



(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 아개**  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35  
**신제티к 게노믹스 백신즈, 인코포레이티드**  
미국 캘리포니아 92037 라호야 노쓰 토레이 파인즈 11149
- (72) 발명자  
**도르미쳐 필립**  
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 매사추세츠 아베뉴 350 노바르티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스 인코포레이티드 내  
**메이슨 피터**  
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 매사추세츠 아베뉴 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 캠브리지 매사추세츠 아베

뉴 350 노바르티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스 인

코포레이티드 내

**고밀라 라울**

미국 매사추세츠 02139 캠브리지 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 동일성을 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 NS2 단백질.

#### 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 비로嗦성 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.

#### 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 헤마글루터닌(HA)과 뉴라미니다제(NA) 절편 및 공여 균주로부터의 다른 바이러스 절편들(즉 PB1, PB2, PA, NP, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, NS<sub>1</sub> 및 NS<sub>2</sub>를 코드화하는 것들)을 함유하는 재배열 바이러스를 선택함으로써 이루어질 수 있다. 다른 접근법은 인플루엔자 바이러스를 역 유전학에 의해 재배열하는 것이다(예를 들어 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. 이를 재배열체는 전형적으로 B/Lee/40, B/Briskane/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/Briskane/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 코드화하지 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 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

[0016] 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

[0017] 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

[0018] 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

[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 구성을(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 구성을(들)이 또한 제공된다.

[0032] 예를 들어 발현 구성을(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 구성을(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 구성을(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 구성을(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.

#### 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, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, NS<sub>1</sub> 및 NS<sub>2</sub>를 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 x개 (x는 1 내지 7임)의 바이러스 절편과 하나 또는 그 이상의 공여 균주(들)로부터의 8-x개의 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 조건 하에 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 ± 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. M<sub>1</sub> 단백질은 SEQ ID NO:5의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. M<sub>2</sub> 단백질은 SEQ ID NO:6의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS<sub>1</sub> 단백질은 SEQ ID NO:7의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS<sub>2</sub> 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 이를 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. M<sub>1</sub> 단백질은 SEQ ID NO:24의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. M<sub>2</sub> 단백질은 SEQ ID NO:25의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS<sub>1</sub> 단백질은 SEQ ID NO:26의 서열에 대해 적어도 97%의 동일성, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다. NS<sub>2</sub> 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] 가능성 NS 단백질을 코드화하지 않는 NS 절편을 함유하는 재배열 바이러스들 또한 본 발명의 범주 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.

## 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 제고하기 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 계놈 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. 그로써 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. 그로써 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 계놈의 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 계놈은 통상적으로 발명의 방법에서 하나 이상의 발현 구성물을 사용하여 발현될 것이다. 그러나 또한 단일 발현 구성물 상에 바이러스 계놈의 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.

#### 발현 구성물

[0067] 발명의 발현 시스템에 사용된 발현 구성물은 일-방향성 또는 이-방향성 발현 구성물일 수 있다. 하나 이상의 이식유전자가 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 변역될 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 mRNA를 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 에피솜성 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 암페실린 또는 카나마이신에 대한 내성을 부여하는 유전자이다. 벡터는 추가로 DNA 서열의 클로닝을 용이하게 하기 위한 하나 또는 그 이상의 클로닝 부위를 포함할 수 있다.

[0074] 대안으로서, 발현 구성물은 선형 발현 구성물일 수 있다. 그런 선형 발현 구성물은 전형적으로 어떠한 중폭 및/또는 선택 서열을 함유하지 않을 것이다. 그러나 그런 중폭 및/또는 선택 서열을 포함하는 선형 구성물 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 참고문헌 17은 각 바이러스 절편에 대한 개별적인 선형 발현 구성물을 기술한다. 또한 하나 이상, 예를 들면 2, 3, 4, 5 또는 6개의 바이러스 절편을 동일한 선형 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 선형 구성물 상에 코드화되고 나머지 바이러스 절편들 (예를 들면 골격 절편들)은 비-선형 구성물, 예컨대 벡터, 플라스미드 또는 다른 에피솜성 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 선형 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 혁신 중폭 기법을 사용하여 (예컨대 PCR에 의해) 그것을 중폭시킴으로써 선형 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-덱스트란, 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 재배열 된다. 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 WO2011/145081에 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 컬춰 콜렉션(ATCC)[27]로부터, Coriell Cell Repositories[28]로부터 또는 European Collection of Cell Cultures(ECACC)로부터 광범위하게 입수 가능하다. 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 기타 번호 96022940 하에 ECACC로부터 입수 가능하다.

[0086] 발명에 사용하기에 바람직한 세포는 Madin Darby 개의 신장으로부터 유도된 MDCK 세포이다 [29 내지 31]. 원래의 MDCK 세포는 ATCC로부터 CCL 34로서 입수 가능하다. MDCK 세포의 유도체가 사용되는 것이 바람직하다. 그런 유도체는 예를 들면 참고문헌 29에 기술되었는데, 그 참고문헌은 혼탁 배양물에서의 성장을 위해 적응된 MDCK 세포를 개시한다 ('MDCK 33016' 또는 '33016-PF', DSM ACC 2219로서 기탁됨). 나아가, 참고문헌 32는 혈청이 없는 배양물에서 혼탁액 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 관례적인 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.

#### 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  $25 \times 10^5$  세포/mL 또는 바람직하게 관류 시스템에서 약 5 내지  $20 \times 10^6$  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. 마이크로 담체 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 수화 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  $\beta$ -프로페오락톤 또는 포름알데하이드에 의해 일어날 수 있다.

#### 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 비로좀의 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: 계면 활성제, 포름알데하이드,  $\beta$ -프로피오락톤, 메틸렌블루, 소랄렌, 카르복시풀러렌(C60), 바이너리(binary) 에틸 아민, 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 상충액으로부터 다양한 방법에 의해 수화될 수 있다. 예를 들어 정제 과정은 비리온을 파괴하기 위해 계면활성제를 포함하는 선형 수크로오스 구배 용액을 사용하는 데 원심분리를 포함할 수 있다. 그런 다음 항원은 투석여과에 의한 임의의 희석 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 '트원-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, 리포펩틴, 리포펩타민, 및 DOT-MA, 옥틸- 또는 노닐페녹시 폴리옥시에탄올 (예컨대 트리톤 계면활성제, 예컨대 트리톤 X-100 또는 트리톤 N101), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (트원 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), 수화된 비리온의 농축 (예컨대 흡착 방법, 예컨대  $\text{CaHPO}_4$  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 EGRIVAC<sup>TM</sup>, FLUARIX<sup>TM</sup>, FLUZONE<sup>TM</sup> 및 FLUSHIELD<sup>TM</sup> 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. FLUVIRIN<sup>TM</sup>, AGRIPPAL<sup>TM</sup> and INFLUVAC<sup>TM</sup> 제품은 인플루엔자 하위유닛 백신이다.

[0105] 비활성화된 항원의 다른 형태는 비로좀 [42] (핵산 없는 바이러스-형 리포솜성 입자)이다. 비로좀은 바이러스를 계면활성제로 용해시킨 후 이어서 뉴클레오팩시드를 제거하고 바이러스 당단백질을 함유하는 막을 재구성함으로써 제조될 수 있다. 비로좀을 제조하기 위한 대체 방법은 바이러스 막 당단백질을 과잉량의 인지질에 첨가하여 그것의 막에 바이러스 단백질을 가지는 리포좀을 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 입수 가능하다 (예컨대 참고문헌 43의 제 17 및 18장 참조). 생바이러스 백신은 MedImmune의 FLUMIST<sup>TM</sup> 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. 기준의 백신은 전형적으로 균주당 약  $15\mu\text{g}$ 의 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  $7.5\mu\text{g}$ 의 HA), 1/4 및 1/8이 더 많은 용량으로서 (예컨대 3회 또는 9회 용량 [44, 45]) 사용되었다. 그로써 백신은 인플루엔자 균주당 0.1 내지  $150\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.1 내지  $50\mu\text{g}$ , 예컨대 0.1 내지  $20\mu\text{g}$ , 0.1 내지  $15\mu\text{g}$ , 0.1 내지  $10\mu\text{g}$ , 0.1 내지  $7.5\mu\text{g}$ , 0.5 내지  $5\mu\text{g}$  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 ( $\text{TCID}_{50}$ )에 의해 측정되고, 균주당  $10^6$  내지  $10^8$  (바람직하게는  $10^{6.5}$  내지  $10^{7.5}$ )의  $\text{TCID}_{50}$ 이 전형적이다.

[0110] 발명과 함께 사용된 인플루엔자 균주들은 야생형 바이러스에서 발견되는 것과 같은 천연 HA, 또는 변형 HA를 가질 수 있다. 예를 들어 조류 종에서 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 유행 병 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)을 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  $5\mu\text{g}/\text{mL}$  미만), 예컨대 싸이오머살이 없어야 하는 것이 바람직하다 [40, 48]. 수은을 함유하지 않는 백신이 보다 바람직하다.  $\alpha$ -토코페롤 석시네이트가 수은 화합물에 대한 대체물로서 포함될 수 있다 [40]. 보존제가 없는 백신이 특히 바람직하다.

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

[0117] 백신은 일반적으로  $200\text{ mOsm/kg}$  내지  $400\text{ mOsm/kg}$ , 보다 바람직하게는  $240\text{ mOsm/kg}$  내지  $360\text{ mOsm/kg}$ , 보다 바람직하게는  $290$  내지  $360\text{ mOsm/kg}$ 의 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  $20\text{ mM}$  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 별크 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.

#### 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 등인 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  $\beta$ -프로페오락톤을 사용한 처리 또한 숙주 세포 DNA를 제거하기 위해 사용될 수 있고, 또한 비리온을 비활성화하기 위해 유익하게 사용될 수 있다 [52].

#### 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 (대사가능함) 생체에 부합할 수 있다. 에멀션 중의 오일 방울은 일반적으로 직경이 5μm 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 젖으

로부터의 지방 및 오일은 대사가능하고, 따라서 발명의 실시에 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 대사가능한 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 입수가능하거나 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; DOWFAX™ 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 Tergitol™ 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 트라이올레이트(SPAN 85) 및 소르비탄 모노라우레이트. 비-이온성 계면활성제가 바람직하다. 에멀션에 포함되는 바람직한 계면활성제는 Tween 80(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트), Span 85(소르비탄 트라이올레이트), 레시틴 및 트리톤 X-100이다.

[0135] 계면활성제의 혼합물, 예컨대 Tween 80/Span 85 혼합물이 사용될 수 있다. 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween 80)와 옥토자이놀, 예컨대 t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올(트리톤 X-100)의 조합이 또한 적당하다. 다른 유용한 조합은 라우레쓰 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 라우레쓰 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  $<1\mu\text{m}$ , 예컨대  $\leq 750\text{nm}$ ,  $\leq 500\text{nm}$ ,  $\leq 400\text{nm}$ ,  $\leq 300\text{nm}$ ,  $\leq 250\text{nm}$ ,  $\leq 220\text{nm}$ ,  $\leq 200\text{nm}$  또는 더 작은 평균 방울 크기를 가질 수 있다. 이런 방울 크기는 편리하게도 마이크로유동화와 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, 참고문현 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 존재 할 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- $\alpha$ -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-0-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  $\alpha$ -토코페롤 석시네이트)을 포함하는 에멀션. 에멀션은 이들 3가지 성분을 약 75:11:10 (예컨대 750  $\mu$ g/ml의 폴리소르베이트 80, 110  $\mu$ g/ml의 트리톤 X-100 및 100  $\mu$ g/ml의  $\alpha$ -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 폴록사며 401 ("Pluronic<sup>TM</sup> L121")의 에멀션. 에멀션은 포스페이트 완충된 식염수, pH 7.4에서 제형될 수 있다. 이 에멀션은 뮤라밀 다이펩티드에 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 모노올레이트 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, 폴록사며 105 및 Abil-Care의 에멀션 [64]. 보조용 백신 중의 이들 성분의 최종 농도(중량)는 5% 스쿠알렌, 4% 폴록사며 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, 스팽고미엘린 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 테스아실사포닌에 글루쿠론산의 카르복실 기를 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 나선형 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 친유성 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 회석되지 않은 조성물에 대해 전형적이며, 그로써 항원 용액과의 혼합 후 농도는 감소될 것이다.

#### 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 롯트 번호, 인플루엔자 계절 및 내용물의 유효기간이 인쇄될 수 있는, 벗겨질 수 있는 라벨이 제공될 수 있다. 주사기의 플런저에는 바람직하게 흡인 중에 갑자기 플런저에서 쏟아지는 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 텁을 밀봉하기 위한 텁 캡을 가질 것이고, 이 텁 캡은 바람직하게는 부틸 고무로 만들어진다. 만약 주사기와 바늘이 별도로 패키징된다면, 바늘은 바람직하게는 부틸 고무 쇼트로 피팅된다. 바람직한 주사기는 상표명 "팁-록(Tip-Lok)"<sup>TM</sup>으로 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.

#### 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 기술분야에 잘 알려져 있다. 인간 연구는 인간 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌에 대한 항체 역가가 보호와 상관이 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 면역학 (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  $\geq 50$ 세,  $\geq 60$ 세 및 바람직하게는  $\geq 65$ 세), 어린이 (예컨대  $\leq 5$ 세), 입원 중인 환자, 의료계 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 이를 그룹에 대해서는 단독 사용이 적당하지 않지만, 집단에서는 보다 일반적으로 사용될 수 있다. 유행병 균주에 대해, 모든 연령군에 대한 투여가 바람직하다.

[0165] 발명의 바람직한 백신은 효능에 대한 CPMP 기준의 1,2 또는 3을 만족시킨다. 성인 (18 내지 60세)에서, 이를 기준은 (1)  $\geq 70\%$ 의 항체방어; (2)  $\geq 40\%$ 의 혈청전환; 및/또는 (3)  $\geq 2.5$ -배의 GMT 증가이다. 고령자 ( $>60$ 세)에서 이를 기준은 (1)  $\geq 60\%$ 의 항체방어; (2)  $\geq 30\%$ 의 혈청전환; 및/또는 (3)  $\geq 2$ -배의 GMT 증가이다. 이를 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 접막 부스트, 접막 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 흥역 백신, 불거리 백신, 풍진 백신, MMR 백신, 수두 백신, MMRV 백신, 디프테리아 백신, 파상풍 백신, 백일해 백신, DTP 백신, 포합된 H. 인플루엔자 b형 백신, 비활성화된 폴리오바이러스 백신, B형 간염 바이러스 백신, 수막염구균 포합체 백신 (예컨대 4가 A-C-W135-Y 백신), 호흡기 세포융합 바이러스 백신, 폐렴구균 포합체 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. 이를 항바이러스는 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 (3R,4R,5S)-4-아세틸아미노-5-아미노-3(1-에틸프로포시)-1-사이클로헥센-1-카르복실산 또는 5-(아세틸아미노)-4-[(아미노아미노메틸)-아미노]-2,6-안하이드로-3,4,5-트라이데옥시-D-글리세로-D-갈락토논-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-에틸프로포시)-1-사이클로헥센-1-카르복실산, 에틸 에스테르, 오셀타미비어 포스페이트(TAMIFLU<sup>TM</sup>)로서도 알려져 있는 포스페이트(1:1)이다.

#### 일반적 사항

[0170] 용어 "포함하는"은 "포함하는"뿐 아니라 "이루어진"을 포함하는데, 예를 들면 X를 "포함하는" 조성물은 베타적으로 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 캡 오픈 페널티와 2의 캡 연장 페널티, 62의 BLOSUM 매트릭스를 포함하는 아편 캡 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 캡 =3과 연장 캡=1과 같은 디폴트 매개변수를 사용한다.

### 도면의 간단한 설명

[0179] 도 1은 야생형 (WT) 또는 역 유전학-유도된 (RG) B/Br isb ane/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/Br isb ane/60/08 골격을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 HA 수율을 해당 야생형 균주를 사용하여 얻어진 HA 수율과 비교하여 도시한다. 상이한 실험을 B/Br isb ane/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/Br isb ane/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/Br isb ane/60/08 골격 또는 해당하는 야생형 바이러스를 사용하여 얻어진 HA 수율과 비교하여 도시한다. 상이한 실험을 B/Br isb ane/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/Br isb ane/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/Br isb ane/60/08 HA 및 NA 절편을 사용하여(B), B/Florida/4/06 HA 및 NA 절편을 사용하여(C), B/Br isb ane/03/07 HA 및 NA 절편을 사용하여(D), B/Br isb ane/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/Br isb ane/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/Br isb ane/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 도시 한다. 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

#### [0180] 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.

#### [0182] 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 배양 한다. 다음의 인플루엔자 B 균주들을 사용한다:

표 1

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

[0184]

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**

발명의 골격 절편들을 포함하는 재배열 인플루엔자 B 바이러스들의 성장 특성을 또한 야생형 인플루엔자 B 바이러스 및 B/Brisbane/60/08로부터의 HA, NA, PA, PBI 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.

[0189] #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.

**[0190] 알에서의 재배열 인플루엔자 B 바이러스의 성장 특성**

[0191] 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 유전학-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.

[0192] 발명은 단지 실례에 의해 기술되었고, 변형이 이루어질 수 있는 한편 나머지는 발명의 범주 및 사상에 포함된다 는 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](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.umdnj.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)**

MDT FITRNFQTTIIQKAKNTMAEFSEDPELQPAMLFNICVHLEVCYVISDMNFLDEEGKAYTALEGQGKEQNLRPQY  
 EVIEGMPRTIAWMVQRSLAQEHGIEPTKYLADLFYKTKRFIEVGITKGGLADDYFWKKEKLGNMELMIFSYNQDY  
 SLSNESSLDEEGKGRVLSRLTELQAELSLKNLWQVLIGEEDVEKGIDFKLGQTISRLRDISVPAGFSNFEGMRSYID  
 NIDPKGAIERNLARMSPLVSVPKKLTWEDLRLPIGPHIYDHELPVPPYNAFLMSDELGLANMTEGKSKPKTLAKE  
 CLEKYSTLIRDQTDPLIMKSEKANENFLWKLWRDCVNTISNEETSNEQLQKTNYAKWATGDGLTYQKIMKEVAIDDET  
 MCQEEPKIPNPKCRVAAWVQTEMNLLSTLTSKRALDLPEIGPDIAPVHEVHGERRKVFVNEINYCKASTVMMKVLFH  
 TSLLNESNASMGKYKVIPIITNRVNEKEGESFDMLYGLAVKGQSHLRGTDVVTVVTFEFSSSTDPRVIDSGKWPKYTVF  
 RIGSLFVGSGREKSVYLYCRVNGTNKIQMKWGMEARCQLQSMQQMMEAIVEQESSIQGYDMTKACFKGDRVNSPKTFS  
 IGTQEGKLVKGSGFGKALRVIFTKCLMHYVFGNAQLEGFSAESRRLLLIQALKDRKGWPVFDLEGMYSGIEECISNN  
 PWVIQSVYWFNEWLGFKEGKVNLESDEIMDE

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

MNINPYFLFIDVPVQAAISTTFFYTGVPPYSHGTGTGYTIDTVIRTHEYSNKGKQYISDVTGCTMVDPTNGPLPEDN  
 EPSAYAQLDCVLEALDMDDEHGPGLFQASQNAMEALMVTVDKLTQGRQTFDWTVCRNQPAATALNTTTSFRLND  
 LNGADKGGLIPQCDIIDSLLDRPEMTFFSVKNIKKLPAKNRKGFLLKIPMVKDKDITKVEYIKRALSNTMTKDA  
 ERGKLKRRATAATAGIQIRGFVLVVENLAKNINCENLQSLPVGGNEKAKLNSNAVAKMLSNCPPGISMVTGDNTK  
 WNECLNPRIFLAMTERITRDSPVWFRDFCSIAPVLFNSKIARLGKFMITSKTKRLKAQIPCPDLSIPLERYNEET  
 RAKLKKLKPFFNEEGTASLSPGMMGMFNMMLSTVLGVAAALGKIGNKEYLWDGLQSSDDFALFVNKADEETCMEGI  
 NDFYRTCKLLGVNGSYCNETRDFVSNFAMELPSFGVAGVNESADMAIGMTIINKNMINNGMG  
 PATAQTAQFLIFIADYRTYKCHRGSKVEGKRMKIIKELWENTKGRDGLLVADGGPNIYNLRLNLIPEIVLKVNLMD  
 PEYKGRLLHPQNPFPVGHLISIEGIKEADITPAHGPVKKMDYDAVSGTHSWRTKRNRNISLNTDQRNMILEEQCYAKCCN  
 LFEACFNSASRYRKPVGQHSMLEAMAHRLMDARLDYESGRMSKDDFEKAMAHLGEGIYI

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

MTLAKIELLKQLLRDNNEAKTVLQKTTVDQYNIIRKFNTSRIEKKNPSLRMKWAMCNSNPLALTKGDMANRIPLEYKGI  
 QLKTNNAEDIGTKGQMCMSIAAVTWWNTYGPIGDTEGVFVYESFLRKMRDLNATWGRITFGPVERVRKVRLLNPLTK  
 EMPPDEASNVIMEILFPKEAGITPRESTWIHRELKREKLKGTMITPIVLAYMLERELVARRRFLPVAGATSAEFI  
 EMLHCLQGENWRQIYHPPGNKLTESRSQSMIVACRKITIIRRSIVASNPLELAVEIANKTVIDTEPLKSCLAIDGGDV  
 ACDIIRAAALGLKIRQRQRFGRLERLKRISGRGFKNDEEILIGNGTQKIGIWDEEEFHVRCECRGILKKSCKMLEK  
 LLINSAKKEDMRDLIILCMVFSQDTRMFQGVGRGEINFLNRAGQLLSPMYQLQRYFLNRSNDLFDQWGYEESPKASEL  
 HGINESMNASYDTLKGIVVTRNVIDDFSIIETEKVSITKNLSLIKRTGEVIMANDVSELESAQLMITYDTPKMWE  
 MGTTKELVQNTYQWVLKNNLTKAQLFLGKEDMFQWDAFEAFESIIPQKMGQYSGFARAVLKQMRDQEVMKTDQFI  
 KLLPFCFSPPKLRSNGEPYQFLKVLVKGGENFIEVRKGSPLFSYNPQTEVLTICGRMMSLKGKIEDEERNRSMGNA  
 VLAGFLVSGKYDPDLGFTKIEELEKLKPGEKANILLYQGKPVKVVKRKRYSALSNDISQGIKRQRMVTESMGWALS

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

MSNMDIDGINTGTIDKTPPEEITSGBTTRPIIRPATLAPPNSKTRRNPSPERATTSSEDDVGRKTQKKQTPTEIKK  
 SVYNMVVKLGEPYQNMVKAGLNDDMERNLIQNAHAVERILLAATDDKTFQKKKNAVDVKEGKEEDHNKTGTF  
 YKMRVDDKTTYFSPIRITFLKEEVKTMKTTMGSDFGSGLNHIMIGHSQMDVCFQRSKALKRVLGDPSPLISTFAGS  
 TVPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI  
 ADIEDLTLIARSMVVVRPSVASKVLPISIYAKITPQLGFNVEEYSMVGYEAMALYNMATTPVSLIRMGDDAKDKSQFL  
 FMSCFGAAYEEDLRVLSALTGTEFKPRSAKCKGFHVPAKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDGGSQI  
 SCSPVFAVERPIALSQAVRRLMSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTSGNAFIGKMMFQISDKNKTNPIEIPIK  
 QTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

**SEQ ID NO: 5 (M<sub>1</sub>, B/Brisbane/60/08)**

MSLFGDTIAYLLSLTEDGEKGKAELAEKLHCWFGGKEFDLDSALEWIKNKRCLTDIQLKALIGASICFLPKDQERKRR  
 FITEPLSGMTTATKKGLLILAEKRKMRCSFHEAFIAEGHESALLYCLMVMYLNPNGNSMQVKLGLTLCALCEKO  
 ASHSHRAHSRAARSSPGVRREMQMVSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAELQSNIGVRLSLGASQKNGEGIAKDVME  
 VLKQSSMGNSALVKYK

**SEQ ID NO: 6 (M<sub>2</sub>, B/Brisbane/60/08)**

MLEPFQILTCFSILSALHFMAWTIGHLNQIKRGINMKIRKGPNKETINREVSILRHSYQKEIQAKEFMKEVLSDN  
 MEVLNDHIIIEGLSAEEIIKMGETVLEIEELH

[0197]

**SEQ ID NO: 7 (NS<sub>1</sub>, B/Brisbane/60/08)**

MANNNMTTTQIEVPGPATNATINFEAGILECYERLSWQRALDYPGQDRLNRLKRKLESRIKTHNKSEPESKRMSLEE  
RKAIGVKMMKVLFFMNPNSAGIEGFEPYCMKSSNSNCTKYNWTDYPSTPERCLDDIEEPEPDVDPTEIVLRDMNNK  
DARQKIKEEVNTQKEGKFRLTIKRDMRNVLSLRVLVNGTFLKHPNNGHKSLSLTLHRLNAYDQSGRLVAKLVATDDLT  
EDEEDGHLNLSLFERLNEGHSKPIRAAETAVGVLQFGQEHRLSPEEGDN

**SEQ ID NO: 8 (NS<sub>2</sub>, B/Brisbane/60/08)**

MANNNMTTTQIEWRMCKMAIGSSTHSSVLMKDQSQFEQLKLRWESYPNLVKSTDYHQKRETIRLVTEELYLLSKR  
IDDNILFHKTIVIANSSTIADMVVSLSLLETLYEMKDVVEVYSRQCL

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

MKAIVVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKTATQGEVNVTGVIPLOTTPTKSHFANLKGTETRGKLCPKCLNCTD  
LDVALGRPKCTGKIPSLARVSIHLHEVRPVTSQCFPIMHDRTKIRQLPNLLRGYEHIRLSTHNVINAEPGGPYKIGT  
SGSCPNTNGNGFFATMAWAVPKNDKNKTATNPNTIEVPICTEGEDQITVWGFHSDEAQMAKLYGDSKPQKFTSS  
ANGVTTTHYVSQIGGGFPNQTEDGGLPQSGRIVVVDYMVQSKGTGTITYQRGILLPKVWCAASGRSKVIKGSLPLIGEA  
DCLHEKYGLNKSCKPQYEHAKIGNCPVWKTPLKLANGTKYRPPAKLLKERGGFQGAIAGFLEGGWEGMIAQGHG  
YTHSGAHGVAVAADLKSTQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQLRSGAMDELHNELELDEKVDDLRADTISSQIELAV  
LLSNEGIINSEDEHLLALERLKKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFDAGEFSLPTFDLSNITAASL  
NDGGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFVYVMVSRDNVSCSICL

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

MLPSTIQTLLFLTSGGVLLSLLYVSASLSYSDILLKFSPTETIAPTMLPLDCANASNVQAVNRSATKGVTLLLPE  
PEWTPRLSCPGSTFQKALLISPHRGETKGNSAPLIIREPFTACGPNECKHFALTHYAAQPGGGYNNTRGRDRNKL  
HLISVKLGKIPTVENSIFHMAAWSGSACHDGKEWHTYIGVDGPDNNALLKVKYGEAYTDYHSYANKILRTQESACNC  
IGGCYLMITDGSASGVSECRFLKIREGRRIKEIFPTGRVKHTEECTCGFASNKTCIACRDNSYTAKRPFVKNVE  
TDTAEIRLMTDYLDTPTPNQDGSITGPCESNGDKGGGKGGFVHQRMESKIGRWSRTMSKTERMGMLYVKYDG  
DPWADSDALAFSGVMVSMKEPGWYSGFIEKDKKCDVPCIGIEMVHDGKETWHSATAIYCLMGSQLLWDTVTGV  
DMAL

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

AGCAGAAGCGGTGCGTTGATTGTATAATGGATACTTTATTACAAGAAACTTCCAGACTACAATAACAAAAG  
GCCAAAAACACAATGGCAGAACTTACTGAAGATCCTGAATTGCAACCCAATGCTATTCAATATCTGGTCCATCT  
AGAGGTTTGTATGTAATAAGTGAACATGGAAATTCTCTGACAGAAGAAAAGCATATACAGCATTAGAAGGACAAG  
GGAAAAGAACAAAATCTGAGGACACAAATATGAGTAATTGAGGAATGCCAAAGAACATAGCATGGATGGTCCAGAGA  
TCTTAGCTCAAGAGCATGAAATAGAGACTCCAAAGTATCTGGCTGATTGTTGATTATAAAACAAAAGATTAT  
AGAAGTTGGAATAACAAAGGGATTGGCTGATGATTACTTTGGAAAAGAAAAGGGATTGGGAATAGCATGGAAC  
TGATGATATTCACTGACAACTCAAGACTCTGTTAAGTAATGAAATCTCATTGGATGAGGAAGGAAAGGGAGAGTG  
CTAAGCAGACTCACAGAACTTCAGGCTGAATTAAAGTCTGAAAAATTATGGCAAGTCTCATAGGAGAAGAAGATGT  
TGAAAAGGGATTGATTAAACTTGCAAAACAAATCTAGAGACTAAGGGATATCTGTTCCAGCTGGTTCTCCA  
ATTTGAGGAATGAGGAGCTACATAGACAATATAGACCAAAGGAGCAATAGAGAGAAATCTAGAAGGATGTCT  
CCCTTAGTCACTGACACCTTAAAGTAACTGGGAGGACTTAAGGACCAATAGGGCTCACATTACAGACCATGGA  
GCTACCGAGAATTCCATATAATGCCCTTCTCTTAATGTCGATGAACTGGGATGGCCAATATGACTGAGGAAAGT  
CCAAAACCGAAGACATTGACCAAAGATGCTAGAAAAGTACTCAACTACGGGATCAAACACTGACCAATATTA  
ATAATGAAAAGCGAAAAGCTAACGAAAATTCTATGGAAGCTTGGAGAGACTGTGTAATACAATAAGTAATGA  
GGAAAGCAGTAACAGGTTACGAAAACCAATTATGCCAATGGCCACAGGGATGGATTAACATACAGAAATAAA  
TGAGGAAGTAGCAATAGATGCAAAACATGTGCAAGGAAAGGCTTAACAAATGCTAACAAATGTAAGTGGCTGCT  
TGGTTCAACAGAGATGATCTATTGAGCCTCTGACAGTAAAGAGCTCTGGACACTACCCAGAAATAGGCCAGA  
CATAGCACCGTGAGCATGTAGGAAGTGAAGAAGGAAATCTTGTGATTGAAATCAACTACTGTAAGGCTCTA  
CAGTTATGATGAGTATGTGTTTTCACACTTCATTGTTGAATGAAAGCAATGCCAGCATGGGAAATACAAAGTA  
ATACCAATAACCAATAAGTAGTTGAAAAGGAGAAGTTGCAACTGCTTACGGCTTGGCGTTAAAGGACA  
ATCTCATCTGAGGGGAGATACTGATGTTGAACTGTTGAACTTCTGAAATTAGTAGTACAGATCCAAGAGTGGACT  
CAGGAAAGTGGCAAATATACATGTTGAGTTGGCTCCCTATTGTTGAGTGGGAGGAAATCTGTGACTT  
TATTGCCAGTGAATGGCACAATAAGATCCAATGAAATGGGAATGGAAGCTAGAAGATGTTGCTCAATCAAT  
GCAACAAATGGAGGCAATTGTTGAACAGGAATCATCAATAACAAAGGATATGACATGACCAAGGCTGTTCAAGGGAG  
ACAGAGTAAATAGCCCCAAAATCTCAGTATTGGAACATCAAGAAGGAAAACACTGTAAGAAGGATCCTTGGAAAAGCA  
CTAACAGATAATTTACTAAATGCTTGTGACTATGTTGAAATGCCCAATTGAGGGTTAGTGGCAGTC  
TAGGAGACTCTACTGTTGATTCAAGCATTAAGGAGAGAAAGGGCCCTGGGTGTTGCTGACTTAGAGGAAATGATT  
CTGGAATAGAAGAATGTATTAGCAACACCCCTGGGTAAATACAGAGTGTACTGGTCAATGAATGGTTGGCCTT  
GAAAAGGAGGGAAATAAGTGTGGAATCAGTGGATGAAATAATGGATGAATAAAAGGAAATGGTACTCAATTGGT  
ACTATTGTTGCTTCAATGATCTAACATCCAATAAAAGAACAAATGACGTGTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCCTTAAGATGAATATAATCCTTATTCTCTCATAGATGTGCCGTACAGGCAGCAATTCAACACATTCCCATACACTGGTGTCCCCCTTATTCCCATGGAACAGGAACAGGCTACACAATAGACACCGTGATCA  
GAACGCATGAGTACTCAAACAAGGGAAACAGTACATTTCTGATGTTACAGGATGCACATGGTAGATCCAACAAATGGACCATACCGAAGATAATGAGCCAGTGCTTATGCCAATTAGATGGTTAGAGGCTTGGATAGAATGGA  
TGAAGAACACCCAGGTCTTCAAGCAGCCTCACAGAATGCTATGGAGGCCAATGGTCACAAGTGTAGACAAAT  
TAACCCAGGGAGACAGACTTTGAGCTATGCCAAGAACCTGCTGCAACGCCACTGAACACAACAAATAACCTCTTAGGTTGAATGATTTAAATGGAGCCGACAAGGTGTTAACCTTTGCCAGGATATCATTGATTCTAGGTT  
ATTAGACCGACCTGAAATGACTTTCTCAGTAAAGATAAAAGAAAAATTGCTGCCAAAACAGAAAGGTT  
TCCTCATAAAGAGGATACCAATGAAGTAAAGACAAAATAACCAAGTGGATACATCAAAAGGACATTATCATTAAACACATGACAAAAGCCTGAAACTGAGGCAACTGAGG  
GTTGTTAGTAGTTGAAACTGGCTAAAGGAAATATGTGAAATCTAGAACAAGGGTTACCACTGGTGTGAAATACAAATCAGAGG  
ACGAGAAGAACGCAAACCTGCAACAGCAGTGCTAGTAAACCTGCTGAGCTGCAACAGGAACTGATGACA  
GTAACAGGAGACAATACAAAATGGAATGAATGTTAAACCAAGAATCTTTGGCTATGACTGAAAGAATAACAG  
AGACAGCCCAGTTGGTCAGGGATTGGTAGTATGACCCGTCCTGTCATCAAAAGGACATTATCATT  
AAAGGTTATGATAACAAGCAAAAGGAAACTGAGGCTCAAAATCCTTGCTGATCTGTTAGTATACCGTTA  
GAAAGATATAAGAAGAACAAAGGGCAAATTGGAAGAACCTTCTCAATGAGAAGGAAACTGATCTT  
GTCCCTGGGATGATGATGGGAATGTTAATATGCTATCTACCGTGTGGAGTAGCTGACTAGGTTATGAA  
TTGGAACAAAAGAATACTATGGGATGGACTGCAATCTCTGATGATTGCTCTGTTAATGCAAAGGATGAA  
GAAACATGTATGAAAGGAAACAGACTTTACCGAACATGAAATTATGGGAGTAAACATGAGGAAAGAAAAG  
TTACTGTAAGAGACTGGAAATTTACAAGCATGTTCTACAGAGGATTGTATCTAATTTGCAATGG  
AACTCCCTGTTGGGGTGTGGACTAATGAGCATGAGCATATGCAATAGGAATGACAATAATAAGAACAC  
ATGATCAACAATGGAATGGTCCGGCACAGCACAAACAGCCATACAGTTATTCAAGCTGATTAGATAACAC  
CAAATGCCACAGGGAGATTCAAAGTAGAAGGAAAGAATGAAACATGAAAGGAGTTATGGAAACACTAAAG  
GAAGAGATGTTATTAGTAGCAGATGGTGGGCAACATTACATGAGGAAACCTGCAATACCCAGAAATAGTA  
TTAAAGTATACTAATGGAACCTGAAATACAGGGCGGTTACTCATCTCAAATCCCTTGTGGACATTGTC  
TATTGAGGCATCAAAGAGGAGACATAACCCAGCACATGGTCAGTAAAGAAAATGGACTACGATGCGGTGTC  
GAACCTAGTGGAGAACAAAAGAACAGATCTATAACTAACACTGATCAGAGGACATGATTCTGAGGAACAA  
TGCTACGCTAAATGTTGACCTATTGAGGCTGTGTTAACACTGATCATACAGGAAGCCAGTGGTCAACATAG  
CATGCTTGAGGCTATGCCACAGGATTAAGAAGGATGACGATTAGATTATGAAATCAGGGAGAATGCAAAGGATG  
ATTGAGAAGAACATGGCTCACCTGGTAGATTGGGATACATAAAGCTGAAAGATGTTATGGGTTATTGGTC  
ATCATTGAATACATGCGATACACAAATGATTAAAGAAAAAGGCTGTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCCTTAAGATGACATTGGCCAAATTGAATTGTTAAACAACTGCTAAGGGACAATGAAGCC  
AAAACAGTTTGAAGCAAACACGGTAGACCAATATAACATAATAAGAAAATTCAATACATCAAGGATTGAAAAGAA  
TCCCTCACTAAGGATGAAAGTGGCATGTTCTAATTTCCTGCTCTAACCAAGGGCGATAATGCCAACAGAA  
TCCCTGGAATACAAGGGATACAACTTAAACAAATGCTGAGACATAGGAACCAAGGCCAAATGTGCTCAATA  
GCACGAGTTACTGGTGGAAATCATGGACCAATAGGAGATACTGAAGGTTCTGAAAGGGCTACGAAAGCTTT  
TCTCAGAAAATGAGACTTGACAACGCCACTGGGGCGAATAACTTGGCCCTGAGTGAAGAGTGTAGAAAAGGG  
TACTGCTAAACCCCTCACCAGGAAATGCGCTGGGAGCAATGTGATAATGAAATATTGTTCCCTAA  
GAAGCAGGAATACCAAGAGAATCCACTGGGATACATAGGAAACTGATAAAAGAAAAGGAAAATTGAAAGGAAC  
AATGATAACTCCAATGCTGACATGCTTGAAGAGAACTGGTTCTGAGAAGGATTCTGCCAGTGGCAG  
GAGCAACATCAGCTGAGTTCATAGAAATGCTACACTGCTTACAAGGTAAGGAGGAAATATCACCAGGA  
GGGAATAAAATTAACTGAGTCCAGGTCTCAATGATACTGAGTTGAGGAGGAAATATCACCAGGA  
TTCAAACCCACTGGGAGCTAGTGTAGGAAATTGCAACAAAGACTGTGATAGATCTGAACTTAAAGTCATGCTGG  
CAGGAGGAAATGAGGAGCTGAGCTGAGGAGGAAATGAGGAGGAGGAAATGAGGAGGAGGAAATGAGGAGG  
TTTGACGCTGAGCTAAAGAAATATCAGGAAGGAGGATTCAAAATGATGAAAGAATATTAATAGGAAACGGAAC  
AATACAGAAGATTGGAATATGGACGGGAAGGAGGATTCCATGAAAGATGTGGTAGATGAGGGAAATATTA  
AGACTAAAATGAAACTGGAAAAGACTGATAAAATGCCAAAAGGAGGAGGATGAGGAGGTTAATATCTTATGC  
ATGGTATTCTCAAGACACTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG  
TTTATCTCAAATGTAACCAACGATATTGTTGAAATAGAGCAACGACCTTTGATCAATGGGTTATGAGG  
AATCACCCAAAGCAAGTGAACATGGGATAATGAATCAATGAATGATCTGACTATACATTGAAAGGGATTGTA  
GTGACAAGAAATGTAATTGACGACTTTAGCTATTGAAACAGAAAAGTATCCATAACAAAAAATCTTAGTTAAT  
AAAAAGGACTGGGAAAGTCTATAATGGGAGGCTAATGACGGTGAATTAGAATCACAGCAGCTGATGATAACAT  
ATGATACACCTAAAATGTTGAAATGGGAAACACCAAAAGACTGGTGCACAAACACTTATCAATGGGCTCAAAA  
TTGGTGACACTGAAGGCTCAGTTCTCTAGGAAAAGAGGAGCATTGCTTCAATGGGATGCAATTGAAAGCATTGAGAG  
CATAATTCCCTGAGAAGATGGCTGGTAGTACAGTGGATTGCAAGAGGAGCTGCTAACAAACAAATGAGGAGGAGGAGG  
TTATGAAAATGACGACTGCTATAAAAGTTGCTCTTGTGTTCTCACCCAAAATTAAGGAGCAATGGGAGCCT  
TATCAATTCTAAAATGTTGAAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG  
CTATAATCCACAAAGAGCTCAACTATATGCGGCAAGATGTCATTAAAGGAGGAAATTGAAAGATGAGGAGG  
GGAATAGATCAATGGGATGAGCTGAGTATTAGCAGGCTTCTCGTAGTGGCAAGTATGACCCAGATCTGGAGATTTC

AAAACATATTGAAGAACCTTGAAAAGCTGAAACCGGGGAAAGGCAAACATCTTACTTTATCAAGGAAACCAGTTAA  
AGTAGTTAAAAGGAAAAGGTATAGTCTTGTCCATGACATTCAAGGAATTAAAGAGACAAAGAATGACAGTTG  
AGTCTATGGGTGGCCTTGAGCTAATATAAATTATCCATTAATTCAATGAACGCAATTGAGTGAAGGAAATGCTCGT  
GTTCTACT

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

AGCAGAACAGCACAGCATTTCTTGTGAACCTTCAAGCACCAGTAAAAGAACTGAAAATCAAATGTCACATGGATAT  
TGACGGTATAAACACTGGACAATTGACAAAACCGGAAGAAAATAACTCTGGAACCGTGGGACACCGACCAA  
TCATTAGACCAACCCCTGGCCCAACAGAACAAACGAACCCGTAACCCATCCCCGAAAGAGCAACCCAAAGC  
AGTGAAGATGATGTCGGAGGAAAACCCAAAAGAACAGACCCGACAGAGATAAAGAAGAGCGTACAACATGGT  
GGTGAACTGGCGAATTCTATAACAGATGATGGTCAAGCTGACTAATGATGACATGGAGAGAAATCTAAATCC  
AAAATGCGCATGGCTGGAAAATTCTGACACTGGCAACTGATGACAAGAAAACCGAGTTCCAGAAGAAAAGAAT  
GCCAGAGATGTCAAAGAAGGAAAAGAAAATAGATCACAACAAAACAGGAGGACCTTTACAAGATGTTAAGAGA  
TGATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTAAAGAAGAGGTGAAAACAATGTCACAAACACCA  
TGGGAGTGATGGCTTCAGTGACTAAATCACAATGATTGGCATTACAGATGATGTCGTTCCAAAGA  
TCACAAAGGCACTAAAAGAGCTGGACTTGTACATTCTTCAATTACAGTACCTTGGGAGACAGTCCCCAGAAGATC  
AGGTGCGACTGGTGTGCAACTCAAAGGGGGAACTTGTGACTGACAGTGGCTGAAGGCCATTGCAATTAGGAAGAGCAATGG  
CACAGAGAGGGCTATTGAGAGACATCAAAGCAAGCTGCCTATGAAAAGATTCTGTAATCTAAACAAACATGC  
TCTGCGCCCAACAAAAGGCTTAGTGATCAAGTGATCGGAAGCAGAAATCCGGGATTGCAAGACATTGAAAGATCT  
AACCTGCTGCTGAGTATGGTGTGTTAGGCCCTCTGCGCAACGAAAGTGGTGTCTCCATAAGGATTACAGT  
CCAAAATCTCAACTAGGGTCAATGTTAGGAGACTCTCTGCTGAGAACCCATGGCTCTTACAATATG  
GCAACACCTGTGTCATATTAAAGAATGGGAGATGATGCAAAAGATAATGCAATTATCTTCATGCTTGCCTGG  
AGCTGCCTATGAAGAACCTGAGAGTTTGCTGCTGATTAACAGGCACAGAACTCAAGCCTAGATCAGCATTAAGGCA  
AGGGTTTCATGTTCCAGCAAGGAAACAGGCTAGAGGAGCTGTCATGTCCTAGCAGCTCCAGTTGG  
GCTCGATGACCAGATCTGGGGGAACAGGAGCTGGGAGGGTCTGGCAAAATAAGCTGCGAGCCCAGTGT  
TGAGTGGAAAGACCTATTGCTCAAGCAAGCAAGCTGAGAAGAATGCTGTAATGAAATTGAGGGACAGTGT  
CAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGACTCAATGGCTAAGAAAACAGTGGAAATGCTTCTGG  
AAGAAAATGTTCAAAATACAGACAAAACAAACCAATTGAAATTCCAATTAAGCAGACCATCCCAATT  
CTCTTTGGGAGGGACACAGCAGGATTATGATGACCTGATTAAAGCACAACAAATAGACACTATGACTGTGA  
TTGTTCAATACGTTGGATGTTGTTTACTCTTAAATTAAGGAAATGCTGTTCTACT

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

AGCAGAACAGCACCTTAAATGTCGCTGGAGACACAATTGCTACCTGCTTCAATTGACAGAACAGATGG  
AGAAGGCAAGGAAAGCAACTAGCAGAAAATTACACTGTGGTTGGGAAAGATTGACCTAGACTCTGCCTTGG  
AATGGATAAAAACAAAAGATGCTTAACCTGATATAACAAAAGCACTAATTGGCCTTATATGCTTTAAAACCC  
AAAGACCAAGGAAAGAAAAGAAGATTCTACAGACAGGCCATTACGGAATGGAAACAAAGCAACAAAAGAAG  
CCTGATTCTGGCTGAGAGAAAATGAGAAGATGTTGAGCTTCTGAGCATTGAAATAGCAGAACGGCATGAAA  
GCTCAGCGCTACTAATGCTCATGCTCATGCTACCTGAAATCTGAAATTCTCAATGCAAGTAAAAGACTGAG  
CTCTGCTCTATGCGAGAACACAGCATACATTCAACAGGCCATTACGAGAGATCTCAGTGCCTGG  
AGTGAGACGAGAAAATGCAAGTGGCTCAGCTATGAAACAGAAAACAAATGAATGAAATGGGAAAGGAGAACG  
TCCAAAAGCTGGCAGAAGAGTTGCAAAGAACATTGGAGTGTGAGATCTTGGGGCAAGCCAAAAGATGGGAA  
GGGATTGCAAGGATGTAATGCAAGCAGAGCTCATGGAAATTCAAGCTTGTGAAGGAAATATCTATA  
ATGCTCGAACCTTTCAGATTCTACATTGTTCTTATCTTATCTGATGCTCTCCATTGCTTGGGACAATAGG  
GCATTGTAATCAAAATAAAAGAGGAAATAACATGAAAATACGAATAAAAGGTTCAACAAAGAGACAATAACAGAG  
AGGTTATCAATTGAGACACAGTTACAAAAAGGAAATCCAGGCCAAAGGAAACATGAAGGAAGTACTCTGACAAC  
ATGGAGGTATTGTAATGACACATAATAATTGAGGGCTTCTGCGGAAGAGATAATAAAATGGGTGAAAGT  
GGAGATGAGAAGAATTGCAATTAAATTCAATTACTCTATTCTTACTATGCAATTAGCAATTGTAATGCA  
GCAAAATAACTGGGAAAGTGCCTGTTCTACT

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

AGCAGAACAGAGGATTGTTAGTCACTGGCAACACAGGGAAAATGGCAACAAACACATGACCACAAACAAATT  
GAGGTGGTCCGGAGCAACCAATGCCACATAAACTTGTGAAGCAGGAAATTCTAGAGTCTATGAAAGGCTTCTG  
GCAAAGAGCCCTTGACTACCTGGTCAAGACGCCCTAAACAGACTAAAGAGAAAATTAGAGTCAAGAATAAGACTC  
ACAAACAAAGTGAAGCTGAAAGTAAAAGGAGATGCCCTTGAAGGAGAAAAGCAATTGGAGTAAAATGATGAAAGTA  
CTCCTATTGATGATCCGCTGCTGGAATTGAGGGTTGAGCCATACTGTGATGAAAGTCTCCTAAATAGCAACTG  
TACGAAATACAATTGACTGATTACCCCTAACACCCAGAGAGAGCTGCTGATGACATAGAGGAAGAACAGAGGATG  
TTGATGGCCAACGTAAAATGATTAAAGGGACATGACAACAAAGATGCAAGGAAAAGATAAAGGAGGAAGTAAAC  
ACTCAGAAGAAGGGAGTTCCGTTGCAATAAAAAGGGATATGCTGTAATGATTGCTTGTGAGAGTGTGGAAA  
CGGAACATTCTCAACACCCCCAATGGACACAAGTCCTTATCAACTCTGCAAGGATGCAATTGACAGAGTG  
GAAGGCTTGTGCTAAACTGTTGCCACTGATGATCTACAGTGGAGGATGAAGAGATGCCATGGATCCTCAAC  
TCACTCTCGAGCGTCTTATGAAGGACATTCAAGGCAATTGAGCAGCTGAAACTGCGGTGGAGTCTTATCCA

ATTTGGTCAAGAGCACCATTATCACAGAAGAGGGAGACAATTAGACTGGTACGGAAAGAACCTTATCTTTAAGT  
AAAAGAATTGATGATAACACTACTATTCCACAAAACAGTAATAGCTAACAGCTCCATAATAGCTGACATGGTTGTATC  
ATTATCATTATTAGAAACATTGTATGAAAGGATGTTGAAGTGTACAGCAGGCAGTGCTTGTAATTAA  
ATAAAAAATCCTTGTACTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATTCTAATATCCACAAAATGAAGGCAATAATTGTAACACTCATGGTAGTAAACATCCAATGC  
AGATGAATCTGCACTGGAACATCGTCAAACTCACCACATGTCGTCAGGGAGGTCAATG  
TGACTGGTGTAAATACCACTGACAACACACCCACCAAACTCATTTGCAAACTCTAAAGGAACAGAAACCCAGGGGG  
AAACTATGCCAAAATGCTCAACTGACAGATCTGGAGTAGCCTGGGAGACACAAATGCACGGGAAAATACC  
CTCGCAAGAGTCTAATCTCATGAGTCAGACCTCTTACATCTGGGTGCTTCCATAATGCAACAGAGAACAA  
AAATTAGACAGCTGCTAACCTCTCGAGGATACGAACATCAGGTTATCAACCCATAACGTTTACATGCAAGAA  
AATGCAACAGGAGGACCTCAAAAATGGAACCTCAGGGCTTGCCTAACATTACCAATGAAACGGATTTCG  
AAACATGGCTTGGCGTCCCAAAAACGACAAAACACAGCAACAAATCCTAAACATAGAAGTACCA  
TTTGATCAGAAGGAGAACCAAATTACGTTGGGGTCACTGACAAACAGGCCAAATGCAACAGCTT  
GGGAGACTCAAGGCCAACAGGACTTCACTTACATGCAACAGGAGTGCACACACATTACGTTACAGAGATTGGTGGCTT  
CCCCAATCAACAGAACAGCAGGGACTACCAAAGTGTAGAATTGTTGTTGATTACATGGCAAAAATCTGGGA  
AAACAGGACAATTACCTATCAAAGGGTATTTTATTGCTCAAAGGTGTGGTGCAGTGGCAGGAGCAAGGTA  
ATAAAAGGATCCTGCTTAAATTGAGAACGAGATTGCTCCACGAAAATACGTTGATTAAACAAAAGCAAGCC  
TTTACACAGGGAACATGCAACAGGACTAGGAAATGCCCATAATGGTGAACACCCCTGAGACTGGCAATG  
GAACCAATATAGACCTCTGCAAACACTATTAGGGAAAGGGTTCTGGAGCTATTGCTGGTTCTTAGAAGGA  
GGATGGGAAGGAATGATTGCAAGGTTGGCAGGATACACATCCATGGGCACATGGAGTAGCGGTGCGAGCAGACT  
TAAGAGCACTCAAGAGGCATAAAACAAGATAACAAAAATCTCAACTCTTGAGTGAGCTGAAAGTAAAGAATCTC  
AAAGACTAACGGTGCCTGAGTGAACCTCCAAACGAAATAGAAGGAAATGGGATGATCTCAGAGCT  
GATAACATAAGCTCACAAATAGAACACTCGCAGTCCTGCTTCAATGAAGGAATAAAACAGTGAAGATGAACATCT  
CTTGGCCTTGAAGAAAGGGACTGAAGGAAATGCTGGCCCTCTGCTGTAGAGATGGAGATGCTTGAACCA  
AACACAAGTCAACAGACACTGCTCGACAGAATAGCTGCTGGTACCTTGATGCAAGGAGATTTCCTCCTCCCACC  
TTTGATTCACTGAATTACTGCTGCATTTAAATGACGATGGGATGATACTACTATACGTTCTTACTACTC  
AACTGCTGCCCTCAGTTGGCTGTAACACTGATGATGAGATGCTATCTTGTGTTATGGTCTCCAGAGACAATGTT  
CTTGCTCCATCTGCTATAAGGGAAAGTTAGGCCGTATTTCTTCTTATGGTGTGTTACTGCTTGTGCTTACTGCTTGA  
CAAAGAAACGTTATTGAAACATGCTTGTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATCTCTCAAAACTGAAGCAAATAGGCCAAAATGAACAATGCTACCTTCAACTATACAAACG  
TTAACCCATTCTCACATCAGGGGAGTATTATTACTATATGTCAGCTTCAATTCTACTATATTC  
GGATATATTGCTAAATTCTCACCAACAGAAATAACTGACCAACAATGCCATTGGATTGCAACAGCATTCAAATG  
TTCAGGCTGAAACGGTCTGCAACAAAGGGTGACACTTCTCTCCAGAACCGGAGTGGACATACCCGCTTAA  
TCTTGGCCGGCTAACCTTTCAGAAAGCACTCTAAATTAGGCTCTCATAGATTGGAGAAACCAAGGAAACTCAGC  
TCCCTTGATAATAAGGAAACCTTTATTGCTTGGAGGAAATGAATGCAAACACTTGTCTAACCCATTATGCG  
CCCAACCCAGGGGAGACTACAAATGGAACAGAGGAGACAGAAACAGCTGAGGATCTAATTCTCACTAAATGGGC  
AAAATCCCAACAGTAGAAACACTCCATTTCACATGGCAGCATGGAGCGGGTCCGCGATGATGTAAGGAATG  
GACATATGGAGTTGATGGCCCTGACAAATGCAATTGCTAAAGTAAATGGAGAACGATATACTGACACAT  
ACCATTCTGAAACAAACCTGACAAATGCAATTGCTAAAGTAAATGGAGAACGATATACTGACACAT  
ATAACTGATGGCTCAGCTCAGGTGTTAGTGAATGCAATTGCTAAAGTCAAGGAGGCGAATAAAAGAAAT  
ATTTCACAGGAAGAGTAAACACACTGAGGAATGCACTGGGATTGCGAGACTGATGACAGCAGAAATAAGGATTG  
GTAGAGATAACAGTTACACAGGAAAGACCTTGTCAAATTAAACGTTGAGACTGATGACAGCAGAAATAAGGATTG  
ATGTCACAGATACTTATGGACACCCCCAGACAAACGATGGAGCATAACAGGCCCTTGTGAATCTAAATGGGA  
CAAAGGGAGTGGAGGATCAAGGGAGGATTGTCATCAAAGAATGGAACATGCAAGATTGAGGCGAATGTC  
CGATGCTAAACACTGAAAGGATGGGAGTGGACTGTATGTCAGTATGAGGAGACCCATGGGCTGACAGTGATGCC  
CTAGCTTGTAGGGAGTAATGGTCAATGAAAGAACCTGGTTGTACTCTTGGCTTGGAAATAAAAGATAAGAA  
ATGCGATGTCCTGTTAGGGATAGAGATGGTACATGATGGGAAAGAGACTTGGCACTCAGCAGCAACAGCCA  
TTTACTGTTAATGGCTCAGGACAGCTGCTGGGAGACTGTCACAGGTGTTGACATGGCTCTGTAATGGAGGAAT  
GGTTGAGTGTGTTCTAAACCCCTTGTGTTGAAACAATTGCTTACTAAACTTAATTGTTCTGAAAA  
ATGCTCTGTTACTACT

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

MSNDIDSIINTGIDKKPEELTPGTSGATRPIIKPATLAPPNSKRTRNPSPERTTSSSETDIGRKIQKKQTPTEIKK  
SVNMVVKLGEFYQNQMVVKAGLNDDMERNLIQNAQAVBRILLAATDDKTEYQKRNARDVKEGKBEIDHNTKGTF  
YKMRDDKTIYFSPIKITFLKEEVKTMYKTTMGSDFGFSGLNHIMIGHSQMDVCFQRSKALRVGLDPSLISTFAGS  
TLPFRSGTTGVAIKGGTVAEAIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKCSAPQOKALVDQVIGSRNPGI  
ADIEDLTLARSMIVRPSVASKVLPISIYAKIPQLGFNIEEYSMVGYEAMALYNMATTVPVSLRMDDAKDKSQLF

FMSCFGAAAYEDLRVLSALTGTEFKPRSAKCKGFHVPAKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVSSEGGSGQI  
SCSPVFAVERPIALSKQAVRMLSMNVEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTSGNAFIGKKMFQISDKNKNVNPVIEIPIK  
QTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

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

MDTFIGTRNFQTTIQQAKNTMAEFSDELPQPAFLFNCVHLEVCYVISDMNFLDEEGKSYTALEGQGKEQNLRPQY  
EVIEGMPRTIAWMVORSLAQEHGIETPKYLADLFYKTRFLIEVGITKGLADDYFWKKEKLGNSMELMIFSYNQDY  
SLSNESSLDEEGKGRVLSRLTELQAEELSCLKNLWQVLIGEEDVEKGIDFKLGQTISRLRDISVPAGFSNFEGMRSYID  
NIDPKGAERNLARMSPLSVATPKKLWEDLRPIGPHIYNHELPEVVPNAFLLMSDELGLANMTEGKSKKPKTLAKE  
CLEKYSTLRDQTDPILIMKSEKANENFLWKLWRDCVNNTISNEEMSNELQKTNYAKWATGDLTYQKIMKEVAIDDET  
MCQEEPKTPNCKRVAAWVQTEMNLLSTLTSKRALDLPEIGPDVAPVHEVGSRKVFVNEINCKCASTVMMKYLH  
TSLLNESNASMKGKVKVPIITNRVNEKGESFDMLYGLAVKGQSHLRGTDVVTTFESGTDPVDSKGWPKYTVF  
RIGSLFVGREKSVLYCRVNGTNKIQMKWGMEARRLCLLQSMQOMEAIVEQESSIQGYDMTKACFKGDRVNSPKTFS  
IGTQEKGKLVKGSGFGKALRVIITKCLMHYVFGNAQLEGFSAESRRLLLIQALKDRKGWPVFDLEGMYSGIEECISNN  
PWVQSAWFWNEWLGFKEKEGSKVLESDEIMNE

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

MNINPYFLFIDVPIQAAISTTFPYTGVPVYSHGTGTGHTIDTVIRTHEYSNKGKQYVSDITGCTMVDPTNGPLPEDN  
EPSAYAQLDCVLEALDRMDEEHPGPLFQAAQSNAMEALMVTVDKLTQGRQTFDWTVCRNQPAATALNTTITSFRLND  
LNGADKGGLVPFCQDIIDSLDKPEMTFFSVKNIKKLPAKNRGFLIKRIPMKVKDRITRVEYIKRALSLNTMTKDA  
ERGKLKRRATAATAGIQIRGFVLVVENLAKNICENLEQSLPVGGNEKAKLSNAVAKMLSNCPPGISMVTGDNTK  
WNEETRALKLKKLPPFFNLEERCTASLSPGMMGMFNMILSTVGLVAALGKTNIGKEYLWDGLQSSDFALFVNADKEETCMEGI  
NDFYRTCKLLGGINMSKKSKSYCNETGMFETSMFYRDGFVSNFAMEIIPSFGVAGVNESADMAIGMTIICKNNMINNGMG  
PATAQTAQFLIFIADYRRTYKCHRGDSKVEGKRMKIIKELWENTKGRDGLLVADGPNIYNLRNLHIEPEIVLKYNLMD  
PEYKGRLLHPQNPVFGHLSIEGKIEADITPAHGPVKMDYDAVSGTHSWRTKRNRSLIINTDQRNMILEEQCYAKCCN  
LFEACFNSASYRKPVQHSMLEAMAHRLRVDARLDYESGRMSKDDFEKAMAHLGEGIYI

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

MTLAKIELLKQLLRDNEAKTVLQTTVDQYNIIRKFNTSRIEKNPNSLRMKWAMCNSFPLALTGDMANRIPLEYKG  
QLKTNAAEIQTKGQMCISIAAVTWWNTYGPQDTEGFEKVYESFFLRKMRDNTAWGRITFGPVERVRKRVLLNPILTK  
EMPPDEASNVIMEILFPKEAGIPRESTWIHRELKEKREKLKGTMITPIVLAYMLERELVARRRLPVGATSAIFI  
EMLHCLQGENWRQIYHPGGNKLTESRSQSMIVACRKIIIRRSIVASNPLELAVEIAKNTVIDTEPLKSCLTIAIDGGDV  
ACDIIRAAGLKIRQRQRGRLELKRISSGRGFKNDEELIIGNTIQKQGIWDFEEFVRCGECRGILKKSKMRMEK  
LLIINSAKKEDMKDLIILCMVFSQDTRMFQGVGRGEINFLNRAGQLLSPMYQLQRYFLNRSNDLFDQWGYEEESPKASEL  
HGINELMNASDYLTKGVVVTKNVIDDFSTETEKVITSKNLSLIKRTGEVIMGANDVSELESQAQLMITYDTPKWE  
MGTTKELVONTYQWVLKNLVTLKAQFLLGKEDMFWQDAFEAFESIIPQKMGAGQSGFARAVLKQMRDQEVMKTDQFI  
KLLPFCFSPPKLLRNRGEPYQFLRLVKGGENFIEVRKGSPLFSYNPQTEVLTICGRMMSLKGKIEDEERNRSMGNA  
VLAGFLVSGKYDPDGLDFKTTIEELEKLKGEGKANILLYQGKPVVVKRKRYALSNDISQGIKRQRMVTESMGWALS

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

MSNMDIDGINTGTDIKTPEEITSGTGTTRPIIRPATLAPPNSKRTRNPSPERATTSSEADVGRKTQKKQPTETIKK  
SVYNMVKLGEFYNQMMVQAGLNNDMERNLIQNAHAVERILLAATDDKTEFQRKKNARDVKEGKEEIDHNKTTGGTF  
YKMRDDKTIYFSPFIRITFLKEEVKTMYKTTMGSDFGSGLNHIMIGHSGMNDVCFQRSKALKRVLGDPSSLISTFAGS  
TLPRRSGATGVAIKGGGTVAEAEAIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI  
ADIEDLTLAARSMSVVRPSVASKVVLPISIYAKIPQLGPNVEEYMSVGEAMALYNMATTIVSILRMGDDAKDKSOLF  
FMSCFGAAAYEDLRVLSALTGTEFKPRSAKCKGFHVPAKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGDDGGSGQI  
SCSPVFAVERPIALSKQAVRMLSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTSGNAFIGKKMFQISDKNKNTPVIEIPIK  
QTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

**SEQ ID NO: 24 (M<sub>1</sub>, B/Panama/45/90)**

MSLFGDTIAYLLSLTEDGECKAELAELKLCWFGGKEPDLLSALEWIKNKRCLTDIQLAKIGASICFLKPKDQERKRR  
FITEPLPSGMGTTATKKGLILAERKMRRCVSFHEAFEIAEGHESSALLYCLMVMLNPGNYSMQVKLGLTICALCEKQ  
ASHSHRAHSRAARSSVPGVRREMQVMSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAELQSNIGVRLSLGASQKNQEGIAKDVME  
VVKYLSALVKKYL

**SEQ ID NO: 25 (M<sub>2</sub>, B/Panama/45/90)**

MLEPFQIILSICSFILSALHFMATIGHLNQIKRGVNMKIRKPNKETINREVSILRHSYQKEIQAKETMKEVLSND  
MEVLSLSDHIVIEGLSAAEIIKMGTEVLEVEELH

**SEQ ID NO: 26 (NS<sub>1</sub>, B/Panama/45/90)**

MDNMNTTQIEVPGATNATINFEAGILECYERLSWQRALDYPGQDRLNKLKRKLESRIKTHNKSEPESKRMSLEER  
KAIGVKMVKMVLFPNMPASAGVEGPFECYCMKNSNSNCPCDNWADYPPTEKYLGDGIEEEEPEVNGDSTEIVLRLDMNNKD  
ARQKIEKEVNTQKEGKFRLTICKRDRNVLSLRVLVNGTFIHKPGYKSLSTHLRNLAYDQSGRLLVAKLIVATDDLTVE  
DEEDGHRILNSLFERLNNEGHSKPIRAAETAVGVLSQFGQEHLRSPEERDN

*SEQ ID NO: 27 (NS<sub>2</sub>, B/Panama/45/90)*

MADNMTTQIEWRMKKMAIGSSTHSSSVLMKDIQSQEQLKLRWESYPNLVKSTDYHQKRETIRLVTEELYLLSKRIDDNLFHKTIVANSSIIADMIVSLSLLETLYEMKDVVVEVSRQCL

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

MKAIIIVLLMVTNSADRICTGITSSNSPHVVKTATQGEVNTGVIPLLTTPTKSHFANLKGTTRGKLCPCNCLNCTD  
LDVALGRPMCGVTPPSAKASILHEVRPVTSGCPIMHDKRQLPNLRRGYNTSTQNVAINAERAFGGPYRLGT  
SSGCPNVTSDRGFFATMAWVAPRDNKATNTPLTVEPYIICKTGEDQTTWGFHSDDDKTMQKMNLYGDSNPQKFTSSAN  
GVITHYVQSQIGGFPNTEDDGLPQSGRIVVDMVQPKGTGTIVYQRGVLLPQKVWCASGRSKVIKGSLPLIGEADC  
LHEKYGGLNKSFKPYTGHAKAIGNCPPIWVKTPLKLANGTKYRPPAKLLKERGFQFGTAIFGLEGWEGMTAGHWGTYT  
SHGAHVGAVAADLKSTQEATINKTKNLNSLSELEVNRLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDLRADTISSQIELAVLL  
SNEGIINSEDELDLALLERLKLKMLGPGSAVLDGNGCFETKHCNQTCLDRIAAGTFNAGEFSLPTFDLSLNITAASLND  
DGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFIVYVMVSRDNVSCSICL

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

MLPSTIQTTLFLTSGGVLLSLYVSASLSLYSDDILKFSPTEITAPTMLDCAANQAVNRSATKEMTLLPE  
PEWTYPRLSCPGSTFQKALLISPHRFGETRGNASAPLTIREFPIACGPKECKHFALTHYAAQPGGGYNGTREDRNKL  
HLISVKLGKIPTVENSIFIMAAWSGSACHDGREWTYIGVGDGPDSNALIKIKYGEAYTPTYHSYANNILRTQESACNC  
IGGD CYLMLTIDGSASGISKCRFLKIREGRRIKEIFPGRVHEEECTCGFASNKTEIACRDNSTS YTAKRPFVKLNVE  
TDTAEIRLMLCTETYLDTPRPDDGSITGPCESENQDKGRRGIGKGGFVHQMASKIGRWYSRTMSKTERGMELYVKYDG  
DPWTDSEALAPSGVMVSMEEPGWYSFGFEIKDKKCDVPCIGIEVMHDGGKKTWHSAATAIYCLMGSQQLLWDTVTGV  
DMAL

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

**SEQ ID NO: 31 (PB1, B/Panama/45/90)**

AGCAGAAGCGGAGCCTTAAAGATGAATATAATCCTTATTTCTCATAGATGTACCCATACAGGCAGCAATTCA  
 AACAACATTCCCATACACCGGTGTTCCCCCTTACTCCCATGGAACGGAACAGGCCACAAATAGACACCGTGATCA  
 GAACACATGAGTACTCGAACAGGGAAACAGTATGTTCTGACATCACAGGATGTACAATGGTAGATCCAACAAAT  
 GGGCATTACCGAAGACAATGAGCCAGTGCTTATGACAATTAGATTCGCGTTGAGGCTTTGATAGAATGGA  
 TGAAGAACATCCAGGTTGTTCAACGCCTCACAGATGCCATGGAGGCACTAATGGTACAATGTGAGACAAAT  
 TAACCAGGGAGACAGACTTTGATGGACAGTATGCAAGAACAGGCTGCTGCAACGGCACTAAACACAACAATA  
 ACCTCCTTAAAGGGAGACAGACTTTGATGGACAGTATGCAAGAACAGGCTGCTGCAACGGCACTAAACACAACAATA  
 ATTGGACAAACCTGAAATGACTTTCTCAGTAAAGAAATATAAGAAAATTGCTGCTAAACAGAAAGGGTT  
 TCCCTCATAAAGAGAAATACCAATGAAAGTAAAGACAGGATAACCCAGACTGGAATACATCAAAGAGCATTATCATTAA  
 AACACAATGACAAAAGATGCTGAAAGGGCAACTAAAAAGAGAGCGATTGCAACCGCTGGAATACAAATCAGAGG  
 GTTGTATTAGTAGTTGAAATTTGCTTAAATATCTGTAAGGAAATCTAGAACAAAGTGGTTGCCCGTAGGTGGAA  
 ATGAAAAGAAGGCCAAACTGCACTGAGTGGAAAGGGTGGATTGGTACCCCTTGGCCAAGAGGGATCAGCATGACA  
 GTAACAGGAGACAATACTAAATGGAATGCTTAAATCCAAGAATTTTGCTGCTTAACTGAAAGGATAACAAAG  
 AGACAGGCCAATTGGTCCGGGATTTGATGACGACCGTCTGTTCTCCAATAAAATAGCAGATTGGGAA  
 AAGGATTATGATAACAAGCAAACAAAGACTGAAAGGCTCAAAATACCTGTCAGATGTTAGCATAACCATTA  
 GAAAAGATAATGAAAGGAAACAAAGGCAAAATTAAAAGCTGAAACCCATTCTCAATGAGAACAGGCATCTT  
 GTGCCTGGGGATGATGATGGGGATGTTAATATGCTATACCGTGTGGAGTAGCCGCACTAGGTATCAAACAA  
 TTGGAAACAAAGAAATTTATGGGATGCACTGCAATCTCTGATGATTGCTGCTGTTAATGCAAAGATGAA  
 GAGACATGATGGAAGGAAACAGACTTTACCGAACATGTAATTATTGGGAAATAACATGAGCAGAAAAGAAAAG  
 TTACTGTAATGAACTGGAAATTGTTGAACTTACAAGCATGTTATAGAGATGATTGATCTAATTTGCAATGG  
 AAATTCCCTCATTTGGGATGGAGGAAATATGAACTGAGAACCCATTCTCAATGAGAACAAATAAAAGAACAAAT  
 ATGATCAACAAATGGGATGGTCAGCACAGCACAAACAGCCATACAAATTATTAGCTGATTATAGGTACACCTA  
 CAAATGCCACAGGGGAGATTCCAAGTGGAGGAAAAGAATGAAAATTATAAGGGAGCTATGGGAAACACTAAAG  
 GAAGAGATGTTGTTAGTGGCAGATGTTGGGCCCAACATTCAACATTGAGAAAACCTACATATCCCAGAAATAGTA  
 TTGAAGTACAACCTAATGGACCCCTGAAATTACAAGGGCCGTTACCTCATCTCAAATTCATTGAGCACATTATC  
 TATTGAGGCGATCAGAACAGGAGATAACACCCAGCACATGGTCCCGTAAAGAAAATGGATTATGTCAGTATCTG  
 GAACCTCATAGTGGAGAACCAAAGGAACAGATCTAATACAAACTGACCAGAGGAACATGATTCTGAGGAACAA  
 TGCTACGCTAAGTGTGCAACCTTTGAGGCTGTGTTAATAGTCATACAGGAAACCGTAGGTGAGCACAG  
 CATGCTTGGAGGCTATGGGCCACAGGATAAGAGTGGATGACGACTAGATTGAAATGAGGAAATGTCACAGGATG  
 ATTGAGGAAAGCAATGGCTACCTGGTGAAGTGGGATCATATAAGCTCGAAGATGTCATGGGTTATTGGTC  
 ATCATGTAACATGATAACAAATGATTAAAATGAAAAGGCTGTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCGTTCAAGATGACATTGGCTAAATTGAAATTGTTAAACACTGTTAAGGGACAATGAGGCC  
 AAAACAGTATTGAAACAAACAAACGGTAGACCAATATAACATAATAAGAAAATTCAATACATCAAGAATTGAAAAGAA  
 CCCCCTCATTAGGGATGAGTGGCAATGTTCTAATTTCCTGGCTGACCAAGGGTATGGCAACACAGAA  
 TCCCCTGGAATACAAGGGAAACAAACTTAAACAAATGCTGAAAGACATAGGAACATAAGGCCAAATGTGCTCAATA  
 GCACAGGTTACCTGGTGAATACATGGCAACATAGGAAGGAGACTGAGGTTGGCAAGGAAAGGCTACAGGAAAGCTTTT  
 TCTCAGAAAGATGAGACTGACAATGCCACTTGGGCCAATACTTGGCCCGTGTGAAAGAGTAAGAAAAGGG  
 TACTGCTAAACCTCTCAGGAAATGCTCAGATGAGTAAGTGTGATAATGAAATATTGTTCTACTGAAAG  
 GAAGCAGGAAATACCAAGAGAACTACTGGATACATAGGAACGTGATAAAAGAAAAAGAGAAAATTGAAAGGAAC  
 AATGATAACTCCATTGTACTGGCATACTGGTTGAGGAGAAATTGGGTCGCCAGGAGGTTCTGCCGGTGGCAG  
 GAGCACACGTCAGGCTAGGATGAAATGCTACACTGCTTACAAGGTGAAAATTGGGACAAATATACTACCCAGGA  
 GGGAAATAACAAACTGAAATGAGGAAACTACTAATAAATTGAGCTAAAGGAGACATGAAAGATTAAATCTTGTG  
 ATGGTATTCTCAAGACACTAGGATGTTCCAAGGAGTGGAGGAGGAAATAATTCTTAAATAGACCGAGGCCACT  
 TTTATCTCAATGTAACACTCCAAAGATATTGAAATTGAAAGCACAACGATCTTGTGATCAATGGGGTATGAGG  
 AATCACCCAAAGCAAGTGAAGCTACATGGAATAATGAAATGTCATCTGACTACACTTTGAAAGGGTTGTA  
 GTAACAAAATGTAATTGATGTTGTTCTACTGAAACAGAAAAGTATCTATAACAAAATCTTGTGTTAAT  
 AAAAGGACTGGGGAGTCATAATGGGGCTAATGACGTAAGTGAATTGAAATCAAAGCTCAGCTAATGATAACAT  
 ATGATACACCTAAGATGGGGAGATGGGAAACAACCCAAAGAACACTGCTGCAAAACCTACCAATGGGTGCTGAAAAT  
 TTGGTAACACTGAAAGGCTCAGTTCTTAGGAAAAGAACACATGTTCCAATGGGATGCAATTGAAACATTGAAAAG  
 CATAATCCCCAGAAGATTGCTGCCACTACAGTGGATTGCAAGAGCAGTGCTAAACAAATGAGGAGACCAAGAGG  
 TTATGAAAAGTACGACTGCTAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG  
 TATCAGTTCTGAGGCTGTATTGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG  
 TTACAAATCCACAAACAGAAGTCCTAACTATATGCGGCAGAATGATGTCATTAAAGGGAAAATTGAAAGATGAGGAAA

GGAATAGATCAATGGGAATGCAGTATTAGCGGCCTTCTCGTTAGTGCAGTATGACCCAGATCTGGAGATTC  
AAAACATATTGAAGAACTTGAAGAAGCTGAAACCGGGGAGAAAGCAAACATCTTACTTATCAAGGAAGCCGTTAA  
AGTAGTTAAAGGAAAGATATAGTGCCTTATCCAATGACATTTACAAGGAATTAAGAGACAAAGAATGACAGTTG  
AGTCATGGGTGGCCTTGAGCTAATATAAATTATCCAATTAACACAATTGAGTAAAAATGCTCGT  
GTTTCTACT

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

AGCAGAAGCACAGCATTTCTTAACTCAAGTACCAACAAAAGAAGTAAAATCAAATGTCAAACATGGATAT  
TGACGGTATCAACACTGGGACAATTGACAAAACACCGGAAAGAATAACTTCTGGAACAGTGGGACAACAGACAA  
TCATCAGACAGCAACCCCTGCCCAACAGCAACAAAGAACCCGGAACCCATCCCCGAAAGAGCAACCCACAAGC  
AGTGAAGCTGATCGGAAGGAAACCCAAAAGAAGAACAGACCCGGAGAGATAAAAGAAGAGCGTCTAACATATGTT  
AGTGAACACTGGGTGAAATTCTATAACCGAGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAACCTAATCC  
AAAATGCGCATGCTGTGAAAGAATTCTATTGGCTGCCACTGATGACAAAGAAAATGAAATTCCAGAGGAAAGAAT  
GCCAGAGATGCTAAAGAAGGAAAGAAGAAATGACCAACAAAACAGGAGGACCTTTACAAGATGGTAAGAGA  
TGATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTAAAAGAAGAGGTGAAAACAAATGTCACAAACCCACCA  
TGGGAGTGGCTCAGTGGACTAACTATAAGAATTGATTGGGCAATTGACAGATGAAATGATGCTGTTCCAAAGA  
TCAAAGGCCCTAAAAGAGATTGGACTTGACCCCTCATTAATCAGTACCTTTGAGGAAGCACACTCCCAAAGATC  
AGGTCACACTGGTGTGCAATCAAAGGGTGAACCTTGTGGCTGAAGGCCATTGCAATTAGGAAGAGCAATGG  
CAGACAGAGGGCTATTGAGAGACATCAAAGCAAGACTGCCTATGAAAAGATTCTCTGAATCTAAAAAACAAATGC  
TCTGCGCCCAACAAAAGCTGATGTCAGTGGAGTAGAATCAGGATGGAGTAGAATCAGGAGATTGCGAGACATTGAGACCT  
AACCTGCTGCTGACTATGCTCTTGTGACCTTGTGAGGAGCTTGCAATGAGGAGCTGGCAAGAAGTAGTGTCTCCATAAGCATTATG  
CTAAAATACCTCAACTAGGTTCAATGTTGAAAGAATACTCTATGTTGGGTATGAAGGCAATTGCTCTCAAAATATG  
GCAACACCTGTTCCATTTAAAGAATGGGAGATGATGCAAAAGATAATGCAATTATTCTTCATGCTTGTGCTCG  
AGCTGCCATGAAAGACCTGGAGAGTTGCTGCTGATTAACAGGAGATGGGAGCTGCTGATGTCATCAAGCTCCAGTTGG  
AGGGTTCCATGTTCCAGGAAAGGACAGCTGGAGAGGAATGGGGCAGCTGCTGATGTCATCAAGCTCCAGTTGG  
GCTCCAATGACAGGAGCTGGAGGGAGCAAGTAGGTGGAGAGCAGGGCTGGCAAAATAAGTTGAGGCCAGTGT  
TGCAGTAGAAAAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAGTGTAAAGAAGATGTTCAATGAATATTGAGGGAGCTGATG  
CAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGACTCAATGCTAAAGAAAACCAATGGAATCTTTATTGGG  
AAGGAAATTTCCATTAAGCAGAAAACAAACCAATCCGTTGAAATTCCAATTAAAGCAGACCCATCCCAATT  
CTTCTGGGGGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTAAAGCAACAAAATAGACACTATGACTGTGA  
TTGTTCAATACGTTGGATGTTGTTACTCTTATTGAAATAATAAAATGCTGTTGTTCTACT

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

AGCAGAAGCACGCACTTCTTAAATGTGCGCTTGGAGACACAATTGCGCTACCTGCTTCAATTGACAGAAGATGG  
AGAAGGCAAGCAGAACTAGCAGAAAATTACACTGTTGTTGGTGGAAAGAATTGACCTAGACTCTGCTTGG  
AATGGATAAAAACAAAGATGCTTAACGTGATATACAGAAAGCACTAATTGGTGCCTCATCTGCTTTAAAACCA  
AAAGACCAAGAAAAGAAAAGATTGATCAGAGGCCCTATCAGGAATGGGAACACAGCAACAAAAAGAAGGG  
CCTGATTCTAGCTGAGGAAAATGAGAGAGATGTTGATGTTGATGAAACGCTTGGGCAAGTCAAAGAATGGG  
GCTCAGCGCTACTATATTGCTCATGGTACCTGAAACCCCTGGAAATTATTCAATGCAAGTAAAACACTAGGAACG  
CTCTGTGCTTGTGAGGAGAAACAGCATCACATTACACAGGGCTCATAGCAGACAGCAAGATCTCAGTGCCTGG  
AGTGAGGCGAGAAATGAGATGGTCTCAGCTATGAACACAGCAAAACAAATGAATGGAATGGGAAGGGAGAGAC  
TCCAAAATGGCAGAGGAGCTGCAAACCAATTGGAGATTGAGATCTTGGGCAAGTCAAAGAATGGGAA  
GGAATTGCAAAGGATGTTGAGGAGCTTAAAGCAGAGCTTGGGAAATTGAGGCTTGGGCAAGTCAAAGAATACCTATA  
ATGCTCGAAACATTTCAGATTCTTCAATTGTTCTTATCAGCTCTCCATTGCAATTGAGGAGCTTGGGCAAA  
GCATTGTAATCAAATAAAAGAGGAGTAAACATGAAATAAAAACCAATAAGAGACAAATAACAGAG  
AGGTATCAATTGAGACACAGTACCAAAAGAAATCCAGGCAAAAGAAACAAATGAAGGAAGTACTCTGACAAC  
ATGGAGGTTATGAGTGACACATAGTAATTGAGGGCTTCTGCTGAAGAGGATAATAAAATGGGAAACAGTTT  
GGAGGTTAGAGAAGATGCAATTAACTCAATTACTGTTGCTATGCAATTAGCAAAATTGTAATCAATGTC  
AGCAAATAAAACTGGAAAAGTCGTTGTTCTACT

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

AGCAGAAGCACGAGGATTGTTAGTCAGTGGCAAACGAAAAAATGGCGGACAACATGACCCACAACACAAAATGAGGT  
GGGTCGGGAGCAACCAATTGCCACCATTAACATTGAGGCTATGAAAGGCTTTCATGCCAA  
GAGGCCCTGACTACCCCTGGTCAAGACCCCTAAACAAACTAAAGAGAAAATTGGAATCAAGAATAAGACTCACAAC  
AAAAGTGAAGCCAGAAAGTAAAGGATGCTCTTGAAGAGAGAAAAGCTATTGGGTAAAAATGATGAAAGTGCTCC  
ATTATGAACCCATCTGCTGGAGGTTGAGGGCATATTGATGAAAATCCTCCAATAGCAACTGTCCAG  
ACTGCAATTGGGCTGATTACCCCTCAAACCCAGGAAAGTACCTTGTGGCATAGAAGAAGAACCGGAGAATGTTGG  
GACTCAACTAAAGTATTAAAGGGACATGAAACAAAGATGCAAGGAAAAGATAAAAGAGGAAGTAAACACTCA  
GAAAGAAGGGAAATTCCGTTGACAATAAAAGGGATATCGTAATGTTGTCCTTGAGAGTGTGGTAAACGGAA  
CATTGATCAAGCACCCATAATGGATAACAGTCCTTATCAACTCTGCATAGATTGAAATGCAATGACCAAGAGTGGAAAGA  
CTTGTGCTAAACTTGTGCTACTGATGATCTTACAGTGGAGGATGAAAGATGGCCATCGGATCCTCAACTCACT

CTTCGAGCGCTTAATGAAGGACATTCAAAGCCAATTGAGCAGCTGAAACTGCGGTGGGAGTCTTATCCAATTG  
GTCAGAGGACCCGATTATCACAGAGAGAGAGACAATTAGACTGGTACGGAAGAACTTATCTTTAAGTAAAAG  
AATTGATGATAACATATTGTTCCACAAAACAGTAATAGCCAACAGCTCCATAATAGCTGACATGATTGTATCATTAT  
CATTATTGAAACATTGTGAAATGAAGGATGTGGTTGAAGTGTACAGCAGGAGTGCTGTGAATTAAAATAAA  
AATCCTTGTACTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATCTCTCAAACAGGCAAATAGGCCAAAATGAACAATGCTACCTCAACTATACAAACG  
TTAACCTTATTCTCACATCAGGGGAGTGTATTATCACTATATGTCAGCTTCACTATCATACTACTGTATT  
GGATATATTGCTAAAATTTCACCAACAGAAATAACTGCACCAACAATGCCATTGGATTGTGCAAACGCATCAAATG  
TTCAAGGCTGTGAAACGGTCTGCAACAAAAGAGATGACACTTCTCTCCAGAACGGAGTGGACATACCCCTCGTTA  
TCTTGCCGGGCAACCTTCAGAACAGACTCTAATAGCCCTCATAGATCGGAGAACCCAGAGGAAACTCAGC  
TCCCTGACAATAAGGAACTTATTGCTTGAGGAAAGAATGCAAACACTTGTCTAACCCATTATGCGAG  
CTCAACCAAGGGGATACTACAATGAAACAGAGAGGACAGAACAGCTGAGGACATCTGATTTCAGTCAAATTGGGC  
AAAATACCAACAGTAGAAAATCCATTTCACATGGCAGCTGGAGCGGGTCCGATGCCATGATGGTAGAGAATG  
GACATATACTGGAGTGGCCCTGAGCTAATGCAATTAAATATGGAGAAGCATATACTGACACAT  
ACCCTCTATGCAAACACATCTAACAGAACAGTCGATGGCTGCAATTGGGGAGATTGTTATCTTATG  
ATAACTGATGGCTCAGGAAATTAGAATATGCAAGATTCTTAAGATTGCGATTGCGAGAACCTGCAAATAAAGAAT  
ATTTCACACAGGAAGAGTAGAACACATAGAAGAATGCACTGCGGATTGCGAGCAACAAAACCATAGAATGCGCT  
GTAGAGATAACAGTTACACAGCAAAGACCCCTTGTCAAATTAAATGAGACTGACATGCTGAAATAAGATTG  
ATGTCACAGAGACTTATTGGACAGGAGGAGCATGGAGGAGTGGAGACTGACAGCTGAAATAAGATTG  
CAAAGGGCGTGGAGGCAACAGGGAGATTGTTCTAACAGAATGGCATCAAAGATTGAGATGGTACTCTCGAA  
CGATGTCTAAAAGTCAAAGAATGGGAGTGAACGTGATGTCAAGTATGATGGAGACCATGGACTGACAGTGAAGCC  
CTTGCTCTAGTGGAGTAATGTTCAATGAAAGAACCTGGTTGGTATCTTTGCTTCGAAATAAAGATAAGAA  
ATGATGATGCCCTGTATTGGAGATAGGAGTACAGCTGGGAAAGACTTGGCACTCAGCAGCAACAGCGCA  
TTTACTGTTAATGGCTCAGGACATTGCTATGGGACACTGTACAGGTGTTGATATGCTCTGTAATGGAGGAAT  
GGTGAGTGTGTTAACCCCTTGTCTTGAATAATTGCTTACTGAACCTTAATTGTTGAAAA  
ATGCTCTTGTACTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATTTCTAATATCCACAAAATGAAGGCAATAATTGACTACTCATGGTAGTAAACATCCAACGC  
AGATCGAATCTGCACTGGATAACATCTCAAACACTCACCTCATGGTCAAACAGCTACTCAAGGGGAAGTCATG  
TGACTGGTGTGATACCACACTGACAACAACACCAACAAAATCTCATTTGCAATCTAAAAGGAACAAAGACAGAGGG  
AAACTATGCCCAAACACTGTCACACTGACAGATCTGGATGTGGCCTTGGCAGACCAATGTGTGGGGACCAACCC  
TTCGGCAAAGCTTCAATACCCACAGAGCTGACAGCTTACATCCGGGTCTTACATGGCAGACAGAACAA  
AAATCAGACAGCTACCAACTTCTCAGAGGATATGAAATATCAGATTATCAACCCAAACGTTATCAACGCGAAA  
AGAGCACCAGGAGGACCCACTGGAACCTCAGGATCTGGCCTAACGTTACCACTAGAGACGGATTCTTCGC  
AAACATGGCTGGGCTTCCCAGGGACAACAAAACAGCAACGAATCCACTAACAGTAAAGTACCCATATTGTA  
CAAAGGAGAAGACCAAATTACTGTTGGGTTCCATTCTGATGACAAAACCCAAATGAAAACCTCTATGGAGAC  
TCAAATCTCAAAGTTCACCTCATGCAATGGACTAACACACATTATGTTCTCAGATTGCTGGCTTCCAAA  
TCAAACAGAAGACGGGGCTACCAAAAGCGGAGAAATTGTTGTTGATTATGGTCAAAACCTGGAAAACAG  
GAACAAATTGCTATCAAAGAGGTGTTTGTGCTCAAAGGTGTTGCGCAAGTGGCAGGAGCAAGGTAATAAAA  
GGGTCCTTCCCTTAAATTGGTGAAGCAGATTGCTTCAAGGAAATACTGGTGGATTAAACAAAAGCAAGCCTTACTA  
CACAGGAGAACATGCCAAAGCCATAGGAAATTGCCCATAATGGGTGAAACACCTTGCAAGCTTGGCAATGGAACCA  
AAATAGACCTCTGCAAATTAAAGGAAGGGTTCTTGGGACTATTGCTGGTTCTTAGAAGGAGGATGG  
GAAGGAATGATTGCAAGGTTGGCACGGACACATCTCATGGAGCACATGGAGTGGCAGTGGCAGCAGACCTTAAAGAG  
TACGCAAGAGCCATAACAAAGATAACAAAATCTCAATTCTTGACTGAGCTAGAAGAATCTTCAAAGAC  
TAAGTGGTGCATGGATGAACTCCACAAAGGAAATACTGAGCTGGATGAGAAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGACACA  
ATAAGCTCCAAATAGGCTTGCAGTCTGCTTCCCACGAAAGGAAATAAAGTGAAGATGAGCATCTTATTGCG  
ACTTGAGAGAAAATGCTGGGCTCTGCTGAGACATAGGGAATGGATGCTGGTCAAAACCAACACA  
AGTGCACCCAGACCTGCTTAGACAGAAATGCTGCTGGCACCTTAACTCAGGAGAATTTCCTTCCACTTTGAT  
TCACTGAATATTACTGCTGCTTAAATGATGATGGATTGGATAATCATACTATACTGCTCTACTACTCAACTG  
TGCTTCTAGTTGGCTGTAACATTGATGATGCTATTGTTATATGGTCTCCAGAGAACATGTTCTTGCT  
CCATCTGCTATAAGGAAATTAAAGGCCGTATTTCCTTGTGACTGCTTGTGTTGCTTACCATACAAAGA  
AACGTTATTGAAAAATGCTTGTACTACT

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

AGCAGAAGCACAGCATTCTTGTGAACTTCAAGTACCAACAAAATGAAATCAAATGTCAAACATGGATATTG  
ACGGCATCACACTGAAACATTGACAAAACACCAAGAACAAATACTCCGGAACAGTGGGGCAACAGACCAATC  
ATCAAGCCAGCAACCCCTGCCCCACCAAGCAATAACGAACCCGAAACCCATCCCCAGAACGGCAACACAGCAG  
CGAAGCGATTGTCGAAGGAGAACCCAAAAGAACACACCCGACAGAGATAAGAAGAGCGTCTACATGGTAG

TGAAACTGGTGAATTCTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGACTCAACGATGACATGGAGAGAACCTAATCCAA  
 AATGCACATGCTGTGAAAGAATTCTATTGGCTGCTACTGATGACAAGAAAATCTGAATACCAAAGAAAAGAATG  
 CAGAGATGTCAAAGAAGGGAAAGAAGAATAGACCACACAAAACAGGAGGCACCTTTATAAGATGTAAGAGATG  
 ATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTAAAAGAAGAGGTGAAACAAATGTACAAGCACCAGATG  
 GGGAGTGTGGTTCACTGGACTAAATCACATCATGATGGCATTACAGATGAACGATGTCTGTTCCAAAGATC  
 AAAGGCACACTAAAAGAGTGTGACTTCAGCCCTCATTAATCAGTACTTTGCAAGGACACTCCCCAGAAGATCAG  
 GTGCAACTGGTGTGCGATCAAAGGAGGTGGAACTTGTGGCAGAGGCCATTGCAATTAGAAGAGCAATGGC  
 GACAGAGGGCTATTGAGAGACATAGAGCCAAAGCAGGCCATGAAAAGATTCTCTGAATCTGAAAGAACAGTGC  
 TGCGCCCAACAAAAGGCTAGTTGATCAAGTGTGAGTGGAGACTGAGAACCCAGGGATTGCAAGACATAGAACCTAA  
 CCCTGTCTGCCGAAGCAGTGTGTCAGGCCCTGTGAGCAGCAAGTGTGCTTCCATAAGGATTAATGCT  
 AAAATACCTCAACTAGGGTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTGGGTATGAAGGCCATGGCTTTATAATATGGC  
 AACACCTTTCATTAAGAATGGGAGCAGTGCAGAAAGATAAATCACAAATTCTCATGCTTGTGTTGGAG  
 CTGCCTATGAAGACCAAAGAGTTTGTGCACTAACGGCACAGAATTCAAGCCTAGGTGAGCATTAAAGTGC  
 AGAGGGCTATTGAGAGACATAGAGCCAAAGCAGGCCATGAGGAGGATTGCAAGCTCAGTCCAGTTGGC  
 CCCAATGACAGACATCTGGGGAGCAAGGAGTAGGTGGAGACGGGGCTGGTCAAATAAGTGTGCTTCC  
 CAGTAGAGAGACCTATTGCTCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGTCATTGAAATATTGAGGGACGTGATGCA  
 GATGTCAAAGGAATCTACTCAAGATGATGAATTCATGCTAAAGAAACCAATGAAATGCTTATTGGAA  
 GAAAATGTTCAAAATATCAGACAAAACAAATCAATCCGTTGATATTCCAATTAAAGCAGACCATCCCCAATTCT  
 TCTTGGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGACCTCGATTATTAAAGCAACAAAATAGACACTATGGCTGTGACT  
 GTTCACTGGTGGAAATGTTGTTACTCTTATTGAAATAATGTAAGGAAATGCTGTTCTACT

**SEQ ID NO: 39 (NP, B/Ann Arbor/1/66 - 대체 서열)**

AGCAGAAGCACGATTTCTGTGAACCTCAAGTACCAACAAAAGTAAAATCAAATGTCAACATGGATATTG  
 ACGGCATCAACTGGAACATTGACAAACACCAGAGAAATAACTTCCGAAACCAGACCAATC  
 ATCAAGCCAGCAACCCCTGGCAACAAAGCAATAACGAACCCGGAAACCCATCCCCAGAAGGGCAACCCACAAGCAG  
 CGAAGCAGTGTGCGAAGGAGAACCCAAAAGAAACAAACCCGACAGAGATAAAGAAGAGCGTCTACAAATATGGTAG  
 TGAAACTGGTGAATTCTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGACTCAACGATGACATGGAGAGAACCTAATCCAA  
 AATGCACATGCTGTGAAAGAATTCTATTGGCTGCTACTGATGACAAGAAAATCTGAATACCAAAGAAAAGAATG  
 CAGAGATGTCAAAGGAGGAAAGAAGAATAGACACACAAAACAGGAGGACCTTTATAAGATGTAAGAGATG  
 ATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTAAAAGAAGAGGTGAAACAAATGTACAAGCACCAGATG  
 GGGAGTGTGGTTCACTGGACTAAATCACATCATGATGGCATTACAGATGAACGATGTCTGTTCCAAAGATC  
 AAAGGCACACTAAAAGAGTGGACTTGACCCCTCATTAATCAGTACTTTGCAAGGACACACTCCCCAGAAGATCAG  
 GTGCAACTGGTGTGCGATCAAAGGAGGTGGAACTTAGTGGCAGAGGCCATTGCAATTAGAAGAGCAATGGCA  
 GACAGAGGGCTATTGAGAGACATAGAGCCAAAGCAGGCCATGAAAAGATTCTCTGAATCTGAAAGAACAGTGC  
 TGCGCCCAACAAAAGGCTAGTTGATCAAGTGTGAGTGGAGAACCCAGGGATTGCAAGACATAGAACCTAA  
 CCCTGTCTGCCGAAGCAGTGTGTCAGGCCCTGTGAGCAGCAAGTGTGCTTCCATAAGGATTAATGCT  
 AAAATACCTCAACTAGGGTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTGGGTATGAAGGCCATGGCTTTATAATATGCG  
 AACACCTTTCATTAAGAATGGGAGCAGTGCAGAAAGATAAATCACAAATTCTCATGCTTGTGTTGGAG  
 CTGCCTATGAAGACCAAAGAGTTTGTGCACTAACGGCACAGAATTCAAGCCTAGGTGAGCATTAAAGTGC  
 AGGGCTATTGAGAGACATAGAGCCAAAGCAGGCCATGAGGAGGATTGCAAGCTCAGTCCAGTTGGC  
 CCCAATGACAGACATCTGGGGAGCAAGGAGTAGGTGGAGACGGGGCTGGTCAAATAAGTTGAGCAGCCGGTGTG  
 CAGTAGAGAGACCTATTGCTCAAGCAAGCAGTGTAGAAGAATGTCATTGAAATATTGAGGGACGTGATGCA  
 GATGTCAAAGGAATCTACTCAAGATGATGAATTCATGCTAAAGAAACCAATGAAATGCTTATTGGAA  
 GAAAATGTTCAAAATATCAGACAAAACAAATCAATCCGTTGATATTCCAATTAAAGCAGACCATCCCCAATTCT  
 TCTTGGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGACCTCGATTATTAAAGCAACAAAATAGACACTATGGCTGTGACT  
 GTTCACTGGTGGAAATGTTGTTACTCTTATTGAAATAATGTAAGGAAATGCTGTTCTACT

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

ATGGAAAGAATAAAAGAGCTAAGGAATCTGATGTCACAATCTGCACTCGCGAGACTTACAAAATACTGTAGA  
 CCACATGGCCATAATCAAGAAATACACATCGAGAAGACAGGAGAAAACCCATCACTTAAATGAAATGGATGATGG  
 CAATGAAATACCCAAATTACAGCAGATAAGGATAACGGAATGATTCTGAAGAAATGAGCAAGGACAGACATTA  
 TGGAGTAACGTAATGATGCCGATCAGACCGAGTGTGATATCACCCCTGGCTGTGACATGGCAACAGAAATGG  
 ACCAGTGGCAAGTACTATTCACTATCAAAATCTCAAAACTTACTTTGAAAAGGTTGAAAGGTTAAACATGCAA  
 CCTTGGCCCTGTACACTTTAGAAACCAAGTCAAACATCGCGAAGAGTCGACATAAATCTGGTGTGACAGAC  
 AGGCCAAAGGAGGACACAGGATGTAATTATGGAAGTGTGTTCCCTAAATGAAAGTGGAGCCAGAAACTAACATCAGA  
 ATCGCAATTAAACGATAACCAAGGAGAAAAGAAGAAGAACCTCAGAATGGCAAAATTTCCCTTGATGTTGCA  
 TGTAGAGAGGGAACTTGTCCGCAAAACGAGATTCTCCGGTTGCTGGTGAACACAGTGTGTAATTGAAAGT  
 TTGCAATTACACAGGGGACATGCTGGAGCAGATGTCACACTCCAGGGGGAGGTGAGGAATGATGATGTTGATCA  
 AAGCCTAAATTATTGCTGCTAGGAACATAGTGAGAAGAGCTGAGTATCAGCAGATCCACTAGCATCTTATTGAAA  
 TGTGCCATAGCACACAGATTGGTGGGACAAGGATGGTGGATATTCTCAGGCAAACACAGAAGACAAGCTGTG  
 GATATATGCAACAGCAGACATGGGCTGAGAATCAGTCATCCTTCAGTTGGCGGATTCAACATTAAAGAGAACAG

TGGATCATCAGTCAAAGGGAGGAAGAAGTGCACGGCAACTGCAAACATTGAAGCTAAGTGCATGAGGGAT  
 ATGAAGAGTTACAATGGTGGGAAAAGGGCAACAGCTATACTCAGAAAAGCAACCAGGAGATTGATTCAACTAATA  
 GTGAGTGGAAAGAGACGAACAGTCATACTGAAAGCAATAGTTGAGCAATGGTATTCTCACAAGAAGATTGCATGGT  
 AAAAGCACTTAGAGGTGATCTGAATTCTGTTAATAGAGCGATCAGGGTTGAATCCCATGCATCAACTTTGAGAC  
 ATTTTCAGAAGGATGCTAAAGTACTTTCTTAAATTGGGAATTGAACCTATGCACAATGTGATGGGAATGATTGGG  
 ATATTACCTGATATGACTCCAAAGTACCGAGATGTCATAGAGAGGAGTGAGAGTCAGCAGAAAATGGGTGATGAAATA  
 CTCCAATGCTGAAAGGGTAGTGGTAGCATTGACCGTTAGGAGAGTCCGGGACCAAAGAGGAATGACTACTGTT  
 CTCCAGAGGAAGTCAGTGAACACAGGAAAGAGAAACTGACAATAACTTACTCTTCATCAATGATGTCGGAGATT  
 AATGGCCCTGAGTCAGTGGTAGTCAATACCTATCAGTGGATCATCAGAAAATGGGAGACTGTTAAAATTCAGTGGTC  
 TCAAGAACCTTACAATGCTATAACATAAATGGAAATTGAGGCAATTCTAGTCTAGTCCCTAAGGCCATTAGAGGCC  
 AATACAGTGGGTGTTAGAAGACTCTATTCAACAAATGAGGGATGTCCTGGGACCTTTGACACAACCTCAGATAATA  
 AAACCTTCCCTTGTAGCGCGCTCACCAAGCAAGTAGAATGCAATTCTCATTTGACTGTGAATGAGGGG  
 ATCAGGAATGAGAATACTTGTAAAGGGTAATTCTCCAGTATTCAACTACAACAAGACCAACTAAGAGACTCACAGTCC  
 TCGGAAAGGATGCTGCACTTTAAGAGCCAGATGAAGGCACAGCTGGAGTGGAACTGCTGTCTAAGGGGA  
 TTCTCTATTCTAGGCAAAGAGATAGAAGATGGGAGCATTAAGCATCAATGAATTGAGCAACCTTGCAGAAAGG  
 GGAAAAGCTAATGCTAATTGGGAAAGGGAGCATGTGTTGAGTAACTGAAACGAAACGGGACTCTAGCATACTTA  
 CTGACAGCCAGACAGCAGCAAAAGAATTGGATGGCATTCAAT

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

ATGGAACGCACTAAAGAAACTGCGCAACCTGATGAGGCCAGAGCCGACCCGCAAATTCTGACCAAAACCACCGTGG  
 TCATATGGCATTATAAAATATAACAGCGGCCAGGAAAAAAACCGAACCTGCCCAGAACATGGATGATGG  
 CGATGAAAATATCGCATTACCGCGATAACCGATTACCGAAATGATCCGGAAACGCAACAGGGCAGACCCCTG  
 TGGAGCAGGAAAGTGAACGATCGGGCAGCGATCGCTGATGATTAGCCGCTGGCGGTGACCTGGTGAACCGAACGG  
 CCCGGTGGGAGGACCCATTCAATTATCGGAAATTTAATAAACCTATTGAAAAGTGGAAACGCTGAAAATGCGCA  
 CCTTGGCCGGTGCATTTCGCAACCAGGTGAAAATTGCGCCGGCGTGGGATATTAAACCGGGCATGGGATCTG  
 AGCGCAAGAAGCGCAGGATGTTATTGAAAGTGGTGTCTCGAAGCGAGTGGCGCCGATTCTGACAGCGCA  
 AAGCCAGCTGACCAAAAGAAAAAGAAGAACCTGCAAGAACCTGCAAATTAGCCGCTGATGGTGGCGTATA  
 TGCCTGGAACGCGAATGGTGGCAGAACCCGCTTCTGCCGGTGGCGGGCACCAGCAGCGTGTATATTGAAGTGT  
 CTGCATCTGCCAGGGCACCTGCTGGGAAACAGATGTTACCCGGCGCGGAAGTGGCGCAACGATGATGTTGGGATCA  
 GAGCCTGATTATTGCGCCGCAACATTGCGCCGGCGCGTGGCGGATCCGCTGGCGAGCCTGCTGGAAA  
 TGTGCCATAGCACCCAGATTGGCGCACCCGATGGGATATTCTGCGCCAGAACCGACCGAAGAACAGGGGTG  
 GATATTGCAAAGCGCGATGGGCTGCGCATTAGCAGCAGCTTAGCTTGGGCGCTTACCTTAAACGCAACCG  
 CGCGAGCGCTGAAACCGGAAGAAGAACGCTGCGCAGAACCTGCAAGACCCCTGACACTGACCGTGCATGAAGGCT  
 ATGAAGAATTACCATGGTGGCAACCGCGACCGCGATGGTGGGAGATGGTGTGTTAGCCAGGAAGTGCAGTGGATT  
 GTGAGCGCCCGCATGAAAGAGCATGGAAAGCGATTGTGAGTGTGGGAGATGGTGTGTTAGCCAGGAAGATTCAGTGGT  
 GAAAGCGGTGCGCGCGATCTGAACTTGTGAACCGCGAACAGCGCCTGAAACCGATGCACTAGCTGCGC  
 ATTTCAGAAGATGCGAAGTGTGTTCTGAACTGGGATTGAACTGACCTGATGGCATGATTGCG  
 ATTTCAGCGGATATTGACCCCGACCGGAATGAGCATTGAGCCTTCTGCGCGTGGCGTGGCGATCAGCGCG  
 TAGCAACCGGAGATGGCGAACCCAGGGACCGAAAACGACCTATAGCAGCAGCATGATGTTGGGAAATT  
 AACGGCCCGAAACGGTGTGATTAAACACCTATCAGTGGATTATTGCAACTGGAAACCGTAAAATTCACTGAG  
 CCAGAACCCGACCATGCTGATAACAAATGGAACCGTTCAAGGCCCTGGCGGAAGCGAATTGCGCC  
 AGTATAGCGGCTTGTGCGCACCCCTTCAAGCAGATGCGCATGTCGCTGGGACCTTTGATACCAACCGAGATT  
 AAACCTGCTGCCGTTTGTGCGCGCGCGAACAGAGCGCGCATGCACTGAGTTAGCAGCTGACCGTGAACGTGCG  
 CAGCGGATGCGCATCTGGTGCAGCGAACAGCCCGTGTAACTATAACAAACACCAAACGCTGACCGTGC  
 TGGGCAAAGATGCGGCCACCTGACCGAGATCCGGATGAAGGCACCCGGCGTGGAAAGCGCGGTGCTGCG  
 TTCTGATTCTGGGAAAGAGTGGCGCTATGGCCCGTGGAGCATTAAGCAACTGAGCAACCTGCGGAAAGG  
 CGAAAAGCGAACCTGCTGATTGGCCAGGGCATGTGTTGCTGTGATGAAACGCAACCGGATAGCAGCATTCTGA  
 CCGATAGCCAGACCGCACCAACGCACTCGCATGGCGATTAAAC

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

MKAIVLLMVVTSNADRICTGITSNSPHVVKTATQEVNVTGVIPLTTPPTKSHFANLKGTETRGKLCPKCLNCTD  
 LDVALGRPKCTGKIPSRVSLILHEVRPVTSVCFPIMHDRTKIRQLPNILRGYEHIRLSTHNVINAENAPGGPYKIGT  
 SGSCPNTNGNGFFATMAWAVPKNDNKATATNPLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHSDETOQMAKLYGDSKPKQKFTSS  
 ANGVTTHVVSQIGGFPNQTEDGGLPQSGRIVVVDYMVQKSGKGTITYQRGILLPQKVWCASGRSKVIKGSLPLIGEA  
 DCLHEKYGGLNKSPLKQYPTGEHAKAIGNCPIWVKTPKTLKLANGTKYRPPAKLLKERGFFGAIAGFLEGGWEGMIAWGWH  
 YTSHGAHVAVAADLKSTQRAINKITKNLNSLSELEVKNLQLRSGAMDELHNEILELDEKVDDLRADETISSQIELAV  
 LLSNEGIINSEDEHLLALERKLKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFDAGEFSLPTFDLSLNITAASL  
 NDDGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFVYVMVSRDNVSCSICL

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

AGCATTCTTGTGAGCTCGAGCACTAATAAACTGAAAATCAAATGTCCAACATGGATATTGACAGTATAAATA  
 CGGAACAATCGATAAAAACAGAAGAACTGACTCCCGAACAGTGGGCAACCCAGACCAATCATCAAGCCAGCA  
 ACCCTTGCCTCGCCAAGCAACAAACGAAACCCGAAATCCTACATCCCGAGAAAGGACAACCAAGCAGTGAACCCGATAT  
 CGGAAGGAAATCCAAAAGAACAAACCCAAAGAGATAAAGAAAGAGCTACAAACATGGGTAAGCTGGGT  
 AATTCTACACCCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTTAATGATGACATGGAAGGAATCTAATCCAAATGCAAGCT  
 GTGGAGAGAATCTTATTGGCTGCAACTGATGACAAGAAAATGAGATACCAAAAGAAAAGGAGATGCGAGAGATGCAA  
 AGAAGGGAGGAAGAATAGACCACAACAGAGGAGGCACCTTTATAAGATGTTAGAGATGATAAAACCCATCT  
 ACTTCAGGCTTATAAAATTTAAAGAAGAGGTGAAAACATGAGTACAAGGACCCATGGGGAGTGTGGT  
 TTCACTGGAAATCAGATTGATGGCAGATTCAACAGATGAGCTGCTGTTCCAAGAGATCAAAGGCACTGAA  
 AAGGTTGGACTTGCACCTTCAATTAGTACTTTGCGGAAGCACACTACCCAGAAGAGTCAAGGACTACCTGGT  
 TTGCAATCAAAGGAGGTTGAACTTACTGGCAGAACGCACTTCGATTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTA  
 CTGAGAGACATCAAGGCAAGCAGCCTATGAAAGATTCTGAAATCTGAAACAGTCTGGGCCCCAACAA  
 AAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGTGAGTAGGAAGGAGGAGTGCAGACATAGAGACCTAACTGCTTGCCA  
 GAAGCATGATAGTTGTCAGACCCCTGTAGCAGCAAAGTGGCTTCCATAAGCATTATGCTAAATACCTCAA  
 CTAGGATTCAATATCGAAGAATACTCTATGGTGGGTATGAGGCCATGGCTCTTATAATATGGCAACACCTGTT  
 CATATTAAAGAATGGGAGATGCGCAAAGATAATCTCAACTATTCTCATGTCGTGCTCGAGCTGCCTATGAA  
 ATCTAAGAGTGTATGCAACTGGCAGCAGCTCTGATGTCATCAAGCTTCAAGGTTCTGGGCCCCATGAC  
 CCGCTAAAGGCAAGTAGAAGGAATGGGGCACTCTGATGTCATCAAGCTTCAAGGTTCTGGGCCCCATGAC  
 ATCTGGAGGAAATGAGTAAGTGGAGAAGGGAGGAGTGTGCAATAAGTTGCAAGGCTGTGTTGCAAGTAAAGAC  
 CTATTGCTAAGCAAGCAGTGAAGAAGAATGCTGCAATGAACGTTGAAGGAGCTGATGCAAGTGTCAAAGGA  
 AATCTACTAAATGATGATGATTGATGGCAAGGAAACCCAGTGGAAATGCTTCAATTGGGAAAGAAAATGTTCA  
 AATATCAGACAAAACAAAGTCAATCCATTGAGATTCAATTAGCAGACCATCCCCAGTTCTTCTGGGAGGG  
 ACACAGCAGAGGATTATGATGACCTGATTAAAGCAATAAAAGACACTATGGCTGACTGTTCACTACGT  
 TTGGGATGTGGGTGTTACTCTTATTGAAATAATGTTAAAGAC

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

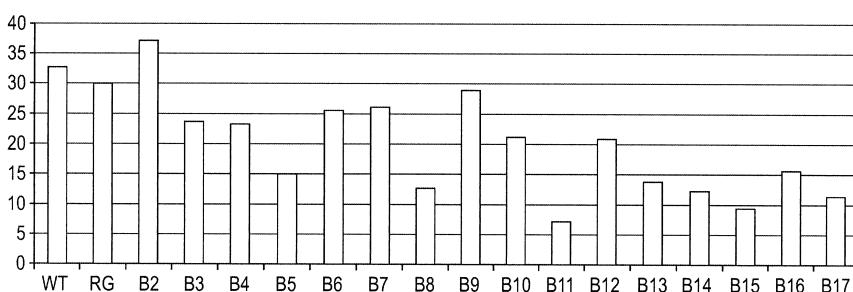
MSNMDIDGINTGIDKTPPEEITSGTSGATRPIIKPATLAPPSNKRTRNPSPERATSSSEAIVGRRTQKKQTPTEIKK  
 SVYNMVVKLGEFYQNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAVERILLAATDDKKTEYQKKKNARDVKEGKEEDHNKTGGTF  
 YKMRVDDKTIYFSPIRITFLKEEVKTMYKTTMGSDFGSLNHIIGHQSQMDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS  
 TLPRRSGATGVAIKGGGTLVAAIRFIGRAMADRGLLDIRAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI  
 ADIEDLTLIARSMVVVRPSVASKVVLPIISINAKIPQLGFNVEEYSMVGYEAMALYNMATTPSILRMGDDAKDKSQLF  
 FMSCFGAAVEDQRVLSALTGTGTEFKHRSALKCKGFFHVPKAQEVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDGSSGQI  
 SCSPVFAVERPIALSQAVRRLMSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTNGNAFIGKKMFQISDKNKNIPVDIPIK  
 QTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

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

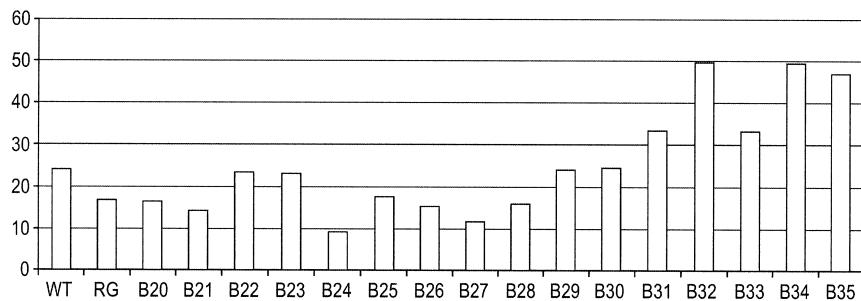
MSNMDIDGINTGIDKTPPEEITSGTSGATRPIIKPATLAPPSNKRTRNPSPERAATSSEADVGRRTQKKQTPTEIKK  
 SVYNMVVKLGEFYQNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAERILLAATDDKKTEYQKKKNARDVKEGKEEDHNKTGGTF  
 YKMRVDDKTIYFSPIRITFLKEEVKTMYKTTMGSDFGSLNHIIGHQSQMDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS  
 TLPRRSGATGVAIKGGGTLVAAIRFIGRAMADRGLLDIRAKTAYEKILLNLKNKCSAPQQKALVDQVIGSRNPGI  
 ADIEDLTLIARSMVVVRPSVASKVVLPIISINAKIPQLGFNVEEYSMVGYEAMALYNMATTPSILRMGDDAKDKSQLF  
 FMSCFGAAVEDQRVLSALTGTGTEFKHRSALKCKGFFHVPKAQEVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDGSSGQI  
 SCSPVFAVERPIALSQAVRRLMSMNIEGRDADVKGNLLKMMNDSMTKKTNGNAFIGKKMFQISDKNKNIPVDIPIK  
 QTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

## 도면

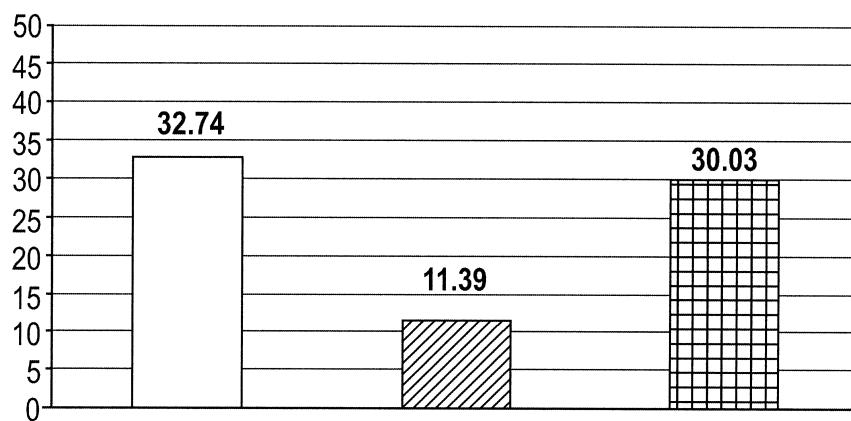
## 도면1



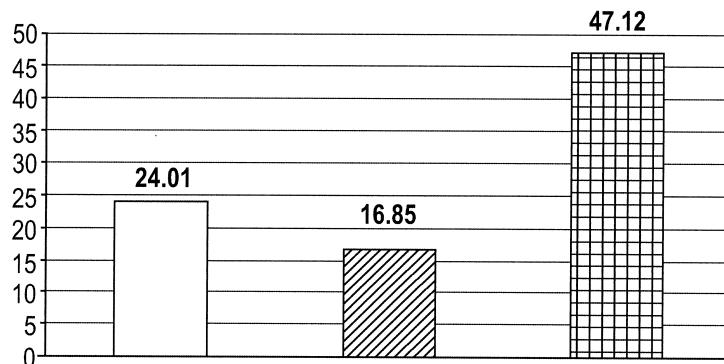
도면2



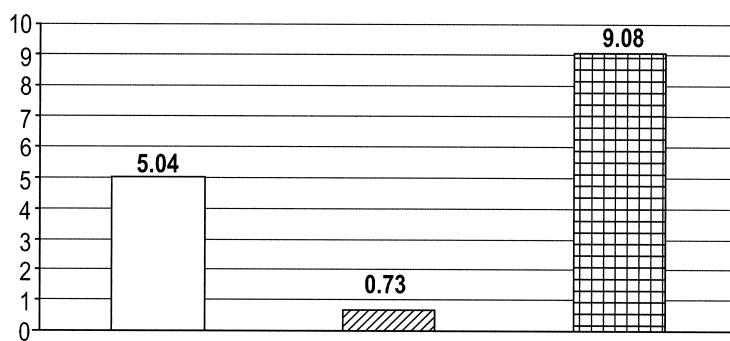
도면3a



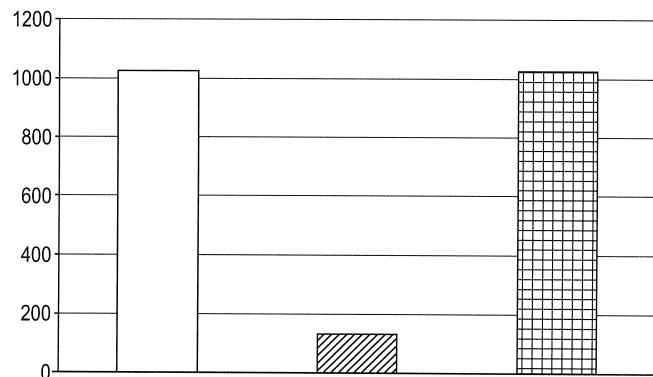
도면3b



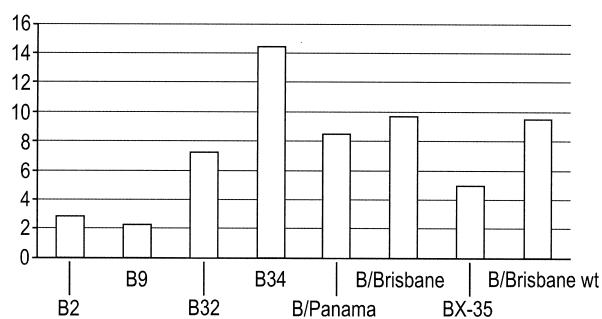
도면3c



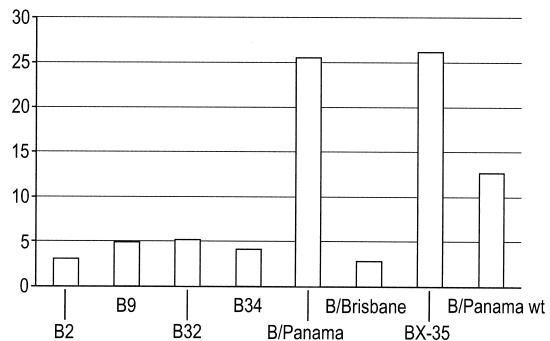
도면3d



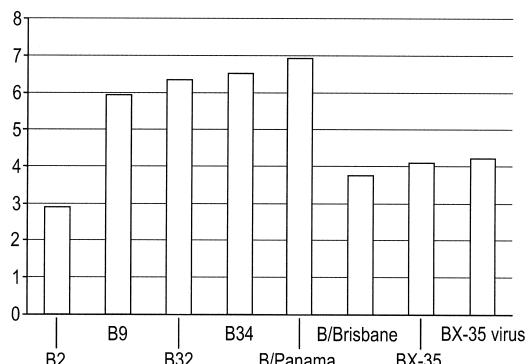
도면4a



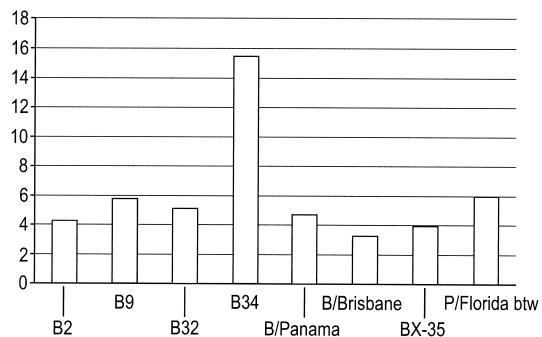
도면4b



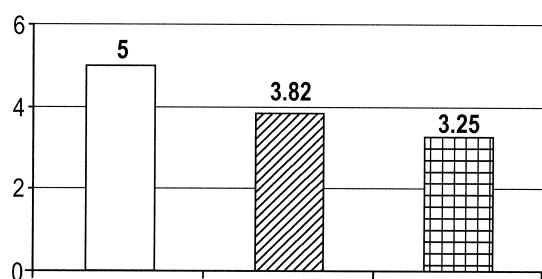
도면4c



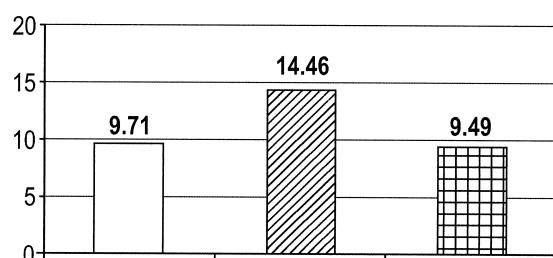
도면4d



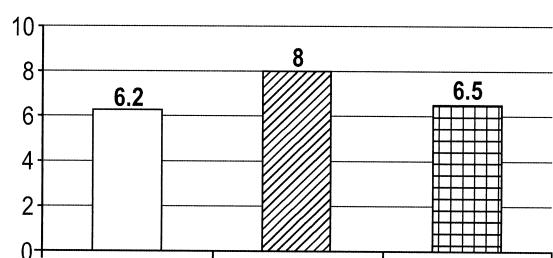
도면5a



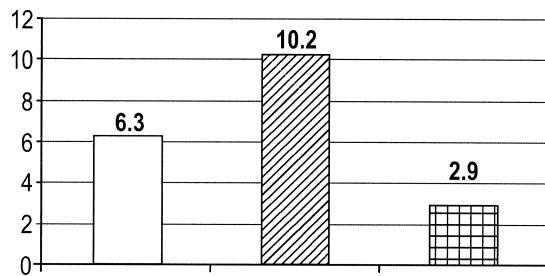
도면5b



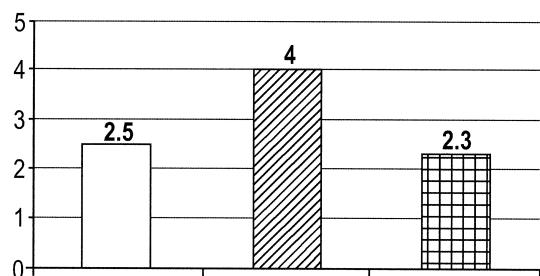
도면5c



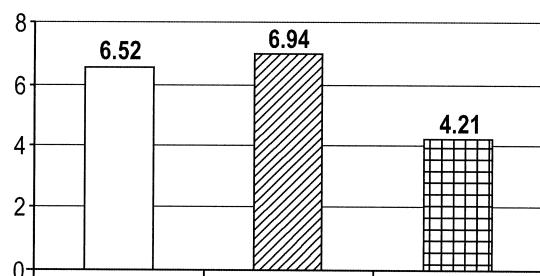
도면5d



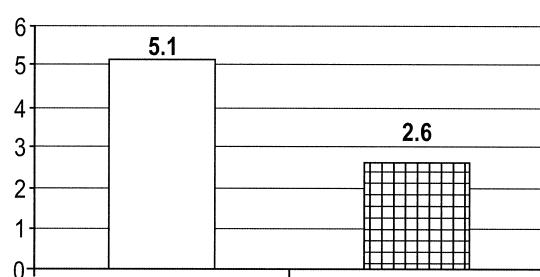
도면5e



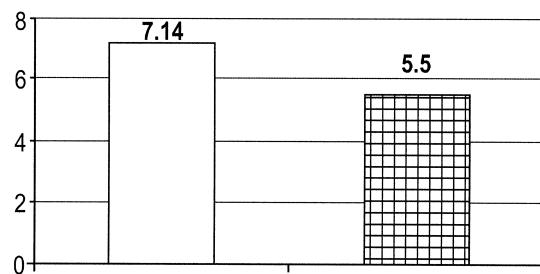
도면5f



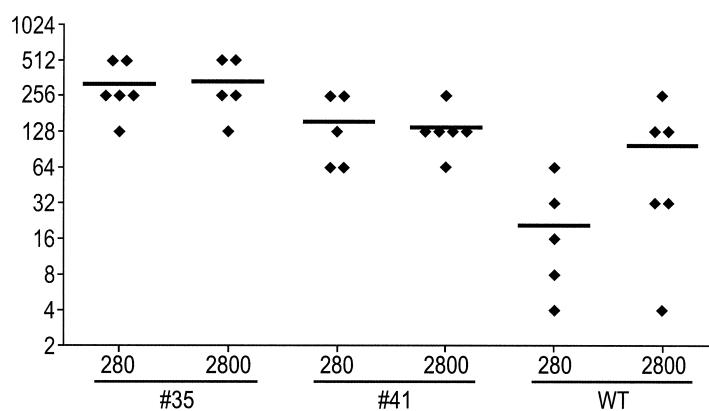
도면5g



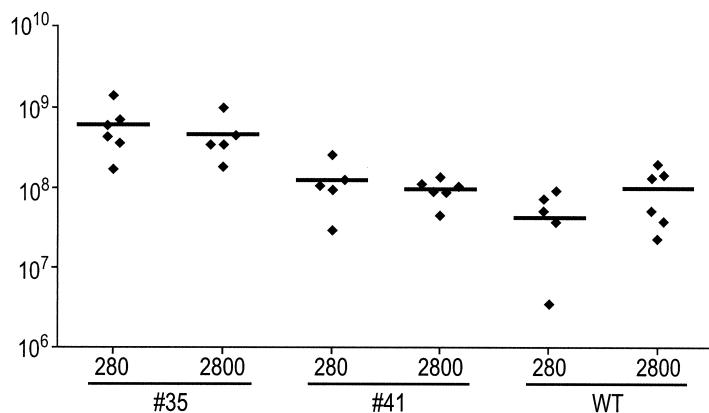
## 도면5h



## 도면6a



## 도면6b



## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

- <110> Novartis AG  
 Synthetic Genomic Vaccines, Inc.  
 <120> Influenza virus reassortment  
 <130> P063403WO  
 <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 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
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
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
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 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		
465	470	475
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
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
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
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 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 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 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 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 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 Arg Phe Ile Thr

65 70 75 80

Glu Pro Leu Ser Gly Met Gly Thr Thr Ala Thr 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 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
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
65 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
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
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 Pro Glu Pro Glu Trp		
65	70	75
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 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
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 gtgcgttga ttgtcataa tggatactt tattacaaga aacttccaga 60		
ctacaataat acaaaggcc aaaaacacaa tggcagaatt tagtgaagat cctgaattgc 120		
aaccagcaat gctattcaat atctgcgtcc atctagaggt ttgctatgta ataagtgaca 180		
tgaatttct tgacgaagaa ggaaaagcat atacagcatt agaaggacaa gggaaagaac 240		
aaaacttgag accacaatat gaagtaattt agggaatgcc aagaaccata gcatggatgg 300		
tccagagatc cttagctcaa gagcatggaa tagagactcc caagtatctg gctgatttg 360		
ttgattataa aaccaaaga ttatagaag ttggaataac aaaggattt gctgtatgtt 420		
acttttgaa aaagaaaagaa aagttggaa atagcatgga actgtatgata ttcagctaca 480		
atcaagacta ctcgttaagt aatgaatctt cattggatga ggaaggaaa gggagagtgc 540		
taagcagact cacagaactt caggctgaat taagtctgaa aaatttatgg caagttctca 600		
taggagaaga agatgttggaa aaggaaattt atttaaact tggacaaaca atatctagac 660		
taagggatat atctgttcca gctggtttctt ccaattttga aggaatgagg agctacatag 720		
acaatataga cccaaaagga gcaatagaga gaaatctgc aaggatgtct cccttagtat 780		
cagtcacacc taaaaagtta acatgggagg acctaagacc aatagggcct cacattacg 840		

accatgagct accagaagtt ccatataatg ctttcttct aatgtctgat gaactggat 900

tggccaatat gactgaggga aagtccaaaa aaccgaagac attagccaa gaatgtctag 960  
 aaaagtactc aacactacgg gatcaaactg accaatatt aataatgaaa agcggaaaag 1020  
 ctaacgaaaa ttccatgg aagcttgga gagactgtgt aaatacaata agtaatgagg 1080  
 aaacgagtaa cgagttacag aaaaccaatt atgccaatg ggcacaggg gatggattaa 1140  
 cataccagaa aataatgaaa gaagtagcaa tagatgacga aacaatgtgc caagaagagc 1200  
 ctaaaatccc taacaaatgt agagtggctg ctgggttca aacagagatg aatctattga 1260  
 gcactctgac aagtaaaaga gctctggacc taccagaaat agggccagac atagcacccg 1320

tggagcatgt aggaagtcaa agaaggaaat actttgttaa tgaatcaac tactgttaagg 1380  
 cctctacagt tatgtatgg tatgtgttt ttcacacttc attgttaat gaaagcaatg 1440  
 ccagcatggg aaaataccaa gtaatacca taaccaatag agtagtaat gaaaaaggag 1500  
 aaagttcga catgctttac ggtctggcggt ttaaaggaca atctcatctg agggagata 1560  
 ctgatgtgt aacagttgt aacttcaat tttagtagt acatccaaga gtggactcag 1620  
 gaaagtggcc aaaatatact gtgttaga ttggccctt atttgtgagt gggaggaa 1680  
 aatctgtgt aatctgtgtta ctgttattgc cgagtgaatg gcacaaataa gatccaaatg aaatgggaa 1740

tggaaagctag aagatgttg cttaatcaa tgcaacaaat ggaggcaatt gttgaacagg 1800  
 aatcatcaat acaaggatata gacatgacca aagectgtt caaggagac agagtaata 1860  
 gccccaaac ttcagtatt ggaactcaag aaggaaaact agtaaaagga tcctttggaa 1920  
 aagcactaag agtaatattt actaaatgt tgcacta tgcacta aatgccaat 1980  
 tggaggggtt tagtgccgag tctaggagac ttctactgtt gattcaagca ttaaaggaca 2040  
 gaaaggccccc ttgggttgc gacttagagg gaatgtttc tgaaatagaa gaatgttata 2100  
 gcaacaaccc ttggtaata cagagtgtat actggtaa tgaatgggg ggcttgaaa 2160

aggaggggaa taaagtgttgaatcagtgg atgaaataat ggatgaataa aaggaaatgg 2220  
 tactcaattt ggtactattt tggcattat gtatctaaac atccaataaa aagaaccaag 2280  
 aatcaaaaat gcacgtttt ctact 2305

<210> 12

<211> 2369

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 12

agcagaagcg gagccttaa gatgaatata aatccttatt ttctctcat agatgtgcc 60

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

aacagtaca tttctgtatgt tacaggatgc acaatggtag atccaacaaa tggaccatta 240  
 cccgaagata atgagccgag tgcttatcg caatttagatt gcgttttaga ggctttggat 300  
 agaatggatg aagaacaccc aggtctttt caagcagcct cacagaatgc tatggaggcc 360  
 ctaatggtca caactgtaga caaatttaacc cagggagac agactttga ttggacagta 420  
 tgcagaaacc aacctgctgc aacggcactg aacacaacaa taacctctt taggtgaat 480  
 gatttaatg gagccgacaa aggtggatta atacctttt gccaggatcat cattgattca 540  
 ttagaccgac ctgaaatgac tttcttctca gtaaagaata taaagaaaaa attgcctgcc 600  
 aaaaacagaa agggttcct cataaagagg ataccatga agttaaaaaga caaaataacc 660

aaagtggaat acatcaaaag agcattatca ttaaacacaa tgacaaaaga cgctgaaaga 720  
 ggcaaaactga aaagaagagc gattgccact gctgaaatac aaatcagagg gtttgtatta 780  
 gtagttgaaa acttggctaa aaatatatgt gaaaatctag aacaaagtgg ttaccagta 840  
 ggtggaaacg agaagaaacg caaactgtca aacgcagtgg ccaaatactgct cagtaactgc 900  
 ccaccaggag ggatttagcat gacagtaaca ggagacaata caaaatggaa tgaatgtta 960  
 aacccaagaa tcttttigc tatgactgaa agaataacca gagacagccc agtttggttc 1020  
 agggatttt gtagtatagc accggtcctg ttctccaata agatagcaag attggggaaa 1080

gggtttatga taacaagcaa aacaaaaaga ctgaaggctc aaataccttgc tcctgtatctg 1140  
 ttttagtatac cgtttagaaag atataatgaa gaaacaaggg caaaattgaa aaagctaaaa 1200  
 ccattcttca atgaagaagg aactgcattt ttgcgcctg ggtatgtat gggaaatgttt 1260  
 aatatgctat ctaccgtt gggatgtact gcaactaggttca tcaagaacat tggaaacaaa 1320  
 gaataactat gggatggact gcaatcttct gatgatttttgc ctctgtttgt taatgcaag 1380  
 gatgaagaaa catgtatgga aggaataaac gacttttacc gaacatgtaa attattggaa 1440  
 gtaaacatga gcaaaaagaa aagttactgt aatgagactg gaatgttga atttacaagc 1500

atgttctaca gagatggatt ttttatcta ttgcatttttgc aactcccttc gtttggggtt 1560  
 gctgggatgaa atgaatcagc agatatggca ataggaatga caataataaa gaacaacatg 1620  
 atcaacaatg gaatgggtcc ggcaacagca caaacagcca tacagtttcatatgtat 1680  
 tatagatatac cctacaatg ccacaggaa gattccaaag tagaaggaaa gagaatgaaa 1740  
 atcataaagg agttatggaa aaacactaa ggaagagatg gtctattatg agcagatgg 1800  
 gggcccaaca tttacaattt gagaacactg catatcccttgc aaatagtatt aaagtataat 1860

ctaatggacc ctgaatacaa agggcggtta ctcatcctc aaaatccctt tgtggacat 1920

ttgtctattt agggcatcaa agaggcagac ataacccag cacatggcc agtaaagaaa 1980  
 atggactacg atgcgggtgc tggaactcat agttggagaa ccaaagaaa cagatctata 2040  
 ctaaacactg atcagaggaa catgattctt gaggacaat gctacgctaa atgttgcaac 2100  
 ctatggagg cctgtttaa cagtgcatac tacaggaagc cagtgggtca acatagcatg 2160  
 cttgaggcata tggcccacag attaagaatg gatgcacgt tagattatga atcagggaga 2220  
 atgtcaagg atgatttga gaaagcaatg gctcacctt gtgagattgg gtacatataa 2280  
 gcttcgaaga tgtttatgg gttattggc atcattgaat acatgcgata cacaatgtat 2340

taaaatgaaa aaaggctcg tttctact 2369

<210> 13

<211> 2396

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 13

agcagaagcg gagcgtttc aagatgacat tggccaaaat tgaattgtta aaacaactgc 60  
 taagggacaa tgaagccaaa acagtttga agcaacaac ggttagaccaaa tataacataa 120  
 taagaaaatt caatacatca aggattgaaa agaatccttc actaaggatg aagtggcca 180  
 tggttctaa tttcccttgc gctctaaccat agggcgatata ggcaaacaga atcccttgg 240  
 aatacaaagg gatacaactt aaaacaaatg ctgaagacat aggaaccaaa ggccaaatgt 300

gctcaatagc agcagttact tggtgaaata catatggacc aataggagat actgaagggt 360  
 tcgaaagggt ctacgaaagc tttttctca gaaaaatgag acttgacaac gccacttggg 420  
 gccgaataac tttggccca gttgaaagag tgaaaaaaag ggtactgcta aaccctctca 480  
 ccaagggaaat gcctccggat gaggcgagca atgtgataat ggaaatatttgc ttccctaaag 540  
 aagcaggaat accaagagaa tccacttgg tacataggga actgataaaa gaaaaaagag 600  
 aaaaattgaa aggaacaatg ataactccaa tcgtactggc atacatgctt gaaagagaac 660  
 tggttgctcg aagaagattc ttgcgcgtgg caggagcaac atcagctgag ttcatagaaa 720  
 tgctacactg cttacaaggt gaaaatggc gacaaatata tcacccagga gggataaat 780

taactgagtc caggtctcaa tcaatgatag tagcttgcgtag aaaaataatc agaagatcaa 840  
 tagtcgcttc aaacccactg gagctagctg tagaaattgc aaacaagact gtgtatagata 900  
 ctgaaccttt aaagtcatgt ctggcagcca tagacggagg tgatgttagct tgtgacataa 960  
 taagagctgc attaggacta aagatcagac aaagacaaag atttggacgg cttgagctaa 1020

aaagaatatac aggaagagga ttcaaaaatg atgaagaaaat attaataggg aacggaacaa 1080  
 tacagaagat tggatatgg gacgggaaag aggagttcca tgtaagatgt ggtgaatgca 1140  
 gggaaatatt aaaaagagt aaaatgaaac tggaaaaact actgataaat tcagccaaa 1200

aggaggatat gagagattta ataatcttgcatggtatt ttctcaagac actaggatgt 1260  
 tccaaggagt gagaggagaa ataaatttc ttaatcgagc aggccaactt ttatctccaa 1320  
 tgtaccaact ccaacgatat ttttgaata gaagcaacga ccttttgat caatgggg 1380  
 atgaggaatc acccaaagca agtgaactac atggataaa tgaatcaatg aatgcacatcg 1440  
 actatacatt gaaaggatt gtagtgacaa gaaatgtat tgacgacttt agctctattg 1500  
 aaacagaaaa agtatccata acaaaaaatc ttagttaat aaaaaggact gggaaagtca 1560  
 taatgggacg taatgacgtg agtgaattag aatcacaagc acagctgatg ataacatatg 1620

atacacctaa aatgtggaa atggaaacaa ccaaagaact ggtgaaaac acttatcaat 1680  
 gggtgctaaa aaacttggtg acactgaagg ctcatgttct tctaggaaaa gaggacatgt 1740  
 tccaatggga tgcatttgaat gcatttggaa gcataattcc tcagaagatg gctggtcagt 1800  
 acagtggatt tgcaagagca gtgctcaaac aatgagaga ccaggaggat atgaaaactg 1860  
 accagttcat aaagttgttgc cttttgtt tctcaccacc aaaattaagg agcaatggg 1920  
 agccttatca attcttaaa cttgttiga aaggaggagg gggaaatttc atcgaagtaa 1980  
 ggaaagggtc ccctctattt tcctataatc cacaacaga agtcctaact atatgcggca 2040

gaatgatgtc attaaaaggg aaaattgaag atgaagaaaatg gaatagatca atggtaatg 2100  
 cagtagtttcg aggctttctc gtttagtgca agttagaccc agatcttggaa gatttcaaaa 2160  
 ctattgaaga acttgaaaatc ctgaaaccgg gggaaaaggc aaacatctt ctttatcaag 2220  
 gaaaaccagt taaagttagtt aaaaggaaaa ggtatagtgc ttgtccat gacatttcac 2280  
 aaggaattaa gagacaaaga atgacagttg agtctatggg gtggccctt agctaataa 2340  
 aatttatcca ttaattcaat gaacgcaatt gagtggaaaa tgctcgtgtt tctact 2396

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 1844

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt;

14

agcagaagca cagcattttc ttgtgaactt caagcaccag taaaagaact gaaaatcaaa 60  
 atgtccaaca tggatattga cggataaac actggacaa ttgacaaaac accggaagaa 120  
 ataacttctg gaaccagttgg gacaaccaga ccaatcatta gaccagcaac cttggccca 180

ccaagcaaca aacgaacccg taaccatcc ccggaaagag caaccacaag cagtgaagat 240  
 gatgtcgaa gaaaaacca aaagaaacag accccgacag agataaagaa gagcgtctac 300  
 aacatggtg taaaactggg cgaattctat aaccagatga tggtaaagc tggactcaat 360  
 gatgacatgg agagaaatct aatccaaat ggcgcattccg tggaaagaat tctattggct 420

gccactgatg acaagaaaac cgagttccag aagaaaaaga atgccagaga tgtcaaagaa 480  
 gggaaagaag aaatagatca caacaaaaca ggaggcacct ttacaagat ggtaaagat 540  
 gataaaacca tctacttcag ccctataaga attaccttt taaaagaaga ggtgaaaaca 600  
 atgtacaaaa ccaccatggg gagtgtatggc ttcatggac taaatcacat aatgattggg 660  
 cattcacaga tgaatgtatgt ctgtttccaa agatcaaagg cactaaaaag agttggactt 720  
 gatccttcat taatcagttac cttgcggga agcacagtcc ccagaagatc aggtgcgact 780  
 ggtgttgc当地 tcaaaggagg tggaaacctt gtggctgaag ccattcgatt tataggaaga 840  
 gcaatggcag acagaggctt attgagagac atcaaagcca agactgccta tggaaagatt 900

cttctgaatc taaaaaacaatgctctcgccccaaacaaa aggctctagt tgatcaagtg 960  
 atcggaaagca gaaatccggg gattgcagac attgaagatc taaccctgtctgctcgtagt 1020  
 atggtcgttgc当地 ttaggc当地 tggcaagc aaagtggc当地 ttccataag cattacgcc 1080  
 aaaataccctt aactagggtt caatgttcaa gactactcta tgggtggta cgaagccatg 1140  
 gctcttaca atatggcaac acctgtgtcc atattaagaa tggagatga tgcaaaagat 1200  
 aaatcgcaat tattttcat gtcttgctt ggagctgc当地 atgaagacct gagagtttg 1260  
 tctgcattaa caggcacaga attcaagcctt agatcagcat taaaatgcaa gggttccat 1320

gttccagcaa aggaacaggtt agaaggaatggg cagcagctc tgaatgtccat caagctccag 1380  
 ttttgggctc cgtgaccag atctgggggg aacgaagtagt gtggagacgg agggcttggc 1440  
 caaataagctt gcagcccaatgttgc当地 gaaagaccta ttgtcttaag caagcaagct 1500  
 gtaagaagaa tgc当地tcaat gaatatttggg ggacgtgtatc cagatgtcaa aggaaatcta 1560  
 ctcaagatga tgaatgtactc aatggctaaaaaaccatgtt gaaatgtttt cattggaaag 1620  
 aaaatgttttcaatcata caaaaacaaa accaatccca ttgaaattcc aatggc当地 1680  
 accatccccca atttcttctt tggagggac acagcagagg attatgtatc cctcgattat 1740

taaggcaaca aaatagacac tatgactgtt attgtttcaa tacgtttggat atgtgggtgt 1800  
 ttattttat taaaataat ataaaaatgt ctgttgc当地 tact 1844  
 <210> 15  
 <211> 1189  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 15

```

agcagaagca cgcactttct taaaatgtcg ctgttggag acacaattgc ctacctgctt 60
tcattgacag aagatggaga aggcaaagca gaactagcgaaaattaca ctgttggttt 120
ggtggaaag aatttgacct agactctgcc ttgaaatgga taaaaaaca aagatgctta 180
actgatatac aaaaagcact aattggtgcc tctatatgct tttaaaacc caaagaccag 240

```

```

gaaagaaaaa gaagattcat cacagagccc ttatcaggaa tggaaacaac agcaacaaaa 300
aagaaaggcc tgattctggc tgagagaaaa atgagaagat gtgtgagctt tcatgaagca 360
tttgaatag cagaaggcca tgaagctca gcgcctactat actgtctcat ggtcatgtac 420
ctgaatcctg gaaattatttc aatgcaagta aaactaggaa cgctctgtc tttatgcgag 480
aaacaagcat cacattcaca cagggctcat agcagagcag cgagatcttca agtgcctgga 540
gtgagacgag aatgcagat ggtctcagat atgaacacag caaaaacaat gaatggaatg 600
ggaaaaggag aagacgtcca aaagctggca gaagagttgc aaagcaacat tggagtgctg 660
agatctcttg gggcaagcca aaagaatggg gaaggatttgc caaaggatgt aatggaatg 720

```

```

ctaaaggcaga gctccatggg aaattcagct cttgtgaaga aatatctata atgctgaac 780
catttcagat tcttacaatt ttttctttta tcttatcagc tctccatttc atggcttgg 840
caataggcca tttgaatcaa ataaaaagag gaataaacat gaaaatacga ataaaaggc 900
caaacaaga gacaataaac agagaggtat caattttagt acacagttac caaaaagaaaa 960
tccaggccaa agaaacaatg aaggaagtac tctctgacaa catggaggta ttgaatgacc 1020
acataataat tgagggcatt tctgccgaag agataataaa aatgggtgaa acagtttgg 1080
agatagaaga attgcattaa attcaattttt actgtatttc ttactatgca tttaagcaaa 1140

```

```
ttgttaatcaa tgtcagcaaa taaactggaa aaagtgcgtt gtttctact 1189
```

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 1101

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 16

```

agcagaagca gaggatitgt ttagtcaactg gcaaacaggaaaatggcg aacaacaaca 60
tgaccacaac acaaattttagt gttgggtccgg gagcaaccaa tgccaccata aactttgaag 120
caggaatttct agagtgcattt gaaaggctt catggcaaag agcccttgac taccctggc 180
aagaccgcctt aaacagacta aagagaaaaat tagagtcaag aataaagact cacaacaaaa 240

```

gtgaggcctga aagtaaaagg atgtcccttg aagagagaaa agcaattgga gtaaaaatga 300

tgaaagtact cctattatg aatccgtctg ctggaattga agggttttag ccatactgta 360  
 taaaaagttc ctcaaatacg aactgtacga aatacaattt gactgattac ccttcaacac 420  
 cagagagggtt cttgtatgc atagaggaa aaccagagga tttgtatggc ccaactgaaa 480  
 tagtattaag ggacatgaac aacaaagatg caaggcaaaa gataaaggag gaagtaaaca 540  
 ctcaaaaaaaggaaaggatc cgtttgcaca taaaaaggga tatgcgtat gtattgtcct 600  
 tgagagtgtt ggttaacgga acattcctca aacacccca tggacacaag tccttatcaa 660  
 ctctgcatacg attgaatgca tatgaccaga gtggaaggct tttgtctaaa ctgttgcca 720  
 ctgtatgtct tacagtggag gatgaagaag atggccatcg gatcctcaac tcactctcg 780

agcgtcttaa tgaaggacat tcaaagccaa ttgcgcgc tgaaactgctg gtggagtc 840  
 tatccaaatt tggtaagag caccgattat caccagaaga gggagacaat tagactggtc 900  
 acggaagaac tttatctttt aagtaaaaga attgtatgata acatactatt ccacaaaaca 960  
 gtaatagcta acagctccat aatagctgac atggttgtat cattatcatt attagaaaca 1020  
 ttgtatgaaa tgaaggatgt ggttgaagtg tacagcagggc agtgcgtgt aatttaaaat 1080  
 aaaaatcctc ttgttactac t 1101

<210> 17

<211> 1885

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 17

agcagaagca gaggatttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60  
 gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actggataa catgtcaaa ctcaccacat 120  
 gtcgtcaaaa ctgctactca agggagggtc aatgtgactg gtgtatacc actgacaaca 180  
 acacccacca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacag aaaccagggg gaaactatgc 240  
 cccaaatgcc tcaactgcac agatctggac gtggccttgc gcagaccaaa atgcacgggg 300  
 aaaaatccct cggcaagagt ttcaatactc catgaagtca gacctgtac atctgggtgc 360  
 tttcctataa tgcacgacag aacaaaattt agacagctgc ctaaccttcccgaggatac 420  
 gaacatatac gtttatcaac ccataacgtt atcaatgcag aaaatgcacc aggaggaccc 480

tacaaaattt gaaacctcagg gtcttgcctt aacattacca atggaaacgg atttttcgca 540  
 acaatggctt gggccgtccc aaaaaacgc aaaaacaaaa cagaacaaa tccattaaca 600  
 atagaagtac catacatttac tacaaggaa gaagaccaaa ttaccgtttt ggggtccac 660

tctgacaacg aggcccaa at ggcaaagctc tatgggact caaagcccc aagttcacc 720  
 tcatctgcca acggagtgac cacacattac gttcacaga ttggtggtt cccaaatcaa 780  
 acagaagacg gaggactacc acaaagtggt agaattgtt ggttacat ggtcaaaaa 840  
 tctggaaaa caggaacaat tacatatca agggtattt tattgcctca aaagggtgtgg 900  
 tgcgcaagtgcaggagca ggtataaaaa ggtccttgc cttaatttgg agaaggcagat 960

tgcctccacg aaaaatacgg tggattaaac aaaagcaagc cttactacac agggaaacat 1020  
 gcaaggccca taggaaatttgc cccatatgg gtgaaaacac ctttgaagct gccaatgg 1080  
 accaaatata gacccctgc aaaactatta aaggaaaggg gtttctcg agtattgtct 1140  
 gtttcttag aaggaggatg ggaaggaatg attgcaggtt ggcacggata cacatccat 1200  
 ggggcacatg gagtagcggtt ggcagcagac cttaaagagca cttcaagaggc cataaacaag 1260  
 ataacaaaaa atctcaactc tttagttagtcttgc ctgaaagtttca agaactttca aagactaagc 1320  
 ggtgccatgg atgaacttcca caacgaaata cttagaacttag atgagaaagt ggtatgtctc 1380

agagctgata caataagctc acaaataaaaaa ctcgcagtcc tgcttccaa tgaaggaata 1440  
 ataaacagt aagatgaaca tctcttggcg cttgaaagaa agctgaagaa aatgtggc 1500  
 ccctctgtgt tagagatagg gaatggatgc tttgaaacca aacacaagtg caaccagacc 1560  
 tgcgtcgaca gaatagctgc tggtaacctt gatgcaggag aatttctct ccccacctt 1620  
 gattcactga atattactgc tgcatttttta aatgacgatg gattggataa tcatactata 1680  
 ctgcattttact actcaactgc tgcctccagt ttggctgtta cactgatgtat agctatctt 1740  
 gttttata tggctccag agacaatgtt ctgtgtccaa tctgtctata agggaaagtta 1800

agccctgtat tttcctttat tggtagtgcgtt gtttacttgtt tgcattaca aagaaacgtt 1860  
 attgaaaaat gctttgtta ctact 1885

<210> 18

<211> 1557

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 18

agcagaagca gaggatcttc tcaaaactga agcaaatagg ccaaaaatga acaatgtac 60  
 cttcaactat acaaacgtt accatatttc tcacatcagg gggagtattt ttatcactat 120  
 atgtgtcagc ttcatatca tacttactat attcgatattt gtttcaacca 180  
 cagaaataac tgcaccaaca atgcattgg attgtgcaaa cgcattcaat gttcaggctg 240

tgaaccgttc tgcaacaaaa ggggtgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc 300

cgcgtttatac ttgcccgggc tcaacccccc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360  
 tcggagaaac caaaggaaac tcagctccct tgataataag ggaacctttt attgcttgtg 420  
 gaccataatga atgcaaacac tttgctctaa cccattatgc agcccaacca gggggatact 480  
 acaatggAAC aagaggagac agaaacaac tgaggcatct aattcagtc aaattggca 540  
 aaatcccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc atggagcggg tccgcgtgcc 600  
 atgatggtaa ggaatggaca tatatcgag ttgatggccc tgacaataat gcattgctca 660  
 aagtaaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aaaatcctaa 720

gaacacaaga aagtgcctgc aattgcacatcg gggaaattt ttatctttagt ataaactgatg 780  
 gctcagtttc aggtgttagt gaatgcagat ttcttaagat tcgagaggc cgaataataa 840  
 aagaaatatt tccaaacagga agagtaaaac acactgagga atgcacatgc ggatttgcca 900  
 gcaataaaac catagaatgt gcctgttagag ataacagtta cacagcaaaa agacctttg 960  
 tcaaattaaa cgtggagact gatacagcag aaataagatt gatgtgcaca gatacttatt 1020  
 tggcaccccc cagaccaaac gatggaagca taacaggccc ttgtgaatct aatgggaca 1080  
 aagggagtgg aggcacatcaag ggaggatttgg ttcatcaaag aatggaatcc aagattggaa 1140

ggtggtaactc tcgaacacatg tctaaaactg aaaggatggg gatggactg tatgtcaagt 1200  
 atgatggaga cccatggct gacagtgtatg ccctagctt tagtggatgta atggttcaa 1260  
 tggaaagaacc tgggtggtaatc tcctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgcatgtcc 1320  
 cctgtattgg gatagagatg gtacatgtatg gtggaaaaga gacttggcac tcagcagcaa 1380  
 cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac agctgctgtg ggacactgtc acagggtttg 1440  
 acatggctct gtaatggagg aatggtttagt tctgttctaa accctttgtt cctgtttgt 1500  
 ttgaacaattt gtccttacta aacttaatttgg tttctgaaaa atgctttgt 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 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
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
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 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
Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg		
245	250	255
Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys		
260	265	270
Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys		
275	280	285
Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg		

290	295	300	
Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser			
305	310	315	320
Met 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 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

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 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
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
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
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
Val Leu Lys 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 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
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
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 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 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 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

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 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

275 280

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 27

Met Ala Asp Asn Met 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

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 583

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 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 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 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 gtgcgttga tttgccataa tggatactt tattacaaga aacttccaga 60		
ctacaataat acaaaaggcc aaaaacacaa tggcagaatt tagtgaagat cctgaattac 120		
aaccagcaat gctattcaac atctgcgtcc atctagaggt ttgctatgta ataagtgaca 180		
tgaattttct tgacgaagaa ggaaaatcat atacagcatt agaaggacaa gggaaagaac 240		

aaaacttgag accacaatat gaagtaattt agggaatgcc aagaaccata gcatggatgg 300		
tccaaagatc cttagctcaa gagcatggaa tagagactcc aaagtatctg gctgattgt 360		
ttgattataa aaccaagaga tttatagaag ttggaataac aaaaggattt gctgtatgatt 420		
acttttgaa aaagaaagaa aagctggaa atagcatgg aactgtatgtt ttcagctaca 480		
atcaagactt ttcgttaagt aatgaatctt cattggatgtt ggaaggggaaa gggagagtgc 540		
taaggcactt cacagaactt caggctgaat taagtctgaa aaacctatgg caagttctca 600		
taggagaaga agatgttggaa aaggaaattt actttaactt tggacaaaca atatcttagac 660		

taaggatatactgttcca gctggtttccaatttga aggaatgagg agctacatag 720

acaatataga tcctaaagga gcaatagaaa gaaatctgc aaggatgtct cccttagtat 780

cagccacacc taaaaagtgt aatgggagg acctaagacc aatagggcct cacattaca 840

accatgagt accagaagtt ccatataatgc ctttcttct aatgtctgtat gaattgggc 900

tggccaatat gactgaggga aagtccaaaa aaccgaagac attagccaaa gaatgtctag 960

aaaagtactc aacactacgg gatcaaactg accaatatt aataatgaaa agcggaaaag 1020

ctaacgaaaa ttcctatgg aagctgtgga gggactgtgt aaatacaata agtaatgagg 1080

aatgagtaa cgagttacag aaaaccaatt atgccaagtg gccacagga gatggattaa 1140

cataccagaa aataatgaaa gaagtagcaa tagatgacga aacaatgtgc caagaagagc 1200

ctaaaatccc taacaaatgt agagtggctg cttgggttca aacagagatg aatttattga 1260

gcactctgac aagtaaaaga gctctggacc taccagaaat agggccagac gtagcacccg 1320

tggagcatgt agggagtgaa agaagggaaat actttttaa tgaaatcaac tgctgttaagg 1380

cctctacagt tatgtatgaaat tatgtgtttt ttcacacttc attattgaat gaaagcaatg 1440

ccagcatggg aaaatataaa gtaataccaa taaccaatag agtagtaat gaaaaaggag 1500

aaagtttcga catgctttat ggtctggcggtt ttaaaggaca atctcatctg agggagata 1560

ctgatgttgt aacagttgtg actttcaat ttagtggtac agatcccaga gtggactcag 1620

gaaagtggcc aaaatatact gtgttaga ttggctccct atttgtgagt gggagggaaa 1680

aatctgtgtat cctatattgc cgagtgaatg gcacaaataa gatccaaatg aatggggaa 1740

tggaagctag aagatgtctg cttaatcaa tgcaacaaat ggaagcaatt gtgtacaag 1800

aatcatcgat acaaggatata gacatgacca aagctgtttt caagggagac agagtaata 1860

gccccaaac ttttagtattt gggactcaag aaggaaaact agtaaaagga tccttggga 1920

aagcactaag agtaatattt accaaatgtt tcatgcacta tgtatggaa aatgccaaat 1980

tggaggggtt tagtgccgag tctaggagac ttctactgtt aattcaagca ctaaaggaca 2040

gaaagggccc ttgggtttc gacttagagg gaatgtattc tgaaatagaa gaatgttata 2100

gtacaaccc ttgggtataa cagagtgcatactggttcaa tgaatggtttggcttggaaa 2160

aggaggggag taaagtattttaa gaatcgttag atgaaataat gaatgaatga aaaaacatag 2220

tactcaattt ggtactattt tttttttt gatctaaac atccaaataaa aagaatcgag 2280

aatcaaaaat gcacgtttt ctact 2305

<210> 31

<211> 2369

<212> DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt;

31

agcagaagcg gagccttaa gatgaatata aatccttatt ttcttcat agatgtaccc 60  
 atacaggcag caatttcaac aacattccca tacaccgtg ttccccctta ctcccatgga 120  
 acgggaacag gccacacaat agacaccgtg atcagaacac atgagtactc gaacaaggga 180  
 aaacagtatg tttctgacat cacaggatgt acaatggtag atccaacaaa tggccattta 240  
 cccgaagaca atgagccgag tgcctatgca caatttagatt gcgttctgga ggcttggat 300  
 agaatggatg aagaacatcc aggtttgtt caagcagcct cacagaatgc catggaggca 360  
 ctaatggtca caactgtaga caaattaacc cagggagac agactttga ttggacagta 420

tgcagaaacc agcctgctgc aacggcacta aacacaacaa taacccctt taggttgaat 480  
 gatttgaatg gagctgacaa gggtggttgg gtacccttt gccaagatat cattgattca 540  
 ttggacaaac ctgaaatgac tttcttctca gtaaagaata taaagaaaaa attgcctgct 600  
 aaaaacagaa agggtttcct cataaagaga ataccatga aagtaaaaga caggataacc 660  
 agagtggat acatcaaaag agcattatca ttaaacacaa tgacaaaaga tgctgaaagg 720  
 ggcaaactaa aaagaagagc gattgcaacc gctgaaatac aaatcagagg gtttgattta 780  
 gtatgtgaaa acttggctaa aaatatctgt gaaaatctg aacaagtgg ttgcccgt 840  
 ggtggaaatg aaaagaaggc caaactgtca aatgcagtgg ccaaaatgct cagtaactgc 900

ccaccaggag ggatcagcat gacagtaaca ggagacaata ctaaatggaa tgaatgctta 960  
 aatccaagaa tcttttggc tatgactgaa aggataacaa gagacagccc aatttggttc 1020  
 cgggatttt gtagtatagc accggcttg ttctccaata aaatagccag attggaaaaa 1080  
 ggatttatga taacaagcaa aacaaaaga ctgaaggctc aaataccttgc tccagatctg 1140  
 tttagcatac cattagaaag atataatgaa gaaacaaggg caaaattaaa aaagctgaaa 1200  
 ccattcttca atgaagaagg aacggcatct ttgtcgccctg ggatgtatgat gggatgttt 1260  
 aatatgtat ctaccgtt gggagtagcc gcactaggta tcaaaaacat tggaaacaaa 1320

gaatattttat gggatggact gcaatcttct gatgattttgc tctgtttgt taatgcaaaa 1380  
 gatgaagaga catgtatgga aggaataaac gacttttacc gaacatgtaa attattggga 1440  
 ataaacatga gcaaaaagaa aagttactgt aatgaaactg gaatgtttga atttacaagc 1500  
 atgttctata gagatggatt tgtatctat tttgcaatgg aaattcccttca atttggatgtt 1560  
 gctggagtta atgaatcagc agatatggca ataggaatga caataataaa gaacaatatg 1620  
 atcaacaatg ggtatgggtcc agcaacagca caaacagcca tacaattatt catagctgat 1680

tataggtaca cctacaaatg ccacagggga gattccaaag tggaaggaaa aagaatgaaa 1740

attataaagg agctatggga aaacactaaa ggaagagatg gtctgttagt ggcagatgg 1800

gggcccaca ttacaattt gagaaactta catatccag aaatgttatt gaagtacaac 1860

ctaattggacc ctgaatacaa agggcggtt cttcatcctc aaaatccatt tggatggacat 1920

ttatctattt agggcatcaa agaagcagat ataacccag cacatggcc cgtaaagaaa 1980

atggattatg atgcagtatc tggaactcat agttggagaa cccaaaggaa cagatctata 2040

ctaaatactg accagaggaa catgattttt gaggaacaat gctacgctaa gtgttgcaac 2100

ctttttgagg cctgttttaa tagtgcatac tacagggaaac cagtaggtca gcacagcatg 2160

cttgaggcta tggcccacag attaagagt gatgcacgac tagattatga atcaggaaga 2220

atgtcaaagg atgattttga gaaagcaatg gctcacctt gttgagattgg gtacatataa 2280

gctccgaaga tgtctatggg gttattggc atcattgaat acatgtgata aacaaatgat 2340

taaaatgaaa aaaggctcg tttctact 2369

<210> 32

<211> 2396

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 32

agcagaagcg gagcgtttc aagatgacat tggctaaaat tgaattgtt aacaactgt 60

taagggacaa tgaagccaaa acagtatttga aacaaacaac ggttagacaa tataacataa 120

taagaaaatt caatacatca agaattgaaa agaacccttc attgaggatg aagtggcaa 180

tgtgttctaa tttccctt gctctgacca agggtgatgat ggcaacaga atcccttgg 240

aatacaaggg aatacaactt aaaacaaatg ctgaagacat aggaactaaa gccaatgt 300

gctcaatagc agcagttacc tggtgaaata catatggacc aataggatg actgaagg 360

tcgaaaagg ctacgaaagc tttttctca gaaagatgag acttgacat gccacttgg 420

gccgaataac tttggccca gttgaaagag taagaaaaag ggtactgcta aaccctctca 480

ccaaggaaat gcctccagat gaagcaagta atgtgataat ggaaatattt ttccttaagg 540

aagcaggaat accaagagaa tctacttgta tacataggta actgataaaa gaaaaagag 600

aaaaattgaa aggaacaatg ataactccca ttgtactggc atacatgctt gagagagaat 660

tggttgccag aagaagggtc ctggcggtgg caggagcaac atcagctgag ttcatagaaa 720

tgctacactg cttacaaggat gaaaattgga gacaatata tcacccagga gaaataaac 780

taactgaatc taggtctcaa tcgatgattt tagctgttag aaagataatc agaagatcaa 840

tagtcgcata aaacccatta gagctagctg tagaaattgc aaacaagact gtgatagata 900  
 ctgaacctt aaaatcatgt ctgacagcca tagacggagg tgaatgttagcc tgtgacataa 960  
 taagagctgc attaggacta aagatcagac aaagacaaag atttggacga cttgaactaa 1020  
 agagaatatac aggaagagga ttcaaaaatg atgaagaaat attaatcggg aacggaacaa 1080

tacagaagat tgaaatatgg gacggagaag aggagttcca tgtaagatgt ggtgaatgca 1140  
 gggaaatatt aaaaaagagc aaaatgagaa tggaaaaact actaataaaat tcagctaaaa 1200  
 aggaagacat gaaagatttataatcttgt gcatggtatt ttctcaagac actaggatgt 1260  
 tccaaggagt gagaggagaa ataaatttc ttaatagagc aggccaactt ttatctccaa 1320  
 tgtaccaact ccaaagatatttttgaata gaagcaacga tcttttgat caatgggggt 1380  
 atgaggaatc acccaaagca agtgagctac atggaataaa tgaattaatg aatgcacatcg 1440  
 actacactttt gaaaggggtt gtagtaacaa aaaatgtaat tgatgatttt agttctactg 1500

aaacagaaaa agtatctata acaaaaaatc ttagttaat aaaaaggact ggggaagtca 1560  
 taatggggc taatgacgta agtgaatttgc aatcacaagc tcagctaatg ataacatatg 1620  
 atacaccta gatgtgggag atgggaacaa ccaaagaact ggtgcacaaac acctaccaat 1680  
 gggtgctgaa aaatttgta acactgaagg ctcaatgttct tctaggaaaa gaagacatgt 1740  
 tccaatggga tgcattigaa gcatttgaa gcataatccc ccagaagatg gctggccagt 1800  
 acagtggatt tgcaagagca gtgctcaaac aatgagaga ccaagagggtt atgaaaactg 1860  
 accagttcat aaagttgttg ccctttgtt tctcaccacc aaaaatagg agaaatggg 1920

agccttatca gttcttgagg ctgttattga agggaggagg agaaaatttc atcgaagtaa 1980  
 gggaaagggtc ccctctattc tcttacaatc cacaacaga agtcttaact atatgcggca 2040  
 gaatgatgtc attaaaaggg aaaattgaag atgaagaaag gaatagatca atggggatg 2100  
 cagttttgc gggcttctc gtttagtgca agtgcaccc agatcttggaa gattcaaaa 2160  
 ctattgaaga acttgaaaag ctgaaaccgg gggagaaagc aaacatcttta ctttatcaag 2220  
 gaaagccgt taaagtagtt aaaaggaaaa gatatgtgc tttatccat gacatttcac 2280  
 aagaaattaa gagacaaaga atgacagttt agtccatggg gtggccctt agctaataata 2340

aatttatcca ttaattcaat aaacacaatt gagtgaaaaa tgctcggtt tctact 2396  
 <210> 33  
 <211> 1844  
 <212> DNA  
 <213> Influenza B  
 <400> 33

agcagaaggca cagcatttc ttattaaactt caagtaccaa caaaaagaact gaaaatcaaa 60  
 atgtccaaca tggatattga cggtatcaac actgggacaa ttgacaaaac accggaagaa 120  
 ataacttctg gaaccagtgg gacaaccaga ccaatcatca gaccagcaac ccttgccca 180  
 ccaagcaaca aacgaacccg gaacccatcc ccggaaagag caaccacaag cagtgaagct 240  
 gatgtcgaa gaaaaaccca aaagaaacag accccgacag agataaagaa gagcgtctac 300

aatatggtag taaaaactggg tgaattctat aaccagatga tggtaaagc tggactcaac 360  
 gatgacatgg agagaaaacct aatccaaat gcgcgtgctg tggaaaagaat tctattggct 420  
 gccactgtatg acaagaaaaac tgaattccag agggaaaaga atgcagaga tgtcaaagaa 480  
 gggaaaagaag aaatagacca caacaaaaca ggaggcacct tttacaagat ggtaaagat 540  
 gataaaacca tctacttcag ccctataaga attaccttt taaaagaaga ggtgaaaaca 600  
 atgtacaaaa ccaccatggg gagtgatggc ttcatggac taaatcacat aatgattggg 660  
 cattcacaga tgaatgtatgt ctgtttccaa agatcaaagg ccctaaaaag agttggactt 720  
 gacccttcat taatcagtac cttgcagga agcacactcc ccagaagatc aggtgcaact 780

gggtttgcaa tcaaaggagg tggaaactta gtggctgaag ccattcgatt tataggaaga 840  
 gcaatggcag acagagggct attgagagac atcaaagcca agactgccta tgaaaagatt 900  
 cttctgaatc taaaaaacaat atgctctcg ccccaacaaa aggtcttagt tgatcaagt 960  
 atcggaaagta gaaatccagg gattgcagac attgaagacc taaccctgct tgctcgtagt 1020  
 atggcgtagt ttaggccttc tgtggcagc aaagtagtgc ttccataag catttatgct 1080  
 aaaatacctc aacttagggtt caatgtgaa gaatactcta tggggta tgaagccatg 1140  
 gctctctaca atatggcaac acctgtttcc atattaagaa tggagatga tgcaaaagat 1200

aatcgcaat tattttcat gtcttgctt ggagctgcct atgaagacct gagagtttg 1260  
 tctgcattaa caggcataga attcaagcct agatcagcat taaaatgcaa gggttccat 1320  
 gttccagcaa aggaacaggt ggaaggaatg gggcagctc tgatgtccat caagctccag 1380  
 ttttggcctc caatgaccag atctggaggg aacgaagtag gtggagacgg agggtctggc 1440  
 caaataagtt gcagcccagt gttgcagta gaaagaccta ttgtctaaag caagcaagct 1500  
 gtaagaagaa tgcttcaat gaatatttag ggacgtgatg cagatgtcaa agggaaatcta 1560  
 ctcaagatga tgaatgactc aatggctaag aaaaccaatg gaaatgctt cattggaaag 1620

aaaatgtttc aaatatcaga caaaaacaaa accaatcccg ttgaaattcc aattaagcag 1680  
 accatccccca atttcttctt tgggagggac acagcagagg attatgtga cctcgattat 1740  
 taaagcaaca aaatagacac tatgactgtg attgttcaa tacgttgaa atgtgggtgt 1800  
 ttactcttat tggaaataat ataaaaaaatg ctgtttttc tact 1844

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 1190

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 34

```

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

```

```

ggtgggaaag aatttgacct agactctgcc ttggaatgga taaaaaaca aagatgctta 180
actgatatac agaaagcact aattgggcc tctatctgt ttttaaaacc aaaagaccaa 240
gaaagaaaaa gaagattcat cacagagccc ctatcaggaa tggacaaca agcaacaaaa 300
aagaagggcc tgattctagc tgagagaaaa atgagaagat gtgtgagttt tcatgaagca 360
tttgaatag cagaaggcca tgaagctca gcgcactat attgtctcat ggtcatgtac 420
ctgaaccctg gaaattatttc aatgcaagta aaacttagaa cgctctgtc tttgtcgag 480
aaacaagcat cacattcaca cagggctcat agcagagcag caagatctc agtgcctgga 540
gtgaggcgag aatgcagat ggtctcagat atgaacacag caaaaacaat gaatggaatg 600

```

```

ggaaaggag aagacgtcca aaaactggca gaagagctgc aaagcaacat tggagtattt 660
agatctttt gggcaagtca aaagaatggg gaaggaattt caaaggatgt gatggaaatg 720
ctaaagcaga gctctatggg aaattcagct cttgtgaaga aatacctata atgctcgaac 780
catttcagat tcttcattt tttttttca tcttacgtc tctccatttc atggcttgaa 840
caataggcca tttgaatcaa ataaaaagag gagtaaacat gaaaatacga ataaaaaaatc 900
caaataaaga gacaataaac agagaggtat caattttag acacagtttcc 960
tccaggccaa agaaacaatg aaggaagtac tctctgacaa catggaggtt ttgagtgacc 1020
acatagtaat tgagggcatt tctgctgaag agataataaa aatgggtgaa acagttttgg 1080

```

```

aggttagaaga attgcattaa attcaatttt tactgttattt ctgttatgc atttaagcaa 1140
attgtatca atgtcagcaa ataaactgga aaaagtgcgt tgtttctact 1190

```

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 1096

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 35

```

agcagaagca gaggatttgt tttagtcaactg gcaaacgaaa aatggcgga caacatgacc 60
acaacacaaaa ttgaggtggg tccgggagca accaatgcca ccataaactt tgaagcagga 120

```

attttggagt gctatgaaag gcttcatgg caaagagccc ttgactaccc tggtaagac 180  
cgcctaaaca aactaaagag aaaattggaa tcaagaataa agactcacaa caaaagttag 240

ccagaaagta aaaggatgtc tcttgaagag agaaaagcta ttgggtaaa aatgtgaaa 300  
gtgctctat ttatgaaccc atctgctgga gttgaagggt ttgagccata ttgtatgaaa 360  
aatccctcca atagcaactg tccagactgc aattggctg attaccctcc aacaccagga 420  
aagtaccttg atggcataga agaagaaccg gagaatgtt ggtactcaac tgaaatagta 480  
ttaaggacca tgaacaacaa agatgcaagg caaaagataa aagagaaagt aaacactcg 540  
aaagaaggga aattccgtt gacaataaaa agggatatac gtaatgtt gtccttgaga 600  
gtgttggtaa acggaacatt catcaagcac cctaattggat acaagtcctt atcaactctg 660  
catagattga atgcatatga ccagagtgg aagactgtt gtaaacttgt tgctactgat 720

gatcttacag tggaggatga agaagatggc catcgatcc tcaactcact ctgcgacgt 780  
cttaatgaag gacattcaaa gccaattcga gcagctgaaa ctgcgggtgg agtcttatcc 840  
caatttggtc aagagcaccc attatcacca gaagagagag acaatttagac tggttacgga 900  
agaactttat cttttaagta aaagaattga tgataacata ttgttccaca aaacagtaat 960  
agccaaacacg tccataatag ctgacatgat tgtatcatta tcattattgg aaacattgta 1020  
tgaaatgaag gatgtggtt aagtgtacag caggcagtc ttgtgaattt aaaataaaaa 1080  
tcctcttggtt actact 1096

<210> 36

<211> 1557

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 36

agcagaagca gagcatttc tcaaaactga ggcaaatagg ccaaaaatga acaatgtac 60  
cttcaactat acaaacgtt accctatttc tcacatcagg gggagtgtt ttatcactat 120  
atgtgtcagc ttcaactatca tacttactgt attcgatata ttgtctttt tttcacca 180  
cagaataaac tgccaccaaca atgcattgg attgtgcaaa cgcataat gttcaggctg 240  
tgaaccgttc tgcaacaaaa gagatgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc 300  
ctcgtttatac ttgccccggc tcaacccttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360

tccggagaaac cagagggaaac tcagctccct tgacaataag ggaacctttt attgcttgc 420  
gaccaaaagga atgcaaacac ttgccttaa cccattatgc agctcaacca ggggatact 480  
acaatggaaac aagagaggac agaaacaagc tgaggcatct gattcagtc aaattggca 540

aaataccaac agtagaaaaac tccattttcc acatggcagc ttggagcggg tccgcattcc 600  
 atgatggtag agaatggaca tatatcgag ttgatggccc tgacagtaat gcattgtca 660  
 aaataaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaaac aacatcctaa 720  
 gaacacaaga aagtgcctgc aattgcattt ggggagattt ttatcttattt ataactgtatg 780  
 gctcagcttc aggaattttt aaatgcatg ttcttaagat tcgagagggt cgaataataa 840

aagaaatatt tccaacacgga agagtagaaca atactgaaga atgcacatgc ggatttgcca 900  
 gcaacaaaac catagaatgt gcctgttagag ataacagtta cacagcaaaa agacccttg 960  
 tcaaattaaa tgtggagact gatacagctg aaataagatt gatgtgcaca gagacttatt 1020  
 tggacacccc cagaccagat gatggaagca taacaggcc ttgcaatct aatgggaca 1080  
 aaggcgctgg aggcattcaag ggaggatttgc ttcatcaag aatggcatcc aagattggaa 1140  
 gatggactc tcgaacgtatc tctaaaactg aaagaatggg gatggaactg tatgtcaagt 1200  
 atgatggaga cccatggact gacagtgaag cccttgctcc tagtgagta atggttcaa 1260

tggaagaacc tggttggtat tctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgtgtatgtcc 1320  
 cctgtattgg gatagagatg gtacacgtat gtggaaaaaa gacttggcac tcagcagcaa 1380  
 cagccattta ctgttaatg ggctcaggac aattgtatg ggacactgtc acaggttttg 1440  
 atatggctct gtaatggagg aatggtttag tctgttctaa accctttgtt cctatgtt 1500  
 ttgaataatt gtccttactg aacttaatttgc ttctgaaaaa atgctttgt tactact 1557

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 1879

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 37

agcagaagca gaggatttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60

gtagtaacat ccaacgcaga tcgaatctgc actggataaa catttcaaa ctcacccat 120  
 gtggtaaaaa cagctactca agggaaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180  
 acaccaacaa aatctcattt tgcaaatcta aaaggacaa agaccagagg gaaactatgc 240  
 ccaaactgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttgg gcagaccaat gtgtgtggg 300  
 accacaccc tggcaaaagg ttcataactc cacgaagtca gaccgttac atccgggtgc 360  
 tttcctataa tgcacgcac agaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat 420  
 gaaaatatac gattatcaac ccaaaacgtt atcaacgcag aaagagcacc aggaggaccc 480  
 tacagacttg gaacctcagg atcttgcctt aacgttacca gtagagacgg attttcgca 540

acaatggctt gggctgtccc aagggacaac aaaacagcaa cgaatccact aacagttagaa 600  
 gtaccataca ttgtacaaa aggagaagac caaattactg ttgggggtt ccattctgat 660  
 gacaaaaccc aaatgaaaaa cctctatgga gactcaaatc ctcaaaagtt cacctcatct 720  
 gccaatggag taaccacaca ttatgttct cagattggtg gcttccaaa tcaaacagaa 780  
 gacgggggc taccacaaag cgccagaatt gttgtgatt acaiggtgca aaaacctgg 840  
 aaaaacagggaa caattgtcta tcaaagaggt gtttggcgcctt ctcaaaaggt gtggtgcgca 900  
 agtggcagga gcaaggtaat aaaagggtcc ttgccttaa ttggtaagc agattgcctt 960  
 cacgaaaaat acggtgatt aaacaaaagc aagccttact acacaggaga acatgcaaaa 1020

gccataggaa attgcccattt atgggtgaaa acacccatttga agcttgccaa tggaacccaa 1080  
 tatagacctc ctgcaaaactt attaaaggaa aggggttct tcggagctat tgctggttc 1140  
 ttagaaggag gatggaaagg aatgatttgc gttggcactt gatacacatc tcatggagca 1200  
 catggagtgg cagtggcactt agacctaag agtacgcaag aagccataaa caagataaca 1260  
 aaaaatctca attctttagt tgagctagaa taaaagaaatc ttcaaaagact aagtggtgcc 1320  
 atggatgaac tccacaacga aatactcgatg ctggatgaga aagtggatga tctcagagct 1380  
 gacacaataa gctcgcaat agagcttgca gtttgcctt ccaacgaagg aataataaac 1440

agtgaagatg agcatcttattt ggcacttgcg agaaaactaa agaaaatgtt gggccctct 1500  
 gctgttagaca taggaaatgg atgcttcgaa accaaacaca agtgcacca gacctgctt 1560  
 gacagaatag ctgctggcac cttaatgca ggagaatttt ctttccac ttttggattca 1620  
 ctgaatattt ctgctgcattt tttaaatgtt gatggattgg ataatcatac tataactgctc 1680  
 tactactcaa ctgctgcattt tagttggct gtaacattga tgatagctat ttttattgtt 1740  
 tataatggctt ccagagacaa tggatgttgc tccatctgtc tataaggaaa attaaggccct 1800  
 gtatttccctt ttgtttagt gcttggatgttgc ttgttaccat tacaagaaa cgttattgaa 1860

aaatgctt gtttactact 1879

<210> 38

<211> 1842

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 38

agcagaagca cagcattttcc ttgtgaactt caagtaccaa caaaaactga aatcaaaaat 60  
 gtccaaacatg gatattgacg gcatcaacac tgaaacaattt gacaaaacac cagaagaaaat 120  
 aacttccggaa accagtgggg caaccagacc aatcatcaag ccagcaaccc ttgccccacc 180  
 aagcaataaa cgaacccgaa acccatcccc agaaaggcga accacaagca gcaagcgat 240

tgtcggagg agaaccaaa agaaacaaac cccgacagag ataaagaaga gcgtctacaa 300

tatggtagtg aaactgggt aattctacaa ccagatgatg gtcaaagctg gactcaacga 360  
 tgacatggag agaaacctaa tccaaaatgc acatgctgtg gaaagaattc tattggctgc 420  
 tactgatgac aagaaaactg aataccaaa gaaaagaat gccagagatg tcaaagaagg 480  
 gaaagaagaa atagaccaca acaaaacagg aggcacctt tataagatgg taagagatga 540  
 taaaaccatc tacttcagcc ctataagaat tacctttta aaagaagagg tgaaaacaat 600  
 gtacaagacc accatgggaa gtgatggtt cagtggacta aatcacatca tgattggca 660  
 ttcacagatg aacgatgtct gttccaaag atcaaaggca ctaaaaagag ttggacttga 720  
 cccttcattt atcagtactt ttgcaggaag cacactcccc agaagatcag gtgcaactgg 780

tgttgcgatc aaaggagggtg gaactttagt ggcagaagcc attcgattt taggaagagc 840  
 aatggcagac agagggctat tgagagacat cagagccaag acggcctatg aaaagattct 900  
 tctgaatctg aaaaacaagt gctctgcgcc ccaacaaaag gctctagtt atcaagtgtat 960  
 cggaaagtata aacccagggta ttgcagacat agaagaccta accctgcttgc cccgaagcat 1020  
 ggtcggtgtc aggcctctg tagcgagcaa agtggtgctt cccataagca ttaatgctaa 1080  
 aataacctaa ctagggttca atgttgaaga atactctatg gttgggtatg aagccatggc 1140  
 tctttataat atggcaacac ctgtttccat attaagaatg ggagacgtg caaaagataa 1200

atcacaatta ttcttcatgt ctgcattgg agtcgcctat gaagacaaa gagtttgc 1260  
 tgcactaacc ggcacagaat tcaagcctag gtcagcattt aagtgcagg gttccacgt 1320  
 tccagcaaaag gagcaagtgg aaggaatggg ggcagctctg atgtccatca agtccagtt 1380  
 ttggcccca atgaccagat ctgggggaa cgaagtaggt ggagacggag ggtctggta 1440  
 aataagtgc agccccgtgt ttgcagtaga gagacctatt gctctaagca agcaagctgt 1500  
 aagaagaatg ctgtcaatga atattgaggg acgtgatgca gatgtcaaag gaaatctact 1560  
 caagatgatg aatgattcaa tggctaagaa aaccaatgaa aatgcttca ttggaaagaa 1620

aatgtttcaa atatcagaca aaaacaaaat caatccgtt gatattccaa ttaaggcagac 1680  
 catcccaat ttcttcatttgg gggggacac agcagaggat tatgtatgacc tcgatttata 1740  
 aagcaacaaa atagacacta tggctgtgac tggctcgtt cgtttggaaat gtgggtgttt 1800  
 actcttatttgg aaataaatgt aaaaaatgt gttgtttcta ct 1842

<210> 39

<211> 1842

<212> DNA

<213> Influenza B

&lt;400&gt; 39

agcagaagca cagcatttc ttgtgaactt caagtaccaa caaaaactga aaatcaaaaat 60  
 gtccaaatcg gatattgacg gcatcaacac tggacaattt gacaaaacac cagaagaaat 120

aacttccgga accagtgggg caaccagacc aatcatcaag ccagcaaccc ttgccccacc 180  
 aagcaataaa cgaacccgaa acccatcccc agaaaggca accacaagca gcgaagcgat 240  
 tgtcgaaagg agaaccaaaa agaaacaaac cccgacagag ataaagaaga gctgtacaa 300  
 tatggtagtg aaactgggtg aattctacaa ccagatgtg gtcaagctg gactcaacga 360  
 tgacatggag agaaaccta tccaaaatgc acatgtgtg gaaagaattt tattggctgc 420  
 tactgtgac aagaaaactg aataccaaaa gaaaaagaat gccagagatg tcaaagaagg 480  
 gaaagaagaa atagaccaca acaaaacagg aggcacctt tataagatgg taagagatga 540  
 taaaaccatc tacttcagcc ctataagaat tacctttta aaagaagagg tgaaaacaat 600

gtacaagacc accatgggaa gtgtatgtt cagtggacta aatcacatca tgattggca 660  
 ttcacagatg aacgatgtct gttccaaag atcaaaggca ctaaaaagag ttggacttga 720  
 cccttcattt atcagtactt ttgcaggaag cacactcccc agaagatcag gtgcaactgg 780  
 tggcgtatc aaaggagggtt gaaacttagt ggcagaagcc attcgattt taggaagagc 840  
 aatggcagac agaggctat tgagagacat cagagccaa acggctatg aaaagattct 900  
 tctgaatctg aaaaacaagt gctctgcgcc ccaacaaaag gctctagtt atcaagtgt 960  
 cggaaatgtt aacccagggaa ttgcagacat agaagaccta accctgctt cccgaagcat 1020  
 ggtcggttgc aggcacctg tagcgacaa agtggtgctt cccataagca ttaatgtt 1080

aataacctaa ctagggttca atgttgaaga atactctatg gttgggtatg aagccatggc 1140  
 tctttataat atggcaacac ctgtttccat attaagaatg ggagacgtt gaaaagataa 1200  
 atcacaattt ttcttcatgt ctgtttgg agctgcctat gaagacaaa gagttttgtc 1260  
 tgcactaacc ggcacagaat tcaagcttag gtcagcattt aagtgcagg gttccacgt 1320  
 tccagcaaag gagcaagtgg aaggaatggg ggcagctctg atgtccatca agctccagtt 1380  
 ttggccccca atgaccagat ctggggggaa cgaagtaggt ggagacggag ggtctggta 1440  
 aataagtgc agccccgtgt ttgcagtaga gagacctatt gctctaagca agcaagctgt 1500

aagaagaatg ctgtcaatga atattgaggg acgtgtatgc gatgtcaag gaaatctact 1560  
 caagatgtatg aatgattcaa tggctaagaa aaccaatgaa aatgtttca ttggaaagaa 1620  
 aatgtttcaa atatcagaca aaaacaaaat caatcccgtt gatattccaa ttaaggcagac 1680  
 catccccat ttcttcttg ggagggacac agcagaggat tatgtatgacc tcgatttata 1740  
 aagcaacaaa atagacacta tggctgtgac tggttcagta cgtttggaaat gtgggtgtt 1800

actcttattt aaataaatgt aaaaaatgct gttgtttcta ct 1842  
 <210> 40  
 <211> 2277  
 <212> DNA  
 <213> Influenza B  
 <400>  
 40  
 atggaaagaa taaaagagct aaggaatctg atgtcacaat ctgcactcg cgagatactt 60  
 acaaaaacta ctgttagacca catggccata atcaagaaat acacatcagg aagacaggag 120  
 aaaaacccat cacttagaat gaaatggatg atggcaatga aataccaat tacagcagat 180  
 aaaaggataa cgaaaaatgtat tcctgaaaga aatgagcaag gacagacatt atggagtaaa 240  
 gtgaatgtat ccggatcaga ccgagtgtatg atatcccc tggctgtgac atgggtggaaac 300  
 agaaatggac cagtggcaag tactattcac tatccaaaaa tctacaaaac ttactttgaa 360  
 aagggtgaaa ggttaaaaca tggAACCTT ggccctgtac actttgaaa ccaagtcaaa 420  
  
 atacggccgaa gagtcgacat aaatccctggt catgcagacc tcagcgccaa ggaggcacag 480  
 gatgttaatta tggaaagtgtt tttccctaat gaagtgggag ccagaatact aacatcagaa 540  
 tcgcaattaa cgataaccaa ggagaaaaaa gaagaactcc agaattgcaa aatttccct 600  
 ttgatggtttgcatacatgtt agagaggaa ctgtccgca aaacgagatt tctcccggtt 660  
 gctggggaa caagcagtgt gtacatgaa gtttgcatt taacacaggg gacatgctgg 720  
 gagcagatgt acactccagg tggggagggtg aggaatgtatg atgttgcata aagcctaatt 780  
 attgctgcta ggaacatagt gagaagagct gcagtatcag cagatccact agcatctta 840  
 tttagaaatgt gccatagcac acagatggt gggacaagga tgggtggatat tctcaggcaa 900  
  
 aatccaaacag aagaacaacg tggatata tgcaaagcag caatgggct gagaatcagt 960  
 tcataccttca gtttggcg attcacattt aagagaacaa gtggatcatc agtcaaaagg 1020  
 gaggaagaag tgctcacggg caatctgaa acattgaagc taactgtgca tgagggat 1080  
 gaagagttca caatggttgg gaaaaggca acagctatac tcagaaaaac aaccaggaga 1140  
 ttgattcaac taatagtgtat tggaaagagac gaacagtcaa tagtgcagc aatagtgtat 1200  
 gcaatggat tctcacaaga agattgcac gtaaaaggcag ttagagggtgat tctgaatttc 1260  
 gttaatagag cgaatcagcg gttgaatccc atgcatcaac ttttggatca ttttcagaag 1320  
  
 gatgctaaag tacttttctt aaattggggat tggatcaatgc tgcacaatgt gatgggatg 1380  
 attggatatac tacatgtat gactccaaatg accgagatgtt caatgagagg agtgagatgc 1440  
 agcaaaaatgg gtgttagatga atactccaaat gctgaaagggtt tagtgggtgat cattgaccgt 1500

ttttttagag tccgggacca aagagggaaat gtactactgt ctccagagga agtcagtgaa 1560  
 acacagggaa cagagaaact gacaataact tactcttcat caatgatgtg ggagattaat 1620  
 ggcctgagt cagtgttcat caataacctat cagtgatca tcagaaactg ggagactgtt 1680  
 aaaattcagt ggtctcagaa ccctacaatg ctatacaata aatgaaatt cgagccattt 1740

cagtctctag tccctaaggc cattagaggc caatacagtg ggttgttag aactctattt 1800  
 caacaaatga gggatgtgct tggacactt gacacaactc agataataaa acttcttccc 1860  
 tttgcagccg ctccacccaa gcaaagtata atgcaattct catcattgac tgtgaatgt 1920  
 aggggatcag gaatgagaat acttgtaagg gtaattctc cagtttcaa ctacaacaag 1980  
 accactaaga gactcacagt ctcggaaag gatgctggca cttaactga agacccagat 2040  
 gaaggcacag ctggagtgga atctgctgtt ctaagggat tcctcattt aggcaaaagaa 2100  
 gatagaagat atggccacg attaagcatc aatgaattga gcaaccttgc gaaagggaa 2160

aaagctaattg tgctaattgg gcaagggac gtagtgttgg taatgaaacg aaaacggac 2220  
 tcttagcatac ttactgacag ccagacagcg accaaaagaa ttccgatggc catcaat 2277

<210> 41

<211> 2277

<212> DNA

<213> Influenza B

<400> 41

atggAACGCA ttaagaact gcgcAACCTG atgagccaga gcccACCCG cggAAATTCTG 60  
 accaaaaacca ccgtggatca tatggcgatt attaaaaat ataccagcgg cggccaggaa 120  
 aaaaACCCGA gcctgcgcAT gaaatggatg atggcgatga aatatccgat taccgcggat 180  
 aacgcattt ccggaaatgtat tccggAACGC aacgaacagg gcccACCCt gtggagcaaa 240

gtgaacgatg cgggcagcga tcgcgtatg attagcccgc tggcggtgac ctgggtggac 300  
 cgcaacggcc cgggtggcag caccattcat tatccaaaaa ttataaaac ctatTTGAA 360  
 aaagtggAAC gcctgaaaca tggcacctt ggcgggtgc atttcgaa ccaggtgaaa 420  
 attcgccgc gcgtggatataa acccggc catgcggatc tgagcgcga agaagcgcag 480  
 gatgtgatta tggaaatgggt gttccgaac gaagtggcgc cgcgcattt gaccagcggaa 540  
 agccagctga ccattacca aaaaaaaaaa gaagaactgc agaactgcaa aattagcccg 600  
 ctgatgggtgg cgtatatgtt ggaacgcgaa ctgggtgcga aaacccgtt tctggcggt 660  
 gcgggcggca ccagcagcgt gtatattgaa gtgctgcattc tgacccaggc cacctgctgg 720

gaacagatgt ataccccccggg cggcgaagtgcgcaacgatg atgtggatca gagcctgatt 780

attgcggcgc gcaacattgt gcgcgcgcg cggtgagcg cggatccgct ggcgagccgt 840  
 ctggaaatgt gccatagcac ccagatggc ggcacccgca tggatgat tctgcgccag 900  
 aacccgaccg aagaacaggg ggtggatatt tgcaaagcgg cgatggccct ggcattagc 960  
 agcagctta gcttggcgg cttaacccaa acgcacca gcccgcgcag cgtgaaacgc 1020  
 gaagaagaag tgctgaccgg caacctgcag accctgaaac tgaccgtgca tgaaggctat 1080  
 gaagaattta ccatggtggg caaacgcgcg acccgattc tgcgcaagc gacccgcgc 1140

ctgattcagc tgattgtgag cggccgcgt gaacagagca ttgtgaaagc gattgtggc 1200  
 gcgatgggt ttagccagga agattgcgt gtgaaagcgg tgccggcga tctgaactt 1260  
 gtgaaccgcg cgaaccagcg cctgaacccg atgcattcgc tgctgcgc 1320  
 gatgcgaaag tgctgtttt gaaactgggc attgaaccga ttgataacgt gatggcgt 1380  
 attggcattc tgccggat gacccgcg accgaaatga gcatgcgcgg cgtgcgcgt 1440  
 agcaaaatgg gcgtggatga atatagcaac gcgaaacgcg tgggtgtag cattgatcgc 1500  
 tttctgcgcg tgccgcata gcccggcaac gtgctgctga gcccggaga agtgagcgaa 1560

acccaggcgc ccgaaaaact gaccattacc tatagcagca gcatgatgtg gaaattaac 1620  
 ggcccgaa gctgtgtat taacacctat cagtggatta ttgcactg gaaaccgt 1680  
 aaaattcagt ggagccagaa cccgaccatg ctgtataaca aaatggatt tgaaccgtt 1740  
 cagagcctgg tgccgaaagc gattgcggc cagtatagcg gctttgtgcg caccctgtt 1800  
 cagcagatgc gcatgtgtctt gggcacccat gataccaccc agattattaa actgtgcgc 1860  
 tttgcggcgg cgcggccaa acagagccgc atgcatttgc gcaacgcgtc cgtgaaacgt 1920  
 cgcggcgcg gcatgcgcata tctggtgcgc ggcaacagcc cgggtttaa ctataacaa 1980

accaccaaac gctgtaccgt gctggcaaa gatgcggca ccctgaccga agatccggat 2040  
 gaaggcaccg cgggcgtgaa aagcgcggcgt ctgcgcggct ttctgattct gggcaagaa 2100  
 gatgcgcgc atggccggc gctgaggatt aacgaactga gcaacctggc gaaaggcga 2160  
 aaagcgaacg tgctgattgg ccagggcgat gtgggtgtt gatgaaacg caaacgcgt 2220  
 agcagcattc tgaccgatag ccagaccgcg accaaacgc ttcgcattgc gattaac 2277

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 585

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 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 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
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 tgtgagctc gagcactaat aaaactgaaa atcaaaatgt ccaacatgga 60		
tattgacagt ataaataccg gaacaatcga taaaaaaccga gaagaactga ctcccgaaac 120		
cagtggggca accagaccaa tcatcaagcc agcaaccctt gctccgcca gcaacaaacg 180		
aaccgcgaaat ccatccccag aaaggacaac cacaaggcgt gaaaccgata tcggaaggaa 240		
aatccaaaag aaacaaaccc caacagagat aaagaagagc gtctacaaca tgggtgtaaa 300		
gctgggtgaa ttctacaacc agatgatggt caaagctgga cttaatgatg acatggaaag 360		
gaatctaatac caaaaatgcac aagctgtgga gagaatccta ttggctgcaa ctgtatgacaa 420		
gaaaactgaa tacaaaaga aaaggaatgc cagagatgtc aaagaaggaa aggaagaaat 480		
agaccacaac aagacaggag gcaccttta taagatggta agagatgata aaaccatcta 540		
cttcagccct ataaaaatata ctttttaaa agaagagggt aaaacaatgt acaagaccac 600		
catggggagt gatggttca gtggactaaa tcacattatg attggacatt cacagatgaa 660		
cgatgtctgt ttccaaagat caaaggcact gaaaagggt ggacttgacc cttcattaaat 720		
cagtaacttt gcccgaagca cactacccag aagatcaggta acaactgggt ttgcaatcaa 780		
aggagggtgga acttagtgg cagaagccat tcgattata ggaagagcaa tggcagacag 840		
aggctactg agagacatca agccaaagac agcctatgaa aagattcttc tgaatctgaa 900		

aaacaagtgc tctgcgcccc aacaaaaggc tctagttgat caagtgatcg gaagtaggaa 960  
cccagggatt gcagacatag aagacctaac tctgcttgcc agaagcatga tagttgtcag 1020  
accctctgtta gcgagcaag tggtgcttc cataagcatt tatgctaaaa tacctaact 1080  
aggattcaat atcgaagaat actctatggt tgggtatgaa gccatggctc ttataatat 1140  
ggcaacacct gttccatat taagaatggg agatgacgca aaagataaat ctcaactatt 1200  
cttcatgtcg tgcttcggag ctgcctatga agatctaaga gtgttatctg cactaacggg 1260  
caccgaattt aagcctagat cagcactaaa atgcaagggt ttccatgtcc cgcttaagga 1320

gcaagtagaa ggaatggggg cagctctgat gtccatcaag cttcagttct gggcccaat 1380  
gaccagatct ggagggaaatg aagtaagtgg agaaggaggg tctggtaaa taagttgcag 1440  
ccctgtgttt gcagtagaaaa gacctattgc tctaagcaag caagctgtaa gaagaatgct 1500  
gtcaatgaac gttgaaggac gtgtatgcaga tgtcaaagga aatctactca aaatgtgaa 1560  
tgattcgatg gcaaagaaaa ccagtggaaa tgcttcatt gggagaaaa tgtttcaat 1620  
atcagacaaa aacaaagtca atccattga gattccaatt aagcagacca tccccagttt 1680  
cttctttggg agggacacag cagaggatta tcatgacctc gattattaaa gcaataaaaat 1740

agacactatg gctgtgactg ttcagtagc tttggatgt ggggtttac 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 Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu		
130	135	140
Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp		
145	150	155
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
Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg		
245	250	255
Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile 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
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

&lt;213&gt; Influenza B

&lt;400&gt; 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 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 Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu

130 135 140

Ile Asp His Asn Lys Thr 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