ATCATTGAATACATGCGATACACAATGATTAAATGAAAAAGGCTCGTGTTCCTACT

SEQ ID NO: 13 (PB2, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCGGAGCGTTTCAAGATGACATTGGCCAAAATTGAATTGTTAAACAACCTGCTAAGGGACAATGAAGCC
AAAACAGTTTGAAGCAACAACGGTAGACCAATATAACATAATAAGAAAATTCATACATCAAGGATTGAAAGAA
TCCTTCACATAAGGATGAAGTGGGCCATGTGTTCTAATTTTCCCTTGGCTCTAACCAAGGGCGATATGGCAACAGAA
TCCCTTGGAAATACAAAGGATACAACTTAAACAATGCTGAAGACATAGGAACCAAGGCCAAATGTGCTCAATA
GCAGCAGTTACTTGGTGAATACATATGGACCAATAGGAGATACTGAAGGTTTCGAAAGGGTCTACGAAAGCTTTT
TCTCAGAAAAATGAGACTTGACACGCCCACTTGGGGCCGAATACTTTTGGCCCACTGAAAGAGTGAGAAAAAGGG
TACTGCTAAACCTCTCACCAGGAAATGCCTCCGGATGAGGCGAGCAATGTGATAATGGAATATTGTTCCCTAAA
GAAGCAGGAATACCAAGAGAAATCCACTTGGATACATAGGGAAGTGTATAAAGAAAAAGAGAAAAATGAAAGGAAC
AATGATAACTCCAATCGTACTGGCATACTGCTTGAAGAGAACTGGTTGCTCGAAGAAAGATTCTTGCCAGTGGCAG
GAGCAACATCAGCTGAGTTATAGAAATGTACACTGCTTACAAGGTGAAAATTGGAGACAAATATATCACCAGGA
GGGAATAAATTAAGTGGTCCAGTCTCAATCAATGATAGTAGCTTGTAGAAAAAATCAGAAAGATCAATAGTCGC
TTCAAAACCACTGGAGCTAGCTGTAGAAATTGCAAAACAAGACTGTGATAGATACTGAACCTTTAAAGTCATGCTGG
CAGCCATAGACGGAGGTGATGTAGCTTGTGACATAATAAGAGCTGCATTAGGACTAAAGATCAGACAAAGACAAAGA
TTTGGACGGCTTGGCTAAAAAGAAATATCAGGAAGAGGATTCAAAATGATGAAGAAATATTAATAGGGAAACGGAAC
AATACAGAAAGATTGGAATATGGGACGGGGAAGAGGAGTTCCATGTAAGATGTGGTGAATGCAGGGGAATATTAAGAA
AGAGTAAATGAACTGGAAGAACTACTGATAAATTCAGCCAAAAGGAGGATATGAGAGATTTAATAATCTTATGC
ATGGTATTTTCTCAAGACACTAGGATGTTCCAAGGAGTGAGAGGAGAAATAAATTTTCTTAATCGAGCAGGCCAACT
TTTATCTCCAATGTACCAACTCCAACGATATTTTGAATAGAAGCAACGACCTTTTGTATCAATGGGGGTATGAGG
AATCACCCAAAGCAAGTGAATACATGGGATAAATGAATCAATGAATGCATCTGACTATACATTGAAGGGATTGTA
GTGACAAGAAATGTAATTGACGACTTTAGCTCTATTGAAACAGAAAAAGTATCCATAACAAAAATCTTAGTTTAAT
AAAAAGGACTGGGGAAGTCATAATGGGAGCTAATGACGTGAGTGAATTAGAATCACAAGCACAGCTGATGATAACAT
ATGATACACCTAAATGTGGGAAATGGGAACAACCAAAGAACTGGTGCAAAACACTTATCAATGGGTGCTAAAAAAC
TTGGTGACACTGAAGGCTCAGTTTCTTCTAGGAAAAGAGGACATGTTCCAATGGGATGCATTTGAAGCATTGAGAG
CATAATTCCTCAGAAAGATGGCTGGTCAGTACAGTGGATTGCAAGAGCAGTGTCTCAACAAATGAGAGACCAGGAGG
TTATGAAACTGACAGTTTCAAAAGTTGTTGCTTTTGTCTTCTCACCACCAAAATTAAGGAGCAATGGGGAGCCT
TATCAATTTCTAAACTTGTGTTGAAAGGAGGAGGGGAAAAATTCATCGAAGTAAGGAAGGGTCCCTCTATTTTC
CTATAATCCACAAACAGAAAGTCTTAACATATATGCGGCAGAAATGATGTCTTAAAGGGAAAAATGAAGATGAAGAAA
GGAATAGATCAATGGGTAATGCAGTATTAGCAGGCTTTCTCGTTAGTGCAAGTATGACCAGATCTTGGAGATTTT

AAAACCTATTGAAGAACTTGAAAAGCTGAAACCGGGGAAAAGGCAAAACATCTTACTTTATCAAGGAAAACAGTTAA
AGTAGTTAAAAGGAAAAGGTATAGTGCTTTGTCCAATGACATTTTCAAGGAATTAAGAGACAAAAGATGACAGTTG
AGTCTATGGGGTGGGCCCTTGAGCTAATATAAAATTTATCCATTAATTCATGAACGCAATTGAGTGAAAAATGCTCGT
GTTTCTACT

SEQ ID NO: 14 (NP, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTGTGAACCTCAAGCACCAGTAAAAGAACTGAAAAATCAAAATGTCCAACATGGATAT
TGACGGTATAAACACTGGGACAATTGACAAAAACCGGAAGAAATAACTTCTGGAACCACTGGGACAACCAAGACCAA
TCATTAGACCAGCAACCTTTGCCCAAGCAACAAACGAACCCGTAAACCATCCCCGGAAGAGCAACCAACAGC
AGTGAAGATGATGTGCGAAGGAAAACCCAAAAGAAACAGACCCGACAGAGATAAAGAAGAGCGCTTACAACATGGT
GGTGAACCTGGGCGAATTCTATAACAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAATGATGACATGGAGAGAAATCTAATCC
AAAATGCGCATGCCGTGGAAGAATTCTATTGGCTGCCACTGATGACAAGAAAACCGAGTTCCAGAAGAAAAGAAT
GCCAGACATGTCAAAGAAAGGAAAGAAAGAAATAGATCACAACAAAACAGGAGGCACCTTTTACAAGATGGTAAGAGA
TGATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAAATACCTTTTAAAAGAAAGAGGTGAAAACAATGTACAAAACCCCA
TGGGGAGTGATGGCTTCAGTGGACTAAATCACATAATGATTGGGCATTACAGATGAATGATGTCTGTTTCCAAAGA
TCAAAGGCACATAAAAGAGTTGGACTTTGATCCTTCATTAATCAGTACCTTTGCGGGAAGCAGTCCCCAGAAGATC
AGGTGCGACTGTGTGTGAATCAAAGGAGGTGGAACCTTAGTGGCTGAAGCCATTTCGATTTATAGGAAGAGCAATGG
CAGACAGAGGGCTATTGAGAGACATCAAAGCCAAGACTGCCATGAAAAGATTCTTCTGAATCAAAAAACAATGC
TCTGCGCCCCAACAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGCAGAAATCCGGGGATTGCAGACATTGAAGATCT
AACCCTGCTGTGCTGTAGTATGGTCTGTGTAGGCCCTCTGTGGCAAGCAAGTGGTGCTTCCCATAAGCATTTAGC
CCAAATACCTCACTAGGGTTCAATGTTGAAGAGTACTCTATGGTTGGGTACGAAGCCATGGCTCTTTACAATATG
GCAAGACCTGTGTCCATATTAAGAATGGGAGATGATGCAAAAGATAAATCGCAATTATCTTCAATGTCTGTCTCGG
AGCTGCCATGAAAGACCTGAGAGTTTGTCTGCATTACAGGCACAGAAATCAAGCCTAGATCAGCATTAAATGCA
AGGGTTTCCATGTTCCAGCAAAGGAACAGGTAGAAGGAATGGGAGCAGCTCTGATGTCCATCAAGCTCCAGTTTGG
GCTCCGATGACCAGATCTGGGGGAACGAAGTAGGTGGAGACGGAGGGTCTGGCCAAATAAGCTGCAGCCAGTGT
TGCACTGGAAGACCTATTGCTTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAAATGCTGTCAATGAATATTGAGGGACGTGATG
CAGATGTCAAAGGAATCTACTCAAGATGATGAATGACTCAATGGCTAAGAAAACCAAGTGGAAATGCTTTTCAATGGG
AAGAAAAATGTTTCAATATCAGACAAAAACAAACCAATCCATTGAAATTCCAATTAAGCAGACCATCCCCAATTT
CTTCTTTGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAGGCAACAAAATAGACACTATGACTGTGA
TTGTTTCAATACGTTTGGAATGTGGGTGTTTATTCTTATTAATAATAATATAAAAAATGCTGTTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 15 (M, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCACGCACTTTCTTAAATGTGCTGTTTGGAGACACAATTGCCTACCTGCTTTTATTGACAGAAGATGG
AGAAGGCAAGCAGAACTAGCAGAAAAATTAACCTGTGGTTTGGTGGGAAAGAATTGACCTAGACTCTGCCTTGG
AATGGATAAAAAACAAAAGATGCTTAACTGATATACAAAAAGCACTAATTTGGTGCCTCTATATGCTTTTAAAAACC
AAGACCCAGGAAAGAAAAGAAAGATTATCACAGAGCCCTTATCAGGAATGGGAACAACAGCAACAAAAAGAAAGG
CCTGATCTGGCTGAGAGAAAAATGAGAAGATGTGTGAGCTTTTATGAAGCAATTTGAAATAGCAGAAGGCCATGAAA
GCTCAGCGCTACTATAGTGTCTCATGGTCTGATGACCTGGAATTTTCAATGCAAGTAAACTAGGAACG
CTCTGTGCTTTATGCGAGAAACAGCATCACATTACACAGGGCTCATAGCAGAGCAGCGAGATCTTCAGTGCCTGG
AGTGAGACGAGAAATGCAGATGGTCTCAGCTATGAACACAGCAAAAAACAATGAATGGAATGGGAAAAGGAGAAGACG
TCCAAAAGCTGGCAGAAAGATTGCAAGCAACATTTGGAGTGCTGAGATCTCTTGGGGCAAGCCAAAAGAAATGGGGAA
GGGATTGCAAAAGGATGTAATGGAAGTGCTAAAGCAGAGCTCCATGGGAAATTCAGCTCTTGTGAAGAAATATCTATA
ATGCTCGAACCATTTCAGATTCCTACAATTTGTTCTTTTATCTTATCAGCTCTCCATTTTATGGCTTGGACAATAGG
GCATTTGAATCAAATAAAAGAGGAATAAACATGAAAATACGAATAAAAGGTCCAAACAAAGAGACAATAACAGAG
AGGTATCAATTTTGAGACACAGTTACCAAAAGAAATCCAGGCCAAAGAAACAATGAAGGAAGTACTCTCTGACAAC
ATGGAGGTATTGAATGACCACATAATAATTTAGGGGCTTTCTGCCGAAGAGATAATAAAAAATGGGTGAAAACAGTTT
GGAGATAGAAGAATTGCATTAATTCATTTTACTGTATTTCTTACTATGCATTTAAGCAAAATGTAATCAATGTCA
GCAATAAACTGGAAAAGTGCGTTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 16 (NS, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCAGAGGATTTGTTTGTAGTCACTGGCAACAGGGAAAAATGGCGAACAAACATGACCACAACACAAATT
GAGGTGGGTCCGGGAGCAACCAATGCCACCATAAACTTTGAAGCAGGAATTCTAGAGTGCTATGAAAGGCTTTTCATG
GCAAAAGGCCCTTGACTACCTGGTCAAGACCCGCTAAACAGACTAAAGAGAAAAATTAGAGTCAAGAAATAAGACTC
ACAACAAAAGTGAGCTGAAAGTAAAAGGATGTCCCTTGAAGAGAGAAAAGCAATTTGGAGTAAAAATGATGAAAGTA
CTCCTATTATGAATCCGTCTGTGGAATTTGAAGGGTTTGAGCCATACTGTATGAAAAGTTCTCTCAATAGCAACTG
TACGAAATACAATTTGGACTGATTACCTTCAACACCAGAGAGGTGCCTTGATGACATAGAGGAAGAACAGAGGATG
TTGATGGCCCACTGAAATAGTATTAAAGGACATGAACAACAAAGATGCAAGGCAAAAGATAAAGGAGGAAGTAAAC
ACTCAGAAAGAAAGGGAAGTTCCGTTTGAACAATAAAAGGGATATGCGTAATGTATTGTCTTGGAGTGTGGTAAA
CGGAACATTCCTCAACACCCCAATGGACACAAGTCTTATCAACTCTGCATAGATTGAATGCATATGACCAGAGTG
GAAGGCTTGTGTCTAACTTGTGGCACTGATGATCTTACAGTGGAGGATGAAGAAGATGGCCATCGGATCTTCAAC
TCACCTCTCGAGCGTCTTAATGAAGGACATTCAAAGCCAATTCGAGCAGCTGAAACTGCGGTGGGAGTCTTATCCCA

ATTTGGTCAAGAGCACCGATTATCACCAGAAGAGGGAGACAATTAGACTGGTCACGGAAGAACTTTATCTTTAAGT
 AAAAGAATTGATGATAACATACTATTCCACAAAACAGTAATAGCTAACAGCTCCATAATAGCTGACATGGTTGTATC
 ATTATCTATTATTAGAAACATTGGTATGAAATGAAGGATGTGGTTGAAGTGACAGCAGGCAGTGCTTGTGAATTTAA
 ATAAAAATCCTCTTGTACTACT

SEQ ID NO: 17 (HA, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCAGAGCATTTTCTAATATCCACAAAATGAAGGCAATAATTGTACTACTCATGGTAGTAACATCCAAATGC
 AGATCGAATCTGCACTGGGATAACATCGTCAAACTCACCACATGTCGTCAAACTGCTACTCAAGGGGAGGTCAATG
 TGACTGGTGTAAATACCACTGACACAAACACCCACCAATCTCATTTTGCAAATCTCAAAGGAACAGAAACAGGGGG
 AAACATATGCCCAAAATGCCTCAACTGCACAGATCTGGACGTAGCCTTGGGCAGACCAAAATGCACGGGGAAAAATACC
 CTCGGCAAGAGTTTCAATACTCCATGAAGTCAGACCTGTTACATCTGGGTGCTTTCTTATAATGCACGACAGAACAA
 AAATTAGACAGCTGCCTAACCTTCTCCGAGGATACGAACATATCAGGTTATCAACCCATAACGTTATCAATGCAGAA
 AATGCACCAGGAGGACCCCTACAAAATTGGAACCTCAGGGTCTTGCCTAACATTACCAATGGAACGGATTTTTTCGC
 AACAAATGGCTTGGGCCGTCCCAAAAAACGACAAAAACAAACAGCAACAAATCCATTAAACAATAGAAAGTACCATACA
 TTTGTACAGAAGGAGAAGACCAATTAACGTTTGGGGTTCACCTCTGACAACGAGGCCAAATGGCAAGCTCTAT
 GGGGACTCAAAGCCCCAGAAAGTTACCTCATCTGCCAACGGAGTGACCAACATTACGTTTCACAGATTGGTGGCTT
 CCCAAATCAAACAGAGACGGAGGACTACCACAAGTGGTAGAATTGTGTGTGATTACATGGTGCAAAAATCTGGGA
 AAACAGGAACAATTACCTATCAAAGGGGTATTTTATTGCCTCAAAGGTGTGGTGCGCAAGTGGCAGGAGCAAGGTA
 ATAAAAGGATCCTTGCCCTTTAAATTGGAGAAGCAGATTGCCTCCACGAAAAATACGGTGGATTAAACAAAAGCAAGCC
 TTACTACACAGGGGAACATGCAAGGCCATAGGAAATTGCCCAATATGGGTGAAACACCCCTTGAAGCTGGCCAATG
 GAACCAATATAGACCTCTGCAAACTATTAAAGGAAGGGGTTCTTCGGAGCTATTGCTGGTTTCTTAGAAGGA
 GGATGGGAAGGAATGATTGCAGGTGGCAGGATACACATCCCATGGGGCAGATGGAGTAGCGGTGGCAGCAGACCT
 TAAGAGCACTCAAGAGGCCATAACAAGATAACAAAAAATCTCAACTCTTTGAGTGAGCTGGAAGTAAAGAACTCTTC
 AAAGACTAAGCGGTGCCATGGATGAATCCACAACGAAATACTAGAAGTAGATGAGAAAGTGGATGATCTCAGAGCT
 GTATCAATGAAGCTCACAATAAGAACTCGCAGTCTGCTTTTCAATGAAGGAATAATAAACAGTGAAGATGAACATCT
 CTTGGCGCTTGAAGAAAGCTGAAGAAAATGCTGGGCCCTCTGCTGTAGAGATAGGGAATGGATGCTTTGAAACCA
 AACACAAGTGCAACAGACCTGTCTCGACAGAATAGCTGTGGTACCTTTGATGCAGGAGAATTTCTCTCCCCACC
 TTTGATTCACTGAATATTGCTGCACTCTTTAAATGACGATGGATTGGATAATCATATACTATACTGCTTTACTACTC
 AACTGCTGCTCCAGTTTGGCTGTAACTGATGATAGCTATCTTTGTGTTTATATGGTCTCCAGAGACAATGTTT
 CTGTGCTCATCTGTCTATAAGGGAAGTTAAGCCCTGTATTTTCTTTTATGTAGTGCTTGTACTTGTGTGTCATTA
 CAAAGAAAGCTTATTGAAAAATGCTCTTGTACTACT

SEQ ID NO: 18 (NA, B/Brisbane/60/08)

AGCAGAAGCAGAGCATCTTCTCAAACCTGAAGCAAATAGGCCAAAAATGAACAATGCTACCTTCAACTATACAAACG
 TTAACCCCTATTCTCAGATCAGGGGGAGTATTATTACTATATGTGTGAGCTTCATTATCATACTTACTATATTC
 GGATATATTGCTAAAAATCTCACCACAGAAATAACTGCACCAACAATGCCATTGGATTGTGCAACGCAATCAAATG
 TTCAGGCTGTGAACCGTTCTGCAACAAAAGGGGTGACACTTCTTCTCCAGAACCGGAGTGACATACCCCGCTTTA
 TCTTGCCCGGGCTCAACCTTTTCAAGAAAGCACTCCTAATTAGCCCTCATAGATTCCGAGAAACCAAGGAACTCAGC
 TCCCTTGATAATAAGGGAACTTTTATTGCTTGTGGACCAATGAATGCAACACTTTGCTCTAACCCATTATGCGAG
 CCCAACCGGGGGATACTACAATGGAAACAAGAGGAGACAGAAACAAGCTGAGGCATCTAATTTCACTCAAAATGGGC
 AAAATCCCAACAGTAGAAACTCCATTTTCCACATGGCAGCATGGAGCGGGTCCGCGTGCCATGATGGTAAGGAATG
 GACATATATCGGAGTTGATGGCCCTGACAAATAATGCATGTCTCAAAGTAAAAATATGGAGAAGCATATACTGACACAT
 ACCATTCTCTATGCAACAAAAATCTTAAGAACACAAGAAAGTGCCTGCAATTGCATCGGGGGAATTTGTTATCTTATG
 ATAAGTATGAGGCTCAGCTTCAAGGTGTAGTGAATGCAGATTCTTAAGATTGAGAGGGGCCGAATAATAAGAAAT
 ATTTCCAAACAGGAAGAGTAAAAACACTGAGGAATGCACATGCGGATTGCGAGCAATAAAACCATAGAAATGTGCCT
 GTAGAGATAACAGTTTACACAGCAAAAAGACCTTTTGTCAAATTAACCTGGAGACTGATACAGCAGAAATAAGATTG
 ATGTGCACAGATACTTATTTTGGACACCCCCAGACCAACGATGGAAGCATAACAGGCCCTTGTGAATCTAATGGGGA
 CAAAGGGAGTGGAGGCATCAAGGGAGGATTGTTCATCAAAGAAATGGAATCCAAGATTGGAAGGTGGTACTCTCGAA
 CGATGTCTAAAACTGAAAGGATGGGGATGGGACTGTATGTCAAGTATGATGGAGACCCATGGGCTGACAGTGATGCC
 CTAGCTTTTAGTGAGGATAATGGTTTCAATGAAAGAACCTGGTTGGTACTCCTTTGGCTTCGAAATAAAGATAAGAA
 ATGCGATGTCCCTGTATTGGGATAGAGATGGTACATGATGGTGAAAGAGACTTGGCACTCAGCAGCAACAGCCA
 TTTACTGTTTAAATGGGCTCAGACAGCTGCTGTGGGACACTGTCAAGGTGTTGACATGGCTCTGTAATGGAGGAAT
 GGTTGAGTCTGTTCTAAACCCCTTTGTTCTGTTTGTGTTGAACAATTGCTCTTACTAAACTTAATTGTTTCTGAAAA
 ATGCTCTTGTACTACT

SEQ ID NO: 19 (NP, B/Lee/40)

MSNMIDSINTGTIDKKPEELTPGTSGATRPILPATLAPPSNKRTRNPSPERTTSSSETDIGRKIQKKQTPTEIKK
 SVYNMVKLGEFYNQMMVKAGLNDMERNLIQNAQAVRILLAAATDDKKTEYQKKRNARDVKEGKEIDHNKTGGTF
 YKMRDDKTIYFSPKITIFLKEEVKTMKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS
 TLPRRSGTTGVAIKGGGTLVAEAIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI
 ADIEDLTLARSIMIVVRPSVASKVVLPISIYAKIPQLGFNIEEYSMVGYEAMALYNMATFVSLIRMDDAKDKSQLF

[0201]

FMSCFGAAYEDLRVLSTLTGTEFKPRSAKCKGFHVPAPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVSGEGSGGQI
SCSPVFAVERPIALSQAVERMLSMNVEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTSGNAFIGKKMFQISDKNKVNPIEPIK
QTIPSFFFGRDTAEDYDDLDY

SEQ ID NO: 20 (PA, B/Panama/45/90)

MDTFITRNFQTTIIQAKNTMAEFSEDELPQAMLFNICVHLEVYVISDMNFDDEEGKSYTALEGGQKEQNLRPQY
EVIEGMPRTIAWMVQSRSLAQEHGIETPKYLADLFDYKTKRFIEVGITKGLADDYFWKKKEKLGNSMELMIFSYNQDY
SLSNESLDEEGKGRVLSRLTELQAEKSLKNLWQVLIGEEDVEKGIDFKLGQTIISRLRDISVPAGFSNFEGMRSYID
NIDPKGAIERNLARMSPLVSATPKKLKWEDLRPIGPHIYNHELPEVPYNAPLLMSDELGLANMTEGSKKPKTLAKE
CLEKYSTLRDQTDPIILIMKSEKANENFLWLKLRDCVNTISNEEMSNELOKNTYAKWATGDGLTYQKIMKEVAIDDET
MCQEEPPIPNKCRVAWVQTEMNLLSTLTSKRALDLPEIGPDVAPVEHVGSEERRKYFVNEINCKKASTVMMKYVLFH
TSLNESNASMGKYKVPITNRRVNEKGESFDMLYGLAVKQSHLRGDTDVVTVTFFESGTDPRVDSGKWPKYTF
RIGSLFVSGREKSVYLYCRVNGTINKIQMKWGMARRCLLQSMQMEATVEQESSIQGYDMTKACFKGDRVNSPKTFS
IGTQEGKLVKGSFGKALRVIFTKCLMHHYVFGNAQLEGFSAESRRLLLLIQALKDRKGPWFVFDLEGMYSGIEECISNN
PWVIQSAYWFNEWLGFEKEGSKVLESVDEIMNE

SEQ ID NO: 21 (PB1, B/Panama/45/90)

MNINPYFLFIDVPIQAAISTTFPYTGVPYSHGTGTGHTIDTVIRTHEYSNKGKQYVSDITGCTMVDPTNGPLPEDN
EPSAYAQLDQVLEALDRMDEEHPLGFQAASQNAMEALMVTVDKLTQGRQTFDWTVCRNQPAATALNTTITSFRLND
LNGADKGGVLPFCQDIIDSLDKPEMTFFSVKNIKKKLPAKNRKGFLIKRIPMKVKDRITRVEYIKRALSINTMTKDA
ERGLKRRRAIATAGIQRGFVLVVENLAKNICENLEQSGLPVGGNEKKAKLSNAVAKMLSNCPGGISMTVTGDNTF
WNECLNPRIFLAMTERITRDSPIWFRDFCSIAPVLFNKNIARLKGGMITSKTKRLKAQIPCPDLFSIPLERYNEET
RAKLKLLKPPFNEEGTASLSPGMMGMFNMLSTVLGVAALGIKNIGNKEYLWDGLQSSDDFALFVNAKDEETCMEGI
NDFYRTCKLLGNMSKKKSYCNBTGMFEFTSMFYRDGFVSNFAMEIPSGFVAGVNESADMAIGMTIINKNMNINNGMG
PATAQTAIQLFTADYRYTYKCHRGDSKVEGKRMKIIKELWENTKGRDGLLVADGGPNINYLRNLHIPEIVLKYNLMD
PEYKGRLLHPQNPFVGHLSIEGIEKADITPAHGPVKKMDYDAVSGTHSWRTKRNRILNTDQRNMILEEQCYAKCCN
LFEACFNASARYKPKVQHSMLAMAHRLRDARLDYESGRMSKDDFEKAMAHLGEIGYI

SEQ ID NO: 22 (PB2, B/Panama/45/90)

MTLAKIELLKQLLRDNEAKTVLKQTTVDQYNIIRKFNTSRIEKNPSLRMKWAMCSNFPALATKGDMANRIPLEYKGI
QLKTNADIGTKGQMCISIAAVTWNTYGPIGDTEGFKEKVEYSEFLRKMRLDNATWGRITFGPVERVRKRVLLNPLTK
EMPPDEASNVIMEILFPKEAGIPRESTWIHRELIEKEKREKLKGTMITPIVLAYMLERELVARRRFLPVAGATSAEPI
EMLHCLQGENWRQIYHPGKNKLTESRSQSMIVACRKIIIRRSIVASNPLELAVEIANKTVIDTEPLKSCSLTAIDGGV
ACDIIRAALGLKIRQRFRGLRBLKRISGRGFKNDEEILIGNGTIQKIGIWDGEEEFHVRCGECRGLKKSMMRMEK
LLINSAKKEDMDLIILCMVFSQDTRMFQGVGEINFLNRAGQLLSPMYQLQRYFLNRSNDLFDQWGYEESPKASEL
HGINELMNASDYTLKGVVVTKNVIDDFSSTETEKVSITKNLSLIKRTGEVIMGANDVSELESQAQLMITYDTPKMWE
MGTTKELVQNTYQWVLKNLVTLKAQFLLGKEDMFQWDAFEAFESIIPQKMGQYSGFARAVLKQMRDQEVMTKDQFI
KLLPFCFSPPKLRRNGEPYQFLRLVLKGGGENFIEVRKGSPLFSYNPQTEVLTICGRMMSLKGKIEDEERNRSMGNA
VLAGFLVSGKYDPDLGDFKTIEELEKLKPGKCANILLYQGKPVKVVRKRYALSNDISQGIKRQRMTVESMGWALS

SEQ ID NO: 23 (NP, B/Panama/45/90)

MSNMIDIDINTGTIDKTPEEITSGTSGTTRPIIRPATLAPPSNKRTRNPSPERATTSSEADVGRKTQKKQTPTEIKK
SVYNMVKLGEFYNQMMVKAGLNDMDERNLIQNAHAVERILLAATDDKKTQFQRKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTF
YKMRDDKTIYFSPIRITFLKEEVKMYKTTMGSDGFSGNLHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS
TLPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI
ADIEDTLTLARSMVVVRPSVASKVVLPIISYAKIPQLGFNVVEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSOLF
FMSCFGAAAYEDLRVLSTLTGTEFKPRSAKCKGFHVPAPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVSGDGGSGQI
SCSPVFAVERPIALSQAVERMLSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTNGNAFIGKKMFQISDKNKNTNPVEIPIK
QTIPNFFGRDTAEDYDDLDY

SEQ ID NO: 24 (M1, B/Panama/45/90)

MSLFGDTIAYLLSLTDEGEKAEKLAELHLCWFEGKEFDLDSALEWIKNKRCLTDIQKALIGASICFLKPKDQERKRR
FITEPLSGMGTATKKKGLILAEKRMRRCVSFHEAFEIAEGHESSALLYCLMVMYLNPGNYSMQVKGTLCALCEKQ
ASHSHRAHSRAARSSVPGVRREMOMVSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAEELQSNIGVLRSLGASQKNNEGIAKDVME
VLKQSSMGNSALVKKYL

SEQ ID NO: 25 (M2, B/Panama/45/90)

MLEPFIQILSICSFILSALHFMAWTIGHNLQIKRGVNMKIRIKNPKNKETINREVSILRHSYQKEIQAKETMKEVLSDN
MEVLSDHTVIEGLSABEIIKMGETVLEVEELH

SEQ ID NO: 26 (NS₁, B/Panama/45/90)

MADNMTTTQIEVVGPGATNATINFEAGILECYERLSWQRALDYPGQDRNLNKLKRKLESRIKTHNKSEPESEKSRMSLEER
KAIGVKMMKVLLFMNPSAGVEGFEPYCMKNPSNSNCPDCNWADYPTTPGKYLDGIEEEPENVGDSSTEIVLRDMNNKD
ARQKIKEVNTQKEGKFRITIKRDIRNVLSLRVNGTTFIKHPNGYKSLSTLHRLNAYDQSGRLVAKLVATDDLTVE
DEEDGHRILNSLFEERLNEGHSKPIRAAETAVGVLSQFGQEHRLSPEERDN

SEQ ID NO: 27 (NS₂, B/Panama/45/90)

MADNMTTTQIEWRMKMAIGSSHTSSSVLMKDIQSQFEQLKLRWESYPNLVKSTDYHQKRETIIRLVTEELYLLSKRI
DDNILFHKTVIANSSIADMIIVSLSLLETLYEMKDVEVYSRQCL

SEQ ID NO: 28 (HA, B/Panama/45/90)

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKTTATQGEVNVTVGIPLTTTPTKSHFANLKGTKTRGKLCPCNCLNCTD
LDVALGRPMC VGTTTPSAKASILHEVRPVTSGCFPIMHDRTKIRQLPNLLRGYENIRLSTQNVINAERAPGGPYRLGT
SGSCPNVTSRDGFFATMANAVPRDNKTATNPLTVEVPYICTKGEDQITVWGFHSDDKTQMKNLYGDSNPQKFTSSAN
GVTTTHYVSQIGGFNPQNTEDDGLPQSGRIVVDYMVQKPGKTGTIVYQRGVLLPQKVWCASGRSKVIKGSPLIGEADC
LHEKYGGLNKS KPYTGEHAKAIGNCPIWVKTPPLKLANGTKYRPPAKLLKERGFPGAAGFLEGWEGMIAGWHGYT
SHGAHGVAADLKLKQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVVDDLRA DTISSQIELAVLL
SNEGINS EDEHLLALERLKKMLGPSAVDIGNCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFNAGEFSLPTFDSL NIT AASLND
DGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFIVYMSRDNVSCSICL

SEQ ID NO: 29 (NA, B/Panama/45/90)

MLPSTIQTLTLFLTSGGVLLSLVVSASLSYLLYS DILLKFSPT EITAPT MPLDCANASNVQAVNRSATKEMTLLLP E
PEWTPYRLS CPGSTFQKALLISPHRFGETRGN SAPLTIREPFIACGPKECKHFAL THYAAQPGGYNGTREDRNKLR
HLISVKLGKIPTVENSIFHMAAWSG SACHDGREWTYIGVDGPD SNALIKIKYGEAYTDTYHSYANNILRTQESACNC
IGGDCYLMITDGSASGISKCRFLKIREGRIKEIFPTGRVEHTEECTCGFASNKTI ECACRDN SYTAKRPFVKLNVE
TDTAEIRLMCTETYLDTPRPDDGSITGPCE SNGDKGRGGIKGGFVHQRMASKIGRWYSRTMSKTERMGMELYVKYD G
DPWTDSEALAPSGVMVSMEEPGWYSFGFEIKDKKCDVPCIGIEMVHDGGKKTWHS AATAIYCLMGSGQLLWDVTVG V
DMAL

SEQ ID NO: 30 (PA, B/Panama/45/90)

AGCAGAAAGCGGTGCGTTTGATTGCCATAATGGATACTTTTATTACAAGAACTTCCAGACTACAATAATACAAAAG
GCCAAAAACACAATGGCAGAAATTTAGTGAAGATCCTGAATTACAACCAGCAATGCTATTCAACATCTGCGTCCATCT
AGAGGTTTGCCTATGTAATAAGTGACATGAATTTCTTGACGAAGAAGGAAAATCATATACAGCATTAGAAGGACAAG
GAAAAAGACAAACTTGAGACCACAATATGAAGTAATTGAGGGAATGCCAAGAACCATAGCATGGATGGTCCAAAGA
TCCTTAGCTCAAGAGCATGGAATAGAGACTCCAAGATATCTGGCTGATTTGTTTGATTATAAAACCAAGAGATTTAT
AGAA GTTGGAATAACAAAAGGATTGGCTGATGATTACTTTTGAAAAAGAAAGAAAAGCTGGGAAATAGCATGGAAC
TGATGATATTCAGCTACAATCAAGACTATTCTGTTAAGTAATGAATCCTCATTTGGATGAGGAAGGGAAAGGGAGAGTG
CTAAGCAGACTCACAGAACTTCAGGCTGAATTAAGTCTGAAAAACCTATGGCAAGTTCTCATAGGAGAAGAAGATGT
TGAAAAGGGGAATTGACTTTAAACTTTGGACAAA CAATATCTAGACTAAGGGATATATCTGTTCCAGCTGGTTTCTCCA
ATTTTGAAAGGAATGAGGAGCTACATAGACAATATAGATCCTAAAGGAGCAATAGAAA GAAATCTAGCAAGGATGTCT
CCCTTAGTATCAGCCACACCTAAAAAGTTGAAATGGGAGGACCTAAGACCAATAGGGCCTCACATTTACAACCATGA
GTTACCAGAAGTCCATATAATGCCTTTCTTCTAATGTCTGATGAATTGGGGCTGGCCAATATGACTGAGGGAAAAGT
CCAAAAACCGAAGACATTAGCCAAAGAAATGTCTAGAAAAGTACTCAACACTACGGGATCAA ACTGACCCAATATTA
ATAATGAAAAGCGAAAAAGCTAACGAAAAATTTCTATGGAAGCTGTGGAGGGGACTGTGTAAATACAATAAGTAATGA
GGAAATGAGTAACGAGTTACAGAAAA CCAATATGCCAAGTGGGCCACAGGAGATGGATTAACATACCAGAAAAATAA
TGAAAGAAGTAGCAATAGATGACGAAACAATGTGCCAAGAAGAGCCTAAATCCCTAACAAATGTAGAGTGGCTGCT
TGGGTTC AAACAGAGATGAATTTATTGAGCACTCTGACAAGTAAAAGAGCTCTGGACCTACCAGAAATAGGGCCAGA
CGTAGCACCCGTGGAGCATGTAGGGAGTGAAAGAAGGAAATACTTTGTTAATGAAATCAACTGCTGTAAGGCCTCTA
CAGTTATGATGAAGTATGTGCTTTTTCACACTTCATTATTGAATGAAAGCAATGCCAGCATGGGAAAAATATAAGTA
ATACCAATAACCAATAGAGTAGTAAATGAAAAAGGAGAAAGTTTCGACATGCTTTATGGTCTGGCGGTTAAAGGACA
ATCTCATCTGAGGGGAGATACTGATGTGTGAACAGTTGTGACTTTCGAATTTAGTGGTACAGATCCAGAGTGGACT
CAGGAAAGTGGCCAAAATATACTGTGTTTAGGATTGGCTCCCTATTTGTGAGTGGGAGGGGAAAAATCTGTGTACCTA
TATTGCCGAGTGAATGGCACAATAAGATCCAATGAAATGGGGAATGGAAGCTAGAAGATGTCTGCTTCAATCAAT
GCAACAAATGGAAGCAATTGTTGAACAAGAATCATCGATACAAGGATATGACATGACCAAAGCTTGTTC AAGGGAG
ACAGAGTAAATAGCCCCAAAATTTTAGTATTGGGACTCAAGAAGGAAAAC TAGTAAAAGGATCCTTTGGGAAAGCA
CTAAGAGTAATATTACCAAAATTTTGATGCATATGTATTTGGAATGCCCAATTTGGAGGGGTTTAGTGCCGAGTC
TAGGAGACTTCTACTGTTAAATTCAGCACTAAAGGACAGAAAGGCCCTTGGGTGTTGACTTAGAGGGAATGTATT
CTGGAATAGAAGATGTATTAGTAACAACCTTGGGTAATACAGAGTGCATACTGGTTCAATGAATGGTTGGGCTTT
GAAAAGGAGGGGAGTAAAGTATTAGAAATCAGTAGATGAAATAATGAATGAATGAAAAACATAGTACTCAATTTGGT
ACTATTTTGTTCATTATGTATCTAAACATCCAATAAAAAGATCGAGAATCAAAATGCACGTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 31 (PBI, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCGGAGCCTTTAAGATGAATATAAATCCTTATTTCTCTTCATAGATGTACCCATACAGGCAGCAATTC
AACAACATTCCCATACACCGGTGTTCCCCCTTACTCCCATGGAACGGGAACAGGCCACACAATAGACACCGTGATCA
GAACACATGAGTACTGAAACAAGGGAACAGTATGTTCTGACATCACAGGATGTACAATGGTAGATCCAAACAAAT
GGGCCATTACCCGAAGACAATGAGCCGAGTGCCTATGCACAAATTAGATTGCGTTCTGGAGGCTTTGGATAGAATGGA
TGAAGAACATCCAGGTTGTTTCAAGCAGCCTCACAGAATGCCATGGAGGCACTAATGGTCACAACTGTAGACAAAT
TAACCCAGGGGAGACAGACTTTTGATTGGACAGTATGCAGAAACCAGCCTGCTGCAACGGCACTAAACACAACAATA
ACCTCCTTTAGTTGAATGATTGAATGGAGCTGACAAGGGTGGATTGGTACCCCTTTTGCCAAGATATCATTGATTC
ATTGGACAAACCTGAAATGACTTCTTCTCAGTAAAGAATATAAGAAAAAATTGCTGCTAAAAACAGAAAGGGTT
TCCTCATAAAGGAATACCAATGAAAGTAAAGACAGGATAACCAGAGTGGAAATACATCAAAAGAGCATTATCATT
AACACAATGACAAAAGATGCTGAAAGGGGCAAACTAAAAAGAAGAGCGATTGCAACCGCTGGAATACAAATCAGAGG
GTTTGTATTAGTAGTTGAAACCTTGGCTAAAAATATCTGTGAAATCTAGAACAAAGTGGTTTGCCCGTAGGTGGAA
ATGAAAAGAGAGGCCAACTGTCAAATGCAGTGGCCAAATGCTCAGTAACTGCCACCAGGAGGGATCAGCATGACA
GTAACAGGAGACAATACTAAATGGAATGAATGCTTAAATCCAAGAATCTTTTGGCTATGACTGAAAGGATAACAAG
AGACAGCCCAATTTGGTTCGCGGATTTTGTAGTATAGCACCGGTCTTGTCTCCAAATAAAATAGCCAGATTGGGAA
AAGGATTTATGATAACAAGCAAAACAAAAAGACTGAAGGCTCAAATACCTTGTCCAGATCTGTTTAGCATACCATTA
GAAAGATATAATGAAGAAACAAGGGCAAAATTAAGAAAGCTGAAACCATTCTTCAATGAAGAAGGAACGGCATCTTT
GTCGCTGGGATGATGATGGGAATGTTTAAATATGCTATCTACCGTGTGGGAGTAGCCGCACCTAGGTATCAAAAACA
TTGGAACAAAGGAATATTTATGGGATGGACTGCAATCTCTGATGATTTGCTCTGTTTGTAAATGCAAAAGATGAA
GAGACATGTATGGAAGGAATAAACGACTTTTACCGAACATGTAATTTATGGGAATAAACATGAGCAAAAAGAAAAG
TTACTGTAATGAACTGGAATGTTGAATTTACAAGCATGTTCTATAGAGATGGATTGTATCTAATTTTGCAATGG
AAATTCCTTCAATTTGGAGTTGCTGGAGTAAATGAATCAGCAGATATGGCAATAGGAATGACAATAATAAGAACAT
ATGATCAACAATGGGATGGGTCCAGCAACAGCACAAACAGCCATACAATTATTCATAGCTGATTATAGGTACACCTA
CAAAATGCCACAGGGGAGATTCAAAGTGAAGGAAAAAGAAATGAAAAATTATAAGGAGCTATGGGAAAAACATAAG
GAAGAGATGGTCTGTTAGTGGCAGATGGTGGGCCCAACATTTACAATTTGAGAACTTACATATCCAGAAATAGTA
TTGAAGTACAACCTAATGGACCTGAATACAAAGGGCGGTACTTTCATCTCAAATCCATTGTAGGACATTTATC
TATTGAGGGCATCAAGAGAAGCAGATATAACCCAGCATGCTCCCGTAAAGAAAAATGGATTATGATGCAGTATCTG
GAACATCATAGTTGGAGAACCAAGGAACAGATCTATACTAAATACTGACCAGAGGAACATGATTCTTGAGGAACAA
TGCTACGCTAAGTGTGCAACCTTTTGGAGCCTGTTTAAATAGTGCATCATACAGGAAACCAGTAGGTGAGCACAG
CATGCTTGGAGGTATGGCCACAGATTAAGAGTGGATGCACGACTAGATTATGAATCAGGAAGAAATGTCAAAGGATG
ATTTTGAGAAAGCAATGGCTCACCTTGGTGAATGGGTACATATAAGCTCCGAAGATGTCTATGGGGTTATTGGTC
ATCATTGAATACATGTGATAAACCAATGATTAAATGAAAAAGGCTCGTGTCTACT

SEQ ID NO: 32 (PB2, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCGGAGCGTTTCAAGATGACATTGGCTAAATTTGAATTGTTAAACAACCTGTTAAGGGACAATGAAGCC
AAAACAGTATTGAAACAAACAACGGTAGACCAATATAACATAATAAGAAAAATCAATACATCAAGAAATTGAAAGAA
CCCTTCATTGAGGATGAAGTGGGCAATGTGTTCTAATTTTCCCTTGGCTCTGACCAAGGGTGATATGGCAACAGAA
TCCCTTGGAAATACAAGGGAATACAACCTTAAACAATAATGCTGAAGACATAGGAACCTAAAGGCCAAATGTGCTCAATA
GCAGCAGTTACCTGGTGAATACATATGGACCAATAGGAGATACTGAAGGTTTCGAAAAGGTCTACGAAAGCTTTTT
TCTCAGAAAGATGAGACTTGACAAATGCCACTTGGGGCCGAATAACTTTTGGCCCGAGTTGAAAGAGTAAGAAAAAGGG
TACTGCTAAACCTCTCAACCAAGGAAATGCCCTCCAGATGAAGCAAGTAATGTGATAATGGAAATATTGTTCCCTAAG
GAAGCAGGAATACCAAGAGAATCTACTTGGATACATAGGGAACCTGATAAAGAAAAAGAGAAAAATTTGAAGGAAC
AATGATAACTCCCATTTGACTGGCATAATGCTTGAGAGAGAATTTGGTTGCCAGAAGAAGGTTCTGCCGGTGGCAG
GAGCAACATCAGCTGAGTTTATAGAAATGCTACACTGCTTACAAGGTGAAAAATGGAGACAAATATATACCCAGGA
GGAAATAAATACTGAATCTAGGTCTCAATCGATGATTGTAGCTTGTAGAAAGATAATCAGAAGATCAATAGTCCG
ATCAAAACCATTAGAGCTAGCTGTAGAAATGCAAAACAAGACTGTGATAGATACTGAACCTTTAAATCATGTCTGA
CAGCCATAGACGGAGGTGATGTAGCCTGTGACATAATAAGAGCTGCATTAGGACTAAAGATCAGACAAAGACAAAGA
TTTGGACGACTTGAACATAAGAGAATATCAGGAAGAGGATTCAAAATGATGAAGAAATATTAATCGGGAACCGGAAC
AATACAGAAGATTGGAATATGGGACGGAGAAGAGGAGTTCCATGTAAGATGTGGTGAATCAGGGGAATATTAAGAA
AGAGCAAAATGAGAATGGAAAACTACTAATAAATTCAGCTAAAAAGGAAGACATGAAAGATTAAATAATCTTGTGC
ATGGTATTTTCTCAAGACACTAGGATGTTCCAAGGAGTGAAGGAGAAATAAATTTTCTTAATAGAGCAGGCCAAT
TTTATCTCAATGTACCAACTCCAAAGATATTTTGAATAGAAGCAACGATCTCTTTGATCAATGGGGGTATGAGG
AATCACCCAAAGCAAGTGAGCTACATGGAATAAATGAATTAATGAATGCATCTGACTACACTTTGAAAGGGGTTGTA
GTAACAAAAAATGTAATTGATGATTTAGTTCTACTGAAACAGAAAAAGTATCTATAACAAAAATCTTAGTTTAAT
AAAAAGGACTGGGGAAGTCATAATGGGGGCTAATGACGTAAGTGAATTAGAATCACAAGCTCAGCTAATGATAACAT
ATGATACACCTAAGATGTGGGAGATGGGAACAACCAAGAACTGGTGCAAAACACCTACCAATGGGTGCTGAAAAAT
TTGGTAACACTGAAGGCTCAGTTTCTTCTAGGAAAAGAGACATGTTCCAATGGGATGCATTTGAAGCATTGAAAG
CATAATCCCCCAGAAGATGGCTGGCCAGTACAGTGGATTGCAAGAGCAGTGTCAAACAAATGAGAGACCAAGAGG
TTATGAAAACCTGACCACTGTTAATAAGTTGTTGCCCTTTGTTTCTCACCACCAAAATTAAGGAGAAATGGGGAGCCT
TATCAGTTCTTGGGCTTGTATTGAAGGGAGGAGGAGAAAAATTCATCGAAGTAAGGAAAGGGTCCCTCTATTCTC
TTACAATCCACAACAGAAGTCCTAATATATGCGGCAGAAATGATGTCATTAAAGGGGAAAAATGAAGATGAAGAAA

[0204]

GGAAATAGATCAATGGGGAATGCAGTATTAGCGGGCTTCTCGTTAGTGGCAAGTATGACCCAGATCTTGGAGATTTCA
 AAACTATTGAAGAACTTGAAAAGCTGAAACCGGGGAGAAAGCAAACATCTTACTTTATCAAGGAAAGCCCGTTAA
 AGTAGTTAAAAGGAAAAGATATAGTGCCTTTATCCAATGACATTTACAAAGGAATTAAGAGACAAAGAAATGACAGTTG
 AGTCCATGGGGTGGGCCTTGAGCTAATATAAAATTTATCCATTAAATCAATAAACACAATTGAGTGAAAAATGCTCGT
 GTTTCTACT

SEQ ID NO: 33 (NP, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTATTAACCTTCAAGTACCAACAAAAGAACTGAAAATCAAAATGTCCAACATGGATAT
 TGACGGTATCAACACTGGGACAATTGACAAAACACCGGAAGAAATAACTTCTGGAACCAAGTGGGACAACCAGACCAA
 TCATCAGACCAGCAACCCCTTGCCCCACCAAGCAACAAACGAACCCGGAACCCATCCCCGGAAGAGCAACCACAAGC
 AGTGAAGCTGATGTCGGAAGGAAAACCCAAAAGAAAACAGACCCCGACAGAGATAAAGAAAGAGCGCTACAAATATGGT
 AGTGAACCTGGGTGAATTTCTATAACCAAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAAACCTAATCC
 AAAATGCGCATGCTGTGGAAGAATTTCTATTGGCTGCCACTGATGACAAGAAAACCTGAATTCAGAGGAAAAAGAAT
 GCCAGAGATGTCAAAGAAGGAAAAGAAAGAAATAGACCACAACAAACAGGAGGACACCTTTTACAAGATGGTAAGAGA
 TGGGGAGTGATGGCTTCAGTGGACTAAATCAGATAATGATTGGGCATTACAGATGAATGATGTCTGTTTCCAAAGA
 TCAAAGGCCCTAAAAGAGTTGGACTTGACCCTTCATTAATCAGTACCTTTGCAGGAAGCACACTCCCCAGAAGATC
 AGGTGCAACTGGTGTGCAATCAAAGGAGGTGGAACCTTAGTGGCTGAAGCCATTGATTTATAGGAAGAGCAATGG
 CAGACAGAGGGCTATTGAGAGACATCAAAGCCAAGACTGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCAAAAAACAAATGC
 TCTGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGAAATCCAGGGATTGCAGACATTGAAGACCT
 AACCTGCTTGCTCGTAGTATGGTCTGTTGTTAGGCCCTCTGTGGCGAGCAAAGTAGTGCTTCCCATAGCAATTTATG
 CTAATAATCACTCAACTAGGTTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTCTCTACAATATG
 GCAACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGATGATGCAAAGATAAATCGCAATTAATCTTCATGCTCTGCTTCGG
 AGCTGCCATGAAGACCTGAGAGTTTGTCTGCATTAAACAGGCATAGAATTCAGCCCTAGATCAGCATTAAATGCA
 AGGGTTTCCATGTTCCAGCAAAGGAACAGGTGGAAGGAATGGGGGACGCTCTGATGTCCATCAAGCTCCAGTTTGG
 GCTCCAATGACCAGATCTGGAGGGAACGAAGTAGGTGAGACGGAGGGTCTGGCCAAATAAGTTGCAGCCAGTGT
 TGCAGTAGAAAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTTTCAATGAATATTGAGGGACGTGATG
 CAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGACTCAATGGCTAAGAAAACCAATGGAAATGCTTTCAATTGGG
 AAGAAATGTTTCAAATATCAGACAAAACAAAACCAATCCCGTTGAAATTCCAATTAAGCAGACCATCCCCAATTT
 CTTCTTTGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAGCAACAAAATAGACACTATGACTGTGA
 TTGTTTCAATACGTTTGGAAATGTGGGTGTTTACTCTTATTGAAATAAATATAAAAAATGCTGTTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 34 (M, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCACGCACTTCTTAAATGTCGCTGTTTGGAGACACAATTGCCTACCTGCTTTCATTGACAGAAGATGG
 AGAAGGCAAAGCAGAAGTACAGAAAAATTACACTGTTGGTTCGGTGGGAAAGAAATTTGACCTAGACTCTGCCTTGG
 AATGGATAAAAAACAAAGATGCTTAAGTATATACAGAAAGCACTAATTTGGTGCCTCTATCTGCTTTTAAACCA
 AAGACCAAGAAAGAAAAGAAATTTATCACAGAGCCCTATCAGGAATGGGAACAACAGCAACAAAAAGAGGG
 CCTGATTCTAGCTGAGAGAAAAATGAGAAGATGTGTGAGTTTTCATGAAGCATTGGAATAGCAGAAGGCCATGAAA
 GCTCAGCGCTACTATATTGTCTCATGGTCACTGACCTGAACCCCTGGAAATTTCAATGCAAGTAAACCTAGGAACG
 CTCTGTGCTTTGTGCGAGAAACAAGCATCACATTACACAGGGCTCATAGCAGAGCAGCAAGATCTTCAGTGCCTGG
 AGTGAGGCGAGAAATGCAGATGGTCTCAGCTATGAACACAGCAAAAACCAATGAATGGAATGGGAAAGGGAGAAGACG
 TCCAAAACTGGCAGAGAGCTGCAAAGCAACATTGGAGTATTGAGATCTCTTGGGGCAAGTCAAAGAAATGGGGAA
 GGAATTGCAAAGGATGTGATGGAAGTGCTAAAGCAGAGCTCTATGGGAATTCAGCTCTTGTGAAGAAATACCTATA
 ATGCTCGAACCATTTTCAATTTGTTCTTTTTCATCTTATCAGCTCTCCATTTTCATGGCTTGGACAATAGG
 GCATTTGAATCAAATAAAAGAGGAGTAAACATGAAAAACGAATAAAAAATCCAAATAAAGAGACAATAAACAGAG
 AGGTATCAATTTTGAGACACAGTTACCAAAAAGAAATCCAGGCCAAAGAAACAATGAAGGAAGTACTCTCTGACAAC
 ATGGAGGTATTGAGTGACCACATAGTAATTGAGGGGCTTTCTGCTGAAGAGATAATAAAATGGGTGAAACAGTTTT
 GGAGGTAGAAGAAATGCATTAATTTCAATTTTACTGTATTCTTGTCTATGCATTTAAGCAAATTTGAATCAATGTC
 AGCAATAAACTGGAAAAAGTGCCTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 35 (NS, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCAGAGGATTTGTTTAGTCACTGGCAACGAAAAAATGGCGGACAACTGACCACAACACAAATTGAGGT
 GGGTCCGGGAGCAACCAATGCCACCATAAACTTTGAAGCAGGAATTTGGAGTGCTATGAAAGGCTTTTCATGGCAAA
 GAGCCCTTGACTACCTGGTCAAGACCGCTTAAACAACTAAAGAGAAAATTTGGAATCAAGAATAAAGACTCACAAC
 AAAAGTGAGCCAGAAAGTAAAGGATGTCTCTTGAAGAGAGAAAAGCTATTGGGGTAAAAATGATGAAAGTGCTCCT
 ATTTATGAACCCATCTGCTGGAGTTGAAGGGTTTGAGCCATATTGTATGAAAAATCCCTCCAATAGCAACTGTCCAG
 ACTGCAATTTGGGCTGATTACCCTCCAACACCAGGAAAGTACCTTGATGGCATAGAAGAAGAACCGGAGAAATGTTGGT
 GACTCAACTGAAATAGTATTAAGGGACATGAACAACAAAGATGCAAGGCAAAAGATAAAGAGGAAGTAAACACTCA
 GAAAGAGGGGAAATTCGTTTGAACAATAAAAGGGATATACGTAATGTGTGTTGCTTGGAGAGTGTGGTAAACGGAA
 CATTTCATCAAGCACCCCTAATGGATACAAGTCTTATCAACTCTGCATAGATTGAATGCATATGACCAGAGTGAAGA
 CTGTTGCTAAACTTGTGTACTGATGATCTTACAGTGGAGGATGAAGAAGATGGCCATCGGATCTCAACTCACT

CTTCGAGCGCTCTTAATGAAGGACATTCAAAGCCAATTCGAGCAGCTGAAACTGCGGTGGGAGTCTTATCCCAATTTG
GTCAGAGCACCAGATTATCACCAGAAGAGAGACAATTAGACTGGTTACGGAAGAACTTTATCTTTAAGTAAAG
AATTGATGATAACATATTGTTCCACAAAACAGTAATAGCCAACAGCTCCATAATAGCTGACATGATTGTATCATTAT
CATTATTGGAACATTGTATGAAATGAAGGATGTGGTTGAAGTGTACAGCAGGCAGTGCTTGTGAATTTAAATAAA
AATCCTCTTGTACTACT

SEQ ID NO: 36 (NA, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCAGAGCATCTTCTCAAACTGAGGCCAAATAGGCCAAAAATGAACAATGCTACCTTCAACTATACAAACG
TTAACCCCTATTCTCACATCAGGGGGAGTGTATTATCACTATATGTGTGAGCTTCACTATCATACTTACTGTATTG
GGATATATTGCTAAAATTTTACCAACAGAAAATAACTGCACCAACAATGCCATTGGATTGTGCAAAACGCATCAAATG
TTCAGGCTGTGAACCGTTCTGCACAAAAGAGATGACACTTCTTCTCCAGAACCGGAGTGGACATACCCCTCGTTTA
TCTTGGCCCGGGCTCAACCTTTTCAGAAAGCACTCCTAATTAGCCCTCATAGATTTCGGAGAAACCAGAGGAAACTCAGC
TCCCTTGACAATAAGGGAACCTTTTATTGTCTGTGGACCAAAGGAATGCAACACTTTTGCTCTAACCCATTATGCAAG
CTCAACCAGGGGGATACTACAATGGAACAAGAGAGGACAGAAAACAAGCTGAGGCATCTGATTTCAGTCAAATGGGCG
AAAATACCAACAGTAGAAAACCTCCATTTTCCACATGGCAGCTTGGAGCGGGTCCGCATGCCATGATGGTAGAGAATG
GACATATATCGGAGTTGATGGCCCTGACAGTAATGCATTGATCAAAAATAAATATGGAGAAGCATATACTGACACAT
ACCATTCTCTATGCAACAACATCCTAAGAACAAGAAAGTGCCTGCAATTGCATTTGGGGGAGATTGTTATCTTATG
ATAACTGATGGCTCAGCTTTCAGGAATTAGTAAATGCAGATTCTTAAAGATTTCGAGAGGGTCGAATAATAAAGAAAT
ATTTCCAAACAGGAAGAGTAGAACATACCTGAAGAAATGCACATGCGGATTGGCCAGCAACAAAACCATAGAAATGCGCT
GTAGAGATAACAGTTACACAGCAAAAAGACCCCTTGTCAAATTAATGTGGAGACTGATACAGCTGAAATAAGATTG
ATGTGCACAGAGACTTATTGGACACCCCCAGACCAGATGATGGAAGCATAACAGGGCCTTGCGAATCTAATGGGGA
CAAAAGGCGCTGGAGGCATCAAGGGAGGATTGTTTCATCAAAGAATGGCATCCAAGATTGGAAGATGGTACTCTCGAA
CGATGCTCAAACCTGAAAGAATGGGATGGAACGTGTATGTCAAGTATGATGGAGACCCATGGACTGACAGTGAAGCC
CTTGCTCCTAGTGGAGTAATGGTTCAATGGAAGAACCTGGTTGGTATTCTTTTGGCTTCGAAATAAAGATGAAGAA
ATGTGATGTCCCTGTATTGGGATAGAGATGGTACACGATGGTGGAAAAAGACTTGGCACTCAGCAGCAACAGCCA
TTTACTGTTTAAATGGGCTCAGGACAATTGCTATGGGACACTGTACAGGTGTTGATATGGCTCTGTAATGGAGGAAT
GGTTGAGTCTGTTTAAACCCCTTGTTCCTATTTTGTGTTGAATAATTGCTCTTACTGAACTTAATTGTTTCTGAAAA
ATGCTCTTGTACTACT

SEQ ID NO: 37 (HA, B/Panama/45/90)

AGCAGAAGCAGAGCATTTTCTAATATCCACAAAATGAAGGCAATAATTGTACTACTCATGGTAGTAACATCCAAACG
AGATCGAATCTGCACCTGGGATAACATCTTCAAACTCACCTCATGTGGTCAAAACAGCTACTCAAGGGGAAGTCAATG
TGACTGGTGTGATACCACTGACAAACACCAACAAAATCTCATTTTGCAAACTCAAAGGAACAAAGACCAGAGGG
AACTATGCCCAAACCTGTCTCACTGCACAGATCTGGATGTGGCCTTGGGCAGACCAATGTGTGTGGGACCAACCC
TTCGGCAAAAGCTTCAATATCCACGAAGTCAGACCTGTTACATCCGGGTGCTTTTCTATAATGCACGACAGAACAA
AAATCAGACAGTACCAATCTTCTCAGAGGATATGAAAAATCAGATTATCAACCCAAAACGTTATCAACGCAGAA
AGAGCACCAGGAGGCCCTACAGACTTGGAACTCAGGATCTTGCCCTAACGTTACCAGTAGAGACGGATTCTTCGC
AACAAATGGCTTGGGCTGTCCCAAGGGACAAACAAACAGCAACGAATCCACTAACAGTAGAAGTACCATACTATTGTA
CAAAAGGAGAAGACCAATTAATGTTTGGGGTTCCATTCTGATGACAAAACCCAAATGAAAAACCTCTATGGAGAC
TCAATCTCAAAGTTTCACTCATCTGCCAATGGAGTAACACACATTATGTTTCTCAGATTGGTGGCTTCCCAAA
TCAACAGAGAAGACGGAGGCTACCAAAAGCGGCAGAAATTGTTGTGATTACATGGTGCAAAAACCTGGGAAAAACAG
GAACAATGTCTATCAAAGAGGTGTTTGTGCTCAAAGGTGTGTGCGCAAGTGGCAGGAGCAAGGTAATAAAAA
GGGTCCTTGCCCTTTAATTGGTGAAGCAGATTGCTTCCAGAAAAATACGGTGGATTAAACAAAAGCAAGCCTTACTA
CACAGGAGAACATGCAAAAGCCATAGGAAATTGCCAATATGGGTGAAAAACCTTTGAAGCTTGCCAATGGAAACCA
AATATAGACCTCCTGCAAACTATTAAAGGAAAGGGGTTTCTTCGGAGCTATTGCTGTTTCTTAGAAGGAGGATGG
GAAGGAATGATTGCAGGTTGGCACGGATACACATCTCATGGAGCACATGGAGTGGCAGTGGCAGCAGACCTTAAGAG
TACGCAAGAGGCATAAACAAGATAACAAAAATCTCAATTCTTTGAGTGAGCTAGAAGTAAGAATCTTCAAAGAC
TAAGTGGTGCCATGGATGAACTCCACAACGAAATCTCGAGCTGGATGAGAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGACACA
ATAAGCTCGCAATAGAGCTTGCACTTGTCTTCCAAACGAAGGAATAATAAACAGTGAAGATGAGCATCTATTGGC
ACTTGAGAGAAAACTAAAGAAAAATGCTGGGTCCCTCTGCTGTAGACATAGGGAATGGATGCTTCGAAACCAACACA
AGTGCACACAGACCTGCTTAGACAGAAATAGCTGTGGCACCTTTAATGCAGGAGAATTTTCTCTTCCACTTTTGAT
TCACTGAATATTACTGCTGCATCTTAAATGATGATGGATTGGATAATCATACTATACTGCTCTACTACTCAACTGC
TGCTTCTAGTTTGGCTGTAACATTGATGATAGCTATTTTATTGTTTATATGGTCTCCAGAGACAATGTTTCTTGCT
CCATCTGTCTATAAGGAAAAATTAAGCCCTGTATTTCTTTGTTGTAGTGTGTTTGGCTTGTACCATTACAAAGA
AACGTTATTGAAAAATGCTCTTGTACTACT

SEQ ID NO: 38 (NP, B/Ann Arbor/1/66)

AGCAGAAGCAGAGCATTTTCTTGTGAACCTCAAGTACCAACAAAACTGAAATCAAATGTCCAACATGGATATTG
ACGGCATCAACACTGGAACAATTGACAAAACACCAGAAGAAATAACTTCCGAACCAAGTGGGGCAACCAGACCAATC
ATCAAGCCAGCAACCTTGGCCCAAGCAATAAACGAACCCGAAACCCATCCCCAGAAAGGGCAACCACAGCAG
CGAAGCGATTGTGCGAAGGAGAACCACAAAAGAAACAAACCCGACAGAGATAAAGAGAGCGTCTACAATATGGTAG

[0206]

TGAAACTGGGTGAATTCTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAACCTAATCCAA
AATGCACATGCTGTGGAAGAATTCTATTGGCTGCTACTGATGACAAGAAAACCTGAATACCAAGAAAAAGAATGC
CAGAGATGTCAAAGAGGGGAAAGAAATAGACCACAACAAAACAGGAGGCACCTTTTATAAGATGGTAAAGAGATG
ATAAAACCATCTACTTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTTAAAAAGAGAGGTGAAAAACAATGTACAAGACCACCATG
GGGAGTGATGGTTTCAGTGGACTAAATCACATCATGATTGGGCATTACAGATGAACGATGTCTGTTTCCAAAGATC
AAAGGCACATAAAAGAGTTGGACTTGACCTTTCATTAATCAGTACTTTTGCAGGAAGCACACTCCCCAGAAGATCAG
GTGCAACTGGTGTGCGATCAAAGGAGGTGGAACCTTGTAGTGGCAGAGCCATTTCGATTATAGGAAGAGCAATGGCA
GACAGAGGGCTATTGAGAGACATCAGAGCCAAGACGGCCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTGAAAAACAAGTGCTC
TGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGAAACCCAGGGATTGCAGACATAGAAGACCTAA
CCCTGCTTGCCCGAAGCATGGTGTGTGTCAGGCCCTCTGTAGCGAGCAAAGTGGTGCTTCCCATTAAGCATTAAATGCT
AAAAACCTCACTAGGGTTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTCTTTATAATATGGC
AACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGACGATGCAAAAGATAAATCACAATTATTCTTCATGTCTTGCTTTGGAG
CTGCCATGAAGACCAAGAGTTTGTCTGCACATAACGGCACAGAATTCAAGCCTAGGTGAGCATTAAAGTGCAAG
GGTTTCCACGTTCCAGCAAGGAGCAAGTGGAGGAATGGGGGAGCTCTGATGTCCATCAAGCTCCAGTTTGGGG
CCCAATGACCAGATCTGGGGGGAACGAAGTAGGTGGAGACGGAGGTCTGGTCAAATAAGTTGACGCCCCGTGTTG
CAGTAGAGAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTGTCAATGAATATTGAGGGACGTGATGCA
GATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGATTCAATGGCTAAGAAAACCAATGGAATGCTTTTATTGGGAA
GAAAATGTTTCAAATATCAGACAAAAACAAAATCAATCCCGTTGATATTCCAATTAAAGCAGACCATCCCAATTTCT
TCTTTGGGAGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAGCAACAAAATAGACACTATGGCTGTGACT
GTTTCAGTACGTTTGGAAATGTGGGTGTTTACTCTTATTGAAATAAATGTAAAAAATGCTGTTGTTCTACT

SEQ ID NO: 39 (NP, B/Ann Arbor/1/66 – 대세 서열)

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTGTGAACCTCAAGTACCAACAAAACCTGAAAATCAAATGTCCACATGGATATTG
ACGGCATCAACACTGGAACAATTGACAAAACACCAGAAGAAATAACTTCCGAACCAAGTGGGGCAACCAAGCAATC
ATCAAGCCAGCAACCTTGGCCCAAGCAATAAACGAACCCGAAACCCATCCCGAAGGGCAACCAAGCAG
CGAAGCGATTGTGCGAAGGAGAACCCAAAAGAACAAACCCCGACAGAGATAAGAAAGAGCGCTCTACAATATGGTAG
TGAACTGGGTGAATTCTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAACCTAATCCAA
AATGCACATGCTGTGGAAGAATTCTATTGGCTGCTACTGATGACAAGAAAACCTGAATACCAAAAGAAAAAGAATGC
CAGAGATGTCAAAGAGGGGAAAGAAATAGACCACAACAAAACAGGAGGCACCTTTTATAAGATGGTAAAGAGATG
ATAAAACCATCTACTTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTTAAAAAGAGAGGTGAAAAACAATGTACAAGACCACCATG
GGGAGTGATGGTTTCAGTGGACTAAATCACATCATGATTGGGCATTACAGATGAACGATGTCTGTTTCCAAAGATC
AAAGGCATTAAGAAAGTTGGACTTGACCTTTCATTAATCAGTACTTTTGCAGGAAGCACACTCCCCAGAAGATCAG
GTGCAACTGGTGTGCGATCAAAGGAGGTGGAACCTTGTAGTGGCAGAGCCATTTCGATTATAGGAAGAGCAATGGCA
GACAGAGGGCTATTGAGAGACATCAGAGCCAAGACGGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTGAAAAACAAGTGCTC
TGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGAAACCCAGGGATTGCAGACATAGAAGACCTAA
CCCTGCTTGCCCGAAGCATGGTGTGTGTCAGGCCCTCTGTAGCGAGCAAAGTGGTGCTTCCCATTAAGCATTAAATGCT
AAAAACCTCACTAGGGTTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTCTTTATAATATGGC
AACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGACGATGCAAAAGATAAATCACAATTATTCTTCATGTCTTGCTTTGGAG
CTGCCATGAAGACCAAGAGTTTGTCTGCACATAACGGCACAGAATTCAAGCCTAGGTGAGCATTAAAGTGCAAG
GGTTTCCACGTTCCAGCAAGGAGCAAGTGGAGGAATGGGGGAGCTCTGATGTCCATCAAGCTCCAGTTTGGGC
CCCAATGACCAGATCTGGGGGGAACGAAGTAGGTGGAGACGGAGGTCTGGTCAAATAAGTTGCAGCCCCGTGTTTG
CAGTAGAGAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTGTCAATGAATATTGAGGGACGTGATGCA
GATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGATTCAATGGCTAAGAAAACCAATGGAATGCTTTTATTGGGAA
GAAAATGTTTCAAATATCAGACAAAAACAAAATCAATCCCGTTGATATTCCAATTAAAGCAGACCATCCCAATTTCT
TCTTTGGGAGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAGCAACAAAATAGACACTATGGCTGTGACT
GTTTCAGTACGTTTGGAAATGTGGGTGTTTACTCTTATTGAAATAAATGTAAAAAATGCTGTTGTTCTACT

SEQ ID NO: 40 (PB2, A/New Caledonia/20/1999)

ATGAAAAGAAATAAAGAGCTAAGGAATCTGATGTCACAATCTCGCACTCGCGAGATACTTACAAAACTACTGTAGA
CCACATGGCCATAAATCAAGAAATACACATCAGGAAGACAGGAGAAAAACCCATCACTTAGAATGAAATGGATGATGG
CAATGAAATACCAATTACAGCAGATAAAGGATAACGGAATGATTCTTGAAGAAATGAGCAAGGACAGACATTA
TGGAGTAAAGTGAATGATGCCGATCAGACCGAGTGATGATATCACCCCTGGCTGTGACATGGTGGACAGAAATGG
ACCAATGGCAAGTACTATTCACTATCCAAAAATCTACAAAACCTTACTTTGAAAAGGTTGAAAGGTTAAACATGGAA
CCTTTGGCCCTGTACACTTTAGAAACCAAGTCAAAATACGCCGAAGAGTCGACATAAATCCTGGTCATGCAGACCTC
AGCGCAAGGAGGCACAGGATGTAATTATGGAAGTTGTTTCCCTAATGAAGTGGGAGCCAGAATACTAATCATCAGA
ATCGCAATTAAACGATAACCAAGGAGAAAAAGAACTCCAGAATTGCAAAATTTCCCTTTGATGGTTGCATACA
TGTTAGAGAGGGAACTGTGCGCAAAACGAGATTCTCCCGGTTGCTGGTGGAAACAAGCAGTGTGTACATTGAAGTT
TTGCATTTAAACACAGGGGACATGCTGGGAGCAGATGTACACTCCAGGTGGGGAGGTGAGGAATGATGATGTTGATCA
AAGCCTAATTATGCTGCTAGGAACATAGTGAGAAGAGCTGCAGTATCAGCAGATCCACTAGCATCTTTATTAGAAA
TGTGCCATAGCACAGATTTGGTGGGCAAGGATGGTGGATATTCTCAGGCAAAATCCAACAGAAGAACAGCTGTG
GATATATGCAAGCAGCAATGGGGCTGAGAATCAGTTTATCTTCTAGTTTGGCGGATTACATTTAAGAGAACAAAG

[0207]

TGGATCATCAGTCAAAAGGGAGGAAGAAGTGCTCACGGGCAATCTGCAAACATTGAAGCTAACTGTGCATGAGGGAT
ATGAAGAGTTCACAATGGTTGGGAAAAGGGCAACAGCTATACTCAGAAAAGCAACCAGGAGATTGATTCAACTAATA
GTGAGTGGAAAGAGACGAAACAGTCAATAGTCAAGCAATAGTTGTAGCAATGGTATTCTCACAAGAAAGATTGCATGGT
AAAAGCAGTTAGAGGTGATCTGAATTTTCGTTAATAGAGCGAATCAGCGGTTGAATCCCATGCATCAACTTTTGAGAC
ATTTTCAGAAGGATGCTAAAGTACTTTTCTTAAATTGGGGAATTGAACCTATCGACAATGTGATGGGAATGATTGGG
ATATTACCTGATGACTCCAAGTACCGAGATGTCAATGAGAGGAGTGAGAGTCAGCAAAATGGGTGTAGATGAATA
CTCCAATGCTGAAAGGGTAGTGGTGAGCATTGACCGTTTTTTGAGAGTCCGGGACCAAAGAGGAAATGTACTACTGT
CTCCAGAGGAAGTCAGTGAACACACAGGGAACAGAGAACTGACAATAACTTACTCTTCATCAATGATGTGGGAGATT
AATGGCCCTGAGTCAGTGTGTGATCAATACCTATCAGTGGATCATCAGAACTGGGAGACTGTTAAATTCAGTGGTC
TCAGAACCTACAATGCTATACAATAAAATGGAATTGAGCCATTTTCAGTCTCTAGTCCCTAAGGCCATTAGAGGCC
AATACAGTGGGTTTGTAGAACTCTATTTCAACAAATGAGGGATGTGCTTGGGACCTTTGACACAACCTCAGATAATA
AACTTCTTCCCTTTGACGCGCTCCACCAAAGCAAAGTAGAATGCAATTTCTCATCTGACTGTGAATGTGAGGGG
ATCAGGAATGAGAATACTTGTAAAGGGTAATTTCCAGTATTCAACTACAACAAGACCACTAAGAGACTCACAGTCC
TCGGAAAGGATGCTGGCACTTTAACTGAAGACCCAGATGAAGGCACAGCTGGAGTGGAAATCTGCTGTTCTAAGGGGA
TTCCTCATTTCTAGGCAAAAGATAGAAGATATGGGCCAGCATTAAAGCATCAATGAATTGAGCAACCTTGCGAAAGG
GGAAAAGCTAATGTGCTAATTTGGGCAAGGGGACGTAGTGTGGTAATGAAACGAAACGGGACTCTAGCATACTTA
CTGACAGCCAGACAGCGACCAAAGAAATTTCGGATGGCCATCAAT

SEQ ID NO: 41 (SEQ ID NO: 40과 동일한 서열을 코드화함)

ATGGAACGCATTAAAGAACTGCGCAACCTGATGAGCCAGAGCCGACCCGCGAAATTTGACCAAAACCACCGTGGAT
TCATATGGCGGATTATTAATAAATATACAGCGGCGCCAGGAAAAAACCAGGCTGCGCATGAAATGGATGATGG
CGATGAAATATCCGATATCCGCGGATTAACGCGATTACCGAAATGATTCGGGAACGCAACGAAACAGGCCAGACCTG
TGGAGCAAAAGTGAACGATGCGGGCAGCGATGCGGTGATGATTAGCCCGCTGGCGGTGACTTGGTGAACCGCAACCG
CCCGGTGGCGAGCACCATTTCATATCCGAAATTTATAAAACCTATTTGAAAAAGTGAACGCGCTGAAACATGGCA
CCTTTGGCCCGGTGCAATTTTCGCAACCCAGGTGAAAAATTCGCGCGCGCTGGATATTAACCCGGGCCATGCGGATCTG
AGCGCGAAAGAAAGCGCAGGATGTGATTATGGAAGTGGTGTTCGGAACGAAAGTGGCGCGCGCATTCTGACCAAGCGA
AAGCCAGCTGACCATTACCAAGAAAAAAGAAAGTGCAGAACTGCAAAATTAGCCCGCTGATGGTGGCGGTATA
TGCTGGAACGCGAACTGGTGCGCAAAACCCGCTTTCTGCGGTGGCGGGCGGCACCAAGCAGCGGTGTATATTGAAGTG
CTGCATCTGACCCAGGGCACCCTGCTGGGAACAGATGTATACCCCGGGCGGCGAAGTGCACAGATGATGTGGATCA
GAGCTGATTATTGCGGCGCGCAACATTGTGCGCGCGCGCGGTGAGCGCGGATCCGCTGGCGAGCCTGCTGGAAA
TGTGCGCATAGCACCCAGATTGGCGGCGACCCGCGATGGTGGATATTCTGCGCCAGAACCCGACCGAAGAACAGGCGGTG
GATATTTCGAAAGCGCGATGGGCGCTGCGCATTAGCAGCAGCTTAGCTTTGGCGGCTTTACCTTTAAACGCACCCAG
CGGCGAGCAGCTGAAACGCGAAGAAAGTGTGACCGGCAACCTGCAGACCCCTGAACTGACCCGTGCATGAAGGCT
ATGAAGAATTTACCATGGTGGGCAACGCGCGACCCGCGATTCTGCGCAAAAGCAGCCCGCGCTGATTGAGTGAAT
GTGAGCGCGCGGATGAACAGAGCATTGTGGAAGCGATTGTGGTGGCGATGGTGTTAGCCAGGAAGATGCGATGGT
GAAAGCGGTGCGCGCGATCTGAACTTTGTGAACCGCGCAACAGCGCCTGAACCCGATGCATCAGCTGCTGCGCC
ATTTTCAGAAAGATGCGAAAGTGTCTTTCTGAACTGGGGCATTGAACCGATTGATAACGTGATGGGCATGATTGGC
ATTCTGCGGATATGACCCGAGCACCAGAAATGAGCATGCGCGCGTGCAGTGAACAAATGGGCGTGGATGAATA
TAGCAACGCGGAACCGGTGGTGGTGAGCATTGATCGCTTTCTGCGCGTGCAGCATCAGCGCGGCAACGCTGCTGCTGA
GCCCCGAAGAAAGTGAACGAAACCCAGGGCACCAGAAACTGACCATACCTATAGCAGCAGCATGATGTGGGAAAT
AACGCGCCGGAAGCGTGTGATTAAACACCTATCAGTGGATTATTCGCAACTGGGAAACCGTGAAATTCAGTGGAG
CCAGAACCCGACCATGCTGTATAACAAATGGAATTTGAACCGTTTCAGAGCCTGGTGCCGAAAGCGATTTCGCGGC
AGTATAGCGGCTTTGTGCGCACCTGTCTTTCAGCAGATGCGCGATGTGCTGGGCACCTTTGATACCAACCCAGATTAT
AACTGCTGCGCTTTGCGCGCGCGCCGCCGAAACAGAGCCGATGCAGTTTAGCAGCCTGACCGTGAACGTGCGCGG
CAGCGGCATGCGCATTTCTGGTGCGCGCAACAGCCCGGTGTTAACTATAACAAACCCAAACGCTGACCGTGC
TGGGCAAGATGCGGGCACCTGACCGAAGATCCGATGAAGGCACCGCGGCGTGGAAAGCGCGGTGCTGCGCGGC
TTTCTGATTCTGGGCAAGAGATGCGCGCTATGGCCGCGCTGAGCATTAAACGAACTGAGCAACCTGGCGAAAGG
CGAAAAGCGAAGCTGCTGATTGGCCAGGGCGATGTGGTGTGGTGATGAACGCAACGCGATAGCAGCATTCTGA
CCGATAGCCAGACCGGACCAACGCATTTCGATGGCGATTAAAC

SEQ ID NO: 42 (HA, BX-35)

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSNSPHVVKATQGEVNVTVGIPLTTTPTKSHFANLKGTETRGKLCFKCLNCTD
LDVALGRPKCTGKIP SARVSI LHEVRPVTS GCFPI MHDR TKIRQLPNLLRGYEHIRLSTHNVINAE NPGGPYKIGT
SGSCPNITNGNFFATMAWAVPKNDKNKTATNPLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHSDDETQMAKLYGDSKPQKFTSS
ANGVTTHYVSQIGGFNPQTEDGGLPQSGRIVVDYVMVQKSGKTGTITYQRIILLPQKVWCASGRSKVIKSLPLIGEA
DCLHEKYGLNKS KPYTGEHAKAIGNCPIWVKTP LKLANGT KYRPPAKLLKERGFFGAIA GFLEGGWEGMIA GWHG
YTS HGAHVAVAADLKSTQEAINKITKNLSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDLDRADTISSQIELAV
LLSNEGIINSEDEHLLALERLKKMLGPSAVEIGNGCFETKHKNQCTCLDR IAGTFDAGEFSLPTFDLSLNTAASL
NDDGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMAIFVVMVSRDNVSCSICL

SEQ ID NO: 43 (NP, B/Lee/40)

AGCATTTTCTGTGAGCTTCGAGCACTAATAAACTGAAAATCAAATGTCCAACATGGATATTGACAGTATAAATA
CCGGAACAATCGATAAAAAACCAGAAGAACTGACTCCCGGAACCAAGTGGGGCAACCAGACCAATCATCAAGCCAGCA
ACCCTTGCTCCGCCAAGCAACAAACGAAACCCGAAATCCATCCCCAGAAAGGACAACCACAAGCAGTGAAACCGATAT
CGGAAGGAAAAATCCAAAGAAACAAACCCCAACAGAGATAAAGAAGAGCGTCTACAACATGGTGGTAAAGCTGGGTG
AATTCTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTTAATGATGACATGGAAGGAATCTAATCCAAAATGCACAAGCT
GTGGAGAGAATCCTATTGGCTGCAACTGATGACAAGAAAAGTGAATACCAAAAGAAAAGGAATGCCAGAGATGTCAA
AGAAGGGAAGGAAGAATAGACCACAACAGACAGGAGGCACCTTTTATAAGATGGTAAGAGATGATAAAACCATCT
ACTTCAGCCCTATAAAAATTACCTTTTAAAGAAAGAGGTGAAAACAATGTACAAGACCACCATGGGGAGTGATGGT
TTCAGTGGACTAAATCACATTATGATTGGACATTACAGATGAACGATGTCTGTTTCCAAGATCAAAGGCAGTGAA
AAGGGTTGGACTTGACCTTCATTAATCAGTACTTTTGCAGGAGCACACTACCCAGAAAGATCAGGTACAAGTGGTG
TTGCAATCAAAGAGGTGGAACCTTAGTGGCAGAAGCCATTGATTTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTA
CTGAGAGACATCAAGGCCAAGACAGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTGAAAAACAAGTGCTCTGCGCCCAACA
AAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGGAACCCAGGGATTGCAGACATAGAAGACCTAACTCTGCTTGCCA
GAAGCATGATAGTTGTGAGACCTCTGTAGCGAGCAAAGTGGTGCTTCCCATAGCATTTATGCTAAAATACCTCAA
CTAGGATTCAATATCGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTCTTTATAATATGGCAACACCTGTTTC
CATATTAAGAATGGGAGATGACGCAAAAGATAAATCTCAACTATTCTTCAATGTCGTGCTTCGGAGCTGCCTATGAAG
ATCTAAGAGTGTTATCTGCACTAACGGGCACCGAATTTAAGCCTAGATCAGCACTAAAATGCAAGGGTTTCCATGTC
CCGGCTAAGGAGCAAGTAGAAGGAATGGGGGAGCTCTGATGTCCATCAAGCTTCAGTTCTGGGCCCAATGACCAG
AATCTGAGGGAATGAAGTAAAGTGAAGAGGAGGGTCTGGTCAAAAGTTCAGGCTGTTTGCAGTAGAAGAGAC
CTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAAATGCTGCAATGAACGTTGAAGGAGCTGATGCAGATGTCAAAGGA
AATCTACTCAAAATGATGAATGATTGATGGCAAGAAACAGTGGAAATGCTTTTATGGGAAGAAAATGTTTCA
AATATCAGACAAAAACAAAGTCAATCCATTGAGATTCCAATTAAGCAGACCATCCCAAGTTTCTTTTGGGAGGG
ACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAGCAATAAAATAGACACTATGGCTGTGACTGTTTCAGTACGT
TTGGGATGTGGGTGTTTACTCTTATTGAAATAAATGTAAAA

SEQ ID NO: 44 (NP, B/Ann Arbor/1/66)

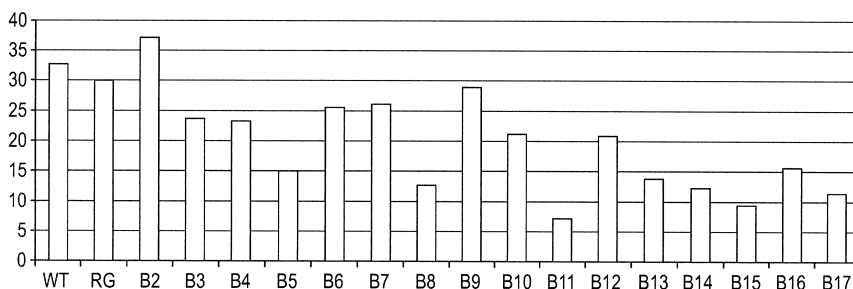
MSNMIDIDGINTGTIDKTPBEITSGTSGATRPPIKATLAPPSNKRTRNPSPERATTSSEAIVGRRTQKKQTPTEIKK
SVYNMVVKLGEFYNQMMVKAGLNDMDERNLIQNAHAVERILLAATDDKKTEYQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTF
YKVMVRDDKTIYFSPIRITFLKEEVKTMKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS
TLPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIRAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI
ADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPI SINAKIPQLGFNVVEEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSOLF
FMSCFGAAYEDQVLSALTGTEFKPRSAKCKGFHVPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDGGSGQI
SCSPVFAVERPIALSQAVRRRLSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTNGNAFIGKKMFQISDKNKINPVDIPIK
QTIPNFFFRGDTAEDYDDLDY

SEQ ID NO: 45 (NP, B/Ann Arbor/1/66)

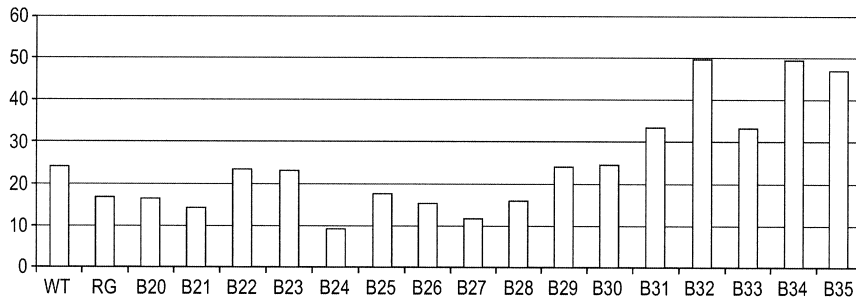
MSNMIDIDGINTGTIDKTPBEITSGTSGATRPPIKATLAPPSNKRTRNPSPERAATSSEADVGRRTQKKQTPTEIKK
SVYNMVVKLGEFYNQMMVKAGLNDMDERNLIQNAHAERILLAATDDKKTEFQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTF
YKVMVRDDKTIYFSPIRITFLKEEVKTMKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS
TLPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIRAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI
ADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPI SINAKIPQLGFNVVEEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSOLF
FMSCFGAAYEDQVLSALTGTEFKHRSALKCKGFHVPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDGGSGQI
SCSPVFAVERPIALSQAVRRRLSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMTKKTNGNAFIGKKMFQISDKNKINPIEPIK
QTIPNFFFRGDTAEDYDDLDY

도면

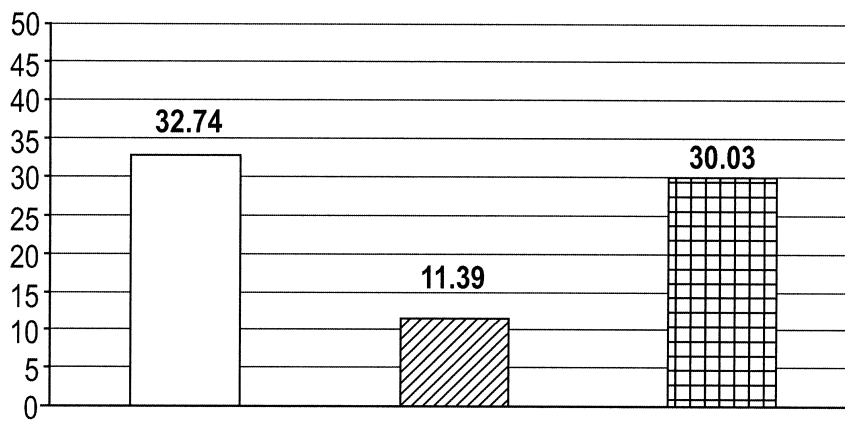
도면1



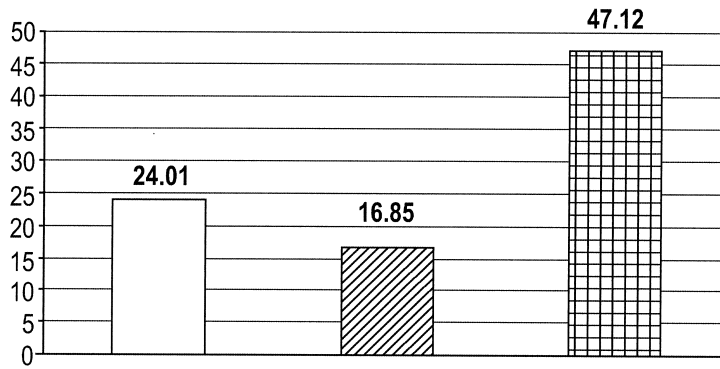
도면2



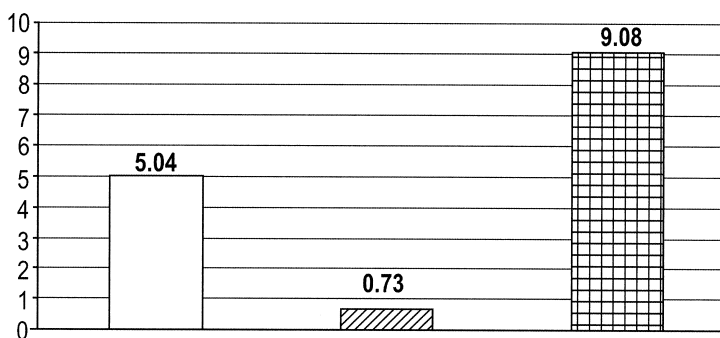
도면3a



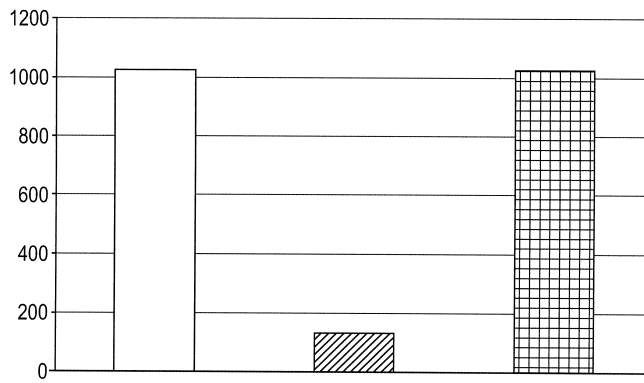
도면3b



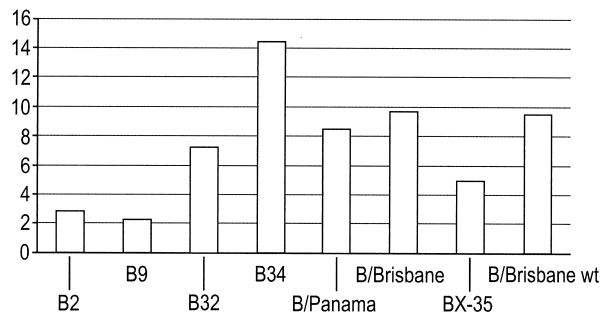
도면3c



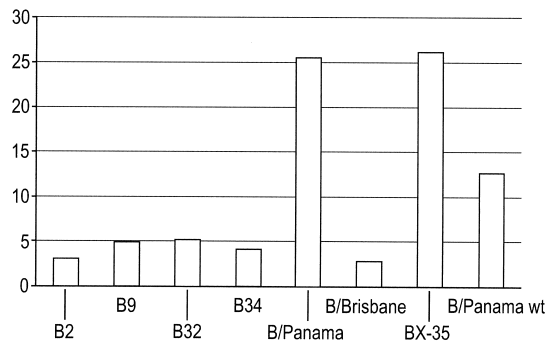
도면3d



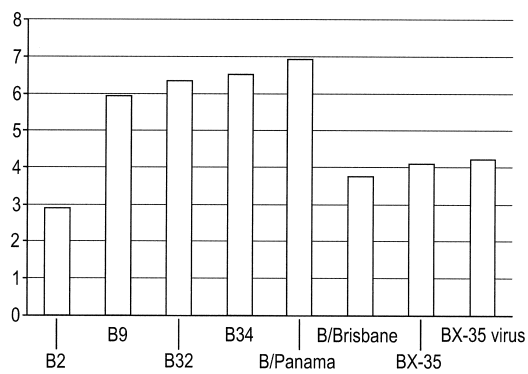
도면4a



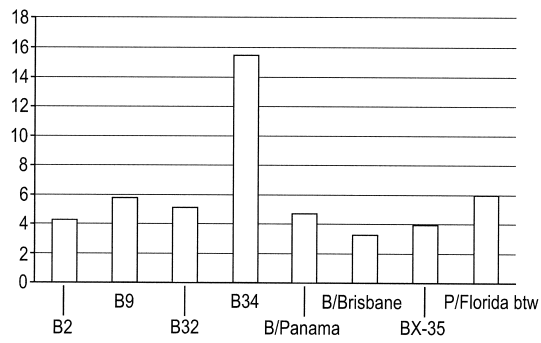
도면4b



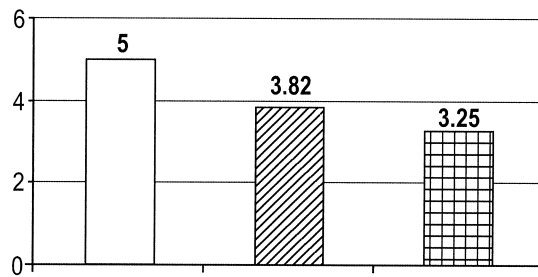
도면4c



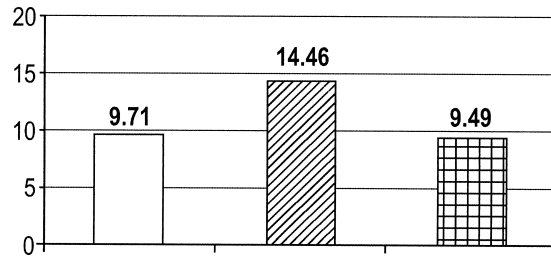
도면4d



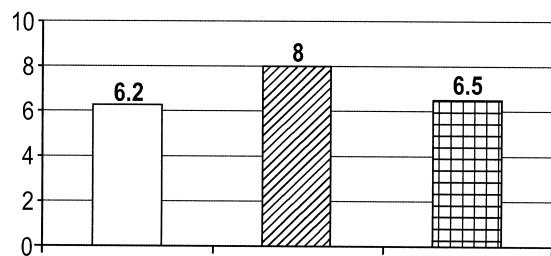
도면5a



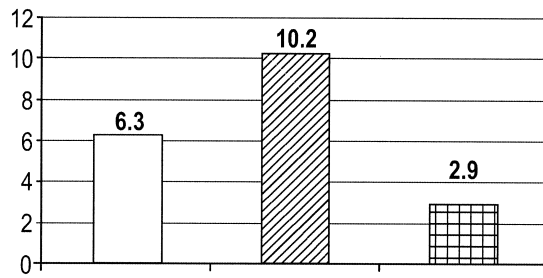
도면5b



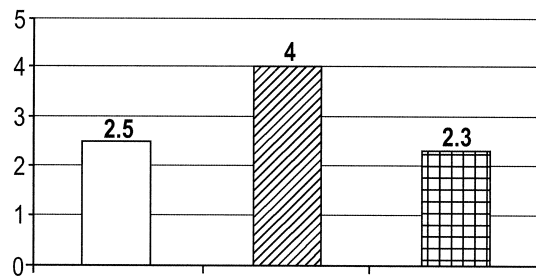
도면5c



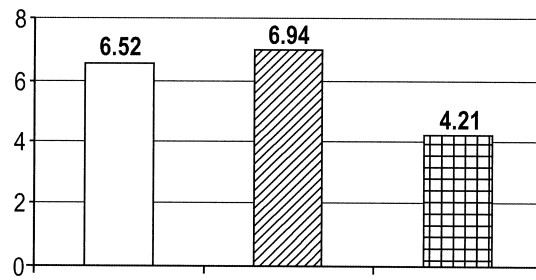
도면5d



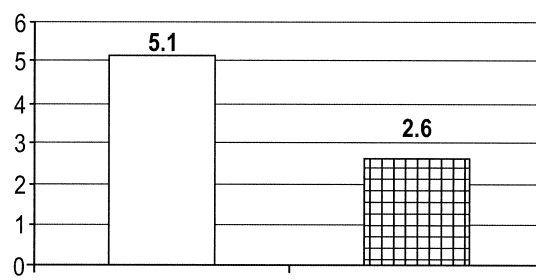
도면5e



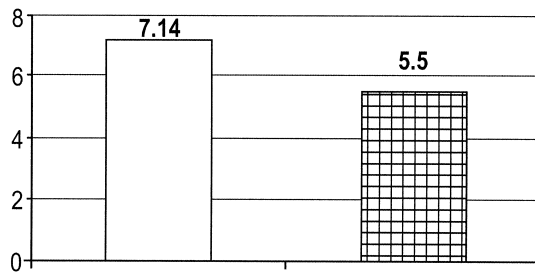
도면5f



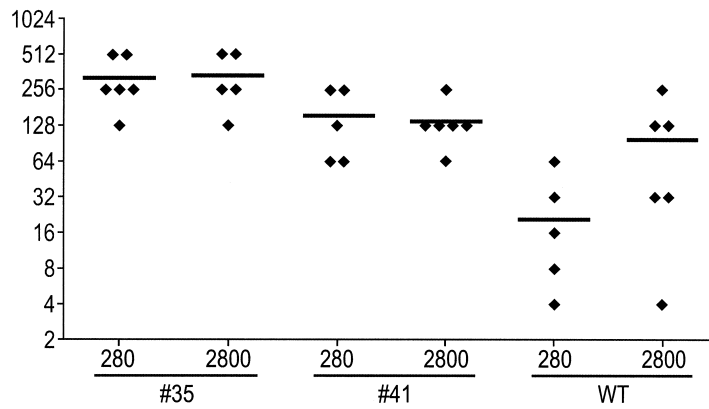
도면5g



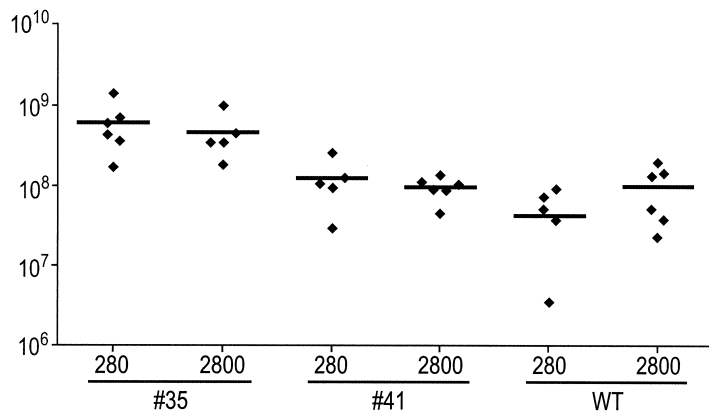
도면5h



도면6a



도면6b



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Novartis AG
Synthetic Genomic Vaccines, Inc.
- <120> Influenza virus reassortment
- <130> P063403W0
- <140> PCT/_____
- <141> 2014-03-13

<150> US61/779,888
 <151> 2013-03-13
 <160> 45
 <170> SeqWin2010, version 1.0
 <210> 1
 <211> 726
 <212> PRT
 <213> Influenza B
 <400> 1
 Met Asp Thr Phe Ile Thr Arg Asn Phe Gln Thr Thr Ile Ile Gln Lys
 1 5 10 15
 Ala Lys Asn Thr Met Ala Glu Phe Ser Glu Asp Pro Glu Leu Gln Pro
 20 25 30
 Ala Met Leu Phe Asn Ile Cys Val His Leu Glu Val Cys Tyr Val Ile
 35 40 45
 Ser Asp Met Asn Phe Leu Asp Glu Glu Gly Lys Ala Tyr Thr Ala Leu
 50 55 60
 Glu Gly Gln Gly Lys Glu Gln Asn Leu Arg Pro Gln Tyr Glu Val Ile
 65 70 75 80
 Glu Gly Met Pro Arg Thr Ile Ala Trp Met Val Gln Arg Ser Leu Ala
 85 90 95
 Gln Glu His Gly Ile Glu Thr Pro Lys Tyr Leu Ala Asp Leu Phe Asp
 100 105 110
 Tyr Lys Thr Lys Arg Phe Ile Glu Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Ala
 115 120 125
 Asp Asp Tyr Phe Trp Lys Lys Lys Glu Lys Leu Gly Asn Ser Met Glu
 130 135 140
 Leu Met Ile Phe Ser Tyr Asn Gln Asp Tyr Ser Leu Ser Asn Glu Ser
 145 150 155 160
 Ser Leu Asp Glu Glu Gly Lys Gly Arg Val Leu Ser Arg Leu Thr Glu
 165 170 175
 Leu Gln Ala Glu Leu Ser Leu Lys Asn Leu Trp Gln Val Leu Ile Gly

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

His Val Gly Ser Glu Arg Arg Lys Tyr Phe Val Asn Glu Ile Asn Tyr
 435 440 445
 Cys Lys Ala Ser Thr Val Met Met Lys Tyr Val Leu Phe His Thr Ser
 450 455 460
 Leu Leu Asn Glu Ser Asn Ala Ser Met Gly Lys Tyr Lys Val Ile Pro

 465 470 475 480
 Ile Thr Asn Arg Val Val Asn Glu Lys Gly Glu Ser Phe Asp Met Leu
 485 490 495
 Tyr Gly Leu Ala Val Lys Gly Gln Ser His Leu Arg Gly Asp Thr Asp
 500 505 510
 Val Val Thr Val Val Thr Phe Glu Phe Ser Ser Thr Asp Pro Arg Val
 515 520 525
 Asp Ser Gly Lys Trp Pro Lys Tyr Thr Val Phe Arg Ile Gly Ser Leu

 530 535 540
 Phe Val Ser Gly Arg Glu Lys Ser Val Tyr Leu Tyr Cys Arg Val Asn
 545 550 555 560
 Gly Thr Asn Lys Ile Gln Met Lys Trp Gly Met Glu Ala Arg Arg Cys
 565 570 575
 Leu Leu Gln Ser Met Gln Gln Met Glu Ala Ile Val Glu Gln Glu Ser
 580 585 590
 Ser Ile Gln Gly Tyr Asp Met Thr Lys Ala Cys Phe Lys Gly Asp Arg

 595 600 605
 Val Asn Ser Pro Lys Thr Phe Ser Ile Gly Thr Gln Glu Gly Lys Leu
 610 615 620
 Val Lys Gly Ser Phe Gly Lys Ala Leu Arg Val Ile Phe Thr Lys Cys
 625 630 635 640
 Leu Met His Tyr Val Phe Gly Asn Ala Gln Leu Glu Gly Phe Ser Ala
 645 650 655
 Glu Ser Arg Arg Leu Leu Leu Leu Ile Gln Ala Leu Lys Asp Arg Lys

 660 665 670
 Gly Pro Trp Val Phe Asp Leu Glu Gly Met Tyr Ser Gly Ile Glu Glu

675 680 685
 Cys Ile Ser Asn Asn Pro Trp Val Ile Gln Ser Val Tyr Trp Phe Asn
 690 695 700
 Glu Trp Leu Gly Phe Glu Lys Glu Gly Asn Lys Val Leu Glu Ser Val
 705 710 715 720
 Asp Glu Ile Met Asp Glu
 725

<210> 2

<211> 752

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 2

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

50 55 60
 Met Val Asp Pro Thr Asn Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
 65 70 75 80
 Ala Tyr Ala Gln Leu Asp Cys Val Leu Glu Ala Leu Asp Arg Met Asp
 85 90 95
 Glu Glu His Pro Gly Leu Phe Gln Ala Ala Ser Gln Asn Ala Met Glu
 100 105 110
 Ala Leu Met Val Thr Thr Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr

115 120 125
 Phe Asp Trp Thr Val Cys Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Asn
 130 135 140
 Thr Thr Ile Thr Ser Phe Arg Leu Asn Asp Leu Asn Gly Ala Asp Lys
 145 150 155 160

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

405 410 415
 Ser Thr Val Leu Gly Val Ala Ala Leu Gly Ile Lys Asn Ile Gly Asn
 420 425 430
 Lys Glu Tyr Leu Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala Leu

 435 440 445
 Phe Val Asn Ala Lys Asp Glu Glu Thr Cys Met Glu Gly Ile Asn Asp
 450 455 460
 Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Leu Gly Val Asn Met Ser Lys Lys Lys
 465 470 475 480
 Ser Tyr Cys Asn Glu Thr Gly Met Phe Glu Phe Thr Ser Met Phe Tyr
 485 490 495
 Arg Asp Gly Phe Val Ser Asn Phe Ala Met Glu Leu Pro Ser Phe Gly

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

 565 570 575
 Glu Leu Trp Glu Asn Thr Lys Gly Arg Asp Gly Leu Leu Val Ala Asp
 580 585 590
 Gly Gly Pro Asn Ile Tyr Asn Leu Arg Asn Leu His Ile Pro Glu Ile
 595 600 605
 Val Leu Lys Tyr Asn Leu Met Asp Pro Glu Tyr Lys Gly Arg Leu Leu
 610 615 620
 His Pro Gln Asn Pro Phe Val Gly His Leu Ser Ile Glu Gly Ile Lys

 625 630 635 640
 Glu Ala Asp Ile Thr Pro Ala His Gly Pro Val Lys Lys Met Asp Tyr
 645 650 655

Asp Ala Val Ser Gly Thr His Ser Trp Arg Thr Lys Arg Asn Arg Ser
 660 665 670
 Ile Leu Asn Thr Asp Gln Arg Asn Met Ile Leu Glu Glu Gln Cys Tyr
 675 680 685
 Ala Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Ala Cys Phe Asn Ser Ala Ser Tyr
 690 695 700
 Arg Lys Pro Val Gly Gln His Ser Met Leu Glu Ala Met Ala His Arg
 705 710 715 720
 Leu Arg Met Asp Ala Arg Leu Asp Tyr Glu Ser Gly Arg Met Ser Lys
 725 730 735
 Asp Asp Phe Glu Lys Ala Met Ala His Leu Gly Glu Ile Gly Tyr Ile
 740 745 750
 <210> 3
 <211> 770
 <212> PRT
 <213> Influenza B
 <400> 3
 Met Thr Leu Ala Lys Ile Glu Leu Leu Lys Gln Leu Leu Arg Asp Asn
 1 5 10 15
 Glu Ala Lys Thr Val Leu Lys Gln Thr Thr Val Asp Gln Tyr Asn Ile
 20 25 30
 Ile Arg Lys Phe Asn Thr Ser Arg Ile Glu Lys Asn Pro Ser Leu Arg
 35 40 45
 Met Lys Trp Ala Met Cys Ser Asn Phe Pro Leu Ala Leu Thr Lys Gly
 50 55 60
 Asp Met Ala Asn Arg Ile Pro Leu Glu Tyr Lys Gly Ile Gln Leu Lys
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Glu Asp Ile Gly Thr Lys Gly Gln Met Cys Ser Ile Ala
 85 90 95
 Ala Val Thr Trp Trp Asn Thr Tyr Gly Pro Ile Gly Asp Thr Glu Gly
 100 105 110
 Phe Glu Arg Val Tyr Glu Ser Phe Phe Leu Arg Lys Met Arg Leu Asp

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

Cys Gly Glu Cys Arg Gly Ile Leu Lys Lys Ser Lys Met Lys Leu Glu
370 375 380

Lys Leu Leu Ile Asn Ser Ala Lys Lys Glu Asp Met Arg Asp Leu Ile
385 390 395 400
Ile Leu Cys Met Val Phe Ser Gln Asp Thr Arg Met Phe Gln Gly Val
405 410 415

Arg Gly Glu Ile Asn Phe Leu Asn Arg Ala Gly Gln Leu Leu Ser Pro
420 425 430
Met Tyr Gln Leu Gln Arg Tyr Phe Leu Asn Arg Ser Asn Asp Leu Phe
435 440 445

Asp Gln Trp Gly Tyr Glu Glu Ser Pro Lys Ala Ser Glu Leu His Gly
450 455 460

Ile Asn Glu Ser Met Asn Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Lys Gly Ile Val
465 470 475 480
Val Thr Arg Asn Val Ile Asp Asp Phe Ser Ser Ile Glu Thr Glu Lys
485 490 495

Val Ser Ile Thr Lys Asn Leu Ser Leu Ile Lys Arg Thr Gly Glu Val
500 505 510

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

Met Ile Thr Tyr Asp Thr Pro Lys Met Trp Glu Met Gly Thr Thr Lys
530 535 540

Glu Leu Val Gln Asn Thr Tyr Gln Trp Val Leu Lys Asn Leu Val Thr
545 550 555 560
Leu Lys Ala Gln Phe Leu Leu Gly Lys Glu Asp Met Phe Gln Trp Asp
565 570 575

Ala Phe Glu Ala Phe Glu Ser Ile Ile Pro Gln Lys Met Ala Gly Gln
580 585 590

Tyr Ser Gly Phe Ala Arg Ala Val Leu Lys Gln Met Arg Asp Gln Glu
595 600 605

Val Met Lys Thr Asp Gln Phe Ile Lys Leu Leu Pro Phe Cys Phe Ser

610 615 620
 Pro Pro Lys Leu Arg Ser Asn Gly Glu Pro Tyr Gln Phe Leu Lys Leu
 625 630 635 640

Val Leu Lys Gly Gly Gly Glu Asn Phe Ile Glu Val Arg Lys Gly Ser
 645 650 655
 Pro Leu Phe Ser Tyr Asn Pro Gln Thr Glu Val Leu Thr Ile Cys Gly
 660 665 670
 Arg Met Met Ser Leu Lys Gly Lys Ile Glu Asp Glu Glu Arg Asn Arg
 675 680 685
 Ser Met Gly Asn Ala Val Leu Ala Gly Phe Leu Val Ser Gly Lys Tyr
 690 695 700

Asp Pro Asp Leu Gly Asp Phe Lys Thr Ile Glu Glu Leu Glu Lys Leu
 705 710 715 720
 Lys Pro Gly Glu Lys Ala Asn Ile Leu Leu Tyr Gln Gly Lys Pro Val
 725 730 735
 Lys Val Val Lys Arg Lys Arg Tyr Ser Ala Leu Ser Asn Asp Ile Ser
 740 745 750
 Gln Gly Ile Lys Arg Gln Arg Met Thr Val Glu Ser Met Gly Trp Ala
 755 760 765

Leu Ser
 770
 <210> 4
 <211> 560
 <212> PRT
 <213> Influenza B
 <400> 4

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 Asp 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 Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu					
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 Val Pro Arg Arg Ser Gly Ala Thr					
225	230	235	240		
Gly Val Ala Ile Lys Gly 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

 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
 Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
 515 520 525
 Asn Lys Thr Asn Pro Ile 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> 5

<211> 248

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 5

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
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> 6
<211> 109
<212> PRT
<213> Influenza B

<400> 6
Met Leu Glu Pro Phe Gln Ile Leu Thr Ile Cys Ser Phe Ile Leu Ser
1 5 10 15
Ala Leu His Phe Met Ala Trp Thr Ile Gly His Leu Asn Gln Ile Lys
20 25 30
Arg Gly Ile Asn Met Lys Ile Arg Ile Lys Gly Pro Asn Lys Glu Thr
35 40 45
Ile Asn Arg Glu Val Ser Ile Leu Arg His Ser Tyr Gln Lys Glu Ile
50 55 60

Gln Ala Lys Glu Thr Met Lys Glu Val Leu Ser Asp Asn Met Glu Val
65 70 75 80
Leu Asn Asp His Ile Ile Ile Glu Gly Leu Ser Ala Glu Glu Ile Ile
85 90 95
Lys Met Gly Glu Thr Val Leu Glu Ile Glu Glu Leu His
100 105

<210> 7
<211> 282
<212> PRT
<213> Influenza B
<400> 7

Met Ala Asn Asn Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Val Gly Pro Gly

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

65 70 75 80
Ile Gly Val Lys Met Met Lys Val Leu Leu Phe Met Asn Pro Ser Ala
85 90 95
Gly Ile Glu Gly Phe Glu Pro Tyr Cys Met Lys Ser Ser Ser Asn Ser
100 105 110
Asn Cys Thr Lys Tyr Asn Trp Thr Asp Tyr Pro Ser Thr Pro Glu Arg
115 120 125
Cys Leu Asp Asp Ile Glu Glu Glu Pro Glu Asp Val Asp Gly Pro Thr

130 135 140
Glu Ile Val Leu Arg Asp Met Asn Asn Lys Asp Ala Arg Gln Lys Ile
145 150 155 160
Lys Glu Glu Val Asn Thr Gln Lys Glu Gly Lys Phe Arg Leu Thr Ile
165 170 175
Lys Arg Asp Met Arg Asn Val Leu Ser Leu Arg Val Leu Val Asn Gly
180 185 190
Thr Phe Leu Lys His Pro Asn Gly His Lys Ser Leu Ser Thr Leu His

195 200 205
Arg Leu Asn Ala Tyr Asp Gln Ser Gly Arg Leu Val Ala Lys Leu Val
210 215 220
Ala Thr Asp Asp Leu Thr Val Glu Asp Glu Glu Asp Gly His Arg Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser Leu Phe Glu Arg Leu Asn Glu Gly His Ser Lys Pro Ile

245 250 255
Arg Ala Ala Glu Thr Ala Val Gly Val Leu Ser Gln Phe Gly Gln Glu

260 265 270
His Arg Leu Ser Pro Glu Glu Gly Asp Asn

275 280

<210> 8

<211> 123

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 8

Met Ala Asn Asn Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Trp Arg Met Lys

1 5 10 15

Lys Met Ala Ile Gly Ser Ser Thr His Ser Ser Ser Val Leu Met Lys

20 25 30

Asp Ile Gln Ser Gln Phe Glu Gln Leu Lys Leu Arg Trp Glu Ser Tyr

35 40 45
Pro Asn Leu Val Lys Ser Thr Asp Tyr His Gln Lys Arg Glu Thr Ile

50 55 60

Arg Leu Val Thr Glu Glu Leu Tyr Leu Leu Ser Lys Arg Ile Asp Asp

65 70 75 80

Asn Ile Leu Phe His Lys Thr Val Ile Ala Asn Ser Ser Ile Ile Ala

85 90 95

Asp Met Val Val Ser Leu Ser Leu Leu Glu Thr Leu Tyr Glu Met Lys

100 105 110
Asp Val Val Glu Val Tyr Ser Arg Gln Cys Leu

115 120

<210> 9

<211> 585

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 9

Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp

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

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

500 505 510
 Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asp Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr
 515 520 525
 Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu
 530 535 540
 Asp Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu

 545 550 555 560
 Ala Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Val Val Tyr Met Val Ser Arg
 565 570 575
 Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
 580 585
 <210> 10
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Influenza B
 <400> 10
 Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu

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

 85 90 95
 Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Thr Lys Gly Asn Ser Ala Pro
 100 105 110
 Leu Ile Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ala Cys Gly Pro Asn Glu Cys Lys
 115 120 125

His Phe Ala Leu Thr His Tyr Ala Ala Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Asn
 130 135 140
 Gly Thr Arg Gly Asp Arg Asn Lys Leu Arg His Leu Ile Ser Val Lys

 145 150 155 160
 Leu Gly Lys Ile Pro Thr Val Glu Asn Ser Ile Phe His Met Ala Ala
 165 170 175
 Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Lys Glu Trp Thr Tyr Ile Gly
 180 185 190
 Val Asp Gly Pro Asp Asn Asn Ala Leu Leu Lys Val Lys Tyr Gly Glu
 195 200 205
 Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Lys Ile Leu Arg Thr

 210 215 220
 Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asn Cys Tyr Leu Met Ile
 225 230 235 240
 Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Val Ser Glu Cys Arg Phe Leu Lys Ile
 245 250 255
 Arg Glu Gly Arg Ile Ile Lys Glu Ile Phe Pro Thr Gly Arg Val Lys
 260 265 270
 His Thr Glu Glu Cys Thr Cys Gly Phe Ala Ser Asn Lys Thr Ile Glu

 275 280 285
 Cys Ala Cys Arg Asp Asn Ser Tyr Thr Ala Lys Arg Pro Phe Val Lys
 290 295 300
 Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Asp
 305 310 315 320
 Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asn Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro
 325 330 335
 Cys Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe

 340 345 350
 Val His Gln Arg Met Glu Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr
 355 360 365
 Met Ser Lys Thr Glu Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp

370 375 380
 Gly Asp Pro Trp Ala Asp Ser Asp Ala Leu Ala Phe Ser Gly Val Met
 385 390 395 400
 Val Ser Met Lys Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys

405 410 415
 Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp
 420 425 430
 Gly Gly Lys Glu Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu
 435 440 445
 Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met
 450 455 460

Ala Leu
 465
 <210> 11
 <211> 2305

<212> DNA
 <213> Influenza B
 <400> 11

agcagaagcg gtgcgtttga ttgttcataa tggatacttt tattacaaga aacttccaga 60
 ctacaataat acaaaaggcc aaaaacacaa tggcagaatt tagtgaagat cctgaattgc 120
 aaccagcaat gctattcaat atctgcgtcc atctagaggt ttgctatgta ataagtgaca 180
 tgaattttct tgacgaagaa ggaaaagcat atacagcatt agaaggacaa gggaaagaac 240
 aaaacttgag accacaatat gaagtaattg agggaatgcc aagaaccata gcatggatgg 300
 tccagagatc cttagctcaa gagcatggaa tagagactcc caagtatctg gctgatttgt 360
 ttgattataa aacaaaaaga ttatagaag ttggaataac aaagggattg gctgatgatt 420

acttttgaa aaagaaagaa aagttgggaa atagcatgga actgatgata ttcagctaca 480
 atcaagacta ctctttaagt aatgaatcct cattggatga ggaagggaag gggagagtgc 540
 taagcagact cacagaactt caggctgaat taagtctgaa aaatttatgg caagttctca 600
 taggagaaga agatgttgaa aagggaattg attttaaaact tggacaaaca atatctagac 660
 taagggatat atctgttcca gctggtttct ccaattttga aggaatgagg agctacatag 720
 acaatataga cccaaaagga gcaatagaga gaaatctagc aaggatgtct cccttagtat 780
 cagtcacacc taaaaagtta acatgggagg acctaagacc aatagggcct cacatttacg 840

accatgagct accagaagtt ccatataatg cctttcttct aatgtctgat gaactgggat 900

tggccaatat gactgagga aagtccaaaa aaccgaagac attagccaaa gaatgtctag 960

aaaagtactc aacactacgg gatcaaaactg acccaatatt aataatgaaa agcgaaaaag 1020

ctaacgaaaa tttcctatgg aagctttgga gagactgtgt aaatacaata agtaatgagg 1080

aaacgagtaa cgagttacag aaaaccaatt atgccaaatg ggccacaggg gatggattaa 1140

cataccagaa aataatgaaa gaagtagcaa tagatgacga aacaatgtgc caagaagagc 1200

ctaaaatccc taacaaatgt agagtggctg cttgggttca aacagagatg aatctattga 1260

gcactctgac aagtaaaaga gctctggacc taccagaaat agggccagac atagcaccgc 1320

tggagcatgt aggaagtga agaaggaaat actttgttaa tgaaatcaac tactgtaagg 1380

cctctacagt tatgatgaag tatgtgcttt ttcacacttc attgttgaat gaaagcaatg 1440

ccagcatggg aaaatacaaa gtaataccaa taaccaatag agtagtaaat gaaaaaggag 1500

aaagtttga catgctttac ggtctggcgg ttaaaggaca atctcatctg aggggagata 1560

ctgatgttgt aacagttgta actttcgaat ttagtagtac agatccaaga gtggactcag 1620

gaaagtggcc aaaatatact gtgttttaga ttggctccct atttgtgagt gggagggaaa 1680

aatctgtgta cttgtattgc cgagtgaatg gcacaaataa gatccaaatg aatggggaa 1740

tggaagctag aagatgtttg cttcaatcaa tgcaacaaat ggaggcaatt gttgaacagg 1800

aatcatcaat acaaggatat gacatgacca aagcctgttt caaggagagac agagtaaata 1860

gccccaaaac tttcagtatt ggaactcaag aaggaaaact agtaaaagga tcctttggaa 1920

aagcactaag agtaatatct actaaatgct tgatgcacta tgtatttgga aatgcccaat 1980

tggaggggtt tagtgccgag tctaggagac ttctactgtt gattcaagca ttaaaggaca 2040

gaaagggccc ttgggtgttc gacttagagg gaatgtattc tggaatagaa gaatgtatta 2100

gcaacaaccc ttgggtaata cagagtgtat actggttcaa tgaatggttg ggctttgaaa 2160

aggaggggaa taaagtgttg gaatcagtgg atgaaataat ggatgaataa aaggaaatgg 2220

tactcaattt ggtactattt tgttcattat gtatctaac atccaataa aagaaccaag 2280

aatcaaaaat gcacgtgttt ctact 2305

<210> 12

<211> 2369

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 12

agcagaagcg gagcctttaa gatgaatata aatccttatt ttctcttcat agatgtgccc 60

gtacaggcag caatttcaac aacattccca tacactgggtg ttccccctta ttcccatgga 120
acaggaacag gctacacaat agacaccgtg atcagaacgc atgagtactc aaacaagggg 180

aaacagtaca tttctgatgt tacaggatgc acaatggtag atccaacaaa tggaccatta 240
cccgaagata atgagccgag tgcctatgcg caattagatt gcgtttttaga ggctttggat 300
agaatggatg aagaacaccc aggtcttttt caagcagcct cacagaatgc tatggaggcc 360
ctaattgtca caactgtaga caaattaacc caggggagac agacttttga ttggacagta 420
tgcagaaacc aacctgctgc aacggcactg aacacaacaa taacctcttt taggttgaat 480
gatttaaatg gagccgacaa aggtggatta ataccttttt gccaggatat cattgattca 540
ttagaccgac ctgaaatgac tttcttctca gtaaagaata taaagaaaaa attgcctgcc 600
aaaaacagaa aggggtttcct cataaagagg ataccaatga aggtaaaaga caaaataacc 660

aaagtggat acatcaaaag agcattatca ttaaacacaa tgacaaaaga cgctgaaaga 720
ggcaaaactga aaagaagagc gattgccact gctggaatac aaatcagagg gtttgtatta 780
gtagtgtgaa acttggctaa aaatatatgt gaaaatctag aacaaagtgg tttaccagta 840
ggtggaaacg agaagaaagc caaactgtca aacgcagtgg ccaaaatgct cagttaactgc 900
ccaccaggag ggattagcat gacagtaaca ggagacaata caaaatggaa tgaatgttta 960
aacccaagaa tctttttggc tatgactgaa agaataacca gagacagccc agtttggttc 1020
agggattttt gtagtatagc accggtcctg ttctccaata agatagcaag attggggaaa 1080

gggtttatga taacaagcaa aacaaaaaga ctgaaggctc aaataccttg tcctgatctg 1140
tttagtatac cgttagaag atataatgaa gaaacaaggg caaaattgaa aaagctaaaa 1200
ccattcttca atgaagaagg aactgcatct ttgtcgctg ggatgatgat ggggaatgtt 1260
aatatgctat ctaccgtgtt gggagtagct gcactagta tcaagaacat tggaaacaaa 1320
gaatacttat gggatggact gcaatcttct gatgattttg ctctgtttgt taatgcaaag 1380
gatgaagaaa catgtatgga aggaataaac gacttttacc gaacatgtaa attattggga 1440
gtaaacatga gcaaaaagaa aagtactgt aatgagactg gaatgtttga attacaagc 1500

atgttctaca gagatggatt tgtatcta atttgcaatgg aactcccttc gtttggggtt 1560
gctggagtaa atgaatcagc agatatggca ataggaatga caataataaa gaacaacatg 1620
atcaacaatg gaatgggtcc ggcaacagca caaacagcca tacagttatt catagctgat 1680
tatagatata cctacaaatg ccacagggga gattccaaag tagaaggaaa gagaatgaaa 1740
atcataaagg agttatggga aaacactaaa ggaagagatg gtctattagt agcagatggt 1800
gggccaaca tttacaattt gagaacctg catatcccag aaatagtatt aaagtataat 1860

ctaattggacc ctgaatacaa agggcgggtta cttcatcctc aaaatccctt tgtgggacat 1920

ttgtctattg agggcatcaa agaggcagac ataaccccag cacatggtcc agtaaagaaa 1980
atggactacg atgcggtgtc tggaaactcat agttggagaa ccaaaagaaa cagatctata 2040
ctaaacactg atcagaggaa catgattctt gaggaacaat gctacgctaa atgttgcaac 2100
ctatttgagg cctgttttaa cagtgcacat tacaggaagc cagtgggtca acatagcatg 2160
cttgaggcta tggccacag attaagaatg gatgcacgat tagattatga atcagggaga 2220
atgtcaaagg atgattttga gaaagcaatg gctcaccttg gtgagattgg gtacatataa 2280
gcttcgaaga tgtttatggg gttattggtc atcattgaat acatgcgata cacaatgat 2340

taaaatgaaa aaaggctcgt gtttctact 2369

<210> 13

<211> 2396

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 13

agcagaagcg gagcgttttc aagatgacat tggccaaaat tgaattgtta aaacaactgc 60
taagggacaa tgaagccaaa acagttttga agcaaacaac ggtagaccaa tataacataa 120
taagaaaatt caatacatca aggattgaaa agaatccttc actaaggatg aagtgggcca 180
tgtgttctaa ttttccttg gctctaacca agggcgatat ggcaaacaga atcccccttg 240
aatacaaagg gatacaactt aaaacaaatg ctgaagacat aggaaccaaa ggccaaatgt 300

gctcaatagc agcagttact tgggtggaata catatggacc aataggagat actgaagggt 360
tcgaaagggt ctacgaaagc ttttttctca gaaaaatgag acttgacaac gccacttggg 420
gccgaataac ttttggccca gttgaaagag tgagaaaaag ggtactgcta aacctctca 480
ccaaggaaat gcctccgat gaggcgagca atgtgataat ggaaatatg ttcctaaag 540
aagcaggaat accaagagaa tccacttggg tacataggga actgataaaa gaaaaagag 600
aaaaattgaa aggaacaatg ataactcaa tcgtactggc atacatgctt gaaagagAAC 660
tgggtgctcg aagaagattc ttgccagtgg caggagcaac atcagctgag ttcatagaaa 720
tgctacactg cttacaaggt gaaaattgga gacaaatata tcaccagga gggaataaat 780

taactgagtc caggctctca tcaatgatag tagctttag aaaaataatc agaagatcaa 840
tagtcgcttc aaaccactg gagctagctg tagaaattgc aaacaagact gtgatagata 900
ctgaaccttt aaagtcattg ctggcagcca tagacggagg tgatgtagct tgtgacataa 960
taagagctgc attaggacta aagatcagac aaagacaaag atttgacgg cttgagctaa 1020

aaagaatatc aggaagagga ttcaaaaatg atgaagaaat attaataaggg aacggaacaa 1080
tacagaagat tggaatatgg gacggggaag aggagtcca tgtaagatgt ggtgaatgca 1140
ggggaatatt aaaaagaggt aaaatgaaac tggaaaaact actgataaat tcagccaaaa 1200

aggaggatat gagagattta ataatcttat gcatgggtatt ttctcaagac actaggatgt 1260
tccaaggagt gagaggagaa ataaattttc ttaatcgagc aggccaactt ttatctccaa 1320
tgtaccaact ccaacgatat tttttgaata gaagcaacga cctttttgat caatgggggt 1380
atgaggaatc acccaaagca agtgaactac atgggataaa tgaatcaatg aatgcatctg 1440
actatacatt gaaagggatt gtagtgacaa gaaatgtaat tgacgacttt agctctattg 1500
aaacagaaaa agtatccata acaaaaaatc ttagtttaaat aaaaaggact ggggaagtca 1560
taatgggagc taatgacgtg agtgaattag aatcacaagc acagctgatg ataacatatg 1620

atacacctaa aatgtgggaa atgggaacaa ccaaagaact ggtgcaaaac acttatcaat 1680
gggtgctaaa aaacttgggtg aactgaagg ctgagtttct tctaggaaaa gaggacatgt 1740
tccaatggga tgcatttgaa gcatttgaga gcataattcc tcagaagatg gctggtcagt 1800
acagtggatt tgcaagagca gtgctcaaac aaatgagaga ccaggaggtt atgaaaactg 1860
accagttcat aaagtgttg cctttttgtt tctcaccacc aaaattaagg agcaatgggg 1920
agccttatca attcttaaaa cttgtgttga aaggaggagg ggaaaatttc atcgaagtaa 1980
ggaaagggtc cccctatatt tcctataatc cacaacaga agtcctaact atatgcggca 2040

gaatgatgtc attaaaaggg aaaattgaag atgaagaaag gaatagatca atgggtaatg 2100
cagtattagc aggcctttctc gttagtggca agtatgaccc agatcttgga gatttcaaaa 2160
ctattgaaga acttgaagaa ctgaaaccgg gggaaaaggc aaacatctta ctttatcaag 2220
gaaaaccagt taaagtagtt aaaaggaaaa ggtatagtgc tttgtccaat gacatttcac 2280
aaggaattaa gagacaaaga atgacagttg agtctatggg gtgggccttg agctaataa 2340
aatttatcca ttaattcaat gaacgcaatt gagtgaaaaa tgctcgtgtt tctact 2396

<210> 14

<211> 1844

<212> DNA

<213> Influenza B

<400>

14

agcagaagca cagcatcttc ttgtgaactt caagcaccag taaaagaact gaaaatcaaa 60
atgtccaaca tggatattga cggtataaac actgggacaa ttgacaaaac accggaagaa 120
ataacttctg gaaccagtgg gacaaccaga ccaatcatta gaccagcaac ccttgcccca 180

ccaagcaaca aacgaacccg taacccatcc ccgaaagag caaccacaag cagtgaagat 240
gatgtcggaa ggaaaccca aaagaaacag accccgacag agataaagaa gagcgtctac 300
aacatgggtg tgaaactggg cgaattctat aaccagatga tggtaaagc tggactcaat 360
gatgacatgg agagaaatct aatccaaaat gcgcatgccg tggaaagaat tctattggct 420

gccactgatg acaagaaaac cgagttccag aagaaaaaga atgccagaga tgtcaaagaa 480
gggaagaag aaatagatca caacaaaaca ggaggcacct tttaacagat ggtaagagat 540
gataaaacca tctacttcag ccctataaga attacctttt taaaagaaga ggtgaaaaca 600
atgtacaaaa ccaccatggg gagtgtggc ttcagtggac taaatcacat aatgattggg 660
cattcacaga tgaatgatgt ctgtttccaa agatcaaagg cactaaaaag agttggactt 720
gatccttcat taatcagtac ctttgcggga agcacagtcc ccagaagatc aggtgcgact 780
ggtgttgcaa tcaaaggagg tggaacctta gtggctgaag ccattcgatt tataggaaga 840
gcaatggcag acagagggct attgagagac atcaaagcca agactgccta tgaagagatt 900

cttctgaatc taaaaaaca atgctctgcg cccaacaaa aggtcttagt tgatcaagtg 960
atcggaagca gaaatccggg gattgcagac attgaagatc taaccctgct tgctcgtagt 1020
atggtcgttg ttaggccctc tgtggcaagc aaagtgggac ttccataag catttacgcc 1080
aaaatacctc aactagggtt caatgttgaa gactactcta tgggtgggta cgaagccatg 1140
gctctttaca atatggcaac acctgtgtcc atattaagaa tgggagatga tgcaaaagat 1200
aaatcgcaat tattcttcat gtcttcttc ggagctgcct atgaagacct gagagttttg 1260
tctgcattaa caggcacaga attcaagcct agatcagcat taaaatgcaa gggtttccat 1320

gttcagcaa aggaacaggt agaaggaatg ggagcagctc tgatgtccat caagctccag 1380
ttttgggctc cgatgaccag atctgggggg aacgaagtag gtggagacgg aggtcttggc 1440
caaataagct gcagcccagt gtttcagtg gaaagaccta ttgctctaag caagcaagct 1500
gtaagaagaa tgctgtcaat gaatattgag ggacgtgatg cagatgtcaa aggaaatcta 1560
ctcaagatga tgaatgactc aatggctaag aaaaccagtg gaaatgcttt cattgggaag 1620
aaaatgtttc aaatatcaga caaaaacaaa accaatccca ttgaaattcc aattaagcag 1680
accatcccca atttcttctt tgggagggac acagcagagg attatgatga cctcgattat 1740

taaggcaaca aaatagacac tatgactgtg attgtttcaa tacgtttgga atgtgggtgt 1800
ttattcttat taaaataaat ataaaaatg ctgtgtttc tact 1844

<210> 15
<211> 1189
<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 15

```

agcagaagca cgcactttct taaaatgtcg ctgtttggag acacaattgc ctacctgctt 60
tcattgacag aagatggaga aggcaaagca gaactagcag aaaaattaca ctgttggttt 120
ggtgggaaag aatttgacct agactctgcc ttggaatgga taaaaaaca aagatgctta 180
actgatatac aaaaagcact aattgggtgcc tctatatgct ttttaaacc caagaccag 240

gaaagaaaa gaagattcat cacagagccc ttatcaggaa tgggaacaac agcaacaaa 300
aagaaaggcc tgattctggc tgagagaaaa atgagaagat gtgtgagctt tcatgaagca 360
tttgaaatag cagaaggcca tgaaagctca gcgtactat actgtctcat ggtcatgtac 420
ctgaatctcg gaaattattc aatgcaagta aaactaggaa cgctctgtgc tttatgcgag 480
aaacaagcat cacattcaca cagggtcat agcagagcag cgagatcttc agtgcctgga 540
gtgagacgag aaatgcagat ggtctcagct atgaacacag caaaaacaat gaatggaatg 600
ggaaaaggag aagacgtcca aaagctggca gaagagttgc aaagcaacat tggagtgtcg 660
agatctcttg gggcaagcca aaagaatggg gaagggattg caaaggatgt aatggaagtg 720

ctaaagcaga gctccatggg aaattcagct cttgtgaaga aatatctata atgctcgaac 780
catttcagat tcttacaatt tgttctttta tcttatcagc tctccatttc atggcttgga 840
caatagggca tttgaatcaa ataaaaagag gaataaacat gaaaatacga ataaaaggtc 900
caaacaaga gacaataaac agagaggtat caattttgag acacagttac caaaaagaaa 960
tccaggccaa agaacaatg aaggaagtac tctctgacaa catggaggta ttgaatgacc 1020
acataataat tgaggggctt tctgccgaag agataataaa aatgggtgaa acagttttgg 1080
agatagaaga attgcattaa attcaatttt actgtatttc ttactatgca ttttaagcaaa 1140

ttgtaatcaa tgtcagcaaa taaactggaa aaagtgcgtt gtttctact 1189

```

<210> 16

<211> 1101

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 16

```

agcagaagca gaggatttgt ttagtctactg gcaaacaggg aaaaatggcg aacaacaaca 60
tgaccacaac acaaatgag gtgggtccgg gagcaacca tgccaccata aactttgaag 120
caggaattct agagtctat gaaaggcttt catggcaaag agcccttgac taccttggtc 180
aagaccgcct aaacagacta aagagaaaat tagagtcaag aataaagact cacaacaaaa 240

```

gtgagcctga aagtaaaagg atgtcccttg aagagagaaa agcaattgga gtaaaatga 300

tgaaagtact cctatttatg aatccgtctg ctggaattga agggtttgag ccatactgta 360

tgaaaagttc ctcaaatagc aactgtacga aatacaattg gactgattac ccttcaacac 420

cagagaggtg ccttgatgac atagaggaag aaccagagga tgttgatggc ccaactgaaa 480

tagtattaag ggacatgaac aacaaagatg caaggcaaaa gataaaggag gaagtaaca 540

ctcagaaaaga aggggaagttc cgtttgacaa taaaaaggga tatgcgtaat gtattgtcct 600

tgagagtgtt ggtaaacgga acatttctca aacaccccaa tggacacaag tccttatcaa 660

ctctgcatag attgaatgca tatgaccaga gtggaaggct tgttgctaaa cttgttgcca 720

ctgatgatct tacagtggag gatgaagaag atggccatcg gacctcaac tcaactctcg 780

agcgtcttaa tgaaggacat tcaaagccaa ttcgagcagc tgaaactgcg gtgggagtct 840

tatcccaatt tggicaagag caccgattat caccagaaga gggagacaat tagactggtc 900

acggaagaac tttatctttt aagtaaaaga attgatgata acatactatt ccacaaaaca 960

gtaatagcta acagctccat aatagctgac atggttgtat cattatcatt attagaaaca 1020

ttgtatgaaa tgaaggatgt ggttgaagtg tacagcaggc agtgcttgtg aatttaaaat 1080

aaaaatcttc ttgttactac t 1101

<210> 17

<211> 1885

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 17

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60

gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actgggataa catcgtcaaa ctaccacat 120

gtcgtcaaaa ctgtactca aggggaggtc aatgtgactg gtgtaatacc actgacaaca 180

acaccacca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacag aaaccagggg gaaactatgc 240

ccaaaatgcc tcaactgcac agatctggac gtacgttgg gcagacaaaa atgcacgggg 300

aaaataccct cggcaagagt ttcaatactc catgaagtca gacctgttac atctgggtgc 360

tttctataa tgcacgacag aacaaaaatt agacagctgc ctaaccttct ccgaggatac 420

gaacatatca ggttatcaac ccataacgtt atcaatgcag aaaatgcacc aggaggaccc 480

tacaaaattg gaacctcagg gtcttgccct aacattacca atggaaacgg atttttcgca 540

acaatggctt gggccgtccc aaaaaacgac aaaaacaaaa cagcaacaaa tccattaaca 600

atagaagtac catacatttg tacagaagga gaagacaaaa ttaccgtttg ggggttcac 660

tctgacaacg aggcccaaat ggcaaagctc tatggggact caaagcccca gaagttcacc 720
tcatctgcc aaggagtac cacacattac gtttcacaga ttggtggctt cccaaatcaa 780
acagaagacg gaggactacc acaaagtgtt agaattgttg ttgattacat ggtgcaaaaa 840
tctgggaaaa caggaacaat tacctatcaa aggggtatit tattgcctca aaaggtgtgg 900
tgcgcaagtg gcaggagcaa ggtaataaaa ggatccttgc ctttaattgg agaagcagat 960

tgcctccacg aaaaatacgg tggattaaac aaaagcaagc cttactacac aggggaacat 1020
gcaaaggcca taggaaattg cccaatatgg gtgaaaacac ccttgaagct ggccaatgga 1080
accaaata gacctctgc aaaactatta aaggaaagg gtttcttcgg agctattgct 1140
ggtttcttag aaggaggatg ggaaggaatg attgcaggtt ggcacggata cacatcccat 1200
ggggcacatg gagtagcggg ggcagcagac ctttaagca ctcaagagg cataaacaag 1260
ataacaaaa atctcaactc tttagtgag ctggaagtaa agaattctca aagactaagc 1320
ggtgccatgg atgaactcca caacgaaata ctagaactag atgagaaagt ggatgatctc 1380

agagctgata caataagctc acaaatagaa ctgcagctcc tgctttccaa tgaaggaata 1440
ataaacagtg aagatgaaca tctcttggcg cttgaaagaa agctgaagaa aatgctgggc 1500
ccctctgctg tagagatagg gaatggatgc ttgaaacca aacacaagtg caaccagacc 1560
tgtctcgaca gaatagctgc tggtaacctt gatgcaggag aattttctct cccacacctt 1620
gattcactga atattactgc tgcattctta aatgacgatg gattggataa tcatactata 1680
ctgctttact actcaactgc tgcctccagt ttggctgtaa cactgatgat agctatcttt 1740
gttgtttata tggctccag agacaatgtt tcttctcca tctgtctata agggaagtta 1800

agccctgtat tttctttat tgtagtgctt gtttacttgt tgcattaca aagaaacgtt 1860
attgaaaaat gctcttgta ctact 1885

<210> 18
<211> 1557
<212> DNA
<213> Influenza B
<400> 18

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga agcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac 60
cttcaactat acaaacgtta accctatttc tcacatcagg gggagtatta ttatcactat 120
atgtgtcagc ttcattatca tacttactat attcggatat attgctaaaa ttctcaccaa 180
cagaataaac tgcaccaaca atgccattgg attgtgcaaa cgcatcaaat gttcaggctg 240

tgaaccgttc tgcaacaaaa ggggtgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc 300

cgcgtttatc ttgccccgggc tcaacctttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360
 tcggagaaac caaaggaaac tcagctccct tgataataag ggaacctttt attgcttgtg 420
 gaccaaatga atgcaaacac tttgctctaa cccattatgc agcccaacca gggggatact 480
 acaatggaac aagaggagac agaacaagc tgaggcatct aatttcagtc aaattgggca 540
 aaatcccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc atggagcggg tccgcgtgcc 600
 atgatggtaa ggaatggaca tatatcggag ttgatggccc tgacaataat gcattgctca 660
 aagtaaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aaaatcctaa 720

 gaacacaaga aagtgcctgc aattgcatcg ggggaaattg ttatcttatg ataactgatg 780
 gctcagcttc aggtgttagt gaatgcagat ttcttaagat tcgagagggc cgaataataa 840
 aagaaatatt tccaacagga agagtaaaac aactgagga atgcacatgc ggatttgcca 900
 gcaataaaac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agaccttttg 960
 tcaaattaaa cgtggagact gatacagcag aaataagatt gatgtgcaca gatacttatt 1020
 tggacacccc cagaccaaac gatggaagca taacaggccc ttgtgaatct aatggggaca 1080
 aagggagtgg aggcacaaag ggaggatttg ttcacaaag aatggaatcc aagattggaa 1140

 ggtggtactc tcgaacgatg tctaaaactg aaaggatggg gatgggactg tatgtcaagt 1200
 atgatggaga cccatgggct gacagtgatg ccctagcttt tagtggagta atggtttcaa 1260
 tgaaagaacc tggttgggtac tcctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgcgatgtcc 1320
 cctgtattgg gatagagatg gtacatgatg gtgaaaaga gacttggcac tcagcagcaa 1380
 cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac agctgctgtg ggacactgtc acaggtgttg 1440
 acatggctct gtaatggagg aatggttgag tctgttctaa accctttgtt cctgttttgt 1500
 ttgaacaatt gtccttacta aacttaattg tttctgaaaa atgctcttgt tactact 1557

<210> 19

<211> 560

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 19

Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Ser Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Lys Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn

35 40 45

Pro Ser Pro Glu Arg Thr Thr Thr Ser Ser Glu Thr Asp Ile Gly Arg

50 55 60
Lys Ile 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 Gln
100 105 110
Ala Val Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu

115 120 125
Tyr Gln Lys Lys Arg Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu
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 Lys 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 Thr Thr
225 230 235 240
Gly Val Ala Ile Lys Gly 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 Ile 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 Ile 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

 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 Ser Gly Glu 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 Val 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
 Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
 515 520 525
 Asn Lys Val Asn Pro Ile Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Ser
 530 535 540

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

<210> 20

<211> 726

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 20

Met Asp Thr Phe Ile Thr Arg Asn Phe Gln Thr Thr Ile Ile Gln Lys
1 5 10 15

Ala Lys Asn Thr Met Ala Glu Phe Ser Glu Asp Pro Glu Leu Gln Pro
20 25 30

Ala Met Leu Phe Asn Ile Cys Val His Leu Glu Val Cys Tyr Val Ile
35 40 45

Ser Asp Met Asn Phe Leu Asp Glu Glu Gly Lys Ser Tyr Thr Ala Leu
50 55 60

Glu Gly Gln Gly Lys Glu Gln Asn Leu Arg Pro Gln Tyr Glu Val Ile
65 70 75 80

Glu Gly Met Pro Arg Thr Ile Ala Trp Met Val Gln Arg Ser Leu Ala
85 90 95

Gln Glu His Gly Ile Glu Thr Pro Lys Tyr Leu Ala Asp Leu Phe Asp
100 105 110

Tyr Lys Thr Lys Arg Phe Ile Glu Val Gly Ile Thr Lys Gly Leu Ala
115 120 125

Asp Asp Tyr Phe Trp Lys Lys Lys Glu Lys Leu Gly Asn Ser Met Glu
130 135 140

Leu Met Ile Phe Ser Tyr Asn Gln Asp Tyr Ser Leu Ser Asn Glu Ser
145 150 155 160

Ser Leu Asp Glu Glu Gly Lys Gly Arg Val Leu Ser Arg Leu Thr Glu
165 170 175

Leu Gln Ala Glu Leu Ser Leu Lys Asn Leu Trp Gln Val Leu Ile Gly
180 185 190

Glu Glu Asp Val Glu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Leu Gly Gln Thr Ile
 195 200 205
 Ser Arg Leu Arg Asp Ile Ser Val Pro Ala Gly Phe Ser Asn Phe Glu
 210 215 220
 Gly Met Arg Ser Tyr Ile Asp Asn Ile Asp Pro Lys Gly Ala Ile Glu
 225 230 235 240
 Arg Asn Leu Ala Arg Met Ser Pro Leu Val Ser Ala Thr Pro Lys Lys
 245 250 255

 Leu Lys Trp Glu Asp Leu Arg Pro Ile Gly Pro His Ile Tyr Asn His
 260 265 270
 Glu Leu Pro Glu Val Pro Tyr Asn Ala Phe Leu Leu Met Ser Asp Glu
 275 280 285
 Leu Gly Leu Ala Asn Met Thr Glu Gly Lys Ser Lys Lys Pro Lys Thr
 290 295 300
 Leu Ala Lys Glu Cys Leu Glu Lys Tyr Ser Thr Leu Arg Asp Gln Thr
 305 310 315 320

 Asp Pro Ile Leu Ile Met Lys Ser Glu Lys Ala Asn Glu Asn Phe Leu
 325 330 335
 Trp Lys Leu Trp Arg Asp Cys Val Asn Thr Ile Ser Asn Glu Glu Met
 340 345 350
 Ser Asn Glu Leu Gln Lys Thr Asn Tyr Ala Lys Trp Ala Thr Gly Asp
 355 360 365
 Gly Leu Thr Tyr Gln Lys Ile Met Lys Glu Val Ala Ile Asp Asp Glu
 370 375 380

 Thr Met Cys Gln Glu Glu Pro Lys Ile Pro Asn Lys Cys Arg Val Ala
 385 390 395 400
 Ala Trp Val Gln Thr Glu Met Asn Leu Leu Ser Thr Leu Thr Ser Lys
 405 410 415
 Arg Ala Leu Asp Leu Pro Glu Ile Gly Pro Asp Val Ala Pro Val Glu
 420 425 430
 His Val Gly Ser Glu Arg Arg Lys Tyr Phe Val Asn Glu Ile Asn Cys

435	440	445
Cys Lys Ala Ser Thr Val Met Met Lys Tyr Val Leu Phe His Thr Ser		
450	455	460
Leu Leu Asn Glu Ser Asn Ala Ser Met Gly Lys Tyr Lys Val Ile Pro		
465	470	475
Ile Thr Asn Arg Val Val Asn Glu Lys Gly Glu Ser Phe Asp Met Leu		
485	490	495
Tyr Gly Leu Ala Val Lys Gly Gln Ser His Leu Arg Gly Asp Thr Asp		
500	505	510
Val Val Thr Val Val Thr Phe Glu Phe Ser Gly Thr Asp Pro Arg Val		
515	520	525
Asp Ser Gly Lys Trp Pro Lys Tyr Thr Val Phe Arg Ile Gly Ser Leu		
530	535	540
Phe Val Ser Gly Arg Glu Lys Ser Val Tyr Leu Tyr Cys Arg Val Asn		
545	550	555
Gly Thr Asn Lys Ile Gln Met Lys Trp Gly Met Glu Ala Arg Arg Cys		
565	570	575
Leu Leu Gln Ser Met Gln Gln Met Glu Ala Ile Val Glu Gln Glu Ser		
580	585	590
Ser Ile Gln Gly Tyr Asp Met Thr Lys Ala Cys Phe Lys Gly Asp Arg		
595	600	605
Val Asn Ser Pro Lys Thr Phe Ser Ile Gly Thr Gln Glu Gly Lys Leu		
610	615	620
Val Lys Gly Ser Phe Gly Lys Ala Leu Arg Val Ile Phe Thr Lys Cys		
625	630	635
Leu Met His Tyr Val Phe Gly Asn Ala Gln Leu Glu Gly Phe Ser Ala		
645	650	655
Glu Ser Arg Arg Leu Leu Leu Ile Gln Ala Leu Lys Asp Arg Lys		
660	665	670
Gly Pro Trp Val Phe Asp Leu Glu Gly Met Tyr Ser Gly Ile Glu Glu		
675	680	685

Cys Ile Ser Asn Asn Pro Trp Val Ile Gln Ser Ala Tyr Trp Phe Asn
690 695 700

Glu Trp Leu Gly Phe Glu Lys Glu Gly Ser Lys Val Leu Glu Ser Val
705 710 715 720
Asp Glu Ile Met Asn Glu
725

<210> 21

<211> 752

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 21

Met Asn Ile Asn Pro Tyr Phe Leu Phe Ile Asp Val Pro Ile Gln Ala
1 5 10 15
Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Val Pro Pro Tyr Ser His
20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly His Thr Ile Asp Thr Val Ile Arg Thr His Glu
35 40 45

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

Met Val Asp Pro Thr Asn Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
65 70 75 80
Ala Tyr Ala Gln Leu Asp Cys Val Leu Glu Ala Leu Asp Arg Met Asp
85 90 95

Glu Glu His Pro Gly Leu Phe Gln Ala Ala Ser Gln Asn Ala Met Glu
100 105 110

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

Phe Asp Trp Thr Val Cys Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Asn
130 135 140

Thr Thr Ile Thr Ser Phe Arg Leu Asn Asp Leu Asn Gly Ala Asp Lys
145 150 155 160

Gly Gly Leu Val Pro Phe Cys Gln Asp Ile Ile Asp Ser Leu Asp Lys
165 170 175

Pro Glu Met Thr Phe Phe Ser Val Lys Asn Ile Lys Lys Lys Leu Pro
180 185 190

Ala Lys Asn Arg Lys Gly Phe Leu Ile Lys Arg Ile Pro Met Lys Val
195 200 205

Lys Asp Arg Ile Thr Arg Val Glu Tyr Ile Lys Arg Ala Leu Ser Leu
210 215 220

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
225 230 235 240

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

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

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

Met Leu Ser Asn Cys Pro Pro Gly Gly Ile Ser Met Thr Val Thr Gly
290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Cys Leu Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala
305 310 315 320

Met Thr Glu Arg Ile Thr Arg Asp Ser Pro Ile Trp Phe Arg Asp Phe
325 330 335

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

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

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

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

Thr Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu

405	410	415
Ser Thr Val Leu Gly Val Ala Ala Leu Gly Ile Lys Asn Ile Gly Asn		
420	425	430
Lys Glu Tyr Leu Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala Leu		
435	440	445
Phe Val Asn Ala Lys Asp Glu Glu Thr Cys Met Glu Gly Ile Asn Asp		
450	455	460
Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Leu Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys Lys		
465	470	475
480		
Ser Tyr Cys Asn Glu Thr Gly Met Phe Glu Phe Thr Ser Met Phe Tyr		
485	490	495
Arg Asp Gly Phe Val Ser Asn Phe Ala Met Glu Ile Pro Ser Phe Gly		
500	505	510
Val Ala Gly Val Asn Glu Ser Ala Asp Met Ala Ile Gly Met Thr Ile		
515	520	525
Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Gly Met Gly Pro Ala Thr Ala Gln		
530	535	540
Thr Ala Ile Gln Leu Phe Ile Ala Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Lys Cys		
545	550	555
560		
His Arg Gly Asp Ser Lys Val Glu Gly Lys Arg Met Lys Ile Ile Lys		
565	570	575
Glu Leu Trp Glu Asn Thr Lys Gly Arg Asp Gly Leu Leu Val Ala Asp		
580	585	590
Gly Gly Pro Asn Ile Tyr Asn Leu Arg Asn Leu His Ile Pro Glu Ile		
595	600	605
Val Leu Lys Tyr Asn Leu Met Asp Pro Glu Tyr Lys Gly Arg Leu Leu		
610	615	620
His Pro Gln Asn Pro Phe Val Gly His Leu Ser Ile Glu Gly Ile Lys		
625	630	635
640		
Glu Ala Asp Ile Thr Pro Ala His Gly Pro Val Lys Lys Met Asp Tyr		
645	650	655

Asp Ala Val Ser Gly Thr His Ser Trp Arg Thr Lys Arg Asn Arg Ser
660 665 670

Ile Leu Asn Thr Asp Gln Arg Asn Met Ile Leu Glu Glu Gln Cys Tyr
675 680 685

Ala Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Ala Cys Phe Asn Ser Ala Ser Tyr
690 695 700

Arg Lys Pro Val Gly Gln His Ser Met Leu Glu Ala Met Ala His Arg
705 710 715 720

Leu Arg Val Asp Ala Arg Leu Asp Tyr Glu Ser Gly Arg Met Ser Lys
725 730 735

Asp Asp Phe Glu Lys Ala Met Ala His Leu Gly Glu Ile Gly Tyr Ile
740 745 750

<210> 22

<211> 770

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 22

Met Thr Leu Ala Lys Ile Glu Leu Leu Lys Gln Leu Leu Arg Asp Asn
1 5 10 15

Glu Ala Lys Thr Val Leu Lys Gln Thr Thr Val Asp Gln Tyr Asn Ile
20 25 30

Ile Arg Lys Phe Asn Thr Ser Arg Ile Glu Lys Asn Pro Ser Leu Arg

35 40 45

Met Lys Trp Ala Met Cys Ser Asn Phe Pro Leu Ala Leu Thr Lys Gly
50 55 60

Asp Met Ala Asn Arg Ile Pro Leu Glu Tyr Lys Gly Ile Gln Leu Lys
65 70 75 80

Thr Asn Ala Glu Asp Ile Gly Thr Lys Gly Gln Met Cys Ser Ile Ala
85 90 95

Ala Val Thr Trp Trp Asn Thr Tyr Gly Pro Ile Gly Asp Thr Glu Gly

100 105 110

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

355 360 365
 Cys Gly Glu Cys Arg Gly Ile Leu Lys Lys Ser Lys Met Arg Met Glu
 370 375 380
 Lys Leu Leu Ile Asn Ser Ala Lys Lys Glu Asp Met Lys Asp Leu Ile
 385 390 395 400
 Ile Leu Cys Met Val Phe Ser Gln Asp Thr Arg Met Phe Gln Gly Val
 405 410 415
 Arg Gly Glu Ile Asn Phe Leu Asn Arg Ala Gly Gln Leu Leu Ser Pro

 420 425 430
 Met Tyr Gln Leu Gln Arg Tyr Phe Leu Asn Arg Ser Asn Asp Leu Phe
 435 440 445
 Asp Gln Trp Gly Tyr Glu Glu Ser Pro Lys Ala Ser Glu Leu His Gly
 450 455 460
 Ile Asn Glu Leu Met Asn Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Lys Gly Val Val
 465 470 475 480
 Val Thr Lys Asn Val Ile Asp Asp Phe Ser Ser Thr Glu Thr Glu Lys

 485 490 495
 Val Ser Ile Thr Lys Asn Leu Ser Leu Ile Lys Arg Thr Gly Glu Val
 500 505 510
 Ile Met Gly Ala Asn Asp Val Ser Glu Leu Glu Ser Gln Ala Gln Leu
 515 520 525
 Met Ile Thr Tyr Asp Thr Pro Lys Met Trp Glu Met Gly Thr Thr Lys
 530 535 540
 Glu Leu Val Gln Asn Thr Tyr Gln Trp Val Leu Lys Asn Leu Val Thr

 545 550 555 560
 Leu Lys Ala Gln Phe Leu Leu Gly Lys Glu Asp Met Phe Gln Trp Asp
 565 570 575
 Ala Phe Glu Ala Phe Glu Ser Ile Ile Pro Gln Lys Met Ala Gly Gln
 580 585 590
 Tyr Ser Gly Phe Ala Arg Ala Val Leu Lys Gln Met Arg Asp Gln Glu
 595 600 605

Val Met Lys Thr Asp Gln Phe Ile Lys Leu Leu Pro Phe Cys Phe Ser

610 615 620
Pro Pro Lys Leu Arg Arg Asn Gly Glu Pro Tyr Gln Phe Leu Arg Leu
625 630 635 640
Val Leu Lys Gly Gly Gly Glu Asn Phe Ile Glu Val Arg Lys Gly Ser
645 650 655
Pro Leu Phe Ser Tyr Asn Pro Gln Thr Glu Val Leu Thr Ile Cys Gly
660 665 670
Arg Met Met Ser Leu Lys Gly Lys Ile Glu Asp Glu Glu Arg Asn Arg

675 680 685
Ser Met Gly Asn Ala Val Leu Ala Gly Phe Leu Val Ser Gly Lys Tyr
690 695 700
Asp Pro Asp Leu Gly Asp Phe Lys Thr Ile Glu Glu Leu Glu Lys Leu
705 710 715 720
Lys Pro Gly Glu Lys Ala Asn Ile Leu Leu Tyr Gln Gly Lys Pro Val
725 730 735
Lys Val Val Lys Arg Lys Arg Tyr Ser Ala Leu Ser Asn Asp Ile Ser

740 745 750
Gln Gly Ile Lys Arg Gln Arg Met Thr Val Glu Ser Met Gly Trp Ala
755 760 765
Leu Ser

770
<210> 23
<211> 560
<212> PRT
<213> Influenza B
<400> 23

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 Arg Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu
 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 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
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		
370	375	380
Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu		
385	390	395
Ser Ala Leu Thr Gly Ile 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
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> 24

<211> 248

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 24

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
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> 25

<211> 109

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 25

Met Leu Glu Pro Phe Gln Ile Leu Ser Ile Cys Ser Phe Ile Leu Ser
1 5 10 15

Ala Leu His Phe Met Ala Trp Thr Ile Gly His Leu Asn Gln Ile Lys
20 25 30

Arg Gly Val Asn Met Lys Ile Arg Ile Lys Asn Pro Asn Lys Glu Thr

35 40 45
Ile Asn Arg Glu Val Ser Ile Leu Arg His Ser Tyr Gln Lys Glu Ile
50 55 60

Gln Ala Lys Glu Thr Met Lys Glu Val Leu Ser Asp Asn Met Glu Val
65 70 75 80

Leu Ser Asp His Ile Val Ile Glu Gly Leu Ser Ala Glu Glu Ile Ile
85 90 95

Lys Met Gly Glu Thr Val Leu Glu Val Glu Glu Leu His

100 105

<210> 26

<211> 281

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 26

Met Ala Asp Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Val Gly Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Asn Ala Thr Ile Asn Phe Glu Ala Gly Ile Leu Glu Cys Tyr Glu

20 25 30

Arg Leu Ser Trp Gln Arg Ala Leu Asp Tyr Pro Gly Gln Asp Arg Leu

35 40 45

Asn Lys Leu Lys Arg Lys Leu Glu Ser Arg Ile Lys Thr His Asn Lys

50 55 60

Ser Glu Pro Glu Ser Lys Arg Met Ser Leu Glu Glu Arg Lys Ala Ile

65 70 75 80

Gly Val Lys Met Met Lys Val Leu Leu Phe Met Asn Pro Ser Ala Gly

85 90 95

Val Glu Gly Phe Glu Pro Tyr Cys Met Lys Asn Pro Ser Asn Ser Asn

100 105 110

Cys Pro Asp Cys Asn Trp Ala Asp Tyr Pro Pro Thr Pro Gly Lys Tyr

115 120 125

Leu Asp Gly Ile Glu Glu Glu Pro Glu Asn Val Gly Asp Ser Thr Glu

130 135 140

Ile Val Leu Arg Asp Met Asn Asn Lys Asp Ala Arg Gln Lys Ile Lys

145 150 155 160

Glu Glu Val Asn Thr Gln Lys Glu Gly Lys Phe Arg Leu Thr Ile Lys

165 170 175

Arg Asp Ile Arg Asn Val Leu Ser Leu Arg Val Leu Val Asn Gly Thr

180 185 190

Phe Ile Lys His Pro Asn Gly Tyr Lys Ser Leu Ser Thr Leu His Arg

195 200 205

Leu Asn Ala Tyr Asp Gln Ser Gly Arg Leu Val Ala Lys Leu Val Ala

210 215 220

Thr Asp Asp Leu Thr Val Glu Asp Glu Glu Asp Gly His Arg Ile Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Glu Thr Ala Val Gly Val Leu Ser Gln Phe Gly Gln Glu His

260 265 270

Arg Leu Ser Pro Glu Glu Arg Asp Asn

275

<210> 27

<211> 122

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 27

Met Ala Asp Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Trp Arg Met Lys Lys

1
5
10
15

Met Ala Ile Gly Ser Ser Thr His Ser Ser Ser Val Leu Met Lys Asp

20 25 30

Ile Gln Ser Gln Phe Glu Gln Leu Lys Leu Arg Trp Glu Ser Tyr Pro

35 40 45

Asn Leu Val Lys Ser Thr Asp Tyr His Gln Lys Arg Glu Thr Ile Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Leu Phe His Lys Thr Val Ile Ala Asn Ser Ser Ile Ile Ala Asp

85 90 95

Met Ile Val Ser Leu Ser Leu Leu Glu Thr Leu Tyr Glu Met Lys Asp

100 105 110

Val Val Glu Val Tyr Ser Arg Gln Cys Leu

115 120

<210> 28

<211> 583

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 28

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

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

Ala Leu Gly Arg Pro Met Cys Val Gly Thr Thr Pro Ser Ala Lys Ala
85 90 95
Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile
100 105 110
Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly
115 120 125
Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Thr Gln Asn Val Ile Asn Ala Glu Arg
130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn
145 150 155 160
Val Thr Ser Arg Asp Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro
165 170 175
Arg Asp Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro Tyr
180 185 190
Ile Cys Thr Lys Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His Ser
195 200 205

Asp Asp Lys Thr Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro Gln
210 215 220
Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val Ser Gln
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly Asn Gly

485 490 495
 Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg Ile
 500 505 510
 Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe Asp
 515 520 525

 Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp Asn
 530 535 540
 His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Val
 545 550 555 560
 Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp Asn
 565 570 575
 Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
 580
 <210> 29
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Influenza B

 <400> 29
 Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu
 20 25 30
 Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Pro Thr Glu Ile Thr Ala Pro
 35 40 45
 Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn
 50 55 60

 Arg Ser Ala Thr Lys Glu Met Thr Leu Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp
 65 70 75 80
 Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Pro Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu
 85 90 95
 Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Thr Arg Gly Asn Ser Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

355 360 365
Met Ser Lys Thr Glu Arg Met Gly Met Glu Leu Tyr Val Lys Tyr Asp
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Glu Ala Leu Ala Pro Ser Gly Val Met
385 390 395 400
Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys
405 410 415
Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp
420 425 430
Gly Gly Lys Lys Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu
435 440 445

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

Ala Leu

465

<210> 30

<211> 2305

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 30

agcagaagcg gtgcgtttga tttgccataa tggatacttt tattacaaga aacttccaga 60
ctacaataat acaaaaggcc aaaaacacaa tggcagaatt tagtgaagat cctgaattac 120
aaccagcaat gctattcaac atctgcgtcc atctagaggt ttgctatgta ataagtgaca 180
tgaattttct tgacgaagaa ggaaaatcat atacagcatt agaaggacaa ggaaaagaac 240

aaaacttgag accacaatat gaagtaattg agggaaatgcc aagaaccata gcatggatgg 300
tccaaagatc cttagctcaa gagcatggaa tagagactcc aaagtatctg gctgatttgt 360
ttgattataa aaccaagaga tttatagaag ttggaataac aaaaggattg gctgatgatt 420
acttttgaa aaagaaagaa aagctgggaa atagcatgga actgatgata ttcagctaca 480
atcaagacta ttcgttaagt aatgaatcct cattggatga ggaagggaaa gggagagtgc 540
taagcagact cacagaactt caggctgaat taagtctgaa aaacctatgg caagtttctca 600
taggagaaga agatgttgaa aagggaattg actttaaact tggacaaaca atatctagac 660

taagggatat atctgttcca gctggtttct ccaattttga aggaatgagg agctacatag 720

acaatataga tcctaaagga gcaatagaaa gaaatctagc aaggatgtct cccttagtat 780

cagccacacc taaaaagtig aatgggagg acctaagacc aatagggcct cacatttaca 840

accatgagtt accagaagtt ccatataatg cttttcttct aatgtctgat gaattggggc 900

tggccaatat gactgaggga aagtcacaaa aaccgaagac attagccaaa gaatgtctag 960

aaaagtactc aacactacgg gatcaaatg acccaatatt aataatgaaa agcgaaaaag 1020

ctaacgaaaa tttcctatgg aagctgtgga gggactgtgt aaatacaata agtaatgagg 1080

aatgagtaa cgagttacag aaaaccaatt atgccaagtg ggccacagga gatggattaa 1140

cataccagaa aataatgaaa gaagtagcaa tagatgacga aacaatgtgc caagaagagc 1200

ctaaaatccc taacaaatgt agagtggctg cttgggttca aacagagatg aatttattga 1260

gcactctgac aagtaaaaga gctctggacc taccagaaat agggccagac gtagcacccg 1320

tggagcatgt agggagtga agaaggaaat actttgttaa tgaaatcaac tgctgtaagg 1380

cctctacagt tatgatgaag tatgtgcttt ttcacacttc attattgaat gaaagcaatg 1440

ccagcatggg aaaatataaa gtaataccaa taaccaatag agtagtaaat gaaaaaggag 1500

aaagtttga catgctttat ggtctggcgg ttaaaggaca atctcatctg aggggagata 1560

ctgatgttgt aacagtgtg actttcgaat ttagtggtag agatcccaga gtggactcag 1620

gaaagtggcc aaaatatact gtgttttagga ttggctccct atttgtgagt gggagggaaa 1680

aatctgtgta cctatattgc cgagtgaatg gcacaaataa gatccaaatg aatggggaa 1740

tggaagctag aagatgtctg cttcaatcaa tgcaacaaat ggaagcaatt gttgaacaag 1800

aatcatcgt acaaggatat gacatgacca aagcttggtt caaggagac agagtaaata 1860

gccccaaaac ttttagtatt gggactcaag aaggaaaact agtaaaagga tcctttggga 1920

aagcactaag agtaatattt accaaatgtt tgatgcacta tgtatttgga aatgcccaat 1980

tggaggggtt tagtgccgag tctaggagac ttctactgtt aattcaagca ctaaaggaca 2040

gaaagggccc ttgggtgttc gacttagagg gaatgtattc tggaatagaa gaatgtatta 2100

gtaacaaccc ttgggtaata cagagtgcac actgggtcaa tgaatggtg ggctttgaaa 2160

aggaggggag taaagtatta gaatcagtag atgaaataat gaatgaatga aaaaacatag 2220

tactcaattt ggtactattt tgttcattat gtatctaaac atccaataaa aagaatcgag 2280

aatcaaaaat gcacgtgttt ctact 2305

<210> 31

<211> 2369

<212> DNA

<213> Influenza B

<400>

31

```

agcagaagcg gagcctttaa gatgaatata aatccttatt ttctcttcat agatgtaccc 60
atacaggcag caatttcaac aacattccca tacaccggtg ttecccccta cteccatgga 120
acgggaacag gccacacaat agacaccgtg atcagaacac atgagtactc gaacaaggga 180
aaacagtatg ttcttgacat cacaggatgt acaatggtag atccaacaaa tgggccatta 240
cccgaagaca atgagccgag tgcctatgca caattagatt gcgttctgga ggctttggat 300
agaatggatg aagaacatcc aggtttgttt caagcagcct cacagaatgc catggaggca 360
ctaattgtca caactgtaga caaattaacc caggggagac agacttttga ttggacagta 420

tgcagaaacc agcctgctgc aacggcacta aacacaacaa taacctcctt taggttgaat 480
gatttgaatg gagctgacaa ggggtgattg gtaccctttt gccaaatat cattgattca 540
ttggacaaac ctgaaatgac ttctttctca gtaagaata taaagaaaaa attgcctgct 600
aaaaacagaa agggtttctt cataaagaga ataccaatga aagtaaaaga caggataacc 660
agagtggaa acatcaaaag agcattatca ttaaacacaa tgacaaaaga tgctgaaagg 720
ggcaaaacta aaagaagagc gattgcaacc gctggaatac aatcagagg gtttgtatta 780
gtagtgtaaa acttggctaa aaatatctgt gaaaatctag aacaaagtgg tttgcccgta 840
ggtggaaatg aaaagaaggc caaactgtca aatgcagtgg ccaaaatgct cagtaactgc 900

ccaccaggag ggatcagcat gacagtaaca ggagacaata ctaaatggaa tgaatgctta 960
aatccaagaa tctttttggc tatgactgaa aggataacaa gagacagccc aatttggttc 1020
cgggattttt gtagtatagc accggtcttg ttctccaata aaatagccag attgggaaaa 1080
ggatttatga taacaagcaa aacaaaaaga ctgaaggctc aaataccttg tccagatctg 1140
tttagcatag cattagaaag atataatgaa gaaacaaggg caaaattaaa aaagctgaaa 1200
ccattcttca atgaagaagg aacggcatct ttgtcgctg ggatgatgat gggaatgttt 1260
aatatgctat ctaccgtgtt gggagtagcc gcactaggta tcaaaaacat tggaaacaaa 1320

gaatatttat gggatggact gcaatcttct gatgattttg ctctgtttgt taatgcaaaa 1380
gatgaagaga catgtatgga aggaataaac gacttttacc gaacatgtaa attattggga 1440
ataaacatga gcaaaaagaa aagttactgt aatgaaactg gaatgtttga atttacaagc 1500
atgttctata gagatggatt tgtatctaata ttgcaatgg aaattccttc atttggagtt 1560
gctggagtaa atgaatcagc agatatggca ataggaatga caataataa gaacaatatg 1620
atcaacaatg ggatgggtcc agcaacagca caaacagcca tacaattatt catagctgat 1680

```

tataggtaca cctacaaatg ccacaggga gattccaaag tggaaggaaa aagaatgaaa 1740

attataaagg agctatggga aaacactaaa ggaagagatg gtctgttagt ggcagatggt 1800

gggcccaca tttacaattt gagaaactta catacccag aaatagtatt gaagtacaac 1860

ctaattggacc ctgaatacaa agggcgggta cttcatctc aaaatccatt tgtaggacat 1920

ttatctattg agggcatcaa agaagcagat ataaccccag cacatgggcc cgtaaagaaa 1980

atggattatg atgcagtatc tggaactcat agttggagaa ccaaaaggaa cagatctata 2040

ctaaatactg accagaggaa catgattctt gaggaacaat gctacgctaa gtgttgcaac 2100

ctttttgagg cctgttttaa tagtgcata tacaggaaac cagtaggtca gcacagcatg 2160

cttgaggcta tggcccacag attaagatg gatgcacgac tagattatga atcaggaaga 2220

atgtcaaagg atgattttga gaaagcaatg gctcaccttg gtgagattgg gtacatataa 2280

gctccgaaga tgtctatggg gttattggtc atcattgaat acatgtgata aacaaatgat 2340

taaaatgaaa aaaggctcgt gtttctact 2369

<210> 32

<211> 2396

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 32

agcagaagcg gagcgttttc aagatgacat tggctaaaat tgaattgtta aaacaactgt 60

taagggacaa tgaagccaaa acagtattga aacaacaac ggtagaccaa tataacataa 120

taagaaaatt caatacatca agaattgaaa agaacccttc attgaggatg aagtgggcaa 180

tgtgttctaa ttttcccttg gctctgacca agggatgat atccccccttg 240

aatacaaggg aatacaactt aaaacaaatg ctgaagacat aggaactaaa ggccaaatgt 300

gctcaatagc agcagttacc tgggtggaata catatggacc aataggagat actgaagggt 360

tcgaaaaggc ctacgaaagc ttttttctca gaaagatgag acttgacaat gccacttggg 420

gccgaataac ttttggccca gttgaaagag taagaaaaag ggtactgcta aacctctca 480

ccaaggaaat gcctccagat gaagcaagta atgtgataat ggaaatatg ttcctaagg 540

aagcaggaat accaagagaa tctacttggg tacataggga actgataaaa gaaaaaagag 600

aaaaattgaa aggaacaatg ataactccca ttgtactggc atacatgctt gagagagaat 660

tgggtgccag aagaagggtc ctgccgtgg caggagcaac atcagctgag ttcatagaaa 720

tgctacactg cttacaaggt gaaaattgga gacaaatata tcaccagga ggaataaac 780

taactgaatc taggtctcaa tcgatgattg tagctttag aaagataatc agaagatcaa 840

tagtcgcatc aaaccattta gagctagctg tagaaattgc aaacaagact gtgatagata 900
 ctgaaccttt aaaatcatgt ctgacagcca tagacggagg tgatgtagcc tgtgacataa 960
 taagagctgc attaggacta aagatcagac aaagacaaag atttggacga cttgaactaa 1020
 agagaatatc aggaagagga ttcaaaaatg atgaagaaat attaatacggg aacggaacaa 1080

tacagaagat tggaatatgg gacggagaag aggagtcca tgtaagatgt ggtgaatgca 1140
 ggggaatat taaaaagagc aaaatgagaa tggaaaaact actaataaat tcagctaaaa 1200
 aggaagacat gaaagattta ataactttgt gcatgggtatt ttctcaagac actaggatgt 1260
 tccaaggagt gagaggagaa ataaatttcc ttaatagagc aggccaactt ttatctccaa 1320
 tgtaccaact ccaaagatat tttttgaata gaagcaacga tctctttgat caatgggggt 1380
 atgaggaatc acccaaagca agtgagctac atggaataaa tgaattaatg aatgcatctg 1440
 actacacttt gaaaggggtt gtagtaacaa aaaatgtaat tgatgatattt agttctactg 1500

aaacagaaaa agtatctata acaaaaaatc ttagtttaaat aaaaaggact ggggaagtca 1560
 taatgggggc taatgacgta agtgaattag aatcacaagc tcagctaatag ataacatatg 1620
 atacacctaa gatgtgggag atgggaacaa ccaaagaact ggtgcaaaac acctaccaat 1680
 ggggtgctgaa aaatttggtg aactgaagg ctcagtttct tctaggaaaa gaagacatgt 1740
 tccaatggga tgcatittgaa gcatttgaaa gcataatccc ccagaagatg gctggccagt 1800
 acagtggatt tgcaagagca gtgctcaaac aaatgagaga ccaagagggt atgaaaactg 1860
 accagttcat aaagtgtgtg cctttttgtt tctcaccacc aaaattaagg agaaatgggg 1920

agccttatca gttcttgagg cttgtattga agggaggagg agaaaatttc atcgaagtaa 1980
 ggaaagggtc cctctattc tcttacaatc cacaacaga agtcctaact atatgcgga 2040
 gaatgatgtc attaaaaggg aaaattgaag atgaagaaag gaatagatca atggggaatg 2100
 cagtattagc gggcttttct gttagtggca agtatgaccc agatcttgga gatttcaaaa 2160
 ctattgaaga acttgaaaag ctgaaaccgg gggagaaagc aaacatctta ctttatcaag 2220
 gaaagcccg taaagtagtt aaaaggaaaa gatatagtgc tttatccaat gacatttcac 2280
 aaggaattaa gagacaaaga atgacagtgt agtccatggg gtgggccttg agctaataata 2340

aatttatcca ttaattcaat aaacacaatt gagtgaaaaa tgctcgtgtt tctact 2396

<210> 33

<211> 1844

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 33

agcagaagca cagcattttc ttattaactt caagtaccaa caaaagaact gaaaatcaaa 60
 atgtccaaca tggatattga cggatcaac actgggacaa ttgacaaaac accggaagaa 120
 ataactttctg gaaccagtgg gacaaccaga ccaatcatca gaccagcaac ccttgcccca 180
 ccaagcaaca aacgaaccgg gaacccatcc ccggaaagag caaccacaag cagtgaagct 240
 gatgtcggaa ggaaaacca aaagaaacag accccgacag agataaagaa gagcgtctac 300

 aatatggttag tgaaactggg tgaattctat aaccagatga tggtaaagc tggactcaac 360
 gatgacatgg agagaaacct aatccaaaat gcgcatgctg tggaaagaat tctattggct 420
 gccactgatg acaagaaaac tgaattccag aggaaaaaga atgccagaga tgtcaaagaa 480
 ggaaaagaag aaatagacca caacaaaaca ggaggcacct tttaacaagat ggtaagagat 540
 gataaaacca tctacttcag ccctataaga attacctttt taaaagaaga ggtgaaaaca 600
 atgtacaaaa ccaccatggg gagtgatggc ttcagtggac taaatcacat aatgattggg 660
 cattcacaga tgaatgatgt ctgtttccaa agatcaaagg ccctaaaaag agttggactt 720
 gacccttcac taatcagtac ctttcagga agcacactcc ccagaagatc aggtgcaact 780

 ggtgttgcaa tcaaaggagg tggaacttta gtggctgaag ccattcgatt tataggaaga 840
 gcaatggcag acagagggct attgagagac atcaaagcca agactgccta tgaaaagatt 900
 cttctgaatc taaaaaaca atgctctgcg cccaacaaa aggctctagt tgatcaagtg 960
 atcggaagta gaaatccagg gattgcagac attgaagacc taaccctgct tgctcgtagt 1020
 atggtcgttg ttaggccctc tgtggcgagc aaagtagtgc ttcccataag catttatgct 1080
 aaaatacttc aactagggtt caatgttgaa gaatactcta tgggtgggta tgaagccatg 1140
 gctctctaca atatggcaac acctgtttcc atattaagaa tgggagatga tgcaaaagat 1200

 aaatcgcaat tattcttcat gtcttgcttc ggagctgcct atgaagacct gagagttttg 1260
 tctgcattaa caggcataga attcaagcct agatcagcat taaaatgcaa gggttttccat 1320
 gttccagcaa aggaacaggt ggaaggaatg ggggcagctc tgatgtccat caagctccag 1380
 ttttgggctc caatgaccag atctggaggg aacgaagtag gtggagacgg agggctctggc 1440
 caaataagtt gcagcccagt gtttcagta gaaagaccta ttgctctaag caagcaagct 1500
 gtaagaagaa tgctttcaat gaatattgag ggacgtgatg cagatgtcaa aggaaatcta 1560
 ctcaagatga tgaatgactc aatggctaag aaaaccaatg gaaatgcttt cattgggaag 1620

 aaaatgtttc aaatatcaga caaaaacaaa accaatcccg ttgaaattcc aattaagcag 1680
 accatcccca atttcttctt tgggagggac acagcagagg attatgatga cctcgattat 1740
 taaagcaaca aaatagacac tatgactgtg attgtttcaa tacgtttgga atgtgggtgt 1800
 ttactcttat tgaaataaat ataaaaaatg ctgtgttttc tact 1844

<210> 34

<211> 1190

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 34

agcagaagca cgcactttct taaaatgtcg ctgtttggag acacaattgc ctacctgctt 60
tcattgacag aagatggaga aggcaaagca gaactagcag aaaaattaca ctgttggttc 120

ggtgggaaag aatttgacct agactctgcc ttggaatgga taaaaaaca aagatgctta 180
actgatatac agaaagcact aattgggtgcc tctatctgct ttttaaaacc aaaagaccaa 240
gaaagaaaaa gaagattcat cacagagccc ctatcaggaa tgggaacaac agcaacaaaa 300
aagaagggcc tgattctagc tgagagaaaa atgagaagat gtgtgagttt tcatgaagca 360
tttgaaatag cagaaggcca tgaaagctca gcgctactat attgtctcat ggtcatgtac 420
ctgaaccctg gaaattattc aatgcaagta aaactaggaa cgctctgtgc tttgtgcgag 480
aaacaagcat cacattcaca cagggtcat agcagagcag caagatcttc agtgcctgga 540
gtgaggcgag aaatgcagat ggtctcagct atgaacacag caaaaacaat gaatggaatg 600

ggaaaggag aagacgtcca aaaactggca gaagagctgc aaagcaacat tggagtattg 660
agatctcttg gggcaagtca aaagaatggg gaaggaattg caaaggatgt gatggaagtg 720
ctaaagcaga gctctatggg aaattcagct cttgtgaaga aataacctata atgctcgaa 780
catttcagat tctttcaatt tgttctttca tcttaccagc tctccatttc atggcttgga 840
caatagggca tttgaatcaa ataaaaagag gagtaaacat gaaaatacga ataaaaaatc 900
caaataaaga gacaataaac agagaggat caattttgag acacagttac caaaaagaaa 960
tccaggccaa agaacaatg aagggaagtac tctctgacaa catggaggta ttgagtgacc 1020
acatagtaat tgaggggctt tctgctgaag agataataaa aatgggtgaa acagtttttg 1080

aggtagaaga attgcattaa attcaatttt tactgtattt cttgctatgc atttaagcaa 1140
attgtaatca atgtcagcaa ataaactgga aaaagtgcgt tgtttctact 1190

<210> 35

<211> 1096

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 35

agcagaagca gaggatttgt ttagtctactg gcaaacgaaa aaatggcgga caacatgacc 60
acaacacaaa ttgaggtggg tccgggagca accaatgcc ccataaaactt tgaagcagga 120

at tt tggagt gctatgaaag gctttcatgg caaagagccc ttgactaccc tgg tcaagac 180
 cg ccta aaca aactaaagag aaaattggaa tcaagaataa agactcaca caaaagtga 240

ccagaaagta aaaggatg tcttgaagag agaaaagcta ttggggtaaa aatgatgaaa 300
 gtgctcctat ttatgaaccc atctgctgga gttgaagggt ttgagccata ttgtatgaaa 360
 aatccctcca atagcaactg tccagactgc aattgggctg attaccctcc aacaccagga 420
 aagtaccttg atggcataga agaagaaccg gagaatgttg gtgactcaac tgaatagta 480
 ttaaggga tgaacaaca agatgcaagg caaaagataa aagaggaagt aaacactcag 540
 aaagaaggga aattccgttt gacaataaaa agggatatac gtaatgtgtt gtccttgaga 600
 gtgttggtaa acggaacatt catcaagcac cctaattgat acaagtcctt atcaactctg 660
 catagattga atgcatatga ccagagtga agacttgttg ct aaacttgt tgctactgat 720

gatcttacag tggaggatga agaagatggc catcgatcc tcaactcact cttcgagcgt 780
 cttaatgaag gacattcaaa gccaatcga gcagctgaaa ctgcgggtggg agtcttatcc 840
 caatttggtc aagagcaccg attatcacca gaagagagag acaattagac tggttacgga 900
 agaactttat cttttaagta aaagaattga tgataacata ttgttcaca aaacagtaat 960
 agccaacagc tccataatag ctgacatgat tgtatcatta tcattattgg aaacattgta 1020
 tgaatgaag gatgtggttg aagtgtacag caggcagtgc ttgtgaattt aaaataaaaa 1080
 tcctcttggtt actact 1096

<210> 36

<211> 1557

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 36

agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga ggcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac 60
 cttcaactat acaaacgtta accctatttc tcacatcagg gggagtgtta ttatcactat 120
 atgtgtcagc ttactatca tacttactgt attcgatata attgctaaaa tttcaccaa 180
 cagaaataac tgcaccaaca atgccattgg attgtgcaaa cgcatcaaat gttcaggctg 240
 tgaaccgttc tgcaacaaaa gagatgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc 300
 ctctgtttatc ttgccccggc tcaaccttcc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360

tcggagaaac cagaggaaac tcagctccct tgacaataag ggaacctttt attgcttgtg 420
 gaccaaagga atgcaaacac ttgtctctaa ccattatgc agctcaacca gggggatact 480
 acaatggaac aagagaggac agaacaagc tgaggcatct gatttcagtc aaattgggca 540

aaataccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc ttggagcggg tccgcatgcc 600
 atgatggtag agaattggaca tataatcgag ttgatggccc tgacagtaat gcattgatca 660
 aaataaaata tggagaagca tataactgaca cataccattc ctatgcaaac aacatcctaa 720
 gaacacaaga aagtcctgc aattgcattg ggggagattg ttatcttatg ataactgatg 780
 gctcagcttc aggaattagt aaatgcagat ttcttaagat tcgagagggt cgaataataa 840

 aagaaatatt tccaacagga agagtagaac atactgaaga atgcacatgc ggatttgcca 900
 gcaacaaaac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agaccctttg 960
 tcaaattaaa tgtggagact gatacagctg aaataagatt gatgtgcaca gagacttatt 1020
 tggacacccc cagaccagat gatggaagca taacagggcc ttgcgaatct aatggggaca 1080
 aaggcgctgg aggcatcaag ggaggatttg ttcatcaaag aatggcatcc aagattggaa 1140
 gatggtactc tcgaacgatg tctaaaactg aaagaatggg gatggaactg tatgtcaagt 1200
 atgatggaga cccatggact gacagtgaag cccttgctcc tagtggagta atggtttcaa 1260

 tggaagaacc tggttggtat tcttttgct tcgaaataaa agataagaaa tgtgatgtcc 1320
 cctgtattgg gatagagatg gtacacgatg gtggaaaaaa gacttggcac tcagcagcaa 1380
 cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac aattgctatg ggacactgtc acaggtgttg 1440
 atatggctct gtaatggagg aatggttgag tctgttctaa accctttgtt cctattttgt 1500
 ttgaataatt gtccttactg aacttaattg tttctgaaa atgctcttgt tactact 1557

 <210> 37
 <211> 1879
 <212> DNA
 <213> Influenza B
 <400> 37

 agcagaagca gagcatttcc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60

 gtagtaacat ccaacgcaga tcgaatctgc actgggataa catcttcaaa ctcacctcat 120
 gtggtcaaaa cagctactca aggggaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180
 acaccaacaa aatctcatct tgcaaatcta aaaggaacaa agaccagagg gaaactatgc 240
 ccaaactgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttgg gcagaccaat gtgtgtgggg 300
 accacacctt cggcaaaagc ttcaatactc cacgaagtca gacctgttac atccgggtgc 360
 tttctataa tgcacgacag aacaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat 420
 gaaaatatca gattatcaac ccaaacgtt atcaacgcag aaagagcacc aggaggaccc 480
 tacagacttg gaacctcagg atcttgcctt aacgttacca gtagagacgg attcttcgca 540

acaatggctt gggctgtccc aagggaac aaacagcaa cgaatccact aacagtagaa 600
gtaccataca ttgtacaaa aggagaagac caaattactg ttgggggtt ccattctgat 660
gacaaaaccc aaatgaaaaa cctctatgga gactcaaate ctcaaaagtt cacctcatct 720
gccaatggag taaccacaca ttatgtttct cagattgggtg gcttcccaaa tcaaacagaa 780
gacggagggc taccacaaag cggcagaatt gttgttgatt acatgggtgca aaacctggg 840
aaacagcaa caattgtcta tcaagaggt gttttgttg ctcaaaaggt gtggtgcgca 900
agtggcagga gcaaggaat aaagggtcc ttgcctttaa ttggtgaagc agattgcctt 960
cacgaaaaat acgtgggatt aaacaaaagc aagccttact acacaggaga acatgcaaaa 1020

gccatagaa attgcccaat atgggtgaaa acacctttga agcttgccaa tggaacaaa 1080
tatagacctc ctgcaaaact attaaaggaa aggggtttct tcggagctat tgctggtttc 1140
ttagaaggag gatgggaagg aatgattgca ggttggcagc gatacacatc tcatggagca 1200
catggagtgg cagtggcagc agaccttaag agtacgaag aagccataaa caagataaca 1260
aaaaatctca attctttgag tgagctagaa gtaagaatc ttcaagact aagtgtgtcc 1320
atggatgaac tccacaacga aatactcgag ctggatgaga aagtggatga tctcagagct 1380
gacacaataa gctcgcaaat agagcttgca gtcttgcttt ccaacgaagg aataataaac 1440

agtgaagatg agcatctatt ggcacttgag agaaaactaa agaaaatgct gggtcctct 1500
gctgtagaca tagggaatgg atgcttcgaa accaaacaca agtgcaacca gacctgctta 1560
gacagaatag ctgctggcac cttaaatgca ggagaatttt ctcttccac ttttgattca 1620
ctgaatatta ctgctgcatc tttaaatgat gatggattgg ataatacatc tatactgctc 1680
tactactcaa ctgctgcttc tagtttggt gtaacattga tgatagctat ttttattgtt 1740
tatatggtct ccagagacaa tgtttcttg tccatctgtc tataaggaaa attaagccct 1800
gtattttcct ttgtgtagt gcttggttg ttgttaccat tacaagaaa cgttattgaa 1860

aaatgctctt gttactact 1879

<210> 38

<211> 1842

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 38

agcagaagca cagcattttc ttgtgaactt caagtaccaa caaaaactga aaatcaaat 60
gtccaacatg gatattgacg gcatcaacac tggaacaatt gacaaaacac cagaagaat 120
aacttccgga accagtgggg caaccagacc aatcatcaag ccagcaaccc ttgccccacc 180
aagcaataaa cgaacccgaa acccatcccc agaaagggca accacaagca gcgaagcgat 240

tgtcggagg agaaccctaa agaaacaac cccgacagag ataaagaaga gcgtctacaa 300

 tatggtagt aaactgggtg aattctacaa ccagatgatg gtcaaagctg gactcaacga 360
 tgacatggag agaaacctaa tccaaatgc acatgctgtg gaaagaattc tattggctgc 420
 tactgatgac aagaaaactg aataccaaaa gaaaaagaat gccagagatg tcaagaagg 480
 gaaagaagaa atagaccaca acaaacagg aggcaccttt tataagatgg taagagatga 540
 taaaaccatc tacttcagcc ctataagaat taccttttta aaagaagg tgaaaacaat 600
 gtacaagacc accatgggga gtgatggtt cagtggacta aatcacatca tgattgggca 660
 ttcacagatg aacgatgtct gtttccaaag atcaaaggca ctaaaagag ttggacttga 720
 ccttcatta atcagtactt ttgcaggaag cacactcccc agaagatcag gtgcaactgg 780

 tgttgcgac aaaggaggtg gaactttagt ggcagaagcc attcgattta taggaagagc 840
 aatggcagac agagggtat tgagagacat cagagccaag acggcctatg aaaagattct 900
 tctgaatctg aaaaacaagt gctctgcgcc ccaacaaaag gctctagtgt atcaagtat 960
 cggaagtaga aaccagga ttgcagacat agaagaccta accctgcttg cccgaagcat 1020
 ggtcgttgc aggcctctg tagcgagcaa agtgggtgctt cccataagca ttaatgctaa 1080
 aataacctca ctagggttca atgttgaaga atactctatg gttgggtatg aagccatggc 1140
 tctttataat atggcaacac ctgtttccat attaagaatg ggagacgatg caaaagataa 1200

 atcacaatta ttcttcatgt cttgctttgg agctgcctat gaagaccaa gagttttgtc 1260
 tgcactaacc ggcacagaat tcaagcctag gtcagcatta aagtgaagg gtttccacgt 1320
 tccagcaaag gagcaagtgg aaggaatggg ggcagctctg atgtccatca agctccagtt 1380
 ttgggcccc atgaccagat ctggggggaa cgaagtaggt ggagacggag ggtctggtca 1440
 aataagttgc agccccgtgt ttgcagtaga gagacctatt gctctaagca agcaagctgt 1500
 aagaagaatg ctgtcaatga atattgaggg acgtgatgca gatgtcaaag gaaatctact 1560
 caagatgatg aatgattcaa tggctaagaa aaccaatgga aatgctttca ttgggaagaa 1620

 aatgtttcaa atatcagaca aaaacaaat caatcccgtt gatattccaa ttaagcagac 1680
 catcccaat ttcttctttg ggaggacac agcagaggat tatgatgacc tcgattatta 1740
 aagcaacaaa atagacacta tggctgtgac tgtttcagta cgtttggaat gtgggtgttt 1800
 actcttattg aaataaatgt aaaaaatgct gttgtttcta ct 1842

<210> 39

<211> 1842

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 39

agcagaagca cagcattttc ttgtgaactt caagtaccaa caaaaactga aaatcaaaat 60
 tgccaacatg gatattgacg gcatcaacac tggaacaatt gacaaaacac cagaagaaat 120

aacttccgga accagtgggg caaccagacc aatcatcaag ccagcaaccc ttgccccacc 180
 aagcaataaa cgaacccgaa acccatcccc agaaagggca accacaagca gcgaagcgat 240
 tgtcggaagg agaaccctaa agaacaacac cccgacagag ataagaaga gcgtctacaa 300
 tatggtagtg aaactgggtg aattctacaa ccagatgatg gtcaaagctg gactcaacga 360
 tgacatggag agaaacctaa tccaaaatgc acatgctgtg gaaagaattc tattggctgc 420
 tactgatgac aagaaaactg aataccaaaa gaaaaagaat gccagagatg tcaagaagg 480
 gaaagaagaa atagaccaca acaaacagg aggcaccttt tataagatgg taagagatga 540
 taaaaccatc tacttcagcc ctataagaat taccttttta aaagaaggagg tgaaaacaat 600

gtacaagacc accatgggga gtgatggttt cagtggacta aatcacatca tgattgggca 660
 ttcacagatg aacgatgtct gtttccaaag atcaaaggca ctaaaaagag ttggacttga 720
 cctttcatta atcagtactt ttgcaggaag cacactcccc agaagatcag gtgcaactgg 780
 tgtttcgatc aaaggaggtg gaactttagt ggcagaagcc attcgattta taggaagagc 840
 aatggcagac agagggtctat tgagagacat cagagccaag acggcctatg aaaagattct 900
 tctgaatctg aaaaacaagt gctctgcgcc ccaacaaaag gctctagtgt atcaagtgat 960
 cggaagtaga aaccagggga ttgcagacat agaagaccta accctgcttg cccgaagcat 1020
 ggtcgtttgc aggcctctg tagcgagcaa agtggtgctt cccataagca ttaatgctaa 1080

aatacctcaa ctagggttca atgttgaaga atactctatg gttgggtatg aagccatggc 1140
 tctttataat atggcaacac ctgtttccat attagaatg ggagacgatg caaaagataa 1200
 atcacaatta ttcttcatgt cttgctttgg agctgcctat gaagaccaa gagttttgtc 1260
 tgcactaacc ggcacagaat tcaagcctag gtcagcatta aagtgcagg gtttccacgt 1320
 tccagcaaag gagcaagtgg aaggaatggg ggcagctctg atgtccatca agctccagtt 1380
 ttgggcccc atgaccagat ctggggggaa cgaagtaggt ggagacggag ggtctgtgtc 1440
 aataagtgtc agccccgtgt ttgcagtaga gagacctatt gctctaagca agcaagctgt 1500

aagaagaatg ctgtcaatga atattgaggg acgtgatgca gatgtcaaag gaaatctact 1560
 caagatgatg aatgattcaa tggttaagaa aaccaatgga aatgctttca ttgggaagaa 1620
 aatgtttcaa atatcagaca aaaacaaaat caatccgtt gatattccaa ttaagcagac 1680
 catcccaat ttcttctttg ggagggacac agcagaggat tatgatgacc tcgattatta 1740
 aagcaacaaa atagacacta tggtctgtgac tgtttcagta cgtttggaat gtgggtgttt 1800

actcttattg aaataaatgt aaaaaatgct gttgtttcta ct 1842

<210> 40

<211> 2277

<212> DNA

<213> Influenza B

<400>

40

atggaagaa taaaagagct aaggaatctg atgtcacaat ctgcactcg cgagatactt 60

acaaaaacta ctgtagacca catggccata atcaagaaat acacatcagg aagacaggag 120

aaaaacccat cacttagaat gaaatggatg atggcaatga aatacccaat tacagcagat 180

aaaaggataa cggaaatgat tcctgaaaga aatgagcaag gacagacatt atggagtaaa 240

gtgaatgatg ccggatcaga ccgagtgatg atatcacccc tggctgtgac atggtggaac 300

agaaatggac cagtggaag tactattcac tatccaaaaa tctacaaaac ttactttgaa 360

aaggttgaaa ggttaaaaca tggaaccttt ggccctgtac actttagaaa ccaagtcaaa 420

atagcccgaa gagtgcacat aaatcctggt catgcagacc tcagcgccaa ggaggcacag 480

gatgtaatta tggaagtgtt ttccctaata gaagtgggag ccagaatact aacatcagaa 540

tcgcaattaa cgataacca ggagaaaaaa gaagaactcc agaattgcaa aatttccct 600

ttgatggttg catacatgtt agagagggaa cttgtccgca aaacgagatt tctcccgtt 660

gctggtgtaa caagcagtgt gtacattgaa gttttgcatt taacacaggg gacatgctgg 720

gagcagatgt aactccagg tggggagggt aggaatgatg atgttgatca aagcctaatt 780

attgctgcta ggaacatagt gagaagagct gcagtatcag cagatccact agcatcttta 840

ttagaaatgt gccatagcac acagattggt gggacaagga tggtaggat tctcaggcaa 900

aatccaacag aagaacaagc tgtggatata tgcaaagcag caatggggct gagaatcagt 960

tcatccttca gttttggcgg attcacattt aagagaacaa gtggatcatc agtcaaaagg 1020

gaggaagaag tgctcacggg caatctgcaa acattgaagc taactgtgca tgagggatat 1080

gaagagttca caatggttgg gaaaagggca acagctatac tcagaaaagc aaccaggaga 1140

ttgattcaac taatagttag tggaagagac gaacagtcaa tagtcgaagc aatagttgta 1200

gcaatggtat tctcacaaga agattgcatg gtaaaagcag ttagaggatga tctgaatttc 1260

gttaatagag cgaatcagcg gttgaatccc atgcatcaac ttttagagaca ttttcagaag 1320

gatgctaaag tacttttctt aaattgggga attgaaccta tcgacaatgt gatgggaatg 1380

attgggatat tacctgatat gactccaagt accgagatgt caatgagagg agtgagagtc 1440

agcaaaatgg gtgtagatga atactccaat gctgaaaggg tagtggtgag cattgaccgt 1500

tttttgagag tccgggacca aagaggaaat gtactactgt ctccagagga agtcagtga 1560
acacagggaa cagagaaact gacaataact tactcttcat caatgatgtg ggagattaat 1620
ggccctgagt cagtgttgat caatacctat cagtggatca tcagaaactg ggagactgtt 1680
aaaattcagt ggtctcagaa ccctacaatg ctatacaata aaatggaatt cgagccattt 1740

cagictctag tccctaaggc cattagaggc caatacagtg ggtttgttag aactctattt 1800
caacaaatga gggatgtgct tgggaccttt gacacaactc agataataaa acttcttccc 1860
tttgcagccg ctccacaaa gcaaagtaga atgcaattct catcattgac tgtgaatgtg 1920
aggggatcag gaatgagaat acttgtaagg ggtaattctc cagtattcaa ctacaacaag 1980
accactaaga gactcacagt cctcggaag gatgctggca ctttaactga agaccagat 2040
gaaggcacag ctggagtgga atctgctgtt ctaaggggat tcttcattct aggcaaagaa 2100
gatagaagat atgggccagc attaagcatc aatgaattga gcaacctgc gaaaggggaa 2160

aaagctaag tgctaattgg gcaaggggac gtagtgttgg taatgaaacg aaaacgggac 2220
tctagcatat ttactgacag ccagacagcg accaaaagaa ttcggatggc catcaat 2277

<210> 41

<211> 2277

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 41

atggaacgca ttaaagaact gcgcaacctg atgagccaga gccgcaccg cgaaattctg 60
acaaaacca cgtggatca tatggcgatt attaaaaat ataccagcg cggccaggaa 120
aaaaaccga gcctgcgcat gaaatggatg atggcgatga aatatccgat taccgcgat 180
aaacgatta ccgaaatgat tccggaacgc aacgaacagg gccagacct gtggagcaaa 240

gtgaacgatg cgggcagcga tcgctgatg attagccgc tggcggtgac ctggtggaac 300
cgcaacggcc cgggtggcag caccattcat tatccgaaa ttataaaac ctattttgaa 360
aaagtggaac gcctgaaaca tggcaccttt ggcccgtgac atttcgcaa ccaggtgaaa 420
attcgccgcc gcgtggatat taaccgggc catgcggatc tgagcgcgaa agaagcgcag 480
gatgtgatta tggaagtgg gtttccgaa gaagtggcg cgcgattct gaccagcga 540
agccagctga ccattacca agaaaaaaa gaagaactgc agaactgcaa aattagccg 600
ctgatggtgg cgtatatgct ggaacgcgaa ctggtgcgca aaaccgctt tctgccgtg 660
gcgggcggca ccagcagcgt gtatattgaa gtgctgcac tgaccaggg cacctgctgg 720

gaacagatgt atacccggg cggcgaagtg cgcaacgatg atgtggatca gagcctgatt 780

attgcggcgc gcaacattgt gcgccgcgcg gcggtgagcg cggatccgct ggcgagcctg 840
 ctggaatgt gccatagcac ccagattggc ggcacccgca tggaggatatt tctgcgccag 900
 aaccgaccg aagaacaggc ggtggatatt tgcaaagcgg cgatgggcct gcgcattagc 960
 agcagcttta gctttggcgg ctttaccttt aaacgcacca gcggcagcag cgtgaaacgc 1020
 gaagaagaag tgctgaccgg caacctgcag accctgaaac tgaccgtgca tgaaggctat 1080
 gaagaattta ccatggtggg caaacgcgcg accgcgattc tgcgcaaagc gacccgccgc 1140

ctgattcagc tgattgtgag cggccgcgat gaacagagca ttgtggaagc gattgtggtg 1200
 gcgatggtgt ttaccagga agattgcatg gtgaaagcgg tgcgcggcga tctgaacttt 1260
 gtgaaccgcg cgaaccagcg cctgaaccg atgcatcagc tgctgcgcca ttttcagaaa 1320
 gatgcgaaag tgctgtttct gaactggggc attgaaccga ttgataacgt gatgggcatg 1380
 attggcattc tgcgggatat gaccccgagc accgaaatga gcatgcgcgg cgtgcgcgtg 1440
 agcaaatgg gcgtggatga atatagcaac gcggaacgcg tgggtggtgag cattgatcgc 1500
 tttctgcgcg tgcgcgatca gcgcggcaac gtgctgctga gcccgaaga agtgagcgaa 1560

accaggggca ccgaaaaact gaccattacc tatagcagca gcatgatgtg ggaaattaac 1620
 ggcccggaag gcgtgctgat taacacctat cagtggatta ttcgcaactg ggaaaccgtg 1680
 aaaattcagt ggagccagaa cccgacctat ctgtataaca aaatggaatt tgaaccgttt 1740
 cagagcctgg tgccgaaagc gattcgcggc cagtatagcg gctttgtgcg caccctgttt 1800
 cagcagatgc gcgatgtgct gggcaccttt gataccaccc agattattaa actgctgccg 1860
 tttgcggcgg cgccgccgaa acagagccgc atgcagttta gcagcctgac cgtgaacgtg 1920
 cgccgcagcg gcatgcgcat tctggtgcgc ggcaacagcc cgggtgtttaa ctataacaaa 1980

accaccaaac gcctgaccgt gctgggcaaa gatcggggca ccctgaccga agatccgat 2040
 gaaggcaccg cgggcgtgga aagcgcggtg ctgcgcggct ttctgattct gggcaaagaa 2100
 gatcgccgct atggcccggc gctgagcatt aacgaactga gcaacctggc gaaaggcgaa 2160
 aaagcgaacg tgctgattgg ccaggcgcat gtggtgctgg tgatgaaacg caaacgcgat 2220
 agcagcattc tgaccgatag ccagaccgcg accaaacgca ttcgcatggc gattaac 2277

<210> 42

<211> 585

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 42

Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp

500 505 510
Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asp Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr
515 520 525

Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu
530 535 540
Asp Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu
545 550 555 560
Ala Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Val Val Tyr Met Val Ser Arg
565 570 575
Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
580 585

<210> 43

<211> 1812

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 43

agcattttct tgtgagcttc gagcactaat aaaactgaaa atcaaatgt ccaacatgga 60
tattgacagt ataaataccg gaacaatcga taaaaaacca gaagaactga ctcccgaac 120
cagtggggca accagaccaa tcatcaagcc agcaaccctt gctccgcaa gcaacaaacg 180
aaccggaaat ccataccag aaaggacaac cacaagcagt gaaaccgata tcggaaggaa 240
aatccaaaag aaacaaacc caacagagat aaagaagagc gtctacaaca tgggtgtaaa 300
gctgggtgaa ttctacaacc agatgatggt caaagctgga cttaatgatg acatggaaag 360
gaatctaata caaaatgcac aagctgtgga gagaatccta ttggctgcaa ctgatgacaa 420

gaaaactgaa taccaaaaga aaaggaatgc cagagatgtc aaagaaggga aggaagaaat 480
agaccacaac aagacaggag gcacctttta taagatggtg agagatgata aaaccatcta 540
cttcagccct ataaaaatta cctttttaaa agaagagggtg aaaacaatgt acaagaccac 600
catggggagt gatggtttca gtggactaaa tcacattatg attggacatt cacagatgaa 660
cgatgtctgt ttccaagat caaaggcact gaaaagggtt ggacttgacc cttcattaat 720
cagtactttt gccggaagca cactaccag aagatcaggt acaactgggtg ttgcaatcaa 780
aggaggtgga actttagtgg cagaagccat tcgatttata ggaagagcaa tggcagacag 840
agggtactg agagacatca aggccaagac agcctatgaa aagattcttc tgaatctgaa 900

aaacaagtgc tctgcgcccc aacaaaaggc tctagttgat caagtgatcg gaagtaggaa 960
 cccagggatt gcagacatag aagacctaac tctgcttgcc agaagcatga tagttgtcag 1020
 accctctgta gcgagcaaag tgggtcttcc cataagcatt tatgctaaaa tacctcaact 1080
 aggattcaat atcgaagaat actctatggt tgggtatgaa gccatggctc tttataatat 1140
 ggcaacacct gtttccatat taagaatggg agatgacgca aaagataaat ctcaactatt 1200
 cttcatgtcg tgcttcggag ctgcctatga agatctaaga gtgttatctg cactaacggg 1260
 caccgaattt aagcctagat cagcactaaa atgcaagggt ttccatgtcc cggctaagga 1320

gcaagtagaa ggaatggggg cagctctgat gtccatcaag cttcagttct gggccccaat 1380
 gaccagatct ggagggaatg aagtaagtgg agaaggaggg tctgggtcaa taagttgcag 1440
 cccigtgttt gcagtagaaa gacctattgc tctaagcaag caagctgtaa gaagaatgct 1500
 gtcaatgaac gttgaaggac gtgatgcaga tgtcaaagga aatctactca aaatgatgaa 1560
 tgattcgatg gcaaagaaaa ccagtggaaa tgctttcatt gggaagaaaa tgtttcaaat 1620
 atcagacaaa aacaaagtca atcccattga gattccaatt aagcagacca tccccagttt 1680
 cttctttggg aggacacag cagaggatta tgatgacctc gattattaaa gcaataaaat 1740

agacactatg gctgtgactg tttcagtacg tttgggatgt ggggtgtttac tcttattgaa 1800
 ataaatgtaa aa 1812

<210> 44

<211> 560

<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 44

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 Ala Thr Arg Pro Ile

20 25 30

Ile Lys 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 Ile Val Gly Arg

50 55 60

Arg 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
 Tyr Gln Lys Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu
 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 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 Arg
 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 Asn 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
370 375 380

Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Gln 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 Ile Asn Pro Val Asp 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> 45
<211> 560
<212> PRT

<213> Influenza B

<400> 45

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 Ala Thr Arg Pro Ile

20 25 30

Ile Lys Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn

35 40 45

Pro Ser Pro Glu Arg Ala Ala Thr Ser Ser Glu Ala Asp Val Gly Arg

50 55 60

Arg 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 Ala Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu

115 120 125

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

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 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 Arg
 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 Asn 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
 370 375 380
 Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Gln Arg Val Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys His 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 Thr 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 Ile 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