(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0075732
(43) 공개일자 2013년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/11 (2006.01) *A61K 39/145* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7028343
(22) 출원일자(국제) 2011년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/030441
(87) 국제공개번호 WO 2011/123495
국제공개일자 2011년10월06일
(30) 우선권주장
61/319,137 2010년03월30일 미국(US)

(71) 출원인
마운트 시나이 스쿨 오브 메디슨
미국 뉴욕주 10029 뉴욕 원 구스타브 엘 레비 플레이스
(72) 발명자
가르시아-사스트레 아돌포
미국 뉴욕주 10128 뉴욕 이스트 96번 스트리트 16 아파트먼트 3쥐
로웬 아니스 씨
미국 조지아주 30030 데카투르 다이손 드라이브 1792
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **인플루엔자 바이러스 백신 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이를 포함하는 조성물, 이를 포함하는 백신 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도

도 1a

(72) 발명자

팔레스 피터

미국 뉴저지주 07605 레오니아 하이우드 애비뉴 414

스틸 존

미국 조지아주 30030 데카투르 다이손 드라이브 1792

특허청구의 범위

청구항 1

(a) HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 1 내지 50개 이종 잔기의 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 도메인; 및

(b) 상기 HA1 도메인과 3차 또는 4차 회합된 인플루엔자 헤마글루티닌 HA2 도메인

을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 2

(a) HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 1 내지 50개 이종 잔기의 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 도메인; 및

(b) 상기 HA1 도메인과 3차 또는 4차 회합된 인플루엔자 헤마글루티닌 HA2 도메인

을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 3

(a) HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 1 내지 50개 이종 잔기의 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 도메인; 및

(b) 상기 HA1 도메인과 3차 또는 4차 회합된 인플루엔자 헤마글루티닌 HA2 도메인

을 포함하는 폴리펩티드로서,

상기 HA1 N-말단 줄기 분절의 아미노산 서열이 서열번호 550 내지 552 중 하나의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, HA1 C-말단 줄기 분절의 아미노산 서열이 서열번호 553 및 554 중 하나의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 이때 HA2 도메인의 아미노산 서열이 서열번호 160의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 폴리펩티드.

청구항 4

(a) 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 1 내지 50개 이종 잔기의 제 1 연결기, HA1 중간 줄기 분절, 1 내지 50개 이종 잔기의 제 2 연결기 및 HA1 C-말단 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 도메인; 및

(b) 상기 HA1 도메인과 3차 또는 4차 회합된 인플루엔자 헤마글루티닌 HA2 도메인

을 포함하는 폴리펩티드로서,

상기 HA1 N-말단 줄기 분절의 아미노산 서열이 서열번호 555의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, HA1 중간 줄기 분절의 아미노산 서열이 서열번호 556의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, HA1 C-말단 줄기 분절의 아미노산 서열이 서열번호 557의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, HA2 도메인의 아미노산 서열이 서열번호 160의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 폴리펩티드.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항에 따른 HA1 도메인이 HA2 도메인과 접촉하는 폴리펩티드.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

HA1 C-말단 짧은 줄기 분절이 HA2 도메인에 공유 결합으로 연결되는 폴리펩티드.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

HA1 C-말단 긴 줄기 분절이 HA2 도메인에 공유 결합으로 연결되는 폴리펩티드.

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

1 RUZ의 상응하는 폴리펩티드의 3차 또는 4차 구조로부터 0 내지 5 Å RMS 편차를 갖는 3차 또는 4차 구조를 갖는 폴리펩티드.

청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

인플루엔자 헤마글루티닌에 결합할 수 있는 중화 항혈청에 선택적으로 결합하는 폴리펩티드.

청구항 10

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

HA1 도메인의 아미노산 서열이 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 또는 H16 인플루엔자 A로부터의 HA1의 상응하는 도메인의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 폴리펩티드.

청구항 11

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

HA2 도메인의 아미노산 서열이 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 또는 H16 인플루엔자 A로부터의 HA2의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 폴리펩티드.

청구항 12

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

HA2 도메인의 아미노산 서열이 H3 인플루엔자 A로부터의 HA2의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 폴리펩티드.

청구항 13

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

HA2 도메인의 아미노산 서열이 H1 인플루엔자 A로부터의 HA2의 아미노산 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 폴리펩티드.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

HA1 N-말단 줄기 분절의 아미노산 서열이 H3 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 1 내지 52와 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 아미노산 서열이 H3 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 305 내지 326에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

HA1 N-말단 줄기 분절의 아미노산 서열이 H1 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 1 내지 46에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 아미노산 서열이 H1 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 306 내지 327에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 18

제 2 항에 있어서,

HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 아미노산 서열이 H3 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 1 내지 97에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 19

제 2 항에 있어서,

HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 아미노산 서열이 H3 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 253 내지 326에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 20

제 2 항에 있어서,

HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 아미노산 서열이 H1 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 1 내지 94에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 아미노산 서열이 H1 인플루엔자 A로부터의 HA1의 잔기 254 내지 327에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 서열로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

HA1 N-말단 줄기 분절이 이황화 가교를 통해 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 시스테인 잔기와 공유 결합으로 연결된 시스테인 잔기를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 23

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

HA1 N-말단 줄기 분절이 아미노산 서열 A_{17}-A_{18}-$(Xaa)_n$-A_{38}(서열번호 146)을 포함하되,

A_{17}이 Y 또는 H이고;

A_{18}이 H, L 또는 Q이고;

$(Xaa)_n$이 18 내지 20개 아미노산 잔기의 서열을 나타내고;

A_{38}이 H, S, Q, T 또는 N인

폴리펩티드.

청구항 24

제 2 항에 있어서,

HA1 C-말단 줄기 분절이 아미노산 서열 A_{291}-A_{292}를 포함하되,

A_{291}이 T, S, N, D, P 또는 K이고;

A_{292}가 L, M, K 또는 R인

폴리펩티드.

청구항 25

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

HA2 도메인이 아미노산 서열 A_{18}-A_{19}-A_{20}-A_{21}을 포함하되,

A_{18}이 V 또는 I이고;

A_{19}가 D, N 또는 A이고;

A_{20}이 G이고;

A_{21}이 W인

폴리펩티드.

청구항 26

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

HA2 도메인이 아미노산 서열 A_{38}-A_{39}-A_{40}-A_{41}-A_{42}-A_{43}-A_{44}-A_{45}-A_{46}-A_{47}-A_{48}-A_{49}-A_{50}-A_{51}-A_{52}-A_{53}-A_{54}-A_{55}-A_{56}(서열번호 149)을 포함하되,

A_{38}이 K, Q, R, L 또는 Y이고;

A_{39}가 임의의 아미노산 잔기이고;

A_{40}이 임의의 아미노산 잔기이고;

A_{41}이 T이고;

A_{42}가 Q이고;

A_{43}이 임의의 아미노산 잔기이고;

A_{44}가 A이고;

A_{45}가 I이고;

A_{46}이 D이고;

A_{47}이 임의의 아미노산 잔기이고;

A_{48}이 I, V 또는 M이고;

A_{49}가 T, Q 또는 N이고;

A_{50}이 임의의 아미노산 잔기이고;

A_{51}이 K이고;

A_{52}가 V 또는 L이고;

A_{53}이 N이고;

A_{54}가 임의의 아미노산 잔기이고;

A_{55}가 V, I 또는 L이고;

A_{56}이 V 또는 I인

폴리펩티드.

청구항 27

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

연결기가 1 내지 40개 잔기, 1 내지 30개 잔기, 1 내지 20개 잔기, 1 내지 10개 잔기, 1 내지 5개 잔기, 1 내지 4개 잔기, 1 내지 3개 잔기, 1 또는 2개 잔기 또는 1개 잔기인 폴리펩티드.

청구항 28

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

연결기가 GG, PG, GGG, GGGG, GGGGG, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA, NAS 및 직접 결합으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 암호화하는 핵산.

청구항 30

제 29 항에 따른 핵산을 발현하는 세포.

청구항 31

제 29 항에 따른 핵산을 발현하도록 조작된 게놈을 포함하는 바이러스.

청구항 32

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 바이러스.

청구항 33

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

인플루엔자 바이러스인 바이러스.

청구항 34

제 32 항에 있어서,

인플루엔자 A 바이러스인 바이러스.

청구항 35

제 33 항에 있어서,

인플루엔자 B 바이러스인 바이러스.

청구항 36

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

뉴캐슬 병 바이러스(NDV), 백시니아 바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스(AAV) 또는 레트로바이러스인 바이러스.

청구항 37

제 32 항에 있어서,

비활성화된 또는 분열된 바이러스인 바이러스.

청구항 38

제 33 항에 있어서,

비활성화된 또는 분열된 바이러스인 바이러스.

청구항 39

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 바이러스-유사 입자.

청구항 40

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 41

제 31 항에 따른 바이러스 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 42

제 31 항에 따른 바이러스 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 43

제 33 항에 따른 바이러스를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 44

제 35 항에 따른 바이러스 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 45

제 36 항에 따른 바이러스 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 46

제 44 항에 있어서,

보조제를 추가로 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

보조제를 추가로 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 48

제 39 항에 따른 바이러스-유사 입자 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 49

제 40 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 50

제 42 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 51

제 43 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 52

제 44 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 53

제 45 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 54

제 45 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 55

제 47 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 56

제 48 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 대상체의 면역 방법.

청구항 57

제 49 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 58

제 50 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 59

제 51 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 60

제 52 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 61

제 53 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 62

제 54 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 63

제 55 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 64

제 56 항에 있어서,

대상체가 인간인 면역 방법.

청구항 65

제 50 항에 있어서,

면역원성 조성물이 대상체의 근육내 또는 비강내로 투여되는 면역 방법.

청구항 66

제 40 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 인플루엔자 바이러스 질환의 예방 방법.

청구항 67

제 40 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 인플루엔자 바이러스 감염 또는 인플루엔자 바이러스 질환의 치료 방법.

청구항 68

제 43 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 인플루엔자 바이러스 질환의 예방 방법.

청구항 69

제 43 항에 따른 면역원성 조성물의 효과량을 대상체에게 투여함을 포함하는 인플루엔자 바이러스 감염 또는 인플루엔자 바이러스 질환의 치료 방법.

청구항 70

제 66 항에 있어서

대상체가 인간인 예방 방법.

청구항 71

제 67 항에 있어서,

대상체가 인간인 치료 방법.

청구항 72

제 68 항에 있어서,

대상체가 인간인 예방 방법.

청구항 73

제 69 항에 있어서,

대상체가 인간인 치료 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본원은 인플루엔자 헤마글루티닌(hemagglutinin) 줄기 도메인 폴리펩티드, 이를 포함하는 조성물, 이를 포함하는 백신 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

[0002] 본원은 2010년 3월 30일 자로 출원된 미국 가출원 제61/319,137호(온전히 그대로 본원에 참고로 도입됨)의 우선권 이익을 주장한다.

[0003] 본 발명은 미국 국립보건원(NIH) 산하 알러지 및 감염 질병에 의해 수여된 수여 번호 제RC1 AI086061호, NIH에 의해 수여된 수여 번호 제U54 AI057158호, 미국 보건복지부에 의해 수여된 수여 번호 제HHSN266200700010C호 및 NIH에 의해 수여된 수여 번호 제U01 AI070469호 하에 미국 정부 지원으로 만들어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대한 일부 권리를 갖는다.

배 경 기 술

[0004] 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리대(Orthomyxoviridae) 과(family)에 속하는 외피(enveloped) RNA 바이러스이다(문헌[Palese and Shaw (2007) Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication, 5th ed. Fields' Virology, edited by B.N. Fields, D.M. Knipe and P.M. Howley. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, p1647-1689]). 인플루엔자 바이러스의 천연 숙주는 조류이지만, (조류 유래의 인플루엔자 바이러스를 포함하는) 인플루엔자 바이러스는 인간 및 다른 동물 숙주(개, 돼지, 말, 해양 포유동물 및 족제비)를 감염시켜 질병을 유발할 수도 있다. 예를 들어, 아시아에서 유행하는 H5N1 조류 인플루엔자 바이러스는 중국 및 인도네시아에서 돼지에서 발견되었고 일반적으로 인플루엔자 A에 민감하다고 간주되지 않는 고양이, 표범 및 호랑이를 포함하는 범위까지 그의 숙주 범위를 확장시켰다(CIDRAP-아비안 인플루엔자: 경작 및 야생 고려). 동물에서 인플루엔자 바이러스 감염의 발생은 잠재적으로 인간 대유행성(pandemic) 인플루엔자 균주를 발생시킬 수 있다.

[0005] 인플루엔자 A 바이러스 및 인플루엔자 B 바이러스는 심각도 면에서 무증상 감염부터 사망을 초래할 수 있는 1차 바이러스성 폐렴까지 이르는 호흡 질환을 유발하는 주요 인간 병원체이다. 감염의 임상적 효과는 인플루엔자 균주의 병독성, 및 숙주의 노출, 병력, 연령 및 면역 상태에 따라 달라진다. 계절성 인플루엔자에 의해 유발된 누적 이환율 및 사망률은 상대적으로 높은 발병률로 인해 상당하다. 일반 계절에서, 인플루엔자는 3백만 내지 5백만 케이스의 심각한 질병을 유발할 수 있고 전 세계적으로 500,000명 미만의 사망과 관련되어 있다(World Health Organization (2003) Influenza: Overview; http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/;March 2003). 미국에서, 인플루엔자 바이러스는 10% 내지 15%(추정치)의 집단를 감염시키고(문헌[Glezen and Couch RB (1978) Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. N Engl J Med 298: 587-592]; 문헌[Fox et al. (1982) influenza virus infections in Seattle families, 1975-1979. II. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. Am J Epidemiol 116: 228-242]), 매년 약 30,000명의 사망과 관련되어 있다(문헌[Thompson WW et al. (2003) Mortality Associated with Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. JAMA 289: 179-186]; 문헌[Belshe (2007) Translational research on vaccines: influenza as an example. Clin Pharmacol Ther 82: 745-749]).

[0006] 인플루엔자 바이러스는 연례적인 유행병 이외에 드문 대유행병의 원인이다. 예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스는 1918년, 1957년, 1968년 및 2009년에서 발생된 대유행병과 같은 대유행병을 유발할 수 있다. 주요 바이러스 항원인 헤마글루티닌(HA)에 대한 예비형성된 면역의 결핍으로 인해, 대유행성 인플루엔자 바이러스는 한 해에 50% 초과의 집단에 영향을 미칠 수 있고 종종 유행성 인플루엔자보다 더 심각한 질환을 유발할 수 있다. 대표적인 예는 5천만명 내지 1억명(추정치)의 사람들이 사망한 1918년의 대유행병이다(문헌[Johnson and Mueller (2002) Updating the Accounts: Global Mortality of the 1918-1920 "Spanish" Influenza Pandemic Bulletin of the History of Medicine 76: 105-115]). 1990년대 후반기에 고도 병원성 조류 H5N1 인플루엔자 바이러스의 출현 이후(문헌[Claas et al. (1998) Human Influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic

avian influenza virus. Lancet 351: 472-7]), 상기 바이러스가 인간 사이에서 전염되어 다음의 대유행성 바이러스를 유발할 수 있다는 우려가 있다.

[0007] 인플루엔자 바이러스 감염으로부터 보호하는 효과적인 방법은 백신접종이지만, 현재 백신접종 방법은 유행하는 균주와 백신에 포함되는 단리물(isolate) 사이의 우수한 일치(match)를 달성하는 것에 의존한다. 이러한 일치는 종종 인자들의 조합으로 인해 달성하기 어렵다. 첫째, 인플루엔자 바이러스는 꾸준히 변화되고 있다: 3년 내지 5년마다 인플루엔자 A 바이러스의 우성 균주는 기존 항체 반응을 피하기에 충분한 항원성 변화를 겪은 변이체로 대체된다. 따라서, 백신 제제에 포함될 단리물은 세계보건기구(WHO) 협력 센터의 집중적인 감시 노력에 근거하여 매년 선택되어야 한다. 둘째, 백신 제조 및 분배를 위한 충분한 시간을 허용하기 위해, 인플루엔자 계절의 시작 약 6개월 전에 균주가 선택되어야 한다. 종종, 백신 균주 선택 위원회의 예측이 부정확하여 백신의 효능의 상당히 감소를 초래한다.

[0008] 인간 집단으로 들어가는 인플루엔자 A 바이러스의 신규 아형의 존재가능성도 현행 백신접종 방법에 상당한 도전과제를 제공한다. 인플루엔자 바이러스의 어떤 아형 및 어떤 균주가 다음 대유행병을 유발할 것인지를 예측하는 것은 불가능하기 때문에, 현행 균주 특이적 방법은 대유행성 인플루엔자 백신을 제조하는 데에 이용될 수 없다.

발명의 내용

[0009] 일 양태에서, 본원은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 관한 것이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 본원에 기재된 공 모양의 헤드 도메인이 부족하다.

[0010] 임의의 특정 작용이론에 구속받고자 하는 것은 아니지만, 인플루엔자 헤마글루티닌의 공 모양의 헤드 도메인은 하나 이상의 높은 면역원성 부위를 포함할 가능성이 있다. 이러한 높은 면역원성 부위는 숙주 면역 반응을 발생할 수 있다. 그러나, 높은 면역원성 부위는 또한 균주에서 인플루엔자 바이러스의 균주로 변할 수 있다. 본원에 나타낸 양태는 부분적으로, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 중 잔기가 비교적 보존되고 면역원성이고, 이 부위에 결합하는 항체가 중화될 수 있다는 발견에 기제로 한다. 모든 것이 부족하거나 실질적으로 모든 인플루엔자 헤마글루티닌 공 모양의 헤드 도메인이 부족한, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 줄기 도메인 폴리펩티드의 하나 이상의 보존된 에피토프에 면역 반응을 발생하기 위해 사용될 수 있다. 공 모양의 헤드 도메인의 높은 면역원성 부위의 제거가 숙주 면역 시스템에 줄기 도메인 폴리펩티드의 하나 이상의 에피토프를 노출시킬 수 있다. 게다가, 특정 양태에서, 본원에 존재하는 글리코실화 위치의 변경을 통해 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인의 글리코실화의 제거는 숙주 면역 반응에 더욱 접근할 수 있는 줄기 도메인의 보존된 부위를 제공할 수 있다.

[0011] 줄기 도메인 폴리펩티드의 하나 이상의 에피토프가 공 모양의 헤드 도메인의 높은 면역원성 부위보다 면역원성이 적을 경우, 줄기 도메인 폴리펩티드 중 공 모양의 헤드 도메인의 부재는 성장하기 위해 줄기 도메인 폴리펩티드의 하나 이상의 에피토프에 대하여 면역 반응을 허용할 수 있다. 유리하게는, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 아미노산 서열이 보존될 수 있거나 주로 바이러스 아형을 가로질러 보존될 수 있기 때문에, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대한 면역 반응은 줄기 도메인 폴리펩티드에 상응하는 아형을 제외한 하나 이상의 바이러스 아형과 교차 반응될 수 있다. 따라서, ㅂ본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 다수의 인플루엔자 바이러스 균주에 대하여 면역 반응을 발생할 수 있는 면역원성 조성물(예컨대 백신)에 유용할 수 있다.

[0012] 임의의 이론에 구속받지 않고, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 부분적으로, 인플루엔자 헤마글루티닌의 공 모양의 헤드 도메인이 부족하고 인플루엔자 헤마글루티닌의 전융합 형태의 안정성을 유지하는 폴리펩티드의 발명자의 발견에 기제로 한다. 일 양태에서, 임의의 이론에 구속받지 않고, 발명자들은 도 1에서 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드 중 A_p 및 A_q로서 확인된 시스테인 잔기의 유지가 인플루엔자 헤마글루티닌의 자루 부위의 안정성에 기여한다는 것을 발견하였다. 또 다른 양태에서, 임의의 이론에 구속받지 않고, 발명자들은 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 전융합 형태가 대상에서 보호 효과를 유도하기에 더욱 효과적으로 유지되는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발견하였다. 특정 양태에서, 전융합 형태의 안정성은 특정 잔기, 예를 들어 HA1 H17Y(H3 넘버링)에서 아미노산 치환의 도입에 의해 논의될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 인플루엔자 바이러스 A 헤마글루티닌(서열번호 116, 각각)의 16 아형의 대표 서열의 클러스탈더블유(CLUSTALW)에 의한 서열 정렬을 의미한다.

도 2는 인플루엔자 A HK68H3N2(서열번호 3) 및 PR8H1N1(서열번호 1) 헤마글루티닌으로 정렬된 인플루엔자 바이러스 B 헤마글루티닌(서열번호 17)의 대표 서열의 클러스탈더블유에 의한 서열 정렬을 의미한다.

도 3은 본원에 기재된 다양한 N 및 C 말단 줄기 분절 및 중간 줄기 분절을 위한 경계를 구성하는 주목할만한 아미노산인 인플루엔자 B 바이러스 헤마글루티닌(서열번호 17)의 서열 목록을 의미한다.

도 4는 추정되는 HK68H3N2 헤마글루티닌 단백질을 기제로 하는 인플루엔자 A HA 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다. 도 4A는 HK68H3N2 헤마글루티닌 단백질, HA1 N-말단 줄기 분절 서열번호 36 및 C-말단 줄기 분절 서열번호 52에 기제로 하는 인플루엔자 A HA 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다. 도 4B는 HK68H3N2 헤마글루티닌 단백질, HA1 N-말단 줄기 분절 서열번호 36 및 C-말단 짧은 줄기 분절 서열번호 352에 기제로 하는 인플루엔자 A HA 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다. 도 4C는 HK68H3N2 헤마글루티닌 단백질, HA1 N-말단 긴 줄기 분절 서열번호 417 및 C-말단 긴 줄기 분절 서열번호 433에 기제로 하는 인플루엔자 A HA 긴 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다.

도 5는 PR8H1N1 헤마글루티닌 단백질에 기제로 하는 인플루엔자 A HA 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다. 도 5A는 PR8H1N1 헤마글루티닌 단백질, HA1 N-말단 줄기 분절 서열번호 18 및 C-말단 줄기 분절 서열번호 34에 기제로 하는 인플루엔자 A HA 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다. 도 5B는 인플루엔자 A HA 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드, HA1 N-말단 줄기 분절 서열번호 18 및 C-말단 짧은 줄기 분절 서열번호 350의 추정되는 구조를 제공한다. 도 5C는 PR8 H1N1 헤마글루티닌 단백질, HA1 N-말단 긴 줄기 분절 서열번호 414 및 C-말단 긴 줄기 분절 서열번호 430에 기제로 하는 인플루엔자 A HA 긴 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다.

도 6은 인플루엔자 B HA 줄기 도메인 폴리펩티드의 추정되는 구조를 제공한다. 도 6A는 B/홍콩/8/73 헤마글루티닌 단백질에 기제로 하는 부분적으로 머리가 없는 HA 분자를 제공하고, HA의 HA1 도메인의 첫번째 94 아미노산이 유지되고(서열번호 550), 연결기 가교에 의해, Cys94가 HA1 도메인(서열번호 553)의 Cys143에 직접 연결된다. 도 6B는 B/홍콩/8/73 헤마글루티닌 단백질에 기제로 하는 부분적으로 머리가 없는 HA 분자를 예시하고, HA의 HA1 도메인의 첫번째 178 아미노산이 유지되고(서열번호 551), 연결기 가교에 의해, Cys178이 HA1 도메인(서열번호 554)의 Cys272에 직접 연결된다. 도 6C는 B/홍콩/8/73 헤마글루티닌 단백질에 기제로 하는 머리가 없는 HA 분자를 예시하고, HA의 HA1 도메인의 첫번째 94 아미노산이 유지되고(서열번호 555), 연결기 가교에 의해, Cys94는 HA1 도메인의 Cys143에 직접 연결된다. 또한 HA1 도메인의 아미노산 143 내지 178이 유지되고(서열번호 556), 연결기 가교에 의해, Cys178은 HA1 도메인(서열번호 557)의 Cys272에 직접 연결된다. 도 6D는 B/홍콩/8/73 헤마글루티닌 단백질에 기제로 하는 머리없는 HA 분자를 예시하고, HA의 HA1 도메인의 첫번째 54 아미노산이 유지되고(서열번호 552), 연결기 가교에 의해, HA1 도메인(서열번호 554)의 Cys272에 직접 연결된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 용어

[0015] 용어 "약" 또는 "대략적인"은 아미노산 위치에 대한 언급에서 사용된 경우 N-말단 방향 또는 C-말단 방향으로 서열 내의 특정 아미노산 위치, 또는 상기 아미노산 위치의 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 잔기 내에 존재하는 임의의 아미노산을 의미한다.

[0016] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 숫자와 함께 사용된 경우 언급된 숫자의 1%, 5% 또는 10% 내의 임의의 숫자를 의미한다.

[0017] 용어 "아미노산 서열 동일성"은 한 쌍의 정렬된 아미노산 서열 사이의 동일성 또는 유사성 정도를 의미하고, 통상적으로 백분율로서 표시된다. 퍼센트 동일성은 서열을 정렬하고 필요하다면 간극을 도입하여 최대 퍼센트 서열 상동성을 달성한 후 펩티드 내의 상응하는 아미노산 잔기에, 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기(즉, 상기 정렬에서 주어진 위치에서의 아미노산 잔기가 동일한 잔기임)의 백분율을 의미하거나 유사한 후보 서열 내의 아

미노산 잔기(즉, 상기 정렬에서 주어진 위치에서의 아미노산 치환은 이하에 논의된 바와 같이 보존적 치환임)의 백분율을 의미한다. 서열 동일성 및 유사성의 백분율을 포함하는 서열 상동성은 당해 분야에서 잘 공지되어 있는 서열 정렬 기법, 바람직하게는 이 목적을 위해 디자인된 컴퓨터 알고리즘을 이용하고 상기 컴퓨터 알고리즘 또는 이들을 함유하는 소프트웨어 팩키지의 디폴트 파라미터를 이용하여 측정한다. 컴퓨터 알고리즘 또는 이러한 알고리즘을 포함하는 소프트웨어 팩키지의 비-제한적 예는 하기 알고리즘 및 팩키지를 포함한다. BLAST 계열의 프로그램은 2개의 서열의 비교를 위해 이용되는 수학 알고리즘의 구체적인 비-제한적 예를 예시한다(예를 들어, 문헌[Karlin & Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268]; 문헌[Karlin & Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877]에서와 같이 변형됨), 문헌[Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410](NBLAST 및 XBLAST가 기재됨), 및 문헌[Altschul et al., 1997, Nucleic Res. 25:3389-3402](Gapped BLAST 및 PSI-Blast가 기재됨) 참조). 또 다른 구체적인 예는 ALIGN 프로그램(버젼 2.0) 내로 도입되고 GCG 서열 정렬 소프트웨어 팩키지의 일부로서 입수될 수 있는 메이어스(Myers)와 밀러(Miller)(1988 CABIOS 4:11-17)의 알고리즘이다. 또한, 또 다른 구체적인 예는 위스콘신 서열 분석 팩키지의 일부로서 입수될 수 있는 FASTA 프로그램(문헌[Pearson W.R. and Lipman D.J., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85:2444-2448, 1988])이다. 추가 예는 2개의 서열 사이의 최적 단일 유사 영역을 찾기 위해 스미스(Smith)와 와터만(Waterman)(문헌[Advances in Applied Mathematics, 2:482-489, 1981])의 "국소 상동성" 알고리즘을 이용하고 비교되는 2개의 서열이 길이 면에서 유사하지 않은 경우에 바람직한 BESTFIT; 및 니들만(Neddleman)과 분슈(Wunsch)(문헌[J. Mol. Biol. 48:443-354, 1970])의 알고리즘에 따라 "최대 유사성"을 찾음으로써 2개의 서열을 정렬하고 2개의 서열이 거의 동일한 길이를 갖고 정렬이 전장에 걸쳐 예측되는 경우에 바람직한 갭을 포함한다.

[0018] "보존적 치환"은 한 부류의 아미노산이 동일한 부류의 또 다른 아미노산으로 치환되는 것을 의미한다. 구체적인 양태에서, 보존적 치환은 폴리펩티드의 구조 또는 기능, 또는 이들 둘다를 변경시키지 않는다. 보존적 치환의 목적을 위한 아미노산의 부류는 소수성 아미노산(Met, Ala, Val, Leu, Ile), 중성 친수성 아미노산(Cys, Ser, Thr), 산성 아미노산(Asp, Glu), 염기성 아미노산(Asn, Gln, His, Lys, Arg), 입체구조 파괴자 아미노산(Gly, Pro) 및 방향족 아미노산(Trp, Tyr, Phe)을 포함한다.

[0019] 본원에서 사용된 용어 "질병" 및 "질환"은 대상의 상태를 나타내기 위하여 상호교환적으로 사용된다. 일부 양태에서, 상태는 바이러스 감염이다. 특정 양태에서, 용어 "질병"은 세포 또는 대상에서 바이러스의 존재로부터 야기되거나, 바이러스에 의해 세포 또는 대상의 침입이 야기되는 병리학적인 상태를 의미한다. 특정 양태에서, 상태는 면역원성 조성물의 투여를 통해 대상에서 면역 반응을 유도함으로써 감소된 치명적인 대상에서의 질병이다.

[0020] 본원에서 사용된 치료법을 대상체에게 투여하는 것과 관련하여 용어 "효과량"은 예방 및/또는 치료 효과를 나타내는 치료법의 양을 의미한다. 일부 양태에서, 치료법을 대상체에게 투여하는 것과 관련하여 "효과량"은 하기 효과 중 1종, 2종, 3종 또는 4종 이상의 효과를 달성하기에 충분한 치료법의 양을 의미한다: (i) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 심각도를 감소시키거나 개선하는 효과; (ii) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 지속기간을 감소시키는 효과; (iii) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 진행을 예방하는 효과; (iv) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 퇴행을 유발하는 효과; (v) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 발생 또는 발병을 예방하는 효과; (vi) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의의 재발을 예방하는 효과; (vii) 인플루엔자 바이러스가 한 세포로부터 또 다른 세포로, 한 조직으로부터 또 다른 조직으로, 또는 한 기관으로부터 또 다른 기관으로 퍼지는 것을 감소시키거나 예방하는 효과; (ix) 인플루엔자 바이러스가 한 대상체로부터 또 다른 대상체로 퍼지는 것을 예방하거나 감소시키는 효과; (x) 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 기관 기능부전을 감소시키는 효과; (xi) 대상체의 입원을 감소시키는 효과; (xii) 입원기간을 감소시키는 효과; (xiii) 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이와 관련된 질환을 갖는 대상체의 생존을 증가시키는 효과; (xiv) 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이와 관련된 질환을 제거하는 효과; (xv) 인플루엔자 바이러스 복제를 억제하거나 감소시키는 효과; (xvi) 숙주 세포 내로의 인플루엔자 바이러스의 도입을 억제하거나 감소시키는 효과; (xviii) 인플루엔자 바이러스 게놈의 복제를 억제하거나 감소시키는 효과; (xix) 인플루엔자 바이러스 단백질의 합성을 억제하거나 감소시키는 효과; (xx) 인플루엔자 바이러스 입자의 조립을 억제하거나 감소시키는 효과; (xxi) 숙주 세포로부터의 인플루엔자 바이러스 입자의 방출을 억제하거나 감소시키는 효과; (xxii) 인플루엔자 바이러스 역가를 감소시키는 효과; 및/또는 (xxiii) 또 다른 치료법의 예방 또는 치료 효과를 향상시키거나 개선하는 효과.

[0021] 일부 양태에서, 효과량은 인플루엔자 바이러스 질환으로부터 완전히 보호하지 못하지만 비치료된 대상체에 비해 인플루엔자 바이러스의 역가를 낮추거나 인플루엔자 바이러스의 수를 감소시킨다. 일부 양태에서, 효과량은 비치료된 대상체에 비해 인플루엔자 바이러스의 역가를 0.5배, 1배, 2배, 4배, 6배, 8배, 10배, 15배, 20배, 25배, 50배, 75배, 100배, 125배, 150배, 175배, 200배, 300배, 400배, 500배, 750배 또는 1,000배 이상 감소시킨다. 일부 양태에서, 효과량은 비치료된 대상체에 비해 인플루엔자 바이러스의 역가를 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 로그 내지 3 로그, 1 로그 내지 5 로그, 1 로그 내지 8 로그, 1 로그 내지 9 로그, 2 로그 내지 10 로그, 2 로그 내지 5 로그, 2 로그 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 로그 내지 9 로그, 2 로그 내지 10 로그, 3 로그 내지 5 로그, 3 로그 내지 7 로그, 3 로그 내지 8 로그, 3 로그 내지 9 로그, 4 로그 내지 6 로그, 4 로그 내지 8 로그, 4 로그 내지 9 로그, 5 로그 내지 6 로그, 5 로그 내지 7 로그, 5 로그 내지 8 로그, 5 로그 내지 9 로그, 6 로그 내지 7 로그, 6 로그 내지 8 로그, 6 로그 내지 9 로그, 7 로그 내지 8 로그, 7 로그 내지 9 로그 또는 8 로그 내지 9 로그까지 감소시킨다. 인플루엔자 바이러스의 역가, 수 또는 총 존재량(burden)의 감소의 이점은 감염의 보다 덜 심각한 증상, 감염의 보다 적은 증상, 및 감염과 관련된 질환의 지속기간의 감소를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0022] 본원에서 사용된 "헤마글루티닌" 및 "HA"는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 임의의 헤마글루티닌을 의미한다. 일부 양태에서, 헤마글루티닌은 인플루엔자 헤마글루티닌, 예컨대, 인플루엔자 A 헤마글루티닌, 인플루엔자 B 헤마글루티닌 또는 인플루엔자 C 헤마글루티닌이다. 전형적인 헤마글루티닌은 신호 펩티드(본원에서 선택적임), 줄기 도메인, 공 모양의 헤드 도메인, 내강 도메인(본원에서 선택적임), 경막 도메인(본원에서 선택적임) 및 세포질 도메인(본원에서 선택적임)을 포함하는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 도메인을 포함한다. 특정 양태에서, 헤마글루티닌은 단일 폴리펩티드 쇄, 예컨대 HA0로 이루어진다. 특정 양태에서, 헤마글루티닌은 4차 회합, 예컨대 HA1 및 HA2 중 하나 이상의 폴리펩티드 쇄로 이루어진다. 당해 분야의 숙련자가 미숙한 HA0가 단일 펩티드(약 20개 아미노산)를 쪼개어 성숙한 헤마글루티닌 HA0를 수득함을 인식할 수 있다. 헤마글루티닌 HA0는 또 다른 위치에서 HA1 폴리펩티드(공 모양의 헤드 도메인 및 줄기 도메인의 부분을 포함하는, 약 320개 아미노산) 및 HA2 폴리펩티드(줄기 도메인, 내강 도메인, 경막 도메인 및 세포질 도메인의 나머지를 포함하는 약 220개 아미노산)를 수득할 수 있다. 특정 양태에서, 헤마글루티닌 신호 펩티드, 경막 도메인 및 세포질 도메인을 포함한다. 특정 양태에서, 헤마글루티닌은 신호 펩티드가 결핍된, 즉, 성숙한 헤마글루티닌이다. 특정 양태에서, 헤마글루티닌은 경막 도메인 또는 세포질 도메인, 또는 둘다가 결핍된다. 본원에서 사용된 용어 "헤마글루티닌" 및 "HA"는 전번역 후 과정, 예를 들어 신호 펩티드 분열, 이황화 가교 형성, 글리코실화(예컨대, *N*-연결된 글리코실화), 프로테아제 분열 및 지질 개질(예컨대 S-팔미토실화)에 의해 개질된 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함한다.

[0023] "HA1 N-말단 줄기 분절"은 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 폴리펩티드의 줄기 도메인의 아미노 말단 부분에 상응하는 폴리펩티드 부분을 의미한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 HA1 도메인의 A_p를 통해 아미노산 $HA1_{N-말단}$에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. $HA1_{N-말단}$은 당해 분야에 숙련자에 의해 인식된 바와 같이 HA1의 N-말단 아미노산이다. A_p는 형성하는 HA1 N-말단 줄기 분절에서 시스테인 잔기이거나, HA1 C-말단 줄기 분절에서 시스테인 잔기와 이황화 가교를 형성할 수 있다. 잔기 A_p는 도 1에서 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드 중에서 확인된다. 예시적인 HA1 N-말단 줄기 분절은 본원에 기재된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 H3 헤마글루티닌으로부터 HA1의 아미노산 152에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. 이 넘버링 시스템에서, 1이 신호 펩티드가 제거됨으로부터 성숙한 HA0 단백질의 N-말단 아미노산을 나타냄을 주목한다.

[0024] "HA1 C-말단 줄기 분절"은 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 폴리펩티드의 줄기 도메인의 카복시 말단 부분에 상응하는 폴리펩티드 부분을 의미한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 HA1 도메인의 $HA1_{C-말단}$을 통해 아미노산 A_q에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. $HA1_{C-말단}$은 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 바와 같이 HA1 도메인의 C-말단 아미노산이다. 잔기 A_q는 도 1에서 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드 중에서 확인된다. 예시적인 HA1 C-말단 줄기 분절은 본원에 기재된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 H3 헤마글루티닌으로부터 HA1의 아미노산 277 내지 346에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. 이 넘버링 시스템에서, 1이 신호 펩티드가 제거됨으로부터 성숙한 HA0 단백질의 N- 말단 아미노산을 나타냄을 주목한다.

[0025] "HA1 C-말단 짧은 줄기 분절"은 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 폴리펩티드의 줄기 도메인의 카복실 말단 부분에

상응하는 폴리펩티드 부분을 의미한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 HA1 도메인의 $HA1_{C-말단}$을 통해 아미노산 B_q에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. 잔기 B_q는 도 1에서 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드 중에서 확인된다. 예시적인 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 본원에 기재된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 H3 헤마글루티닌으로부터 HA1의 아미노산 305 내지 346에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. 이 넘버링 시스템에서, 1이 신호 펩티드가 제거됨으로부터 성숙한 HAO 단백질의 N-말단 아미노산을 나타냄을 주목한다.

[0026] "HA1 N-말단 긴 줄기 분절"은 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 폴리펩티드의 줄기 도메인의 아미노 말단 부분에 상응하는 폴리펩티드 부분을 의미한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 HA1 도메인의 C_p를 통해 아미노산 $HA1_{N-말단}$에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. C_p는 HA1 N-말단 긴 줄기 분절 중 시스테인 잔기이거나, HA1 C-말단 긴 줄기 분절 중 알라닌 잔기에 연결될 수 있다. 잔기 C_p는 도 1에서 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드 중에서 확인된다. 예시적인 HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 본원에 기재된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 H3 헤마글루티닌으로부터 HA1의 아미노산 197에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. 이 넘버링 시스템에서, 1이 신호 펩티드가 제거됨으로부터 성숙한 HAO 단백질의 N-말단 아미노산을 나타냄을 주목한다.

[0027] "HA1 C-말단 긴 줄기 분절"은 인플루엔자 헤마글루티닌 HA1 폴리펩티드의 줄기 도메인의 카복실 말단 부분에 상응하는 폴리펩티드 부분을 의미한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA1 도메인의 $HA1_{C-말단}$을 통해 아미노산 C_q에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. C_q는 HA1 C-말단 긴 줄기 분절 중 알라닌 잔기이거나, HA1 N-말단 긴 줄기 분절 중 시스틴 잔기에 연결될 수 있다. 잔기 C_q는 도 1에서 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드 중에서 확인된다. 예시적인 HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 본원에 기재된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 H3 헤마글루티닌으로부터 HA1의 아미노산 252 내지 364에 거의 상응하는 아미노산 잔기로 이루어진다. 이 넘버링 시스템에서, 1이 신호 펩티드가 제거됨으로부터, 성숙한, HAO 단백질의 N-말단 아미노산을 나타냄을 주목한다.

[0028] "HA2"는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 HA2 도메인에 상응하는 폴리펩티드 도메인을 의미한다. 일부 양태에서, HA2는 줄기 도메인, 내강 도메인, 경막 도메인 및 세포질 도메인으로 이루어진다(예를 들어, 내용이 온전히 그대로 본원에 참고로 도입되는 문헌[Scheiffle et al., 2007, EMBO J. 16(18):5501-5508] 참조). 일부 양태에서, HA2는 줄기 도메인, 내강 도메인 및 경막 도메인으로 이루어진다. 일부 양태에서, HA2는 줄기 도메인 및 내강 도메인으로 이루어지고, 이러일 양태에서, HA2는 가용성을 나타낼 것이다. 일부 양태에서, HA2는 줄기 도메인으로 이루어지고, 이러일 양태에서, HA2는 가용성을 나타낼 것이다.

[0029] 본원에서 사용된 폴리펩티드, 핵산 또는 바이러스의 맥락에서 용어 "이종"은 천연 상태에서 정상적으로 발견되지 않거나 천연 상태에서 관심 있는 폴리펩티드, 핵산 또는 바이러스와 정상적으로 결합되지 않은 폴리펩티드, 핵산 또는 바이러스를 의미한다. 예를 들어, "이종 폴리펩티드"는 상이한 바이러스, 예를 들어, 상이한 인플루엔자 균주 또는 아형, 또는 관련없는 바이러스 또는 상이한 종으로부터 유도된 폴리펩티드를 의미할 수 있다.

[0030] 본원에서 사용된 2종 이상의 치료법을 대상체에게 투여하는 맥락에서 용어 "조합되어"는 1종 초과의 치료법(예를 들어, 1종 초과의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 의미한다. 용어 "조합되어"의 사용은 치료법이 대상체에게 투여되는 순서를 한정하지 않는다. 예를 들어, 제 1 치료법(예를 들어, 제 1 예방제 또는 치료제)은 제 2 치료법을 대상체에게 투여하기 전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 16시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전)에, 제 2 치료법을 대상체에게 투여함과 동시에, 또는 제 2 치료법을 대상체에게 투여한 후(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 16시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.

[0031] 본원에서 사용된 용어 "감염"은 세포 또는 대상체 내에서의 바이러스의 증폭 및/또는 존재에 의한 침윤을 의미한다. 일 양태에서, 감염은 "활성" 감염, 즉 바이러스가 세포 또는 대상체 내에서 복제하는 감염이다. 이러한 감염은 바이러스가 이 바이러스에 의해 처음 감염된 세포, 조직 및/또는 기관으로부터 다른 세포, 조직 및/또는 기관으로 퍼지는 것을 특징으로 한다. 감염은 잠복 감염, 즉 바이러스가 복제하지 않는 감염일 수도 있다. 일부 양태에서, 감염은 세포 또는 대상체 내에서의 바이러스의 존재로부터 발생되거나, 바이러스에 의한 세포 또

는 대상체의 침윤에 의해 발생된 병리학적 상태를 의미한다.

[0032] 본원에서 사용된 용어 "인플루엔자 바이러스 질환"은 세포 또는 대상체 내에서의 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 또는 B 바이러스)의 존재, 또는 인플루엔자 바이러스에 의한 세포 또는 대상체의 침윤으로부터 발생된 병리학적 상태를 의미한다. 특정 양태에서, 상기 용어는 인플루엔자 바이러스에 의해 유발된 호흡 질병을 의미한다.

[0033] 본원에서 사용된 어구 "IFN 결핍 시스템" 또는 "IFN 결핍 기질"은 1종 이상의 인터페론(IFN)(예를 들어, IFN-γ)을 생성하지 않거나 IFN을 낮은 수준으로 생성하고/하거나(즉, 동일한 조건 하에 IFN 전능 시스템에 비해 5% 내지 10%, 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 70% 내지 80%, 80% 내지 90% 또는 그 이상의 INF 발현 감소), 1종 이상의 IFN에 반응하지 않거나 보다 덜 효율적으로 반응하고/하거나, 1종 이상의 IFN에 의해 유도된 1종 이상의 항-바이러스 유전자의 활성을 결여하고 있는 시스템, 예를 들어, 세포, 세포주 및 동물, 예컨대, 돼지, 마우스, 닭, 칠면조, 토끼, 래트 등을 의미한다.

[0034] 본원에서 사용된 수치 용어 "로그"는 로그$_{10}$을 의미한다.

[0035] 본원에서 사용된 어구 "감염 다중도(multiplicity of infection)" 또는 "MOI"는 감염된 세포 당 감염성 바이러스 입자의 평균 수이다. MOI는 첨가된 감염성 바이러스 입자의 수(첨가된 ml x PFU/ml)를 첨가된 세포의 수(첨가된 ml x 세포/ml)로 나눔으로써 측정된다.

[0036] 본원에서 사용된 용어 "핵산"은 DNA 분자(예를 들어, cDNA 또는 게놈 DNA) 및 RNA 분자(예를 들어, mRNA), 및 뉴클레오티드 유사체를 사용하여 발생시킨 DNA 또는 RNA의 유사체를 포함하기 위한 것이다. 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 본원에서 사용된 핵산은 천연 뉴클레오티드 염기(예를 들어, A, G, C 또는 T) 또는 변형된 뉴클레오티드 염기(6-다이메틸아미노 퓨린, 5-플루오로 시스틴, 2-피리돈, 7-데아자구아노신, 이노신 등)를 포함할 수 있다.

[0037] "폴리펩티드"는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 아미드 결합에 의해 연결된 아미노산으로 이루어진 중합체를 의미한다. 본원에서 사용된 단일 폴리펩티드 쇄를 의미할 수 있는 용어는 공유 아미드 결합에 의해 연결된다. 다중 폴리펩티드 쇄를 의미할 수 있는 용어는 비공유 상호작용, 예컨대 이온성 접촉, 수소 결합, 반데르와스 결합 및 소수성 결합에 관련된다. 당해 분야의 숙련자는 예를 들어, 전사 후 공정, 예컨대, 단일 펩티드 분열, 이화황 결합 형성, 글리코실화(예컨대, *N*-결합된 글리코실화), 프로테아제 분열 및 지질 개질(예컨대 S-팔미톨화)에 의해 개질된 폴리펩티드를 포함하는 용어를 인지할 수 있다.

[0038] 본원에서 사용된 용어 "예방하다," "예방하는" 및 "예방"은 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하기 위해 대상체에게 치료법을 투여하는 맥락에서 치료법의 투여 또는 치료법의 조합으로부터 야기되는 하나 이상의 하기 효과를 의미한다: (i) 인플루엔자 바이러스 질환 또는 이의 증상의 발전 또는 발병의 억제 효과; (ii) 인플루엔자 바이러스 질환 또는 이와 연관된 증상의 재발의 억제 효과; 및 (iii) 인플루엔자 바이러스 감염 및/또는 복제의 감소 또는 억제 효과.

[0039] 본원에서 사용된 용어 "정제된" 및 "단리된"은 천연 공급원, 예를 들어, 세포로부터 수득되는 (항체를 포함하는) 폴리펩티드와 관련하여 사용된 경우 상기 천연 공급원으로부터 유도된 오염 물질, 예를 들어, 토양 입자, 광물, 환경으로부터 유도된 화학물질, 및/또는 천연 공급원으로부터 유도된 세포 물질, 예컨대, 세포 잔해, 세포벽 물질, 막, 세포소기관, 대부분의 핵산, 탄수화물, 단백질, 및/또는 세포에 존재하는 지질(그러나, 이들로 한정되지 않음)을 실질적으로 갖지 않는 폴리펩티드를 의미한다. 따라서, 단리된 폴리펩티드는 (건조 중량을 기준으로) 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2% 또는 1% 미만의 세포 물질 및/또는 오염 물질을 갖는 폴리펩티드의 제제를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "정제된" 및 "단리된"은 화학적으로 합성된 (항체를 포함하는) 폴리펩티드와 관련하여 사용된 경우 폴리펩티드의 합성에 관여하는 화학 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 갖지 않는 폴리펩티드를 의미한다. 따라서, 폴리펩티드의 이러한 제제는 관심 있는 펩티드 이외에 (건조 중량을 기준으로) 약 30%, 20%, 10% 또는 5% 미만의 화학 전구체 또는 화합물을 갖는다. 특정 양태에서, 감기 폴리펩티드는 화학적으로 합성된다. 또 다른 특정 양태에서, 감기 폴리펩티드는 재조합으로 발현된다. 또 다른 특정 양태에서, 감기 폴리펩티드는 단리된다.

[0040] 본원에서 사용된 바이러스와 관련하여 용어 "복제," "바이러스성 복제" 및 "바이러스 복제"는 바이러스를 증식시키는 바이러스 생존 주기의 단계 중 1개 이상 또는 전부를 의미한다. 바이러스 생존 주기의 단계는 숙주 세포 표면에의 바이러스 부착, (예를 들어, 수용체 매개된 세포내이입(endocytosis) 또는 막 융합을 통한) 숙주 세포 내로의 침투 또는 도입, 탈외피(바이러스 캡시드(capsid)가 제거되고 바이러스 효소 또는 숙주 효소에 의

해 분해되어 바이러스 게놈 핵산을 방출시키는 과정), 게놈 복제, 바이러스 메신저 RNA(mRNA)의 합성, 바이러스 단백질 합성, 게놈 복제를 위한 바이러스 리보핵단백질 결합체(리보뉴클레오단백질 복합체)의 조립, 바이러스 입자의 조립, 바이러스 단백질의 번역 후 변형, 용해 또는 출아(budding)에 의한 숙주 세포로부터의 방출, 및 파묻힌 바이러스 당단백질을 함유하는 인지질 외피의 획득을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 용어 "복제", "바이러스성 복제" 및 "바이러스 복제"는 바이러스 게놈의 복제를 의미한다. 다른 양태에서, 용어 "복제", "바이러스성 복제" 및 "바이러스 복제"는 바이러스 단백질의 합성을 의미한다.

[0041] "줄기 도메인 폴리펩티드"는 유도체, 예컨대 헤마글루티닌의 줄기 도메인을 이루는 하나 이상의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 헤마글루티닌 폴리펩티드의 조작된 유도체를 의미한다. 줄기 도메인 폴리펩티드는 단일 폴리펩티드 쇄, 2개의 폴리펩티드 쇄 또는 그 이상의 폴리펩티드 쇄일 수 있다. 전형적으로, 줄기 도메인 폴리펩티드는 단일 폴리펩티드 쇄(즉, 헤마글루티닌 HA0 폴리펩티드의 줄기 도메인에 상응함) 또는 2개의 폴리펩티드 쇄(즉, 헤마글루티닌 HA2 폴리펩티드와 연관된 헤마글루티닌 HA1 폴리펩티드의 줄기 도메인에 상응함)이다. 특정 양태에서, 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌으로부터 유도된다. 조작된 줄기 도메인 폴리펩티드는 하기에 기재된 바와 같이 하나 이상의 연결기를 포함할 수 있다.

[0042] 본원에서 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 동물(예를 들어, 조류, 파충류 및 포유동물)을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 특정 양태에서, 대상체는 조류이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 비영장류(예를 들어, 낙타, 당나귀, 얼룩말, 소, 돼지, 말, 염소, 양, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유동물이다. 일부 양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 일부 양태에서, 대상체는 농장동물 또는 애완동물(예를 들어, 개, 고양이, 말, 염소, 양, 돼지, 당나귀 또는 닭)이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 인간 영아(infant)이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 인간 소아이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 성인이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 노인이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 인간 미숙아이다.

[0043] 본원에서 사용된 용어 "인간 미숙아"는 임신 37주 미만에서 출생한 인간 영아를 의미한다.

[0044] 본원에서 사용된 용어 "인간 영아"는 신생아 내지 1세 연령의 인간을 의미한다.

[0045] 본원에서 사용된 용어 "인간 소아"는 1세 내지 18세 연령의 인간을 의미한다.

[0046] 본원에서 사용된 용어 "성인"은 18세 이상 연령의 인간을 의미한다.

[0047] 본원에서 사용된 용어 "노인"은 65세 이상 연령의 인간을 의미한다.

[0048] 용어 "3차 구조" 및 "4차 구조"는 당해 분야의 숙련자에 의해 이해되는 의미를 갖는다. 3차 구조는 단일 폴리펩티드 쇄의 3차원적 구조를 의미한다. 4차 구조는 다수의 폴리펩티드 쇄를 갖는 폴리펩티드의 3차원적 구조를 의미한다.

[0049] 본원에서 사용된 용어 "치료법들" 및 "치료법"은 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 예방 또는 치료에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜, 방법, 화합물, 조성물, 제제 및/또는 약제를 의미할 수 있다. 일부 양태에서, 용어 "치료법들" 및 "치료법"은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 유용한 생물학적 치료법, 지지 치료법 및/또는 다른 치료법을 의미한다. 일부 양태에서, 용어 "용법"은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 암호화하는 핵산, 또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 암호화하는 상기 핵산을 포함하는 벡터 또는 조성물을 의미한다. 일부 양태에서, 용어 "용법"은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드 또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 특별히 결합하는 항체를 의미한다.

[0050] 본원에서 사용된 인플루엔자 바이러스 질환을 치료하기 위해 치료법을 대상체에게 투여하는 것과 관련하여 용어 "치료한다", "치료" 및 "치료하는"은 치료법 또는 치료법들의 조합의 유리한 효과 또는 치료 효과를 수득하는 것을 의미한다. 특정 양태에서, 이러한 용어는 치료법 또는 치료법들의 조합의 투여로부터 발생된 하기 효과 중 1종, 2종, 3종, 4종 또는 5종 이상의 효과를 의미한다: (i) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 심각도의 감소 또는 개선; (ii) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 지속기간의 감소; (iii) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 퇴행; (iv) 인플루엔자 바이러스의 역가 감소; (v) 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이와 관련된 질환과 관련된 기관 기능부전의 감소; (vi) 대상체의 입원 감소; (vii) 입원기간의 감소; (viii) 대상체의 생존의 증가; (ix) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증상의 제거; (x) 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 이와 관련된 질환 또는 증

상의 진행의 억제; (xi) 인플루엔자 바이러스가 세포, 조직, 기관 또는 대상체로부터 또 다른 세포, 조직, 기관 또는 대상체로 퍼지는 것의 예방; (xii) 숙주 세포 내로의 인플루엔자 바이러스의 도입 억제 또는 감소; (xiii) 인플루엔자 바이러스 게놈의 복제 억제 또는 감소; (xv) 숙주 세포로부터의 인플루엔자 바이러스 입자의 방출 억제 또는 감소; 및/또는 (xvi) 또 다른 치료법의 치료 효과의 향상 또는 개선.

[0051] 본원에서 사용된 일부 양태에서, 바이러스와 관련하여 용어 "야생형"은 우세하게 존재하고 천연적으로 유행하고 질환의 전형적인 발생을 일으키는 바이러스의 유형을 의미한다. 다른 양태에서, 바이러스와 관련하여 용어 "야생형"은 모(patental) 바이러스를 의미한다.

[0052] **1. 폴리펩티드**

[0053] 본원은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 기재한다. 작동의 임의의 특정 이론을 준수할 것으로 의도되지 않고, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 다수의 인플루엔자 숙주와 교차반응할 수 있는 면역 반응을 생성하기 위해 숙주 면역 시스템에 하나 이상의 비교적 보존된 항원 분위가 존재하기 위해 유용하다고 생각된다. 하나 이상의 항원 부위가 인플루엔자 헤마글루티닌 아형을 가로질러 잘 보존되었기 때문에, 이러한 면역 반응은 전장 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 여러 아형과 교차 반응될 수 있다.

[0054] 전장 인플루엔자 헤마글루티닌이 그것의 공 모양의 헤드 도메인에서 여러 높은 항원 부분에 존재한다고 생각된다. 이들 높은 항원 부분은 숙주 면역 시스템 또는 구조상에서 더욱 면역원성, 또는 둘다를 더욱 이용할 수 있다. 이는 숙주 면역 시스템이 인플루엔자 헤마글루티닌의 줄기 도메인 중 하나 이상의 에피토프와 비교하여 이들의 높은 면역원성 부분에 우선적으로 반응한다고 생각된다. 또한, 인플루엔자 헤마글루티닌의 공 모양의 헤드 도메인이 아형 및 바이러스 숙주를 가로질러 변할 수 있기 때문에, 하나의 공 모양의 헤드 도메인 아형에 대한 면역 반응이 공 모양의 헤드 도메인의 특정 주된 항원 부분에 제한될 수 있다. 상이한 공 모양의 헤드 도메인을 갖는 숙주는 동일한 면역 반응과 교차 반응할 수 없다. 이처럼, 헤마글루티닌 폴리펩티드에 존재하는 백신의 효과성은 백신에서 존재하는 특정 숙주에 제한적일 수 있다. 따라서, 정해진 종래의 인플루엔자 백신은 정해진 인플루엔자 계절 동안 악성으로 예측되는 인플루엔자 숙주에 대하여 오직 효과적인 것으로 생각된다.

[0055] 유리하게는, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 다양한 인플루엔자 숙주에 대하여 면역 반응을 생성하기에 유용할 수 있다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 일반적으로 통상적인 인플루엔자 백신 폴리펩티드의 가변성 공 모양의 헤드 도메인이 높은 항원성을 포함하지 않는다. 따라서, 그들은 공 모양의 헤드 도메인의 가변성 부분에 제한되는 면역 반응을 생성하지 않아야 한다. 대신에, 그들은 인플루엔자 헤마글루티닌의 비교적 보존된 줄기 도메인에 하나 이상의 에피토프가 존재한다. 이처럼, 그들이 비교적 보존된 에피토프를 이동하는 다중 인플루엔자 숙주에 대하여 숙주 면역 반응을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 조성물, 백신 및 하기에 자세히 설명된 방법에서 항원으로서 사용을 발견한다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 임의의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 공지된 인플루엔자 A 헤마글루티닌 아형 또는 나중에 확인된 인플루엔자 A 헤마글루티닌 아형에 대하여 숙주 면역 반응을 생성하기 위해 유용할 수 있다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 현재 공지되거나 나중에 확인된 임의의 인플루엔자 B 헤마클루티닌 아형에 대하여 숙주 면역 반응을 생성하기 위해 또한 유용할 수 있다.

[0056] 일반적으로는, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 줄기 도메인을 포함하거나 본질적으로 이루어진 폴리펩티드이다. 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 줄기 도메인은 당해 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 인지된 줄기 도메인이다.

[0057] 당해 분야의 숙련자에게 공지된 바와 같이, 전장 인플루엔자 헤마글루티닌은 전형적으로 HA1 도메인 및 HA2 도메인을 포함한다. 줄기 도메인은 HA1 도메인의 2개의 부분 및 HA2 도메인의 대부분 또는 모두로 형성된다. HA1 도메인의 2개의 부분은 공 모양의 헤드 도메인에 의해 1차 서열에서 분리된다.

[0058] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 공 모양의 헤드 도메인을 약간 포함하거나 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 여겨지는 임의의 기술에 의해 삭제된 그것의 공 모양의 헤드 도메인을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌이다.

[0059] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 도 1에서 A_p 및 A_q로서 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드에서 확인된 시스테인 잔기를 유지한다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 야생형 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌보다 더욱 낮은 pH(예

컨대, 5.2 미만, 5.1 미만, 5.0 미만, 또는 4.9, 예를 들어, 4.8, 4.7, 4.6, 4.5, 4.4., 4.3, 4.2, 4.1, 4.0, 3.9, 3.8 등의 미만의 pH임)에서 더 큰 안정성을 갖는다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 야생형 인플루엔자 바이러스의 헤마글루니틴 보다 더욱 낮은 pH에서 전융합으로부터 융합 형태로 형태적인 변화를 진행한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 치환기, 예를 들어 낮은 pH(예컨대, 4.9 내지 5.2, 4.5 내지 3.5, 3.5 내지 2.5, 2.5 내지 1.5, 1.5 내지 0.5의 pH)에서 폴리펩티드의 안정성을 증가시키는 HA1 H17Y(H3 넘버링)를 포함한다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 안정성은 당해 분야의 공지된 기술, 예를 들어, 문헌[Thoennes et al., 2008, Virology 370: 403-414]에 기재된 바와 같은 트립신 소화에 대한 헤마글루티닌분자의 민감성을 사용하여 평가될 수 있다.

[0060] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 하기에 설명된 기술을 포함하는, 기술 중 하나에 적합하다고 간주되는 임의의 기술에 따라 제조될 수 있다. 특정 양태에서, 줄기 도메인 폴리펩티드는 단리된다.

[0061] 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 1차 구조는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 연결기, HA1 C-말단 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 1차 구조는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 연결기, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 1차 구조는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절, 연결기, HA1 C-말단 긴 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 연결기, HA1 중간 줄기 분절, 2차 연결기, HA1 C-말단 줄기 분절 및 HA2를 포함한다.

[0062] 1차 서열은 단일 폴리펩티드에 의해 형성되거나, 다중 폴리펩티드에 의해 형성되어야 한다. 전형적으로, 단일 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 간주되는 임의의 기술에 의해 발현된다. 단일 폴리펩티드 양태에서, HA1 부분 및 HA2는 3차 회합이다. 당해 분야에 숙련자들에게 공지된 바와 같이, 단일 HA 폴리펩티드는, 예를 들어, 프로테아제에 의해, 적절한 발현 조건하에서 분열되어 4차 회합에서 2개의 폴리펩티드를 수득할 수 있다. 분열은 전형적으로는 HA1 C-말단 줄기 분절 및 HA2 사이이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 다중 폴리펩티드, 예를 들어 2개의 폴리펩티드, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인이다. 다중 폴리펩티드 양태에서, HA1 부분 및 HA2는 4차 회합이다.

[0063] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 단량체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 다량체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 삼량체이다. 당해 분야의 숙련자들은 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드가 생체 내에서 삼량체화할 수 있고, 본원에 기재된 특정 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 삼량체화할 수 있음을 인지한다. 하기 기재된 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 삼량체화를 가능하게 하는 삼량체화 도메인을 포함한다.

[0064] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 단일 펩티드를 포함한다. 전형적으로, 단일 펩티드는 폴리펩티드 발현 및 전사 동안 또는 후에 분열되어 성숙한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 수득한다. 신호 펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현을 위한 장점일 수 있다. 특정 양태에서, 또한 본원에 기재된 것은 신호 펩티드가 결핍된 성숙한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0065] 인플루엔자 헤마글루티닌 HA2는 전형적으로는 줄기 도메인, 경막 도메인 및 세포질 도메인을 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, HA2 내강 도메인, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 이러한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 막결합 항원으로서 발현될 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, HA2 내강 도메인 및 HA2 경막 도메인 포함하지만, 전형적인 세포질 도메인의 일부 또는 전체가 부족한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 이러한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 막결합 항원으로서 발현될 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인 및 HA2 내강 도메인을 포함하지만, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인 둘다 부족한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 이러한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 유리하게는 가용성 폴리펩티드로서 발현될 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인을 포함하지만, HA2 내강 도메인, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인이 부족한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 이러한 인플루엔자

헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 유리하게는 가용성 폴리펩티드로서 발현될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야에 공지된 인플루엔자 HA2 줄기 도메인에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA2 줄기 도메인을 포함한다. 공지된 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 헤마글루티닌으로부터 예시적으로 공지된 HA2 줄기 도메인은 하기 표에 기재된다.

[0066] 또한 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA2 줄기 도메인의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단으로부터 삭제된다. 추가로 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인의 변형된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 줄잡아 치환된다. 추가로 본원에 기재된 것은 삭제되고 변형된 HA2 줄기 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0067] 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 1차 구조는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 연결기, HA1 C-말단 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. HA1 N-말단 줄기 분절은 본원에 기재된 정의에 기제로 하여 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 임의의 HA1 N-말단 줄기 분절일 수 있다. 전형적으로, 폴리펩티드에 상응하는 HA1 N-말단 줄기 분절은 HA1의 약 52번째 잔기에서 서열 중에 위치된 시스테인 잔기를 통해 성숙한 HA1(즉, HA1 결핍 신호 펩티드)의 N-말단 아미노산으로 이루어진다. 이 시스테인 잔기(본원에서 A_p로 지칭됨)는 일반적으로 HA1의 C-말단 줄기 분절에서 시스테인 잔기와 이황화 가교를 형성할 수 있다. 대표적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌의 서열 16을 도 1에 나타냈고, 잔기 A_p는 각각에서 확인된다.

[0068] 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 A_p에서 정확히 끝나지 않지만(예컨대, H3 헤마글루티닌으로부터의 HA1 아단위의 Cys_{52}), A_p 부근에 서열 및 구조 중 잔기에서 끝난다. 예를 들어, 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 A_{p-1}, A_{p-2}, A_{p-3} 또는 A_{p-4}에서 끝난다. 다른 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 A_{p+1}, A_{p+2}, A_{p+3}, A_{p+4} 또는 A_{p+5}에서 끝난다. HA1 N-말단 줄기 분절의 끝은 HA1 C-말단 줄기 분절 및 연결기의 끝과 함께 선택되어야 하고, 생성되는 연결된 HA1 줄기 도메인이 하기에 기재된 바와 같이, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인에 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있다.

[0069] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA1 N-말단 줄기 분절에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA1 N-말단 줄기 분절을 포함한다. 예시적으로 공지된 HA1 N-말단 줄기 분절은 하기 표에 기재된다.

[0070] 또한 본원에 기재된 것은 HA1 N-말단 줄기 분절의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA1 N-말단 줄기 분절의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단 모두로부터 삭제된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 N-말단 줄기 분절의 확장된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 1, 2 또는 3개의 잔기가 HA1 N-말단 줄기 분절의 C-말단에 첨가되고; 이들 첨가된 잔기는 HA1 N-말단 줄기 분절에 인접한 공 모양의 헤드 도메인의 아미노산 서열로부터 유도될 수 있다. 추가로 본원에 기재된 것은 HA1 N-말단 줄기 분절의 변형된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 줄잡아 치환된다. 추가로 기재된 것은 삭제되고 변형된 HA1 N-말단 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0071] HA1 C-말단 줄기 분절은 본원에 기재된 정의에 기제로 하여 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 임의의 HA1 C-말단 줄기 분절일 수 있다. 전형적으로, 폴리펩티드에 상응하는 HA1 C-말단 줄기 분절이 HA1의 C-말단 아미노산을 통해 HA1의 약 277번째 잔기(H3 넘버링을 사용)에서 서열에 위치된 시스테인 잔기로 이루어진다. 이 시스테인 잔기(본원에서 A_q로 지칭됨)가 일반적으로 HA1의 N-말단 줄기 분절에서 시스테인 잔기 A_p와 이황화 가교를 형성할 수 있다. 대표적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌의 서열 16을 도 1에 나타냈고, 잔기 A_q가 각각 확인된다.

[0072] 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절이 A_q(예컨대, H3 헤마글루티닌으로부터 HA1 아단위의 Cys_{277})에서 시작하지 않지만, A_q 부근의 서열 및 구조 중에 잔기에서 시작한다. 예를 들어, 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 A_{q-1}, A_{q-2}, A_{q-3} 또는 A_{q-4}에서 시작한다. 다른 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 A_{q+1}, A_{q+2}, A_{q+3}, A_{q+4} 또는

A_{q+5}에서 시작한다. HA1 N-말단 줄기 분절의 끝은 HA1 C-말단 줄기 분절 및 연결기의 시작점과 함께 선택될 수 있고, 따라서 생성된 HA1 줄기 도메인이 하기 기재된 바와 같이, 인플루엔자 헤마글루티닌에 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있다.

[0073] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA1 C-말단 줄기 분절에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA1 C-말단 줄기 분절을 포함한다. 예시적으로 공지된 HA1 C-말단 줄기 분절은 하기 표에 기재된다.

[0074] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-1}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-2}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-3}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-4}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-5}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-5}이다.

[0075] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+1}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+2}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+3}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+4}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+5}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+5}이다.

[0076] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-1}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-2}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-3}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-4}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-5}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q+5}이다.

[0077] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+1}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+2}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+3}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+4}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+5}이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_{q-5}이다.

[0078] 또한 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 줄기 분절의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA1 C-말단 줄기 분절의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단으로부터 삭제된다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 것은 HA1 C-말단 줄기 분절의 확장된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 1, 2 또는 3개의 잔기가 HA1 C-말단 줄기 분절의 N-말단에 첨가되고; 이들 첨가된 잔기가 HA1 C-말단 줄기 분절에 인접한 공 모양의 헤드 도메인의 아미노산 서열로부터 유도될 수 있다. 특정 양태에서, 1개의 잔기가 C-말단 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 1개의 잔기가 N-말단 줄기 분절에 첨가되고; 2개의 잔기가 C-말단 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 2개의 잔기가 N-말단 줄기 분절에 첨가되고; 3개의 잔기가 C-말단 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 3개의 잔기가 N-말단 줄기 분절에 첨가된다. 추가로 본원에 제공된 것은 HA1 C-말단 줄기 분절의 변형된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산에 줄잡아 치환된다. 추가로 본원에 제공된 것은 삭제되고 변형된 HA1 C-말단 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0079] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 나중에 발견된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이 서열 동일성일 수 있다). 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정

양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 하기에 자세히 기재된 바와 같이, 인플루엔자 B 헤마글루티닌에 기제로 한다.

[0080] HA1 N-말단 줄기 분절은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA1 N-말단 줄기 분절에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이 서열 동일성을 갖는다). 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 A HA1 N-말단 줄기 분절에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 1개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 2개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 3개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 4개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 5개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 서열번호 177 내지 224로부터 선택된다.

[0081] HA1 C-말단 줄기 분절은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA1 C-말단 줄기 분절에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 인플루엔자 A HA1 C-말단 줄기 분절에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 서열번호 50 내지 65로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 1개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 50 내지 65로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 2개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 50 내지 65로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 3개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 50 내지 65로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 4개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 50 내지 65로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 5개의 아미노산을 각각 갖는, 서열번호 50 내지 65로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 서열번호 226 내지 273으로부터 선택된다.

[0082] HA2 줄기 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA2 줄기 도메인에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 인플루엔자 A HA2 줄기 도메인에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 서열번호 66 내지 97로부터 선택된다.

[0083] 신호 펩티드를 포함하는 양태에서, 신호 펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 인플루엔자 바이러스 신호 펩티드에 기제될 수 있다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 인플루엔자 A 신호 펩티드에 기제로 한다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 유용하다고 간주된 임의의 신호 펩티드일 수 있다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 서열번호 18 내지 33으로부터 선택된다.

[0084] 내강 도메인을 포함하는 양태에서, 내강 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 인플루엔자 내강 도메인에 기제로 한다. 특정 양태에서, 내강 도메인은 인플루엔자 A 내강 도메인에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 내강 도메인은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 내강 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 유용하다고 간주된 임의의 내강 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, 내강 도메인은 서열번호 98 내지 113으로부터 선택될 수 있다.

[0085] 경막 도메인을 포함하는 양태에서, 경막 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 인플루엔자 경막 도메인에 기제될 수 있다. 특정 양태에서, 경막 도메인은 인플루엔자 A 경막 도메인에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 경막 도메인은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루

어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 경막 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 유용하다고 간주된 임의의 경막 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, 경막 도메인은 서열번호 114 내지 129로부터 선택된다.

[0086] 세포질 도메인을 포함하는 양태에서, 세포질 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 인플루엔자 세포질 도메인에 기제될 수 있다. 특정 양태에서, 세포질 도메인은 인플루엔자 세포질 도메인에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 세포질 도메인은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 세포질 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 유용하다고 간주된 임의의 세포질 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, 세포질 도메인은 서열번호 130 내지 145로부터 선택된다.

[0087] 특정 양태에서, 헤마글루티닌 줄기 도메인 중 글리코실화 위치의 하나 이상이 변형되거나 삭제되어, 이들 위치에서 글리코실화가 폴리펩티드의 가공 및 성숙 동안 발생할 수 없다. 당해 분야의 숙련자는 인플루엔자 HA가 전형적으로 하나 이상의 글리코실화 서열(예컨대, Asn-Xaa-Ser/Thr/Cys, 이때 Xaa는 Pro를 제외한 임의의 아미노산이다)을 포함함을 인식할 수 있다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중에 하나 이상의 아미노산 잔기는 글리코실화 서열을 분열시키는 아미노산 잔기로 줄잡아 치환된다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중에 하나 이상의 아미노산 잔기는 글리코실화 서열을 분열시키는 임의의 아미노산 잔기로 치환된다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중에 하나 이상의 아스파라긴 잔기는 알라닌으로 치환된다. 특정 양태에서, H3 헤마글루티닌의 위치 38에서 아스파라긴은 알라닌으로 변한다.

[0088] 하기 표 1은 신호 펩티드, HA1 N-말단 줄기 분절, HA1 C-말단 줄기 분절 및, 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드의 HA2 도메인을 나타낸다. 이들 신호 펩티드, 줄기 분절 및 도메인이 폴리펩티드 및 본원에 기재된 방법에서 유용하다.

[0089] [표 1]

[0090] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 서열**

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1)	MKAN LLVLL CALAA ADA [서열 번호 18]	DTICIGYHANN STDTVDTVLE KNVTVTHSVN LLEDSHNGKL C [서열 번호 34]	CNTKCQTPLG AINSSLPYQNI HPVTIGECPKY VRSAKLRMVT GLRNNPSIQSR [서열 번호 50]	GLFGAIAGFIEGGW TGMIDGWYGYHHQ NEQGSGYAADQKST QNAINGITNKVNTVI EKMNIQFTAVGKEF NKLEKRMENLNKK VDDGFLDIWTYNAE LLVLLENERTLDFH DSNVKNLYEKVKSQ LKNNAKEIGNGCFE FYHKCDNECMESVR NGTYDYPKYSEESK LNREKVDGVKLES MGIYQILAIYSTVAS SLVLLVSLGAISFW MCSNGSLQCRICI [서열 번호 66]
H2 (L11136)	MAIIY LILLFT AVRG [서열 번호 19]	DQICIGYHSNN STEKVDTILER NVTVTHAQNI LEKTHNGKLC [서열 번호 35]	CETKCQTPLG AINTTLPFHNV HPLTIGECPKY VKSERLVLAT GLRNVPQIESR [서열 번호 51]	GLFGAIAGFIEGGW QGMIDGWYGYHHS NDQGSGYAADKEST QKAIDGITNRVNSVI EKMNTQFEAVGKEF SNLEKRLENLNKKM EDGFLDVWTYNAE LLVLMENERTLDFH DSNVKNLYDRVRM QLRDNAKELGNGCF EFYHKCDDECMNS VKNGTYDYPKYEEE SKLNRNEIKGVKLS NMGVYQILAIYATV AGSLSLAIMIAGISL WMCSNGSLQCRICI [서열 번호 67]

[0091]

[0092]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ	MKTII ALSYIF CLALG [서열 번호 20]	QDLPGNDNST ATLCLGHHAV PNGTLVKTITD DQIEVTNATEL VQSSSTGKIC [서열 번호 36]	CISECITPNGSI PNDKPFQNVN KITYGACPKY VKQNTLKLAT GMRNVPEKQT R [서열 번호 52]	GLFGAIAGFIENGW EGMIDGWYGFRHQ NSEGTGQAADLKST QAAIDQINGKLNRVI EKTNEKFHQIEKEFS EVEGRIQDLEKYVE DTKIDLWSYNAELL VALENQHTIDLTDS EMNKLFEKTRRQLR ENAEDMGNGCFKIY HKCDNACIESIRNGT YDHDVYRDEALNN RFQIKGVELKSGYK DWILWISFAISCFLL CVVLLGFIMWACQR GNIRCNICI [서열 번호 68]
H4 (D90302)	MLSIVI LFLLIA ENSS [서열 번호 21]	QNYTGNPVIC MGHHAVANG TMVKTLADDQ VEVVTAQELV ESQNLPELC [서열 번호 37]	CVSKCHTDKG SLSTTKPFQNI SRIAVGDCPRY VKQGSLKLAT GMRNIPEKAS R [서열 번호 53]	GLFGAIAGFIENGW QGLIDGWYGFRHQ NAEGTGTAADLKST QAAIDQINGKLNRLI EKTNDKYHQIEKEF EQVEGRIQDLENYV EDTKIDLWSYNAEL LVALENQHTIDVTD SEMNKLFERVRRQL RENAEDKGNGCFEI FHKCDNNCIESIRNG TYDHDIYRDEAINN RFQIQGVKLTQGYK DIILWISFSISCFLLV ALLLAFILWACQNG NIRCQICI [서열 번호 69]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H5 (X07826)	MERIVLLLAIVSLVKS [서열 번호 22]	DQICIGYHANKSTKQVDTIMEKNVTVTHAQDILERTHNGKLC [서열 번호 38]	CDTKCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECPKYVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 54]	GLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGITNKVNSIIDKMNTRFEAVGKEFNNLERRVENLNKKMEDGFLDVWTYNVELLVLMENERTLDFHDSNVNNLYDKVRLQLKDNARELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLNREEISGVKLESMGVYQILSIYSTVASSLALAIMIAGLSFWMCSNGSLQCRICI [서열 번호 70]
H6 (D90303)	MIAIIVVAILATAGRS [서열 번호 23]	DKICIGYHANNSTTQIDTILEKNVTVTHSVELLENQKEERFC [서열 번호 39]	CDATCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIGECPKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 55]	GLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHENSQGSGYAADRESTQKAVDGITNKVNSIIDKMNTQFEAVDHEFSNLERRIDNLNKRMEDGFLDVWTYNAELLVLLENERTLDLHDANVKNLYERVKSQLRDNAMILGNGCFEFWHKCDDECMESVKNGTYDYPKYQDESKLNRQEIESVKLESLGVYQILAIYSTVSSSLVLVGLIIAVGLWMCSNGSMQCRICI [서열 번호 71]

[0093]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H7 (M24457)	MNTQILVFALVAVIPTNA [서열 번호 24]	DKICLGHHAVSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVERTNIPKIC [서열 번호 40]	CEGECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCPRYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKKR [서열 번호 56]	GLFGAIAGFIENGWEGLVDGWYGFRHQNAQGEGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQFELIDNEFTEVEKQIGNLINWTKDSITEVWSYNAELIVAMENQHTIDLADSEMNRLYERVRKQLRENAEEDGTGCFEIFHKCDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAMQNRIQIDPVKLSSGYKDVILWFSFGASCFLLLAIAMGLVFICVKNGNMRCTICI [서열 번호 72]
H8 (D90304)	MEKFIAIATLASTNAY [서열 번호 25]	DRICIGYQSNNSTDTVNTLIEQNVPVTQTMELVETEKHPAYC [서열 번호 41]	CNTKCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGECPKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 57]	GLFGAIAGFIEGGWSGMIDGWYGFHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIDKITNKVNNIVDKMNREFEVVNHEFSEVEKRINMINDKIDDQIEDLWAYNAELLVLLENQKTLDEHDSNVKNLFDEVKRRLSANAIDAGNGCFDILHKCDNECMETIKNGTYDHKEYEEEAKLERSKINGVKLEENTTYKILSIYSTVAASLCLAILIAGGLILGMQNGSCRCMFCI [서열 번호 73]

[0094]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H9 (D90305)	METK AIIAAL LMVTA ANA [서열 번호 26]	DKICIGYQSTN STETVDTLTES NVPVTHTKEL LHTEHNGMLC [서열 번호 42]	CVVQCQTEKG GLNTTLPFHNI SKYAFGNCPK YVGVKSLKLP VGLRNVPAVS SR [서열 번호 58]	GLFGAIAGFIEGGWP GLVAGWYGFQHSN DQGVGMAADKGST QKAIDKITSKVNNII DKMNKQYEVIDHEF NELEARLNMINNKI DDQIQDIWAYNAEL LVLLENQKTLDEHD ANVNNLYNKVKRA LGSNAVEDGNGCFE LYHKCDDQCMETIR NGTYDRQKYQEESR LERQKIEGVKLESEG TYKILTIYSTVASSL VLAMGFAAFLFWA MSNGSCRCNICI [서열 번호 74]
H10 (M21647)	MYKV VVIIAL LGAVK G [서열 번호 27]	LDRICLGHHA VANGTIVKTL TNEQEEVTNA TETVESTNLN KLC [서열 번호 43]	CESKCFWRGG SINTKLPFQNL SPRTVGQCPK YVNQRSLLLA TGMRNVPEVV QGR [서열 번호 59]	GLFGAIAGFIENGW EGMVDGWYGFRHQ NAQGTGQAADYKS TQAAIDQITGKLNRL IEKTNTEFESIESEFS ETEHQIGNVINWTK DSITDIWTYNAELLV AMENQHTIDMADSE MLNLYERVRKQLR QNAEEDGKGCFEIY HTCDDSCMESIRNN TYDHSQYREEALLN RLNINPVKLSSGYK DIILWFSFGESCFVL LAVVMGLVFFCLKN GNMRCTICI [서열 번호 75]

[0095]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H11 (D90306)	MEKTLLFAAIFLCVKA [서열 번호 28]	DEICIGYLSNNSTDKVDTIIENNVTVTSSVELVETEHTGSFC [서열 번호 44]	CSTKCQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCPKYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 60]	GLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHRDEEGTGIAADKESTQKAIDQITSKVNNIVDRMNTNFESVQHEFSEIEERINQLSKHVDDSVVDIWSYNAQLLVLLENEKTLDLHDSNVRNLHEKVRRMLKDNAKDEGNGCFTFYHKCDNKCIERVRNGTYDHKEFEEESKINRQEIEGVKLDSSGNVYKILSIYSCIASSLVLAALIMGFMFWACSNGSCRCTICI [서열 번호 76]
H12 (D90307)	MEKFIILSTVLAASFAY [서열 번호 29]	DKICIGYQTNNSTETVNTLSEQNVPVTQVEELVHRGIDPILC [서열 번호 45]	CVTECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGKCPKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 61]	GLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHQNAEGTGIAADRDSTQRAIDNMQNKLNNVIDKMNKQFEVVNHEFSEVESRINMINSKIDDQITDIWAYNAELLVLLENQKTLDEHDANVRNLHDRVRRVLRENAIDTGDGCFEILHKCDNNCMDTIRNGTYNHKEYEEESKIERQKVNGVKLEENSTYKILSIYSSVASSLVLLLMIIGGFIFGCQNGNVRCTFCI [서열 번호 77]

[0096]

[0097]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H13 (D90308)	MALN VIATL TLISVC VHA [서열 번호 30]	DRICVGYLSTN SSERVDTLLEN GVPVTSSIDLIE TNHTGTYC [서열 번호 46]	CNTKCQTSVG GINTNRTFQNI DKNALGDCPK YIKSGQLKLAT GLRNVPAISNR [서열 번호 62]	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKESTQK AIDQITTKINNIIDKM NGNYDSIRGEFNQV EKRINMLADRIDDA VTDIWSYNAKLLVL LENDKTLDMHDAN VKNLHEQVRRELKD NAIDEGNGCFELLH KCNDSCMETIRNGT YDHTEYAEESKLKR QEIDGIKLKSEDNVY KALSIYSCIASSVVL VGLILSFIMWACSSG NCRFNVCI [서열 번호 78]
H14 (M35997)	MIALIL VALAL SHTAY S [서열 번호 31]	QITNGTTGNPII CLGHHAVENG TSVKTLTDNH VEVVSAKELV ETNHTDELC [서열 번호 47]	CTSPCLTDKGS IQSDKPFQNVS RIAIGNCPKYV KQGSLMLATG MRNIPGKQAK [서열 번호 63]	GLFGAIAGFIENGW QGLIDGWYGFRHQ NAEGTGTAADLKST QAAIDQINGKLNRLI EKTNEKYHQIEKEF EQVEGRIQDLEKYV EDTKIDLWSYNAEL LVALENQHTIDVTD SEMNKLFERVRRQL RENAEDQGNGCFEI FHQCDNNCIESIRNG TYDHNIYRDEAINN RIKINPVTLTMGYK DIILWISFSMSCFVF VALILGFVLWACQN GNIRCQICI [서열 번호 79]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
H15 (L43917)	MNTQI IVILVL GLSMV KS [서열 번호 32]	DKICLGHHAV ANGTKVNTLT ERGVEVVNAT ETVEITGIDKV C [서열 번호 48]	CEGECFYSGG TINSPLPFQNID SRAVGKCPRY VKQSSLPLAL GMKNVPEKIR TR [서열 번호 64]	GLFGAIAGFIENGW EGLIDGWYGFRHQN AQGQGTAADYKST QAAIDQITGKLNRLI EKTNKQFELIDNEFT EVEQQIGNVINWTR DSLTEIWSYNAELL VAMENQHTIDLADS EMNKLYERVRRQL RENAEEDGTGCFEIF HRCDDQCMESIRNN TYNHTEYRQEALQN RIMINPVKLSSGYKD VILWFSFGASCVML LAIAMGLIFMCVKN GNLRCTICI [서열 번호 80]
H16 (EU293865)	MMIK VLYFLI IVLGR YSKA [서열 번호 33]	DKICIGYLSNN SSDTVDTLTEN GVPVTSSVDL VETNHTGTYC [서열 번호 49]	CNTKCQTSLG GINTNKTFQNI ERNALGDCPK YIKSGQLKLAT GLRNVPSIGER [서열 번호 65]	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKASTQK AINEITTKINNIIEKM NGNYDSIRGEFNQV EKRINMLADRVDDA VTDIWSYNAKLLVL LENDRTLDLHDANV RNLHDQVKRALKS NAIDEGDGCFNLLH KCNDSCMETIRNGT YNHEDYREESQLKR QEIEGIKLKTEDNVY KVLSIYSCIASSIVLV GLILAFIMWACSNG SCRFNVCI [서열 번호 81]

[0098]

[0099] 하기 표 1a는 폴리펩티드 및 본원에 기재된 방법에 유용한 HA1 N-말단 줄기 분절 및 HA1 C-말단 줄기 분절을 나타낸다.

[0100] [표 1a]

[0101] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 서열**

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKL [서열 번호 177]	NTKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGEC PKYVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 226]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys Δ1	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKL [서열 번호 178]	TKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECP KYVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 227]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys Δ3	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGK [서열 번호 179]	KCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPK YVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 228]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) PR8-CON-A	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKLCRLKC [서열번호 312]	CKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECP KYVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSRG [서열 번호 313]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) PR8-CON-B	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKLC [서열 번호 34]	CVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSRG [서열 번호 314]

[0102]

[0103]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) PR8-CON-C	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKLCRLKGIAPLQL GKCNIAGWLLGNPECDP LLPVRSWSYIVETPNSEN GICYPGC [서열 번호 315]	AFALSRGFGSGIITSNASMHECNTKCQ TPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPKYVR SAKLRMVTGLRNNPSIQSRG [서열 번호 316]
H2 (L11136) No Cys	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKL [서열 번호 180]	ETKCQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGE CPKYVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 229]
H2 (L11136) No Cys Δ1	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKL [서열 번호 181]	TKCQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECP KYVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 230]
H2 (L11136) No Cys Δ3	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGK [서열번호 182]	KCQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECP KYVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 231]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKI [서열 번호 183]	ISECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGAC PKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 232]

[0104]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys Δ1	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKI [서열 번호 184]	SECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACP KYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 233]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys Δ3	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGK [서열 번호 185]	ECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACP KYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 234]
H3 HK68-H3N2 PDB: 1HGJ (EF409245) HK68-CON-A	STATLCLGHHAVPNGTL VKTITDDQIEVTNATELV QSSSTGKIC [서열 번호 308]	CISECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA CPKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 52]
H3 HK68-H3N2 PDB: 1HGJ (EF409245) HK68-CON-B	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKIC [서열 번호 36]	CKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 309]

[0105]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H3 HK68-H3N2 PDB: 1HGJ (EF409245) HK68-CON-C	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKICN NPHRILDGIDCTLIDALL GDPHCDVFQNETWDLF VERSKAFSNC [서열 번호 310]	APRGYFKMRTGKSSIMSSDAPIDTCIS ECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACP KYVKQNTLKLATGMRNVPEK [서열 번호 311]
H4 (D90302) No Cys	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPEL [서열 번호 186]	VSKCHTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGD CPRYVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 235]
H4 (D90302) No Cys Δ1	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPEL [서열 번호 187]	SKCHTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGDC PRYVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 236]
H4 (D90302) No Cys Δ3	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPE [서열 번호 188]	KCHTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGDCP RYVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 237]
H5 (X07826) No Cys	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKL [서열 번호 189]	DTKCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGE CPKYVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 238]
H5 (X07826) No Cys Δ1	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKL [서열 번호 190]	TKCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECP KYVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 239]

[0106]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H5 (X07826) No Cys Δ3	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGK [서열 번호 191]	KCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECPK YVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 240]
H6 (D90303) No Cys	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERF [서열 번호 192]	DATCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIG ECPKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 241]
H6 (D90303) No Cys Δ1	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERF [서열 번호 193]	ATCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIGE CPKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 242]
H6 (D90303) No Cys Δ3	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEER [서열번호 194]	TCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIGEC PKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 243]
H7 (M24457) No Cys	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKI [서열 번호 195]	EGECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGK CPRYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKR KKR [서열 번호 244]
H7 (M24457) No Cys Δ1	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKI [서열 번호 196]	GECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKC PRYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRK KR [서열 번호 245]
H7 (M24457) No Cys Δ3	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPK [서열 번호 197]	ECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCP RYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKK R [서열 번호 246]

[0107]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H8 (D90304) No Cys	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAY [서열 번호 198]	NTKCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMG ECPKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 247]
H8 (D90304) No Cys Δ1	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAY [서열 번호 199]	TKCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGE CPKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 248]
H8 (D90304) No Cys Δ3	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPA [서열 번호 200]	KCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGEC PKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 249]
H9 (D90305) No Cys	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGML [서열 번호 201]	VVQCQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFG NCPKYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 250]
H9 (D90305) No Cys Δ1	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGML [서열번호 202]	VQCQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFGN CPKYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 251]
H9 (D90305) No Cys Δ3	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGM [서열 번호 203]	QCQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFGNCP KYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 252]
H10 (M21647) No Cys	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKL [서열 번호 204]	ESKCFWRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQ CPKYVNQRSLLLATGMRNVPEVVQG R [서열 번호 253]

[0108]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H10 (M21647) No Cys Δ1	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKL [서열 번호 205]	SKCFWRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQC PKYVNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 254]
H10 (M21647) No Cys Δ3	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNK [서열 번호 206]	KCFWRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQCP KYVNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 255]
H11 (D90306) No Cys	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSF [서열 번호 207]	STKCQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGD CPKYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 256]
H11 (D90306) No Cys Δ1	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSF [서열번호 208]	TKCQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDC PKYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 257]
H11 (D90306) No Cys Δ3	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGS [서열 번호 209]	KCQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCP KYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 258]
H12 (D90307) No Cys	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPIL [서열번호 210]	VTECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIG KCPKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 259]
H12 (D90307) No Cys Δ1	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPIL [서열 번호 211]	TECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGK CPKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 260]

[0109]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H12 (D90307) No Cys Δ3	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPI [서열 번호 212]	ECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGKC PKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 261]
H13 (D90308) No Cys	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTY [서열 번호 213]	NTKCQTSVGGINTNRTFQNIDKNALG DCPKYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 262]
H13 (D90308) No Cys Δ1	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTY [서열 번호 214]	TKCQTSVGGINTNRTFQNIDKNALGD CPKYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 263]
H13 (D90308) No Cys Δ3	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGT [서열번호 215]	KCQTSVGGINTNRTFQNIDKNALGDC PKYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 264]
H14 (M35997) No Cys	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDEL [서열 번호 216]	TSPCLTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNC PKYVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 265]
H14 (M35997) No Cys Δ1	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDEL [서열번호 217]	SPCLTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNCP KYVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 266]
H14 (M35997) No Cys Δ3	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDE [서열 번호 218]	PCLTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNCPK YVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 267]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H15 (L43917) No Cys	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKV [서열 번호 219]	EGECFYSGGTINSPLPFQNIDSRAVGK CPRYVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 268]
H15 (L43917) No Cys Δ1	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKV [서열 번호 220]	GECFYSGGTINSPLPFQNIDSRAVGKC PRYVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 269]
H15 (L43917) No Cys Δ3	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDK [서열 번호 221]	ECFYSGGTINSPLPFQNIDSRAVGKCP RYVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 270]
H16 (EU293865) No Cys	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTY [서열번호 222]	NTKCQTSLGGINTNKTFQNIERNALGD CPKYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 271]
H16 (EU293865) No Cys Δ1	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTY [서열 번호 223]	TKCQTSLGGINTNKTFQNIERNALGDC PKYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 272]
H16 (EU293865) No Cys Δ3	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGT [서열 번호 224]	KCQTSLGGINTNKTFQNIERNALGDCP KYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 273]

[0110]

[0111] 하기 표 2는 HA2 폴리펩티드의 추정되는 줄기 도메인, 내강 도메인, 경막 도메인 및 세포질 도메인을 나타낸다.

[0112] [표 2]

[0113] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 서열**

HA2 도메인 아형 (젠뱅크 번호)	줄기 도메인	내강 도메인	경막 도메인	세포질 도메인
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1)	GLFGAIAGFIEGGWT GMIDGWYGYHHQNE QGSGYAADQKSTQN AINGITNKVNTVIEK MNIQFTAVGKEFNKL EKRMENLNKKVDDG FLDIWTYNAELLVLL ENERTLDFHDSNVKN LYEKVKSQLKNNAK EIGNGCFEFYHKCDN ECMESVRNGTYDYP KYSEESKLNREKVDG VKLES [서열 번호 82]	MGIYQ [서열 번호 98]	ILAIYSTVASSL VLLVSLGAISF WMCS [서열 번호 114]	NGSLQCRIC I [서열 번호 130]
H2 (L11136)	GLFGAIAGFIEGGWQ GMIDGWYGYHHSND QGSGYAADKESTQK AIDGITNRVNSVIEK MNTQFEAVGKEFSNL EKRLENLNKKMEDG FLDVWTYNAELLVL MENERTLDFHDSNV KNLYDRVRMQLRDN AKELGNGCFEFYHKC DDECMNSVKNGTYD YPKYEEESKLNRNEI KGVKLSN [서열 번호 83]	MGVYQ [서열 번호 99]	ILAIYATVAGSL SLAIMIAGISLW MCS [서열 번호 115]	NGSLQCRIC I [서열 번호 131]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ	GLFGAIAGFIENGWE GMIDGWYGFRHQNS EGTGQAADLKSTQA AIDQINGKLNRVIEKT NEKFHQIEKEFSEVE GRIQDLEKYVEDTKI DLWSYNAELLVALE NQHTIDLTDSEMNKL FEKTRRQLRENAED MGNGCFKIYHKCDN ACIESIRNGTYDHDV YRDEALNNRFQIKGV ELK [서열 번호 84]	SGYKD [서열 번호 100]	WILWISFAISCF LLCVVLLGFIM WACQ [서열 번호 116]	RGNIRCNICI [서열 번호 132]
H4 (D90302)	GLFGAIAGFIENGWQ GLIDGWYGFRHQNA	QGYKD	IILWISFSISCFLL VALLLAFILWA	NGNIRCQIC I

[0114]

HA2 도메인 아형 (젠뱅크 번호)	줄기 도메인	내강 도메인	경막 도메인	세포질 도메인
	EGTGTAADLKSTQA AIDQINGKLNRLIEKT NDKYHQIEKEFEQVE GRIQDLENYVEDTKI DLWSYNAELLVALE NQHTIDVTDSEMNKL FERVRRQLRENAEDK GNGCFEIFHKCDNNC IESIRNGTYDHDIYRD EAINNRFQIQGVKLT [서열 번호 85]	[서열 번호 101]	CQ [서열 번호 117]	[서열 번호 133]
H5 (X07826)	GLFGAIAGFIEGGWQ GMVDGWYGYHHSN EQGSGYAADKESTQ KAIDGITNKVNSIIDK MNTRFEAVGKEFNN LERRVENLNKKMED GFLDVWTYNVELLV LMENERTLDFHDSNV NNLYDKVRLQLKDN ARELGNGCFEFYHKC DNECMESVRNGTYD YPQYSEEARLNREEIS GVKLES [서열 번호 86]	MGVYQ [서열 번호 102]	ILSIYSTVASSL ALAIMIAGLSF WMCS [서열 번호 118]	NGSLQCRIC I [서열 번호 134]
H6 (D90303)	GLFGAIAGFIEGGWT GMIDGWYGYHHENS QGSGYAADRESTQK AVDGITNKVNSIIDK MNTQFEAVDHEFSNL ERRIDNLNKRMEDGF LDVWTYNAELLVLL ENERTLDLHDANVK NLYERVKSQLRDNA MILGNGCFEFWHKC DDECMESVKNGTYD YPKYQDESKLNRQEI ESVKLES [서열 번호 87]	LGVYQ [서열 번호 103]	ILAIYSTVSSSL VLVGLIIAVGL WMCS [서열 번호 119]	NGSMQCRI CI [서열 번호 135]
H7 (M24457)	GLFGAIAGFIENGWE GLVDGWYGFRHQNA QGEGTAADYKSTQS AIDQITGKLNRLIEKT NQQFELIDNEFTEVE KQIGNLINWTKDSITE VWSYNAELIVAMEN	SGYKD [서열 번호 104]	VILWFSFGASCF LLLAIAMGLVFI CVK [서열 번호 120]	NGNMRCTI CI [서열 번호 136]

[0115]

[0116]

HA2 도메인 아형 (젠뱅크 번호)	줄기 도메인	내강 도메인	경막 도메인	세포질 도메인
	QHTIDLADSEMNRLY ERVRKQLRENAEED GTGCFEIFHKCDDDC MASIRNNTYDHSKYR EEAMQNRIQIDPVKL S [서열 번호 88]			
H8 (D90304)	GLFGAIAGFIEGGWS GMIDGWYGFHHSNS EGTGMAADQKSTQE AIDKITNKVNNIVDK MNREFEVVNHEFSEV EKRINMINDKIDDQIE DLWAYNAELLVLLE NQKTLDEHDSNVKN LFDEVKRRLSANAID AGNGCFDILHKCDNE CMETIKNGTYDHKE YEEEAKLERSKINGV KLEE [서열 번호 89]	NTTYK [서열 번호 105]	ILSIYSTVAASL CLAILIAGGLIL GMQ [서열 번호 121]	NGSCRCMF CI [서열 번호 137]
H9 (D90305)	GLFGAIAGFIEGGWP GLVAGWYGFQHSND QGVGMAADKGSTQK AIDKITSKVNNIIDKM NKQYEVIDHEFNELE ARLNMINNKIDDQIQ DIWAYNAELLVLLEN QKTLDEHDANVNNL YNKVKRALGSNAVE DGNGCFELYHKCDD QCMETIRNGTYDRQ KYQEESRLERQKIEG VKLES [서열 번호 90]	EGTYK [서열 번호 106]	ILTIYSTVASSL VLAMGFAAFLF WAMS [서열 번호 122]	NGSCRCNIC I [서열 번호 138]
H10 (M21647)	GLFGAIAGFIENGWE GMVDGWYGFRHQN AQGTGQAADYKSTQ AAIDQITGKLNRLIEK TNTEFESIESEFSETEH QIGNVINWTKDSITDI WTYNAELLVAMENQ HTIDMADSEMLNLYE RVRKQLRQNAEEDG KGCFEIYHTCDDSCM ESIRNNTYDHSQYRE	SGYKD [서열 번호 107]	IILWFSFGESCF VLLAVVMGLV FFCLK [서열 번호 123]	NGNMRCTI CI [서열 번호 139]

[0117]

HA2 도메인 아형 (젠뱅크 번호)	줄기 도메인	내강 도메인	경막 도메인	세포질 도메인
	EALLNRLNINPVKLS [서열 번호 91]			
H11 (D90306)	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHRDE EGTGIAADKESTQKA IDQITSKVNNIVDRM NTNFESVQHEFSEIEE RINQLSKHVDDSVVD IWSYNAQLLVLLENE KTLDLHDSNVRNLHE KVRRMLKDNAKDEG NGCFTFYHKCDNKCI ERVRNGTYDHKEFEE ESKINRQEIEGVKLDS S [서열 번호 92]	GNVYK [서열 번호 108]	ILSIYSCIASSLV LAALIMGFMFW ACS [서열 번호 124]	NGSCRCTIC I [서열 번호 140]
H12 (D90307)	GLFGAIAGFIEGGWP GLVAGWYGFQHQNA EGTGIAADRDSTQRA IDNMQNKLNNVIDK MNKQFEVVNHEFSE VESRINMINSKIDDQI TDIWAYNAELLVLLE NQKTLDEHDANVRN LHDRVRRVLRENAID TGDGCFEILHKCDNN CMDTIRNGTYNHKE YEEESKIERQKVNGV KLEE [서열 번호 93]	NSTYK [서열 번호 109]	ILSIYSSVASSLV LLLMIIGGFIFG CQN [서열 번호 125]	GNVRCTFCI [서열 번호 141]
H13 (D90308)	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKESTQKA IDQITTKINNIIDKMN GNYDSIRGEFNQVEK RINMLADRIDDAVTD IWSYNAKLLVLLEND KTLDMHDANVKNLH EQVRRELKDNAIDEG NGCFELLHKCNDSC METIRNGTYDHTEYA EESKLKRQEIDGIKLK SE [서열 번호 94]	DNVYK [서열 번호 110]	ALSIYSCIASSV VLVGLILSFIM WACSS [서열 번호 126]	GNCRFNVCI [서열 번호 142]
H14 (M35997)	GLFGAIAGFIENGWQ GLIDGWYGFRHQNA	MGYKD [서열	IILWISFSMSCF VFVALILGFVL	NGNIRCQIC I

HA2 도메인 아형 (젠뱅크 번호)	줄기 도메인	내강 도메인	경막 도메인	세포질 도메인
	EGTGTAADLKSTQA AIDQINGKLNRLIEKT NEKYHQIEKEFEQVE GRIQDLEKYVEDTKI DLWSYNAELLVALE NQHTIDVTDSEMNKL FERVRRQLRENAEDQ GNGCFEIFHQCDNNC IESIRNGTYDHNIYRD EAINNRIKINPVTLT [서열 번호 95]	번호 111]	WACQ [서열 번호 127]	[서열 번호 143]
H15 (L43917)	GLFGAIAGFIENGWE GLIDGWYGFRHQNA QGQGTAADYKSTQA AIDQITGKLNRLIEKT NKQFELIDNEFTEVE QQIGNVINWTRDSLT EIWSYNAELLVAME NQHTIDLADSEMNKL YERVRRQLRENAEED GTGCFEIFHRCDDQC MESIRNNTYNHTEYR QEALQNRIMINPVKL S [서열 번호 96]	SGYKD [서열 번호 112]	VILWFSFGASC VMLLAIAMGLI FMCVKN [서열 번호 128]	GNLRCTICI [서열 번호 144]
H16 (EU293865)	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKASTQKA INEITTKINNIIEKMNG NYDSIRGEFNQVEKR INMLADRVDDAVTDI WSYNAKLLVLLEND RTLDLHDANVRNLH DQVKRALKSNAIDEG DGCFNLLHKCNDSC METIRNGTYNHEDYR EESQLKRQEIEGIKLK TE [서열 번호 97]	DNVYK [서열 번호 113]	VLSIYSCIASSIV LVGLILAFIMW ACS [서열 번호 129]	NGSCRFNV CI [서열 번호 145]

[0118]

[0119] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 3차 또는 4차 구조 중 하나 이상의 면역원성 에피토프를 포함한다.

[0120] 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 A_{17}-A_{18}-$(Xaa)_n$-A_{38}(서열번호 146)을 포함하되,

[0121] A_{17}은 Y 또는 H이고;

[0122] A_{18}은 H, L 또는 Q이고;

[0123] $(Xaa)_n$은 18 내지 20개 아미노산 잔기의 서열을 나타내고;

[0124] A_{38}은 H, S, Q, T 또는 N이다.

[0125] 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 A_{291}-A_{292}(서열번호 147)를 포함하되,

[0126] A_{291}은 T, S, N, D, P 또는 K이고;

[0127] A_{292}는 L, M, K 또는 R이다.

[0128] 특정 양태에서, HA2 도메인은 아미노산 서열 A_{18}-A_{19}-A_{20}-A_{21}(서열번호 148)을 포함하되,

[0129] A_{18}은 V 또는 I이고;

[0130] A_{19}는 D, N 또는 A이고;

[0131] A_{20}은 G이고;

[0132] A_{21}은 W이다.

[0133] 특정 양태에서, HA2 도메인은 아미노산 서열 A_{38}-A_{39}-A_{40}-A_{41}-A_{42}-A_{43}-A_{44}-A_{45}-A_{46}-A_{47}-A_{48}-A_{49}-A_{50}-A_{51}-A_{52}-A_{53}-A_{54}-A_{55}-A_{56}(서열번호 149)을 포함하되,

[0134] A_{38}은 K, Q, R, L 또는 Y이고;

[0135] A_{39}는 임의의 아미노산 잔기이고;

[0136] A_{40}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0137] A_{41}은 T이고;

[0138] A_{42}는 Q이고;

[0139] A_{43}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0140] A_{44}는 A이고;

[0141] A_{45}는 I이고;

[0142] A_{46}은 D이고;

[0143] A_{47}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0144] A_{48}은 I, V 또는 M이고;

[0145] A_{49}는 T, Q 또는 N이고;

[0146] A_{50}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0147] A_{51}은 K이고;

[0148] A_{52}는 V 또는 L이고;

[0149] A_{53}은 N이고;

[0150] A_{54}는 임의의 아미노산 잔기이고;

[0151] A_{55}는 V, I 또는 L이고;

[0152] A_{56}은 V 또는 I이다.

[0153] 특정 양태에서, 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드는 서열번호 146 내지 149로부터 선택된 2개의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드는 서열번호 146 내지 149로부터 선택된 3개의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드는 서열번호 146 내지 149로부터 선택된 4개의 아미노산을 포함한다.

[0154] 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 B 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말

단 줄기 분절은 하기 표 3에 나타낸, 서열번호 154 내지 157로부터 선택된다.

[0155] 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 인플루엔자 B 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 하기 표 3에 나타낸, 서열번호 158 내지 159 및 553 내지 554로부터 선택된다.

[0156] 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 인플루엔자 B 헤마글루티닌에 기제로 한다. 인플루엔자 B 헤마글루티닌의 N-말단 줄기 분절의 끝 및 C-말단 줄기 분절의 끝에 대한 예시적인 잔기는 도 2에서 나타냈다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 하기 표 3 및 4에 나타낸, 서열번호 160에 따른다.

[0157] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절의 경계 및 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 부분은 아미노산 잔기의 6쌍(Arg_{50} 및 Ser_{277}; Ala_{66} 및 Trp_{271}; Lys_{80} 및 Ser_{277}; Cys_{94} 및 Cys_{143}; Cys_{178} 및 Cys_{272}; 및 Cys_{54} 및 Cys_{272})에 대하여 정의된다. 잔기의 이들 6쌍의 위치는 또한 도 3에 강조하였다. 잔기 숫자는 단백질 데이터 뱅크 수탁번호 3BT6에 기재된 바와 같이 인플루엔자 바이러스 B로부터 BHA의 넘버링을 기초로 한다. 단백질 데이터 뱅크 수탁번호 3BT6 중 BHA 단백질의 X-선 결정 구조에 상응하는 아미노산 서열은 대표적인 H1 및 H3 아미노산 서열로 정렬됐고 도 2에 나타냈다.

[0158] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 잔기 1(PDB 파일 3BT6에서 인플루엔자 B 바이러스 HA1 단위의 넘버링을 기초로 함)에서 시작하고 Arg_{50}에서 끝난다. 특정 양태에서, 인플루엔자바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 잔기 1에서 시작하고 Ala_{66}에서 끝난다. 일부 양태에서, 인플루엔자바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 잔기 1에서 시작하고 Lys_{80}에서 끝난다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 N-말단 줄기 분절은 잔기 1에서 시작하고 Arg_{80}에서 끝난다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 N-말단 줄기 분절은 잔기 1에서 시작하고 Cys_{54}에서 끝난다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 N-말단 줄기 분절은 잔기 1에서 시작하고 Cys_{94}에서 끝난다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 N-말단 줄기 분절은 잔기 1에서 시작하고 Cys_{178}에서 끝난다.

[0159] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 표 3에 예시된 바와 같이, 서열번호 154 내지 157 및 550 내지 552 중 임의의 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 서열번호 154 내지 157 또는 550 내지 552 중 임의의 하나의 아미노산 서열 중 임의의 하나에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0160] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 154에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 50에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0161] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 155에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 66에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0162] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 156에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 80에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0163] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 157에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 위치 80에서 리신이 아르기닌으로 대체되는 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 80에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0164] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 550에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 94에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0165] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 551에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 178에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0166] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 서열번호 552에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 54에 상응하는 아미노

산 서열을 갖는다.

[0167] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 Ser_{277}, Trp_{271}, Cys_{143}, Cys_{272}에서 시작하거나 다른 인플루엔자 B 바이러스 HA 아형 중 상응하는 잔기에서 시작하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0168] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 표 3에서 예시된 바와 같이, 서열번호 158 내지 159 또는 553 내지 554 중 임의의 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 서열번호 158에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 277 내지 344에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 서열번호 159에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 271 내지 344에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 서열번호 553에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 137 내지 344에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 서열번호 554에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하고, 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 272 내지 344에 상응하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0169] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 잔기-276, 잔기-275, 잔기-274, 잔기-273 또는 잔기-272에서 시작한다. 다른 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 줄기 분절은 잔기-278, 잔기-279, 잔기-280, 잔기-281 또는 잔기-282에서 시작한다.

[0170] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA2 도메인은 인플루엔자 B 바이러스 HA1 N-말단 부분, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 부분 또는 둘다를 통해 인플루엔자 B 바이러스 HA1 도메인과 3차 또는 4차 회합이다.

[0171] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 부분 및 인플루엔자 B 바이러스 HA2 아단위는 공유 결합으로 연결된다. 예를 들어, 그것의 C-말단에서(예컨대, 2차 서열의 끝 잔기에서), 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 부분은 이러일 양태에서 인플루엔자 B 바이러스 HA2 도메인과 공유 결합으로 연결된다. 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA1 C-말단 부분 및 인플루엔자 B 바이러스 HA2 도메인은 지속적인 폴리펩티드 쇄를 형성한다.

[0172] 일부 양태에서, 인플루엔자 B 바이러스 HA2 도메인은 표 3 또는 4에 예시된 바와 같이, 서열번호 160 또는 161의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, HA2 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 160 내지 161 중 임의의 하나에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하다.

[0173] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 줄기 도메인 폴리펩티드는 신호 펩티드를 포함한다. 신호 펩티드는 본원에 기재된 임의의 신호 펩티드를 포함하는, 당해 분야의 숙력자에게 적합하다고 간주된 임의의 신호 펩티드일 수 있다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 서열번호 150 내지 153의 임의에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 서열번호 150 내지 153의 임의에 따른다.

[0174] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 줄기 도메인 폴리펩티드는 내강 도메인을 포함한다. 내강 도메인은 본원에 기재된 임의의 내강 도메인을 포함하는, 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 임의의 내강 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, 내강 도메인은 서열번호 162에 60% 또는 80% 이상 동일하다. 특정 양태에서, 내강 도메인은 서열번호 162에 따른다.

[0175] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 줄기 도메인 폴리펩티드는 경막 도메인을 포함한다. 경막 도메인은 본원에 기재된 임의의 경막 도메인을 포함하는, 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 임의의 경막 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, 경막 도메인은 서열번호 163에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하다. 특정 양태에서, 경막 도메인은 서열번호 163에 따른다.

[0176] 특정 양태에서, 인플루엔자 B 줄기 도메인 폴리펩티드는 세포질 도메인을 포함한다. 세포질 도메인은 본원에 기재된 임의의 세포질 도메인을 포함하는, 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 임의의 세포질 도메인일 수 있다. 특정 양태에서, 세포질 도메인은 서열번호 164에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일하다. 특정 양태에서, 세포질 도메인은 서열번호 164에 따른다.

[0177] [표 3]

[0178] **예시적인 인플루엔자 B 헤마글루티닌 서열**

HA 구성 변이	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
Arg50-Ser277	MKAIIVILMVVTSNA [서열 번호 150]	DRICTGITSSNSPHVVKTATQGEVNVTGVIPLTTTPTKSHFANLKGTETR [서열 번호 154]	SKVIKGSLPLIGEADCLHEKYGGLNKSKPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPLKLANGTKYRPPAKLLKER [서열 번호 158]	GFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKSTQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDLRADTISSQIELAVLLSNEGIINSEDEHLLALERKLKKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFDAGEFSLPTFDSLNITAASLNDDGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMIAIFVVYMVSRDNVSCSICL [서열 번호 160]
Ala66-Trp271	MKAIIVILMVVTSNA [서열 번호 151]	DRICTGITSSNSPHVVKTATQGEVNVTGVIPLTTTPTKSHFANLKGTETRGKLCPKCLNCTDLDVA [서열 번호 155]	WCASGRSKVIKGSLPLIGEADCLHEKYGGLNKSKPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPLKLANGTKYRPPAKLLKER [서열 번호 159]	GFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKSTQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDLRADTISSQIELAVLLSNEGIINSEDEHLLALERKLKKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFDAGEFSLPTFDSLNITAASLNDDGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMIAIFVVYMVSRDNVSCSICL [서열 번호 160]
Lys80-Ser277	MKAIIVILMVVTSNA [서열 번호 152]	DRICTGITSSNSPHVVKTATQGEVNVTGVIPLTTTPTKSHFANLKGTETRGKLCPKCLNCTDLDVALGRPKCTG	SKVIKGSLPLIGEADCLHEKYGGLNKSKPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPLKLANGTKYRPPAKLLKER	GFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKSTQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDL

[0179]

[0180]

HA 구성 변이	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
		KIPSAK [서열 번호 156]	[서열 번호 158]	RADTISSQIELAVL LSNEGIINSEDEHL LALERKLKKMLG PSAVEIGNGCFET KHKCNQTCLDRI AAGTFDAGEFSLP TFDSLNITAASLN DDGLDNHTILLYY STAASSLAVTLMI AIFVVYMVSRDN VSCSICL [서열 번호 160]
Arg80-Ser277	MKAIIVILMV VTSNA [서열 번호 153]	DRICTGITSSNS PHVVKTATQG EVNVTGVIPLT TTPTKSHFANL KGTETRGKLC PKCLNCTDLD VALGRPKCTG KIPSAR [서열 번호 157]	SKVIKGSLPLI GEADCLHEKY GGLNKSKPYY TGEHAKAIGN CPIWVKTPLKL ANGTKYRPPA KLLKER [서열 번호 158]	GFFGAIAGFLEGG WEGMIAGWHGY TSHGAHGVAVAA DLKSTQEAINKIT KNLNSLSELEVKN LQRLSGAMDELH NEILELDEKVDDL RADTISSQIELAVL LSNEGIINSEDEHL LALERKLKKMLG PSAVEIGNGCFET KHKCNQTCLDRI AAGTFDAGEFSLP TFDSLNITAASLN DDGLDNHTILLYY STAASSLAVTLMI AIFVVYMVSRDN VSCSICL [서열 번호 160]
Cys94-Cys143	MKAIIVILMV VTSNA [서열 번호 150]	DRICTGITSSNS PHVVKTATQG EVNVTGVIPLT TTPTKSHFANL KGTQTRGKLC PNCLNCTDLD VALGRPKCMG TIPSAKASILHE VKPVTSGC [서열 번호 550]	CPNVTNGNGF FATMAWAVP KNKTATNPLT VEVPYICTKGE DQITVWGFHS DDETQMVKLY GDSKPQKFTSS ANGVTTHYVS QIGGFPNQAE DEGLPQSGRIV VDYMVQKPG KTGTIAYQRG VLLPQKVWCA SGRSKVIKGSL PLIGEADCLHE KYGGLNKSKP	GFFGAIAGFLEGG WEGMIAGWHGY TSHGAHGVAVAA DLKSTQEAINKIT KNLNSLSELEVKN LQRLSGAMDELH NEILELDEKVDDL RADTISSQIELAVL LSNEGIINSEDEHL LALERKLKKMLG PSAVEIGNGCFET KHKCNQTCLDRI AAGTFDAGEFSLP TFDSLNITAASLN DDGLDNHTILLYY STAASSLAVTLMI

HA 구성 변이	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
			YYTGEHAKAI GNCPIWVKTP LKLANGTKYR PPAKLLK [서열 번호 553]	AIFVVYMVSRDN VSCSICL [서열 번호 160]
Cys178-Cys272	MKAIIVILMV VTSNA [서열 번호 150]	DRICTGITSSNS PHVVKTATQG EVNVTGVIPLT TTPTKSHFANL KGTQTRGKLC PNCLNCTDLD VALGRPKCMG TIPSAKASILHE VKPVTSGCFPI MHDRTKIRQL PNLLRGYENIR LSARNVTNAE TAPGGPYIVGT SGSCPNVTNG NGFFATMAW AVPKNKTATN PLTVEVPYIC [서열 번호 551]	CASGRSKVIK GSLPLIGEADC LHEKYGGLNK SKPYYTGEHA KAIGNCPIWV KTPLKLANGT KYRPPAKLLK [서열 번호 554]	GFFGAIAGFLEGG WEGMIAGWHGY TSHGAHGVAVAA DLKSTQEAINKIT KNLNSLSELEVKN LQRLSGAMDELH NEILELDEKVDDL RADTISSQIELAVL LSNEGIINSEDEHL LALERKLKKMLG PSAVEIGNGCFET KHKCNQTCLDRI AAGTFDAGEFSLP TFDSLNITAASLN DDGLDNHTILLYY STAASSLAVTLMI AIFVVYMVSRDN VSCSICL [서열 번호 160]
Cys54-Cys272	MKAIIVILMV VTSNA [서열 번호 150]	DRICTGITSSNS PHVVKTATQG EVNVTGVIPLT TTPTKSHFANL KGTQTRGKLC [서열 번호 552]	CASGRSKVIK GSLPLIGEADC LHEKYGGLNK SKPYYTGEHA KAIGNCPIWV KTPLKLANGT KYRPPAKLLK [서열 번호 554]	GFFGAIAGFLEGG WEGMIAGWHGY TSHGAHGVAVAA DLKSTQEAINKIT KNLNSLSELEVKN LQRLSGAMDELH NEILELDEKVDDL RADTISSQIELAVL LSNEGIINSEDEHL LALERKLKKMLG PSAVEIGNGCFET KHKCNQTCLDRI AAGTFDAGEFSLP TFDSLNITAASLN DDGLDNHTILLYY STAASSLAVTLMI AIFVVYMVSRDN VSCSICL

[0181]

HA 구성 변이	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
				[서열 번호 160]

[0182]

[0183] 표 4는 추정되는 줄기 도메인, 내강 도메인, 경막 도메인, 및 인플루엔자 B로부터 HA의 세포질 도메인을 제공한다.

[0184] [표 4]

[0185] **예시적인 인플루엔자 B 헤마글루티닌 서열**

HA2 도메인 아형 (젠뱅크 번호)	줄기 도메인	내강 도메인	경막 도메인	세포질 도메인
HA2 (AY096185)	GFFGAIAGFLEG GWEGMIAGWH GYTSHGAHGV AVAADLKSTQE AINKITKNLNSL SELEVKNLQRL SGAMDELHNEI LELDEKVDDLR ADTISSQIELAV LLSNEGIINSED EHLLALERKLK KMLGPSAVEIG NGCFETKHKCN QTCLDRIAAGT FDAGEFSLPTFD SLNITAASLND [서열 번호 161]	DGLDN [서열 번호 162]	HTILLYYSTAAS SLAVTLMIAIFV VYMV [서열 번호 163]	SRDNVSCSIC L [서열 번호 164]

[0186]

[0187] 도 1 및 2에 예시된 바와 같이, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이의 서열 동일성 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 공유한다. 유사하게, HA1 C-말단 줄기 분절은 또한 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이의 서열 동일성 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 공유한다. 또한, HA2 도메인은 또한 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이의 서열 동일성 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 공유한다.

[0188] 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 연결기, HA1 중간 줄기 분절, 2차 연결기, HA1 C-말단 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. 일부 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 표 5에 예시된 바와 같이, 서열번호 555에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 서열번호 555는 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 1 내지 94에 상응한다. 일부 양태에서, HA1 C-말단 줄기 분절은 표 5에 예시된 바와 같이, 서열 번호 557에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 서열번호 557은 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 272 내지 344에 상응한다. 일부 양태에서, HA1 중간체 부분은 표 5에 예시된 바와 같이, 서열번호 556에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 서열번호 556은 인플루엔자 B 바이러스 HA1의 잔기 143 내지 178에 상응한다. 일부 양태에서, HA2 도메인은 본원에 기재된 , 서열번호 160에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 1차 및 2차 연결기는 비제한적으로, 본원에 기재된 연결기를 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 연결기일 수 있다.

[0189] [표 5]

[0190] **예시적인 인플루엔자 B 헤마글루티닌 서열**

HA2 구성 변이	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 중간 분절	HA1 C-말단 줄기 분절	HA2 도메인
Cys94-Cys143 Cys178-Cys272	DRICTGITSSNS PHVVKTATQGE VNVTGVIPLTTT PTKSHFANLKG TQTRGKLCPNC LNCTDLDVALG RPKCMGTIPSA KASILHEVKPV TSGC [서열 번호 555]	CPNVTNGNGF FATMAWAVP KNKTATNPLT VEVPYIC [서열 번호 556]	CASGRSKVIKG SLPLIGEADCLH EKYGGLNKSKP YYTGEHAKAIG NCPIWVKTPLK LANGTKYRPPA KLLK [서열 번호 557]	GFFGAIAGFL EGGWEGMIA GWHGYTSHG AHGVAVAAD LKSTQEAINK ITKNLNSLSE LEVKNLQRLS GAMDELHNE ILELDEKVDD LRADTISSQIE LAVLLSNEGII NSEDEHLLAL ERKLKKMLG PSAVEIGNGC FETKHKCNQ TCLDRIAAGT FDAGEFSLPT FDSLNITAAS LNDDGLDNH TILLYYSTAA SSLAVTLMIA IFVVYMVSR DNVSCSICL [서열 번호 160]

[0191]

[0192] 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 다수의 인플루엔자 균주 또는 아형으로부터의 부분 및/또는 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어진 하이브리드 폴리펩티드이다. 예를 들어, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 상이한 인플루엔자 A 바이러스 HA 아형으로부터의 HA1 N-말단 및 HA1 C-말단 줄기 분절을 포함하여야 한다. 일부 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 A 바이러스로부터이지만, HA1 C-말단 줄기 분절은 인플루엔자 B 바이러스부터이다. 유사하게, HA2는 또한 인플루엔자 A 바이러스로부터일 수 있지만, HA1 N-말단 및/또는 C-말단 줄기 분절은 인플루엔자 B 바이러스로부터이다.

[0193] 표 1 내지 4에서 나열된 서열 요소 또는 이들의 변이의 임의의 조합이 본 발명의 헤마글루티닌 HA 줄기 도메인 폴리펩티드를 형성하기 위해 사용될 수 있음이 이해될 수 있다.

[0194] 본원에 기재된 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드에서, 연결기는 HA1 C-말단 줄기 분절에 HA1 N-말단 줄기 분절이 공유 결합으로 연결된다. 특정 양태에서, 연결기는 직접 결합한다. 특정 양태에서, 연결기는 1개의 아미노산 잔기, 2개 이하의 아미노산 잔기, 3개 이하의 아미노산 잔기, 4개 이하의 아미노산 잔기, 5개 이하의 아미노산 잔기, 10개 이하의 아미노산 잔기, 15개 이하의 아미노산 잔기, 20개 이하의 아미노산 잔기, 30개 이하의 아미노산 잔기, 40개 이하의 아미노산 잔기 또는 50개 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드이다. 특정 양태에서, 연결기 펩티드는 50개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 양태에서, 연결기는 실질적으로 공 모양의 헤드 도메인이 부족하다. 즉, 연결기는 인플루엔자 공 모양의 헤드 도메인의 아미노산 서열로부터 일련의 아미노산 잔기에 인접한 불과 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4개를 포함한다. 특정 양태에서, 연결기는 Lys-Leu-Asn-Gly-Ser-Gly-Ile-Met-Lys-Thr-Glu-Gly-Thr-Leu-Glu-Asn(서열번호 542)을 제외한다. 특정 양태에서, 연결기는 Asn-Asn-Ile-Asp-Thr 또는 Lys-Leu-Asn-Gly-Ser-Gly-Ile-Met-Lys-Thr-Glu-Gly-Thr-Leu-Glu-Asn(서열번호 543)을 제외한다. 특정 양태에서, 연결기는 Asn-Asn-Ile-Asp-Thr(서열번호 546)을 제외한다.

[0195] 특정 양태에서, 연결기는 HA1 N-말단 줄기 분절의 C-말단에서 한쪽 끝에 공유 결합으로 연결된다. 연결기 펩티드는 또는 HA1 C-말단 줄기 분절의 N-말단에서 다른쪽 끝에 공유 결합으로 연결된다. 특정 양태에서, 공유 결합 중 하나는 아미드 결합니다. 특정 양태에서, 둘다의 공유 결합은 아미드 결합이다.

[0196] 연결기는 당해 분야의 숙련자에 의해 접합하다고 간주된 임의의 연결기일 수 있다. 특정 양태에서, 연결기는 HA1 N-말단 줄기 분절 및 HA1 C-말단 줄기 분절에 기제로 하여 선택된다. 이들 양태에서, 연결기는 아셀리스

(Accelrys)로부터 제조된 인사이트II(InsightII) 및 콴타(Quanta)와 같은 분자 모델링 프로그램으로 선택될 수 있다. 특정 양태에서, 연결기는 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 바와 같이 헤마들루티닌 줄기 도메인의 구조와 일치하는 HA1 N-말단 줄기 분절 및 HA1 C-a말단 줄기 분절의 구조적 정렬을 허락하는 구조적인 모티브이다. 특정 양태에서, 연결기는 후보 연결기의 라이브러리로부터 선택된다. 특정 양태에서, 라이브러리는 단백질 데이터 뱅크(PDB) 또는 유로피안 몰레큘라 바이올로지 래보라토리(EMBL) 또는 유로피안 바이오인포매틱스 인스티튜트(EBI)에서 거대분자 구조 데이터베이스와 같은 공개적으로 이용가능한 데이터베이스 중 3차원 폴리펩티드 구조를 포함한다. 특정 양태에서, 라이브러리는 인사이트 II 및 콴타(아셀리스로부터 제조)와 같은 상업적인 프로그램과 연관된 전매 특허 3차원 폴리펩티드 구조를 포함한다. 추가적으로, 단백질 구조 또는 구조적 요소의 임의의 데이터베이스 또는 수집은 연결기를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 단백질 구조적 요소의 예시적인 데이터베이스 또는 수집은 비제한적으로, 단백질의 구조적 분류(SCOP, 캠브리지 대학으로부터 유지되고 이용가능함); 단백질 계열의 데이터베이스(Pfam, 웰컴 트러스트 상거 인스티튜트(Wellcome Trust Sanger Institute)로부터 유지되고 이용가능함); 보편적인 단백질 공급원(UniProt, 유니플롯(UniProt) 컨소시엄으로부터 유지되고 이용가능함); 단백질 계열에 대한 종합 공급원 (InterPro; MBLEBI로부터 유지되고 이용가능함); 계통 구성 위상 상동 슈퍼패밀리(CATH, 런던 대학에서 구조 및 분자생물학 기관으로부터 유지되고 이용가능함); 및 구조적으로 유사한 단백질의 계열(FSSP, EBI로부터 유지되고 이용가능함)을 포함한다. 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 간주된 임의의 알고리즘은 SCOP, CATH 및 FSSP에 의해 사용된 이러한 것들의 제한하지 않음을 포함하는 연결기를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 유용한 예는 비제한적으로, 피몰(Pymol, 델라노 사이언티픽 엘엘씨(Delano Scientific LLC)), 인사이트II 및 콴타(아셀리스), 마이다스(MIDAS, 캘리포니아 대학, 미국 샌프란시스코주 소재), 스위스PDB 뷰어(스위스 인스티튜트 오브 바이오인포매틱스(Swiss Institute of Bioinformatics)), 토포피트(TOPOFIT, 노쓰이스턴 대학교), CBSU LOOPP(코넬 대학교), 및 슈퍼포즈(SuperPose, 알베르타 대학교, 에드몬톤 소재)를 포함한다.

[0197] 특정 양태에서, 연결기는 직접 결합한다. 특정 양태에서, 연결기는 Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly 및 Gly-Gly-Gly-Gly-Gly로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 연결기는 Gly-Pro 및 Pro-Gly로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 연결기는 281 턴 루프(turn loop), 예컨대, 서열 ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165)을 갖는다.

[0198] 특정 양태에서 연결기는 글리코실화 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 연결기는 Asn-Xaa-Ser/Thr에 따른 아미노산 서열을 포함한다(이때, Xaa는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이고, Ser/Thr는 세린 또는 트레오닌이다). 특정 양태에서, 연결기는 아미노산 서열 Asn-Ala-Ser을 포함한다. 특정 양태에서 연결기는 글리코실화 서열이다. 특정 양태에서, 연결기는 Asn-Xaa-Ser/Thr에 따른 아미노산 서열이다(이때, Xaa는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이고 Ser/Thr은 세린 또는 트레오닌이다). 특정 양태에서, 연결기는 아미노산 서열 Asn-Ala-Ser이다.

[0199] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌의 줄기 도메인의 3차원 구조와 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있다. 구조적인 유사성은 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하도록 간주된 임의의 기술에 기제로 하여 평가된다. 예를 들어, 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌을 인식하는 항체 또는 항혈청을 중화하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 반응, 예컨대 변성없는 조건하에서 구조적인 유사성을 나타낼 수 있다. 유용한 중화 항체 또는 항혈청은, 예컨대 문헌[Sui, *et al.*, 2009, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16(3):265-273], 문헌[Ekiert *et al.*, February 26, 2009, *Science* (DOI: 10.1126/science.117-1491)] 및 문헌[Kashyap *et al.*, 2008, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105(16):5986-5991]에서 기재되고, 이의 내용이 참고로서 전체가 본원에 혼입된다. 특정 양태에서, 항체 또는 항혈청은 헤마글루티닌의 3차 또는 4차 구조에 의해 형성된 비접경 에피토프(즉, 1차 서열에서 접경하지 않음)와 반응하는 항체 또는 항혈청이다.

[0200] 특정 양태에서, 구조적 유사성은 원편광 이색성, 라만 분광법, NMR, 3D NMR 및 X-선 결정학과 같은 분광 조사 기술에 의해 평가될 수 있다. X-선 결정학에 의해 결정된 공지된 인플루엔자 헤마글루티닌 구조는 비제한적으로 1HGJ(HA H3N2 균주) 및 1RUZ(HA H1N1 균주)를 포함하는 단백질 데이터 뱅크 파일에서 구조적 좌표에 기재된다.

[0201] 특정 양태에서, 구조적 유사성은 2개 구조의 상응하는 중첩된 부분 사이의 RMS 편차에 의해 평가된다. 중요한 중첩을 생성하기 위해, 특정 양태에서, 적어도 20에 상응하는 원자, 25에 상응하는 원자, 30에 상응하는 원자, 40에 상응하는 원자, 50에 상응하는 원자, 60에 상응하는 원자, 70에 상응하는 원자, 80에 상응하는 원자, 90에 상응하는 원자, 100에 상응하는 원자, 120에 상응하는 원자, 150에 상응하는 원자, 200에 상응하는 원자 또는

250에 상응하는 원자의 좌표가 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다 .

[0202] 특정 양태에서, 아미노산 골격에서 모든 상응하는 원자의 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다. 특정 양태에서, 아미노산 골격에서 모든 상응하는 알파 탄소 원자의 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다. 특정 양태에서, 측쇄를 포함하는 모든 상응하는 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다.

[0203] 특정 양태에서, HA1 N-말단 부분에서 상응하는 원자의 모든 또는 부분의 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 부분에서 상응하는 원자의 모든 또는 부분의 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 부분 및 C-말단 부분 모두에서 상응하는 원자의 모두 또는 부분의 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다. 특정 양태에서, HA2 도메인에서 상응하는 원자의 모든 또는 부분의 좌표는 RMS 편차를 계산하기 위해 사용된다.

[0204] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 구조 및 공지된 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인의 상응하는 부분(예컨대, 1HGJ 또는 1RUZ로부터) 사이의 RMS 편차는 5Å 이하, 4Å 이하, 3Å 이하, 2.5Å 이하, 2Å 이하, 1.5Å 이하, 1Å 이하, 0.75Å 이하, 0.5Å 이하, 0.3Å 이하, 0.2Å 이하 또는 0.1Å 이하이다. 시판중이거나 공개 소스 소프트웨어는 구조적 중첩 및/또는 RMS 편차 계산을 수행하기 위해 사용될 수 있다. 유용한 예는 비제한적으로, 피몰(델라노 사이언티픽 엘엘씨), 인사이트II 및 콴타(둘다 아셀리스), 마이다스(캘리포니아 대학), 스위스PDB 뷰어(스위스 인스티튜트 오브 바이오인포매틱스), 토포피트(노쓰이스턴 대학교), CBSU 루프P(코넬 대학교) 및 슈퍼포즈(알버타 대학교)를 포함한다.

[0205] 특정 양태에서, 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 하나 이상의 폴리펩티드 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 폴리펩티드 도메인은 정제, 폴리펩티드 부분의 폴딩 및 분열을 촉진하는 도메인을 포함한다. 예를 들어, 히스 태그(His-His-His-His-His-His, 서열번호 166), FLAG 에피토프 또는 다른 정제 태그는 본원에 기재된 폴리펩티드의 정제를 촉진할 수 있다. 폴돈(폴돈), 또는 박테리오파지 T4 피브리틴으로부터의 도메인의 삼량체화는 본원에 기재된 폴리펩티드의 삼량체화를 촉진할 수 있다. 폴돈 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 폴돈 서열을 가질 수 있다(예컨대, 본원에 참고로서 혼입된 문헌[Papanikolopoulou *et al.*, 2004, *J. Biol. Chem.* 279(10):8991-8998] 참고). 예는 GSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL-(서열번호 167)을 포함한다. 폴돈 도메인은 본원에 기재된 가용성 폴리펩티드의 삼량체화를 촉진하기에 유용할 수 있다. 분열 위치는 폴리펩티드 부분의 분열, 예를 들어, 정제 태그 또는 폴돈 도메인의 분열 또는 둘다의 분열을 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 유용한 분열 위치는 트롬빈 분열 위치, 예를 들어, 서열 LVPRGSP(서열번호 168)를 갖는 하나를 포함한다.

[0206] 특정 양태에서, 기재된 것은 엘라스타제 분열 위치를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 당해 분야의 숙련자들은 HA1 및 HA2 사이의 연결에서 트립신 분열 위치가 헤마글루티닌 서열 중 HA1-HA2 분열 위치에서 아르기닌 또는 리신을 발린으로 치환함으로써 엘라스타제 분열 위치를 돌연변이 시킬 수 있음이 인지될 수 있다(예컨대, 문헌[Stech *et al.*, 2005, *Nature Med.* 11(6):683-689] 참고). 따라서, 본원에 기재된 것은 C-말단 줄기 분절의 C-말단(즉, HA1 도메인의 C-말단)에서 발린 치환기를 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열번호 50 내지 65 또는 158 내지 159의 임의를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 서열번호 50 내지 54 또는 158 내지 159의 C-말단 아미노산 잔기, 예컨대 아르기닌 또는 리신이 발린 잔기로 치환된다.

[0207] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 및 HA2 사이의 연결지점에서 프로테아제 분열에 내성이라고 예견되는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 당해 분야의 숙련자는 HA1 및 HA2에 걸친 Arg-Gly 서열이 트립신 인지 위치이고, 전형적으로 헤마글루티닌 활성에 대한 분열을 인지하여야 한다. 본원에 기재된 줄기 도메인 폴리펩티드가 활성을 요구하지 않기 때문에, 본원에 기재된 것은 프로테아제 분열에 내성이라고 예견된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때, HA1 및 HA2에 걸친 프로테아제 위치는 프로테아제 분열에 내성인 서열을 돌연변이 야기한다. 특정 양태에서, 제공된 것은 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 HA1 C-말단 줄기 분절의 C-말단 잔기는 Lys 또는 Arg을 제외한 임의의 잔기이다. 특정 양태에서, 제공된 것은 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 HA2 도메인의 N-말단 잔기는 프롤린이다. 특정 양태에서, 제공된 것은 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때, HA1 C-말단 줄기 분절의 C-말단 잔기는 Ala이고 HA2 도메인의 N-말단 잔기도 Ala이다.

[0208] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된

연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 신포 펩티드로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0209] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0210] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 신호 펩티드로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0211] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0212] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0213] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절

로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0214] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0215] (서열번호 34)-LL-(서열번호 50)-(서열번호 66),

[0216] (서열번호 35)-LL-(서열번호 51)-(서열번호 67),

[0217] (서열번호 36)-LL-(서열번호 52)-(서열번호 68),

[0218] (서열번호 37)-LL-(서열번호 53)-(서열번호 69),

[0219] (서열번호 38)-LL-(서열번호 54)-(서열번호 70),

[0220] (서열번호 39)-LL-(서열번호 55)-(서열번호 71),

[0221] (서열번호 40)-LL-(서열번호 56)-(서열번호 72),

[0222] (서열번호 41)-LL-(서열번호 57)-(서열번호 73),

[0223] (서열번호 42)-LL-(서열번호 58)-(서열번호 74),

[0224] (서열번호 43)-LL-(서열번호 59)-(서열번호 75),

[0225] (서열번호 44)-LL-(서열번호 60)-(서열번호 76),

[0226] (서열번호 45)-LL-(서열번호 61)-(서열번호 77),

[0227] (서열번호 46)-LL-(서열번호 62)-(서열번호 78),

[0228] (서열번호 47)-LL-(서열번호 63)-(서열번호 79),

[0229] (서열번호 48)-LL-(서열번호 64)-(서열번호 80), 및

[0230] (서열번호 49)-LL-(서열번호 65)-(서열번호 81)

[0231] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0232] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분이 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n(이때 n은 펩티드 연결기에서 유연성이면 글리신 잔기의 임의의 수를 나타낸다; 특정 양태에서, n은 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 글리신 잔기이다), Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0233] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0234] (서열번호 34)-LL-(서열번호 50)-(서열번호 82),

[0235] (서열번호 35)-LL-(서열번호 51)-(서열번호 83),

[0236] (서열번호 36)-LL-(서열번호 52)-(서열번호 84),

[0237] (서열번호 37)-LL-(서열번호 53)-(서열번호 85),

[0238] (서열번호 38)-LL-(서열번호 54)-(서열번호 86),

[0239] (서열번호 39)-LL-(서열번호 55)-(서열번호 87),

[0240] (서열번호 40)-LL-(서열번호 56)-(서열번호 88),

[0241] (서열번호 41)-LL-(서열번호 57)-(서열번호 89),

[0242] (서열번호 42)-LL-(서열번호 58)-(서열번호 90),

[0243] (서열번호 43)-LL-(서열번호 59)-(서열번호 91),

[0244] (서열번호 44)-LL-(서열번호 60)-(서열번호 92),

[0245] (서열번호 45)-LL-(서열번호 61)-(서열번호 93),

[0246] (서열번호 46)-LL-(서열번호 62)-(서열번호 94),

[0247] (서열번호 47)-LL-(서열번호 63)-(서열번호 95),

[0248] (서열번호 48)-LL-(서열번호 64)-(서열번호 96), 및

[0249] (서열번호 49)-LL-(서열번호 65)-(서열번호 97)

[0250] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0251] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0252] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0253] (서열번호 34)-LL-(서열번호 50)-(서열번호 82)-(서열번호 98),

[0254] (서열번호 35)-LL-(서열번호 51)-(서열번호 83)-(서열번호 99),

[0255] (서열번호 36)-LL-(서열번호 52)-(서열번호 84)-(서열번호 100),

[0256] (서열번호 37)-LL-(서열번호 53)-(서열번호 85)-(서열번호 101),

[0257] (서열번호 38)-LL-(서열번호 54)-(서열번호 86)-(서열번호 102),

[0258] (서열번호 39)-LL-(서열번호 55)-(서열번호 87)-(서열번호 103),

[0259] (서열번호 40)-LL-(서열번호 56)-(서열번호 88)-(서열번호 104),

[0260] (서열번호 41)-LL-(서열번호 57)-(서열번호 89)-(서열번호 105),

[0261] (서열번호 42)-LL-(서열번호 58)-(서열번호 90)-(서열번호 106),

[0262] (서열번호 43)-LL-(서열번호 59)-(서열번호 91)-(서열번호 107),

[0263] (서열번호 44)-LL-(서열번호 60)-(서열번호 92)-(서열번호 108),

[0264] (서열번호 45)-LL-(서열번호 61)-(서열번호 93)-(서열번호 109),

[0265] (서열번호 46)-LL-(서열번호 62)-(서열번호 94)-(서열번호 110),

[0266] (서열번호 47)-LL-(서열번호 63)-(서열번호 95)-(서열번호 111),

[0267] (서열번호 48)-LL-(서열번호 64)-(서열번호 96)-(서열번호 112), 및

[0268] (서열번호 49)-LL-(서열번호 65)-(서열번호 97)-(서열번호 113)

[0269] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0270] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0271] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0272] (서열번호 34)-LL-(서열번호 50)-(서열번호 82)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0273] (서열번호 35)-LL-(서열번호 51)-(서열번호 83)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0274] (서열번호 36)-LL-(서열번호 52)-(서열번호 84)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0275] (서열번호 37)-LL-(서열번호 53)-(서열번호 85)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0276] (서열번호 38)-LL-(서열번호 54)-(서열번호 86)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0277] (서열번호 39)-LL-(서열번호 55)-(서열번호 87)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0278] (서열번호 40)-LL-(서열번호 56)-(서열번호 88)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0279] (서열번호 41)-LL-(서열번호 57)-(서열번호 89)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0280] (서열번호 42)-LL-(서열번호 58)-(서열번호 90)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0281] (서열번호 43)-LL-(서열번호 59)-(서열번호 91)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0282] (서열번호 44)-LL-(서열번호 60)-(서열번호 92)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0283] (서열번호 45)-LL-(서열번호 61)-(서열번호 93)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0284] (서열번호 46)-LL-(서열번호 62)-(서열번호 94)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0285] (서열번호 47)-LL-(서열번호 63)-(서열번호 95)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0286] (서열번호 48)-LL-(서열번호 64)-(서열번호 96)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0287] (서열번호 49)-LL-(서열번호 65)-(서열번호 97)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0288] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0289] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0290] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0291] (서열번호 34)-LL-(서열번호 50)-(서열번호 82)-(서열번호 98)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0292] (서열번호 35)-LL-(서열번호 51)-(서열번호 83)-(서열번호 99)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0293] (서열번호 36)-LL-(서열번호 52)-(서열번호 84)-(서열번호 100)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0294] (서열번호 37)-LL-(서열번호 53)-(서열번호 85)-(서열번호 101)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0295] (서열번호 38)-LL-(서열번호 54)-(서열번호 86)-(서열번호 102)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0296] (서열번호 39)-LL-(서열번호 55)-(서열번호 87)-(서열번호 103)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0297] (서열번호 40)-LL-(서열번호 56)-(서열번호 88)-(서열번호 104)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0298] (서열번호 41)-LL-(서열번호 57)-(서열번호 89)-(서열번호 105)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0299] (서열번호 42)-LL-(서열번호 58)-(서열번호 90)-(서열번호 106)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0300] (서열번호 43)-LL-(서열번호 59)-(서열번호 91)-(서열번호 107)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호

166),

[0301] (서열번호 44)-LL-(서열번호 60)-(서열번호 92)-(서열번호 108)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0302] (서열번호 45)-LL-(서열번호 61)-(서열번호 93)-(서열번호 109)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0303] (서열번호 46)-LL-(서열번호 62)-(서열번호 94)-(서열번호 110)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0304] (서열번호 47)-LL-(서열번호 63)-(서열번호 95)-(서열번호 111)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0305] (서열번호 48)-LL-(서열번호 64)-(서열번호 96)-(서열번호 112)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0306] (서열번호 49)-LL-(서열번호 65)-(서열번호 97)-(서열번호 113)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0307] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0308] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합 될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로부터 선택된다.

[0309] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0310] (서열번호 177)-LL-(서열번호 226)-(서열번호 66),

[0311] (서열번호 178)-LL-(서열번호 227)-(서열번호 66),

[0312] (서열번호 179)-LL-(서열번호 228)-(서열번호 66),

[0313] (서열번호 180)-LL-(서열번호 229)-(서열번호 67),

[0314] (서열번호 181)-LL-(서열번호 230)-(서열번호 67),

[0315] (서열번호 182)-LL-(서열번호 231)-(서열번호 67),

[0316] (서열번호 183)-LL-(서열번호 232)-(서열번호 68),

[0317] (서열번호 184)-LL-(서열번호 233)-(서열번호 68),

[0318] (서열번호 185)-LL-(서열번호 234)-(서열번호 68),

[0319] (서열번호 186)-LL-(서열번호 235)-(서열번호 69),

[0320] (서열번호 187)-LL-(서열번호 236)-(서열번호 69),

[0321] (서열번호 188)-LL-(서열번호 237)-(서열번호 69),

[0322] (서열번호 189)-LL-(서열번호 238)-(서열번호 70),

[0323] (서열번호 190)-LL-(서열번호 239)-(서열번호 70),

[0324] (서열번호 191)-LL-(서열번호 240)-(서열번호 70),

[0325] (서열번호 192)-LL-(서열번호 241)-(서열번호 71),

[0326] (서열번호 193)-LL-(서열번호 242)-(서열번호 71),

[0327] (서열번호 194)-LL-(서열번호 243)-(서열번호 71),

[0328] (서열번호 195)-LL-(서열번호 244)-(서열번호 72),

[0329] (서열번호 196)-LL-(서열번호 245)-(서열번호 72),

[0330] (서열번호 197)-LL-(서열번호 246)-(서열번호 72),

[0331] (서열번호 198)-LL-(서열번호 247)-(서열번호 73),

[0332] (서열번호 199)-LL-(서열번호 248)-(서열번호 73),

[0333] (서열번호 200)-LL-(서열번호 249)-(서열번호 73),

[0334] (서열번호 201)-LL-(서열번호 250)-(서열번호 74),

[0335] (서열번호 202)-LL-(서열번호 251)-(서열번호 74),

[0336] (서열번호 203)-LL-(서열번호 252)-(서열번호 74),

[0337] (서열번호 204)-LL-(서열번호 253)-(서열번호 75),

[0338] (서열번호 205)-LL-(서열번호 254)-(서열번호 75),

[0339] (서열번호 206)-LL-(서열번호 255)-(서열번호 75),

[0340] (서열번호 207)-LL-(서열번호 256)-(서열번호 76),

[0341] (서열번호 208)-LL-(서열번호 257)-(서열번호 76),

[0342] (서열번호 209)-LL-(서열번호 258)-(서열번호 76),

[0343] (서열번호 210)-LL-(서열번호 259)-(서열번호 77),

[0344] (서열번호 211)-LL-(서열번호 260)-(서열번호 77),

[0345] (서열번호 212)-LL-(서열번호 261)-(서열번호 77),

[0346] (서열번호 213)-LL-(서열번호 262)-(서열번호 78),

[0347] (서열번호 214)-LL-(서열번호 263)-(서열번호 78),

[0348] (서열번호 215)-LL-(서열번호 264)-(서열번호 78),

[0349] (서열번호 216)-LL-(서열번호 265)-(서열번호 79),

[0350] (서열번호 217)-LL-(서열번호 266)-(서열번호 79),

[0351] (서열번호 218)-LL-(서열번호 267)-(서열번호 79),

[0352] (서열번호 219)-LL-(서열번호 268)-(서열번호 80),

[0353] (서열번호 220)-LL-(서열번호 269)-(서열번호 80),

[0354] (서열번호 221)-LL-(서열번호 270)-(서열번호 80),

[0355] (서열번호 222)-LL-(서열번호 271)-(서열번호 81),

[0356] (서열번호 223)-LL-(서열번호 272)-(서열번호 81),

[0357] (서열번호 224)-LL-(서열번호 273)-(서열번호 81),

[0358] (서열번호 312)-LL-(서열번호 313)-(서열번호 66),

[0359] (서열번호 34)-LL-(서열번호 314)-(서열번호 66),

[0360] (서열번호 315)-LL-(서열번호 316)-(서열번호 66),

[0361] (서열번호 308)-LL-(서열번호 52)-(서열번호 68),

[0362] (서열번호 36)-LL-(서열번호 309)-(서열번호 68), 및

[0363] (서열번호 310)-LL-(서열번호 311)-(서열번호 68)

[0364] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0365] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로부터 선택된다.

[0366] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0367] (서열번호 154)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 160),

[0368] (서열번호 155)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 160),

[0369] (서열번호 156)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 160),

[0370] (서열번호 157)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 160),

[0371] (서열번호 550)-LL-(서열번호 553)-(서열번호 160),

[0372] (서열번호 551)-LL-(서열번호 554)-(서열번호 160), 및

[0373] (서열번호 552)-LL-(서열번호 555)-(서열번호 160)

[0374] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0375] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0376] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0377] (서열번호 154)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161),

[0378] (서열번호 155)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 161),

[0379] (서열번호 156)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161),

[0380] (서열번호 157)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161),

[0381] (서열번호 550)-LL-(서열번호 553)-(서열번호 161),

[0382] (서열번호 551)-LL-(서열번호 554)-(서열번호 161),

[0383] (서열번호 552)-LL-(서열번호 555)-(서열번호 161), 및

[0384] (서열번호 555)-LL-(서열번호 556)-LL-(서열번호 557)-(서열번호 161)

[0385] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0386] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0387] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0388] (서열번호 154)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 162),

[0389] (서열번호 155)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 161)-(서열번호 162),

[0390] (서열번호 156)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 162),

[0391] (서열번호 157)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 162),

[0392] (서열번호 550)-LL-(서열번호 553)-(서열번호 161)-(서열번호 162),

[0393] (서열번호 551)-LL-(서열번호 554)-(서열번호 161)-(서열번호 162),

[0394] (서열번호 552)-LL-(서열번호 555)-(서열번호 161)-(서열번호 162), 및

[0395] (서열번호 555)-LL-(서열번호 556)-LL-(서열번호 557)-(서열번호 161)-(서열번호 162)

[0396] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0397] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0398] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0399] (서열번호 154)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0400] (서열번호 155)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0401] (서열번호 156)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0402] (서열번호 157)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0403] (서열번호 550)-LL-(서열번호 553)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0404] (서열번호 551)-LL-(서열번호 554)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0405] (서열번호 552)-LL-(서열번호 555)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0406] (서열번호 555)-LL-(서열번호 556)-LL-(서열번호 557)-(서열번호 161)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0407] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고

[0408] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0409] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0410] (서열번호 154)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0411] (서열번호 155)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0412] (서열번호 156)-LL-(서열번호 158)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0413] (서열번호 157)-LL-(서열번호 159)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0414] (서열번호 550)-LL-(서열번호 553)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0415] (서열번호 551)-LL-(서열번호 554)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0416] (서열번호 552)-LL-(서열번호 555)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0417] (서열번호 555)-LL-(서열번호 556)-LL-(서열번호 557)-(서열번호 161)-(서열번호 162)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0418] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드이고,

[0419] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0420] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 Thr-Gly-Leu-Arg-Asn(서열번호 544) 또는 Gly-Ile-Thr-Asn-Lys-Val-Asn-Ser-Val-Ile-Glu-Lys(서열번호 545) 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 Thr-Gly-Leu-Arg-Asn(서열번호 544) 및 Gly-Ile-Thr-Asn-Lys-Val-Asn-Ser-Val-Ile-Glu-Lys(서열번호 545)의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 Thr-Gly-Met-Arg-Asn(서열번호 547) 또는 Gln-Ile-Asn-Gly-Lys-Leu-Asn-Arg-Leu-Ile-Glu-Lys(서열번호 548) 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 Thr-Gly-Met-Arg-Asn(서열번호 547) 및 Gln-Ile-Asn-Gly-Lys-Leu-Asn-Arg-Leu-Ile-Glu-Lys(서열번호 548)의 아미노산을 갖는 폴리펩티드를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 Thr-Gly-Met-Arg-Asn(서열번호 547) 또는 Gln-Ile-Asn-Gly-Lys-Leu-Asn-Arg-Val-Ile-Glu-Lys(서열번호 549)의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 Thr-Gly-Met-Arg-Asn(서열번호 547) 및 Gln-Ile-Asn-Gly-Lys-Leu-Asn-Arg-Val-Ile-Glu-Lys(서열번호 549)의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하지 않는다.

[0421] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 항체 C179에 의해(하이브리도마 FERM BP-4517에 의해 제조됨; 타카라 바이오 인코포레이티드(Takara Bio, Inc., 일본 시가 오추 소재)에서 구입한 클론) 또는 항체 AI3C(FERM BP-4516)에 의해 인식되지 않는다.

[0422] **1.1. 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드**

[0423] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드의 전형적인 1차 구조는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절, 연결기, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. 1차 서열은 단일 폴리펩티드에 의해 형성될 수 있거나, 다중 폴리펩티드에 의해 형성될 수 있다. 전형적으로, 단일 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 간주된 임의의 기술에 의해 발현된다. 단일 폴리펩티드 양태에서, HA1 부분 및 HA2는 3차 회합이다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 바와 같이, 단일 HA 폴리펩티드는 예를 들어, 프로테아제에 의해 적절한 발현 조건에서 분열되어 4차 회합 중에 2개의 폴리펩티드를 수득할 수 있다. 분열은 전형적으로 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절 및 HA2 사이이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것 다중 폴리펩티드이다. 다중 폴리펩티드 양태에서, HA1 부분 및 HA2는 4차 회합이다.

[0424] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 단량체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 다량체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 삼량체이다. 당해 분야의 숙련자는 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드가 생체 내에서 삼량체화할 수 있고 본원에 기재된 특정 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드가 삼량체화할 수 있음을 인지할 것이다. 하기 기재된 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 삼량체화를 촉진하기 위해 삼량체화 도메인을 포함한다.

[0425] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 신호 펩티드를 포함한다. 전형적으로, 신호 펩티드는 폴리펩티드 발현 및 전사 동안 또는 후에 분열되어 성숙한 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드를 수득한다. 신호 펩티드가 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현에 유리할 수 있다. 특정 양태에서, 또한 본원에 기재된 것은 신호 펩티드가 부족한 성숙한 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0426] 인플루엔자 헤마글루티닌 HA2는 전형적으로 줄기 도메인, 경막 도메인 및 세포질 도메인을 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, HA2 내강 도메인, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, HA2 내강 도메인, 및 전형적인 세포질 도메인의 일부 또는 전부가 부족한 HA2 경막 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, 및 HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인 둘다 부족한 HA2 내강 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글

루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인이 부족한 HA2 줄기 도메인, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA2 줄기 도메인에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA2 줄기 도메인을 포함한다. 공지된 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 헤마글루티닌으로부터의 예시적인 공지된 HA2 줄기 도메인은 상기 표에서 제공된다.

[0427] 또한, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA2 줄기 도메인의 한 쪽 말단 또는 양쪽 말단으로부터 삭제된다. 또한, 본원에 기재된 것은 줄기 도메인의 변이된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산과 줄잡아 치환된다. 또한, 본원에 기재된 것은 삭제되고 변이된 HA2 줄기 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0428] HA1 N-말단 줄기 분절은 본원에 기재된 임의의 HA1 N-말단 줄기일 수 있다. 예시적인 공지된 HA1 N-말단 줄기 분절은 하기 표에서 제공된다.

[0429] HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 본원에 기재된 정의에 기제로 하는 당해 분야의 숙련자에 의해 인지된 임의의 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절일 수 있다. 전형적으로, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 HA1의 C-말단 아미노산을 통해 HA1(H3 넘버링을 사용)의 약 305번째 잔기에서 서열에 위치된 시스테인 잔기로 이루어진 폴리펩티드에 상응한다. 이 시스테인 잔기(본원에서 B_q로 지칭됨)가 HA1의 N-말단 줄기 분절에서 시스테인 잔기 A_p에 연결될 수 있다. 대표적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌의 서열 16은 도 1에 나타냈고, 잔기 B_q는 각각에서 확인됐다.

[0430] 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 B_q(예컨대, H3 헤마글루티닌으로부터의 GA1 아단위의 Cys_{277})에서 시작하지 않지만, B_q 부근의 서열 및 구조 중 잔기에서 시작한다. 예를 들어, 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 B_{q-1}, B_{q-2}, B_{q-3} 또는 B_{q-4}에서 시작한다. 다른 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 B_{q+1}, B_{q+2}, B_{q+3}, B_{q+4} 또는 B_{q+5}에서 시작한다. HA1 N-말단 줄기 분절의 끝은 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절 및 연결기의 시작과 함께 선택되어야하고, 따라서 생성된 HA1 줄기 도메인은 하기 기재된 바와 같이, 인플루엔자 헤마글루티닌에 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있다.

[0431] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절을 포함한다. 예시적인 공지된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 하기 표에서 나타낸다.

[0432] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-1}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-2}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-3}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-4}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-5}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-5}이다

[0433] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+1}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+2}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+3}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+4}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+5}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+5}이다.

[0434] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-1}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-2}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-3}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-4}이

고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p-5}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q+5}이다.

[0435] 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_p(즉, N-말단 줄기 분절의 끝은 시스테인임)이고, C-말단 줄기 분절의 시작은 A_q(즉, C-말단 줄기 분절의 시작은 시스테인임)이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+1}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-1}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+2}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-2}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+3}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-3}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+4}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-4}이다. 특정 양태에서, N-말단 줄기 분절의 끝은 A_{p+5}이고, C-말단 짧은 줄기 분절의 시작은 B_{q-5}이다.

[0436] 또한, 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단으로부터 삭제된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 확대된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 1, 2 또는 3개 잔기가 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 N-말단에 첨가된다. 특정 양태에서, 1개 잔기가 C-말단 짧은 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 1개 잔기가 N-말단 줄기 분절에 첨가되고; 2개 잔기가 C-말단 짧은 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 2개 잔기가 N-말단 줄기 분절에 첨가되고; 3개 잔기가 C-말단 짧은 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 3개 잔기가 N-말단 줄기 분절에 첨가된다. 추가로 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 변이된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산과 줄잡아 치환된다. 추가로 기재된 것은 삭제되고 변이된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0437] 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야에 공지되거나 나중에 발견된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이, 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 하기 상세하게 기재된 바와 같이, 인플루엔자 B 헤마글루티닌에 기제로 한다.

[0438] HA1 N-말단 줄기 분절은 당해 분야에 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA1 N-말단 줄기 분절에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이, 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 A HA1 N-말단 줄기 분절에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 각각 그것의 C-말단으로부터 삭제된 1개 아미노산을 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 각각 그것의 C-말단으로부터 삭제된 2개 아미노산을 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 각각 그것의 C-말단으로부터 삭제된 3개 아미노산을 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 각각 그것의 C-말단으로부터 삭제된 4개 아미노산을 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 각각 그것의 C-말단으로부터 삭제된 5개 아미노산을 갖는, 서열번호 34 내지 49로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 서열번호 177 내지 224로부터 선택된다.

[0439] HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 당해 분야에 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이, 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 인플루엔자 A HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 서열번호 350 내지 365로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 각각 그것의 N-말단으로부터 삭제된 1개 아미노산을 갖는, 서열번호 350 내지 365로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 각각 그것의 N-말단으로부터 삭제된 2개 아미노산을 갖는, 서열번호 350 내지 365로부터 선택된다. 특정 양태에서,

HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 각각 그것의 N-말단으로부터 삭제된 3개 아미노산을 갖는, 서열번호 350 내지 365로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 각각 그것의 N-말단으로부터 삭제된 4개 아미노산을 갖는, 서열번호 350 내지 365로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 각각 그것의 N-말단으로부터 삭제된 5개 아미노산을 갖는, 서열번호 350 내지 365로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 서열번호 366 내지 413으로부터 선택된다.

[0440] HA2 줄기 도메인은 나중에 발견되거나 본원에 기재된, 당해 분야에 공지된 임의의 HA2 줄기 도메인에 기제될 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이, 서열 동일성을 갖는다). 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 인플루엔자 A HA2 줄기 도메인에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌에 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 서열번호 66 내지 97로부터 선택된다.

[0441] 신호 펩티드를 포함하는 양태에서, 신호 펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 신호 펩티드에 기제될 수 있다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 인플루엔자 A 신호 펩티드에 기제로 한다.

[0442] 내강 도메인을 포함하는 양태에서, 내강 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 내강 도메인에 기제될 수 있다.

[0443] 경막 도메인을 포함하는 양태에서, 경막 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 경막 도메인에 기제될 수 있다.

[0444] 세포질 도메인을 포함하는 양태에서, 세포질 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 세포질 도메인에 기제될 수 있다.

[0445] 특정 양태에서, 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 중 글리코실화 위치의 하나 이상이 변이되거나 삭제되고, 이들 위치에서 글리코실화는 폴리펩티드의 과정 및 성숙화 동안 발생하지 않을 것이다. 당해 분야의 숙련자는 인플루엔자 HA가 전형적으로 하나 이상 글리코실화 서열(예컨대, Asn-Xaa-Ser/Thr/Cys, 이때 Xaa는 Pro을 제외한 임의의 아미노산이다)을 포함함을 인지할 수 있다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중 하나 이상 아미노산 잔기는 글리코실화 서열을 파괴하는 아미노산 잔기로 줄잡아 치환된다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중 하나 이상 아미노산 잔기는 글리코실화 서열을 파괴하는 임의의 아미노산 잔기로 치환된다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중 하나 이상 아스파라긴 잔기는 알라닌으로 치환된다. 특정 양태에서, H3 헤마글루티닌의 위치 38에서 아스파라긴은 알라닌으로 변한다.

[0446] 하기 표 6은, 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드의 신호 펩티드, HA1 N-말단 줄기 분절, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절 및 HA2 도메인을 나타낸다. 폴리펩티드 및 본원에 재된 방법에서 이들 신호 펩티드, 줄기 분절 및 도메인은 유용하다.

[0447] [표 6]

[0448] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 펩티드 서열**

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1)	MKAN LLVLL CALAA ADA [서열 번호 18]	DTICIGYHANN STDTVDTVLE KNVTVTHSVN LLEDSHNGKL C [서열 번호 34]	CPKYVRSAKL RMVTGLRNNP SIQSR [서열 번호 350]	GLFGAIAGFIEGGW TGMIDGWYGYHHQ NEQGSGYAADQKST QNAINGITNKVNTVI EKMNIQFTAVGKEF NKLEKRMENLNKK VDDGFLDIWTYNAE LLVLLENERTLDFH DSNVKNLYEKVKSQ LKNNAKEIGNGCFE FYHKCDNECMESVR NGTYDYPKYSEESK LNREKVDGVKLES MGIYQILAIYSTVAS SLVLLVSLGAISFW MCSNGSLQCRICI [서열 번호 66]
H2 (L11136)	MAIIY LILLFT AVRG [서열 번호 19]	DQICIGYHSNN STEKVDTILER NVTVTHAQNI LEKTHNGKLC [서열 번호 35]	CPKYVKSERL VLATGLRNVP QIESR [서열 번호 351]	GLFGAIAGFIEGGW QGMIDGWYGYHHS NDQGSGYAADKEST QKAIDGITNRVNSVI EKMNTQFEAVGKEF SNLEKRLENLNKKM EDGFLDVWTYNAE LLVLMENERTLDFH DSNVKNLYDRVRM QLRDNAKELGNGCF EFYHKCDDECMNS VKNGTYDYPKYEEE SKLNRNEIKGVKLS NMGVYQILAIYATV AGSLSLAIMIAGISL WMCSNGSLQCRICI [서열 번호 67]

[0449]

[0450]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ	MKTII ALSYIF CLALG [서열 번호 20]	QDLPGNDNST ATLCLGHHAV PNGTLVKTITD DQIEVTNATEL VQSSSTGKIC [서열 번호 36]	CPKYVKQNTL KLATGMRNVP EKQTR [서열 번호 352]	GLFGAIAGFIENGW EGMIDGWYGFRHQ NSEGTGQAADLKST QAAIDQINGKLNRVI EKTNEKFHQIEKEFS EVEGRIQDLEKYVE DTKIDLWSYNAELL VALENQHTIDLTDS EMNKLFEKTRRQLR ENAEDMGNGCFKIY HKCDNACIESIRNGT YDHDVYRDEALNN RFQIKGVELKSGYK DWILWISFAISCFLL CVVLLGFIMWACQR GNIRCNICI [서열 번호 68]
H4 (D90302)	MLSIVI LFLLIA ENSS [서열 번호 21]	QNYTGNPVIC MGHHAVANG TMVKTLADDQ VEVVTAQELV ESQNLPELC [서열 번호 37]	CPRYVKQGSL KLATGMRNIP EKASR [서열 번호 353]	GLFGAIAGFIENGW QGLIDGWYGFRHQ NAEGTGTAADLKST QAAIDQINGKLNRLI EKTNDKYHQIEKEF EQVEGRIQDLENYV EDTKIDLWSYNAEL LVALENQHTIDVTD SEMNKLFERVRRQL RENAEDKGNGCFEI FHKCDNNCIESIRNG TYDHDIYRDEAINN RFQIQGVKLTQGYK DIILWISFSISCFLLV ALLLAFILWACQNG NIRCQICI [서열 번호 69]

[0451]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H5 (X07826)	MERIV LLLAI VSLVK S [서열 번호 22]	DQICIGYHAN KSTKQVDTIM EKNVTVTHAQ DILERTHNGKL C [서열 번호 38]	CPKYVKSDRL VLATGLRNVP QRKKR [서열 번호 354]	GLFGAIAGFIEGGW QGMVDGWYGYHH SNEQGSGYAADKES TQKAIDGITNKVNSI IDKMNTRFEAVGKE FNNLERRVENLNKK MEDGFLDVWTYNV ELLVLMENERTLDF HDSNVNNLYDKVR LQLKDNARELGNGC FEFYHKCDNECMES VRNGTYDYPQYSEE ARLNREEISGVKLES MGVYQILSIYSTVAS SLALAIMIAGLSFW MCSNGSLQCRICI [서열 번호 70]
H6 (D90303)	MIAIIV VAILA TAGRS [서열 번호 23]	DKICIGYHAN NSTTQIDTILE KNVTVTHSVE LLENQKEERF C [서열 번호 39]	CPKYVKSESL RLATGLRNVP QIETR [서열 번호 355]	GLFGAIAGFIEGGW TGMIDGWYGYHHE NSQGSGYAADREST QKAVDGITNKVNSII DKMNTQFEAVDHE FSNLERRIDNLNKR MEDGFLDVWTYNA ELLVLLENERTLDL HDANVKNLYERVK SQLRDNAMILGNGC FEFWHKCDDECMES VKNGTYDYPKYQD ESKLNRQEIESVKLE SLGVYQILAIYSTVS SSLVLVGLIIAVGLW MCSNGSMQCRICI [서열 번호 71]

[0452]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H7 (M24457)	MNTQILVFALVAVIPTNA [서열 번호 24]	DKICLGHHAVSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVERTNIPKIC [서열 번호 40]	CPRYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKKR [서열 번호 356]	GLFGAIAGFIENGWEGLVDGWYGFRHQNAQGEGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQFELIDNEFTEVEKQIGNLINWTKDSITEVWSYNAELIVAMENQHTIDLADSEMNRLYERVRKQLRENAEEDGTGCFEIFHKCDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAMQNRIQIDPVKLSSGYKDVILWFSFGASCFLLLAIAMGLVFICVKNGNMRCTICI [서열 번호 72]
H8 (D90304)	MEKFIAIATLASTNAY [서열 번호 25]	DRICIGYQSNNSTDTVNTLIEQNVPVTQTMELVETEKHPAYC [서열 번호 41]	CPKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 357]	GLFGAIAGFIEGGWSGMIDGWYGFHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIDKITNKVNNIVDKMNREFEVVNHEFSEVEKRINMINDKIDDQIEDLWAYNAELLVLLENQKTLDEHDSNVKNLFDEVKRRLSANAIDAGNGCFDILHKCDNECMETIKNGTYDHKEYEEEAKLERSKINGVKLEENTTYKILSIYSTVAASLCLAILIAGGLILGMQNGSCRCMFCI [서열 번호 73]

[0453]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H9 (D90305)	METK AIIAAL LMVTA ANA [서열 번호 26]	DKICIGYQSTN STETVDTLTES NVPVTHTKEL LHTEHNGMLC [서열 번호 42]	CPKYVGVKSL KLPVGLRNVP AVSSR [서열 번호 358]	GLFGAIAGFIEGGWP GLVAGWYGFQHSN DQGVGMAADKGST QKAIDKITSKVNNII DKMNKQYEVIDHEF NELEARLNMINNKI DDQIQDIWAYNAEL LVLLENQKTLDEHD ANVNNLYNKVKRA LGSNAVEDGNGCFE LYHKCDDQCMETIR NGTYDRQKYQEESR LERQKIEGVKLESEG TYKILTIYSTVASSL VLAMGFAAFLFWA MSNGSCRCNICI [서열 번호 74]
H10 (M21647)	MYKV VVIIAL LGAVK G [서열 번호 27]	LDRICLGHHA VANGTIVKTL TNEQEEVTNA TETVESTNLN KLC [서열 번호 43]	CPKYVNQRSL LLATGMRNVP EVVQGR [서열 번호 359]	GLFGAIAGFIENGW EGMVDGWYGFRHQ NAQGTGQAADYKS TQAAIDQITGKLNRL IEKTNTEFESIESEFS ETEHQIGNVINWTK DSITDIWTYNAELLV AMENQHTIDMADSE MLNLYERVRKQLR QNAEEDGKGCFEIY HTCDDSCMESIRNN TYDHSQYREEALLN RLNINPVKLSSGYK DIILWFSFGESCFVL LAVVMGLVFFCLKN GNMRCTICI [서열 번호 75]

[0454]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H11 (D90306)	MEKTLLFAAIFLCVKA [서열 번호 28]	DEICIGYLSNNSTDKVDTIIENNVTVTSSVELVETEHTGSFC [서열 번호 44]	CPKYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 360]	GLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHRDEEGTGIAADKESTQKAIDQITSKVNNIVDRMNTNFESVQHEFSEIEERINQLSKHVDDSVVDIWSYNAQLLVLLENEKTLDLHDSNVRNLHEKVRRMLKDNAKDEGNGCFTFYHKCDNKCIERVRNGTYDHKEFEEESKINRQEIEGVKLDSSGNVYKILSIYSCIASSLVLAALIMGFMFWACSNGSCRCTICI [서열 번호 76]
H12 (D90307)	MEKFIILSTVLAASFAY [서열 번호 29]	DKICIGYQTNNSTETVNTLSEQNVPVTQVEELVHRGIDPILC [서열 번호 45]	CPKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 361]	GLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHQNAEGTGIAADRDSTQRAIDNMQNKLNNVIDKMNKQFEVVNHEFSEVESRINMINSKIDDQITDIWAYNAELLVLLENQKTLDEHDANVRNLHDRVRRVLRENAIDTGDGCFEILHKCDNNCMDTIRNGTYNHKEYEEESKIERQKVNGVKLEENSTYKILSIYSSVASSLVLLLMIIGGFIFGCQNGNVRCTFCI [서열 번호 77]

[0455]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H13 (D90308)	MALN VIATL TLISVC VHA [서열 번호 30]	DRICVGYLSTN SSERVDTLLEN GVPVTSSIDLIE TNHTGTYC [서열 번호 46]	CPKYIKSGQL KLATGLRNVP AISNR [서열 번호 362]	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKESTQK AIDQITTKINNIIDKM NGNYDSIRGEFNQV EKRINMLADRIDDA VTDIWSYNAKLLVL LENDKTLDMHDAN VKNLHEQVRRELKD NAIDEGNGCFELLH KCNDSCMETIRNGT YDHTEYAEESKLKR QEIDGIKLKSEDNVY KALSIYSCIASSVVL VGLILSFIMWACSSG NCRFNVCI [서열 번호 78]
H14 (M35997)	MIALIL VALAL SHTAY S [서열 번호 31]	QITNGTTGNPII CLGHHAVENG TSVKTLTDNH VEVVSAKELV ETNHTDELC [서열 번호 47]	CPKYVKQGSL MLATGMRNIP GKQAK [서열 번호 363]	GLFGAIAGFIENGW QGLIDGWYGFRHQ NAEGTGTAADLKST QAAIDQINGKLNRLI EKTNEKYHQIEKEF EQVEGRIQDLEKYV EDTKIDLWSYNAEL LVALENQHTIDVTD SEMNKLFERVRRQL RENAEDQGNGCFEI FHQCDNNCIESIRNG TYDHNIYRDEAINN RIKINPVTLTMGYK DIILWISFSMSCFVF VALILGFVLWACQN GNIRCQICI [서열 번호 79]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 짧은 줄기 분절	HA2 도메인
H15 (L43917)	MNTQIIVILVLGLSMVKS [서열 번호 32]	DKICLGHHAVANGTKVNTLTERGVEVVNATETVEITGIDKVC [서열 번호 48]	CPRYVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 364]	GLFGAIAGFIENGWEGLIDGWYGFRHQNAQGQGTAADYKSTQAAIDQITGKLNRLIEKTNKQFELIDNEFTEVEQQIGNVINWTRDSLTEIWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMNKLYERVRRQLRENAEEDGTGCFEIFHRCDDQCMESIRNNTYNHTEYRQEALQNRIMINPVKLSSGYKDVILWFSFGASCVMLLAIAMGLIFMCVKNGNLRCTICI [서열 번호 80]
H16 (EU293865)	MMIKVLYFLIIVLGRYSKA [서열 번호 33]	DKICIGYLSNNSSDTVDTLTENGVPVTSSVDLVETNHTGTYC [서열 번호 49]	CPKYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 365]	GLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHQNEQGTGIAADKASTQKAINEITTKINNIIEKMNGNYDSIRGEFNQVEKRINMLADRVDDAVTDIWSYNAKLLVLLENDRTLDLHDANVRNLHDQVKRALKSNAIDEGDGCFNLLHKCNDSCMETIRNGTYNHEDYREESQLKRQEIEGIKLKTEDNVYKVLSIYSCIASSIVLVGLILAFIMWACSNGSCRFNVCI [서열 번호 81]

[0456]

[0457] 하기 표 6a는 폴리펩티드 및 본원에 기재된 방법에 대해 유용한 HA1 N-말단 줄기 분절 및 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절을 나타낸다.

[0458] [표 6a]

[0459] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 펩티드 서열**

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKL [서열 번호 177]	PKYVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 366]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys Δ1	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKL [서열 번호 178]	KYVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 367]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys Δ3	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGK [서열 번호 179]	YVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 368]
H2 (L11136) No Cys	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKL [서열 번호 180]	PKYVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 369]
H2 (L11136) No Cys Δ1	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKL [서열 번호 181]	KYVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 370]
H2 (L11136) No Cys Δ3	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGK [서열 번호 182]	YVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 371]

[0460]

[0461]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKI [서열 번호 183]	PKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 372]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys Δ1	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKI [서열 번호 184]	KYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 373]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys Δ3	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGK [서열 번호 185]	YVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 374]
H4 (D90302) No Cys	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPEL [서열 번호 186]	PRYVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 375]
H4 (D90302) No Cys Δ1	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPEL [서열 번호 187]	RYVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 376]

[0462]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H4 (D90302) No Cys Δ3	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPE [서열 번호 188]	YVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 377]
H5 (X07826) No Cys	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKL [서열 번호 189]	PKYVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 378]
H5 (X07826) No Cys Δ1	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKL [서열 번호 190]	KYVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 379]
H5 (X07826) No Cys Δ3	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGK [서열 번호 191]	YVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 380]
H6 (D90303) No Cys	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERF [서열 번호 192]	PKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 381]
H6 (D90303) No Cys Δ1	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERF [서열 번호 193]	KYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 382]
H6 (D90303) No Cys Δ3	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEER [서열 번호 194]	YVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 383]

[0463]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H7 (M24457) No Cys	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKI [서열 번호 195]	PRYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRK KR [서열 번호 384]
H7 (M24457) No Cys Δ1	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKI [서열 번호 196]	RYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKK R [서열 번호 385]
H7 (M24457) No Cys Δ3	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPK [서열 번호 197]	YVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKKR [서열 번호 386]
H8 (D90304) No Cys	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAY [서열 번호 198]	PKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 387]
H8 (D90304) No Cys Δ1	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAY [서열 번호 199]	KYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 388]
H8 (D90304) No Cys Δ3	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPA [서열 번호 200]	YVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 389]
H9 (D90305) No Cys	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGML [서열 번호 201]	PKYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 390]

[0464]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H9 (D90305) No Cys Δ1	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGML [서열 번호 202]	KYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 391]
H9 (D90305) No Cys Δ3	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGM [서열 번호 203]	YVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 392]
H10 (M21647) No Cys	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKL [서열 번호 204]	PKYVNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 393]
H10 (M21647) No Cys Δ1	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKL [서열 번호 205]	KYVNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 394]
H10 (M21647) No Cys Δ3	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNK [서열 번호 206]	YVNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 395]
H11 (D90306) No Cys	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSF [서열 번호 207]	PKYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 396]
H11 (D90306) No Cys Δ1	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSF [서열 번호 208]	KYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 397]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H11 (D90306) No Cys Δ3	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGS [서열 번호 209]	YVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 398]
H12 (D90307) No Cys	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPIL [서열 번호 210]	PKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 399]
H12 (D90307) No Cys Δ1	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPIL [서열 번호 211]	KYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 400]
H12 (D90307) No Cys Δ3	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPI [서열 번호 212]	YIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 401]
H13 (D90308) No Cys	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTY [서열 번호 213]	PKYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 402]
H13 (D90308) No Cys Δ1	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTY [서열 번호 214]	KYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 403]
H13 (D90308) No Cys Δ3	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGT [서열 번호 215]	YIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 404]

[0465]

[0466]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H14 (M35997) No Cys	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDEL [서열 번호 216]	PKYVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 405]
H14 (M35997) No Cys Δ1	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDEL [서열 번호 217]	KYVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 406]
H14 (M35997) No Cys Δ3	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDE [서열 번호 218]	YVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 407]
H15 (L43917) No Cys	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKV [서열 번호 219]	PRYVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 408]
H15 (L43917) No Cys Δ1	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKV [서열 번호 220]	RYVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 409]
H15 (L43917) No Cys Δ3	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDK [서열 번호 221]	YVKQSSLPLALGMKNVPEKIRTR [서열 번호 410]
H16 (EU293865) No Cys	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTY [서열 번호 222]	PKYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 411]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 줄기 분절	HA1 C-말단 줄기 분절
H16 (EU293865) No Cys Δ1	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTY [서열 번호 223]	KYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 412]
H16 (EU293865) No Cys Δ3	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGT [서열 번호 224]	YIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 413]

[0467]

[0468] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드의 3차 또는 4차 구조에서 하나 이상 면역원성 에피토프를 포함한다.

[0469] 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 아미노산 서열 A_{17}-A_{18}-$(Xaa)_n$-A_{38}(서열번호 146)을 포함하되,

[0470] A_{17}은 Y 또는 H이고;

[0471] A_{18}은 H, L 또는 Q이고;

[0472] $(Xaa)_n$은 내지 20 아미노산 잔기의 서열을 나타내고;

[0473] A_{38}은 H, S, Q, T 또는 N이다.

[0474] 특정 양태에서, HA2 도메인은 아미노산 서열 A_{18}-A_{19}-A_{20}-A_{21}(서열번호 148)을 포함하되,

[0475] A_{18}은 V 또는 I이고;

[0476] A_{19}는 D, N 또는 A이고;

[0477] A_{20}은 G이고,

[0478] A_{21}은 W이다.

[0479] 특정 양태에서, HA2 도메인은 아미노산 서열 A_{38}-A_{39}-A_{40}-A_{41}-A_{42}-A_{43}-A_{44}-A_{45}-A_{46}-A_{47}-A_{48}-A_{49}-A_{50}-A_{51}-A_{52}-A_{53}-A_{54}-A_{55}-A_{56}(서열번호 149)을 포함하되,

[0480] A_{38}은 K, Q, R, L 또는 Y이고;

[0481] A_{39}는 임의의 아미노산 잔기이고;

[0482] A_{40}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0483] A_{41}은 T이고;

[0484] A_{42}는 Q이고;

[0485] A_{43}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0486] A_{44}는 A이고;

[0487] A_{45}는 I이고;

[0488] A_{46}은 D이고;

[0489] A_{47}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0490] A_{48}은 I, V 또는 M이고;

[0491] A_{49}는 T, Q 또는 N이고;

[0492] A_{50}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0493] A_{51}은 K이고;

[0494] A_{52}는 V 또는 L이고;

[0495] A_{53}은 N이고;

[0496] A_{54}는 임의의 아미노산 잔기이고;

[0497] A_{55}는 V, I 또는 L;

[0498] A_{56}은 V 또는 I이다.

[0499] 도 1 및 2에 예시된 바와 같이, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이의 서열 동일성 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 공유한다. 유사하게, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 또한 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이의 서열 동일성 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질로 공유한다. 추가로, HA2 도메인은 또한 서열 동일성 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이의 서열 동일성 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 공유한다.

[0500] 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 다수의 인플루엔자 균주 또는 아형으로부터 부분 및/또는 도메인을 포함하거나 본질적으로 이루어진 하이브리드 폴리펩티드이다. 예를 들어, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 상이한 인플루엔자 A 바이러스 HA 아형으로부터 HA1 N-말단 및 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절은 인플루엔자 B 바이러스로부터이지만, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 인플루엔자 A 바이러스로부터이다. 유사하게, HA2 및 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 또한 인플루엔자 A 바이러스로부터일 수 있지만, HA1 N-말단은 인플루엔자 B 바이러스로부터이다.

[0501] 표 2, 4 및 5에서 나열된 서열요소 및 표 3의 "신호 펩티드," "HA1 N-말단 줄기 분절," 및 "HA2 도메인" 컬럼하에서 나열된 서열의 임의의 조합 또는 이들의 변이가 본 발명의 헤마글루티닌 HA 줄기 도메인 폴리펩티드로부터 형성하기 위해 사용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0502] 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드에서, 연결기는 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 HA1 N-말단 줄기 분절이 공유 결합으로 연결된다. 연결기는 비제한적으로 본원에 기재된 이들 연결기를 포함하는, 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 임의의 연결기일 수 있다.

[0503] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌의 줄기 도메인의 3차원 구조와 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있다. 구조적 유사성은 비제한적으로 본원에 기재된 이러한 기술을 포함하는, 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 간주된 임의의 기술에 기제로 하여 평가될 수 있다.

[0504] 특정 양태에서, 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 하나 이상 폴리펩티드 도메인을 추가로 포함한다. 유용한 폴리펩티드 도메인은 정제, 폴리펩티드의 부분의 폴딩 및 분열을 촉진하는 도메인을 포함한다. 예를 들어, 히스 태그(His-His-His-His-His-His, 서열번호 166), FLAG 에피토프 또는 다른 정제 태그가 본원에 기재된 폴리펩티드의 정제를 촉진할 수 있다. 폴돈 또는 삼량체화, 박테리오파지 T4 피브리틴으로부터의 도메인이 본원에 기재된 폴리펩티드의 삼량체화를 촉진할 수 있다. 폴돈 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 폴돈 서열을 가질 수 있다(예컨대, 전체로서 본원에 참고로 혼입된 문헌[Papanikolopoulou *et al.*, 2004, *J. Biol. Chem.* 279(10):8991-8998] 참고). 예는 GSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL(서열번호 167)을 포함한다. 폴돈 도메인은 본원에 기재된 가용성 폴리펩티드의 삼량체화를 촉진하기에 유용할 수 있다. 분열 위치는 폴리펩티드의 부분의 분열, 예를 들어, 정제 태그 또는 폴돈 도메인 또는 둘다의 분열을 촉진하기에 사용될 수 있다. 유용한 분열 위치는 트롬빈

분열 위치, 예를 들어, 서열 LVPRGSP(서열번호 168) 중 하나를 포함한다.

[0505] 특정 양태에서, 기재된 것은 본원에 기재된 엘라스타제 분열 위치를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열번호 350 내지 365의 임의를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 서열번호 350 내지 365의 C-말단 아미노산 잔기, 예컨대 아르기닌 또는 리신이 발린 잔기로 치환된다.

[0506] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 및 HA2 사이의 연결 지점에서 프로테아제 분열에 내성이 예견된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 짧은 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA1 및 HA2에 걸친 프로테아제 위치가 프로테아제 분열에 내성인 서열에서 돌연변이된 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 C-말단 잔기가 Lys 또는 Arg를 제외한 임의의 잔기인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA2 도메인의 N-말단 잔기가 프롤린인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절의 C-말단 잔기가 Ala이고 HA2 도메인의 N-말단 잔기가 또한 Ala인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0507] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 회합된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0508] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0509] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0510] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합

으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0511] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0512] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0513] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0514] (서열번호 34)-LL-(서열번호 350)-(서열번호 66),

[0515] (서열번호 35)-LL-(서열번호 351)-(서열번호 67),

[0516] (서열번호 36)-LL-(서열번호 352)-(서열번호 68),

[0517] (서열번호 37)-LL-(서열번호 353)-(서열번호 69),

[0518] (서열번호 38)-LL-(서열번호 354)-(서열번호 70),

[0519] (서열번호 39)-LL-(서열번호 355)-(서열번호 71),

[0520] (서열번호 40)-LL-(서열번호 356)-(서열번호 72),

[0521] (서열번호 41)-LL-(서열번호 357)-(서열번호 73),

[0522] (서열번호 42)-LL-(서열번호 358)-(서열번호 74),

[0523] (서열번호 43)-LL-(서열번호 359)-(서열번호 75),

[0524] (서열번호 44)-LL-(서열번호 360)-(서열번호 76),

[0525] (서열번호 45)-LL-(서열번호 361)-(서열번호 77),

[0526] (서열번호 46)-LL-(서열번호 362)-(서열번호 78),

[0527] (서열번호 47)-LL-(서열번호 363)-(서열번호 79),

[0528] (서열번호 48)-LL-(서열번호 364)-(서열번호 80), 및

[0529] (서열번호 49)-LL-(서열번호 365)-(서열번호 81)

[0530] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 폴리펩티드이고,

[0531] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n(이때 n은 펩티드 연결기에서 유연성이면 글리신 잔기의 임의의 수이고; 특정 양태에서, n은 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 글리신 잔기이다), Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA (서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0532] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0533] (서열번호 34)-LL-(서열번호 350)-(서열번호 82),

[0534] (서열번호 35)-LL-(서열번호 351)-(서열번호 83),

[0535] (서열번호 36)-LL-(서열번호 352)-(서열번호 84),

[0536] (서열번호 37)-LL-(서열번호 353)-(서열번호 85),

[0537] (서열번호 38)-LL-(서열번호 354)-(서열번호 86),

[0538] (서열번호 39)-LL-(서열번호 355)-(서열번호 87),

[0539] (서열번호 40)-LL-(서열번호 356)-(서열번호 88),

[0540] (서열번호 41)-LL-(서열번호 357)-(서열번호 89),

[0541] (서열번호 42)-LL-(서열번호 358)-(서열번호 90),

[0542] (서열번호 43)-LL-(서열번호 359)-(서열번호 91),

[0543] (서열번호 44)-LL-(서열번호 360)-(서열번호 92),

[0544] (서열번호 45)-LL-(서열번호 361)-(서열번호 93),

[0545] (서열번호 46)-LL-(서열번호 362)-(서열번호 94),

[0546] (서열번호 47)-LL-(서열번호 363)-(서열번호 95),

[0547] (서열번호 48)-LL-(서열번호 364)-(서열번호 96), 및

[0548] (서열번호 49)-LL-(서열번호 365)-(서열번호 97)

[0549] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 폴리펩티드이고,

[0550] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 부분은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0551] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0552] (서열번호 34)-LL-(서열번호 350)-(서열번호 82)-(서열번호 98),

[0553] (서열번호 35)-LL-(서열번호 351)-(서열번호 83)-(서열번호 99),

[0554] (서열번호 36)-LL-(서열번호 352)-(서열번호 84)-(서열번호 100),

[0555] (서열번호 37)-LL-(서열번호 353)-(서열번호 85)-(서열번호 101),

[0556] (서열번호 38)-LL-(서열번호 354)-(서열번호 86)-(서열번호 102),

[0557] (서열번호 39)-LL-(서열번호 355)-(서열번호 87)-(서열번호 103),

[0558] (서열번호 40)-LL-(서열번호 356)-(서열번호 88)-(서열번호 104),

[0559] (서열번호 41)-LL-(서열번호 357)-(서열번호 89)-(서열번호 105),

[0560] (서열번호 42)-LL-(서열번호 358)-(서열번호 90)-(서열번호 106),

[0561] (서열번호 43)-LL-(서열번호 359)-(서열번호 91)-(서열번호 107),

[0562] (서열번호 44)-LL-(서열번호 360)-(서열번호 92)-(서열번호 108),

[0563] (서열번호 45)-LL-(서열번호 361)-(서열번호 93)-(서열번호 109),

[0564] (서열번호 46)-LL-(서열번호 362)-(서열번호 94)-(서열번호 110),

[0565] (서열번호 47)-LL-(서열번호 363)-(서열번호 95)-(서열번호 111),

[0566] (서열번호 48)-LL-(서열번호 364)-(서열번호 96)-(서열번호 112), 및

[0567] (서열번호 49)-LL-(서열번호 365)-(서열번호 97)-(서열번호 113)

[0568] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 폴리펩티드이고,

[0569] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0570] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0571] (서열번호 34)-LL-(서열번호 350)-(서열번호 82)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0572] (서열번호 35)-LL-(서열번호 351)-(서열번호 83)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0573] (서열번호 36)-LL-(서열번호 352)-(서열번호 84)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0574] (서열번호 37)-LL-(서열번호 353)-(서열번호 85)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0575] (서열번호 38)-LL-(서열번호 354)-(서열번호 86)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0576] (서열번호 39)-LL-(서열번호 355)-(서열번호 87)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0577] (서열번호 40)-LL-(서열번호 356)-(서열번호 88)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0578] (서열번호 41)-LL-(서열번호 357)-(서열번호 89)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0579] (서열번호 42)-LL-(서열번호 358)-(서열번호 90)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0580] (서열번호 43)-LL-(서열번호 359)-(서열번호 91)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0581] (서열번호 44)-LL-(서열번호 360)-(서열번호 92)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0582] (서열번호 45)-LL-(서열번호 361)-(서열번호 93)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0583] (서열번호 46)-LL-(서열번호 362)-(서열번호 94)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0584] (서열번호 47)-LL-(서열번호 363)-(서열번호 95)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0585] (서열번호 48)-LL-(서열번호 364)-(서열번호 96)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0586] (서열번호 49)-LL-(서열번호 365)-(서열번호 97)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0587] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 폴리펩티드이고,

[0588] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나, 비공유 결합 될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0589] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0590] (서열번호 34)-LL-(서열번호 350)-(서열번호 82)-(서열번호 98)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0591] (서열번호 35)-LL-(서열번호 351)-(서열번호 83)-(서열번호 99)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0592] (서열번호 36)-LL-(서열번호 352)-(서열번호 84)-(서열번호 100)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0593] (서열번호 37)-LL-(서열번호 353)-(서열번호 85)-(서열번호 101)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0594] (서열번호 38)-LL-(서열번호 354)-(서열번호 86)-(서열번호 102)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0595] (서열번호 39)-LL-(서열번호 355)-(서열번호 87)-(서열번호 103)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0596] (서열번호 40)-LL-(서열번호 356)-(서열번호 88)-(서열번호 104)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0597] (서열번호 41)-LL-(서열번호 357)-(서열번호 89)-(서열번호 105)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0598] (서열번호 42)-LL-(서열번호 358)-(서열번호 90)-(서열번호 106)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0599] (서열번호 43)-LL-(서열번호 359)-(서열번호 91)-(서열번호 107)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0600] (서열번호 44)-LL-(서열번호 360)-(서열번호 92)-(서열번호 108)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0601] (서열번호 45)-LL-(서열번호 361)-(서열번호 93)-(서열번호 109)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0602] (서열번호 46)-LL-(서열번호 362)-(서열번호 94)-(서열번호 110)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0603] (서열번호 47)-LL-(서열번호 363)-(서열번호 95)-(서열번호 111)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0604] (서열번호 48)-LL-(서열번호 364)-(서열번호 96)-(서열번호 112)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0605] (서열번호 49)-LL-(서열번호 365)-(서열번호 97)-(서열번호 113)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0606] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 폴리펩티드이고,

[0607] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0608] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0609] (서열번호 177)-LL-(서열번호 366)-(서열번호 66),

[0610] (서열번호 178)-LL-(서열번호 367)-(서열번호 66),

[0611] (서열번호 179)-LL-(서열번호 368)-(서열번호 66),

[0612] (서열번호 180)-LL-(서열번호 369)-(서열번호 67),

[0613] (서열번호 181)-LL-(서열번호 370)-(서열번호 67),

[0614] (서열번호 182)-LL-(서열번호 371)-(서열번호 67),

[0615] (서열번호 183)-LL-(서열번호 372)-(서열번호 68),

[0616] (서열번호 184)-LL-(서열번호 373)-(서열번호 68),

[0617] (서열번호 185)-LL-(서열번호 374)-(서열번호 68),

[0618] (서열번호 186)-LL-(서열번호 375)-(서열번호 69),

[0619] (서열번호 187)-LL-(서열번호 376)-(서열번호 69),

[0620] (서열번호 188)-LL-(서열번호 377)-(서열번호 69),

[0621] (서열번호 189)-LL-(서열번호 378)-(서열번호 70),

[0622] (서열번호 190)-LL-(서열번호 379)-(서열번호 70),

[0623] (서열번호 191)-LL-(서열번호 380)-(서열번호 70),

[0624] (서열번호 192)-LL-(서열번호 381)-(서열번호 71),

[0625] (서열번호 193)-LL-(서열번호 382)-(서열번호 71),

[0626] (서열번호 194)-LL-(서열번호 383)-(서열번호 71),

[0627] (서열번호 195)-LL-(서열번호 384)-(서열번호 72),

[0628] (서열번호 196)-LL-(서열번호 385)-(서열번호 72),

[0629] (서열번호 197)-LL-(서열번호 386)-(서열번호 72),

[0630] (서열번호 198)-LL-(서열번호 387)-(서열번호 73),

[0631] (서열번호 199)-LL-(서열번호 388)-(서열번호 73),

[0632] (서열번호 200)-LL-(서열번호 389)-(서열번호 73),

[0633] (서열번호 201)-LL-(서열번호 390)-(서열번호 74),

[0634] (서열번호 202)-LL-(서열번호 391)-(서열번호 74),

[0635] (서열번호 203)-LL-(서열번호 392)-(서열번호 74),

[0636] (서열번호 204)-LL-(서열번호 393)-(서열번호 75),

[0637] (서열번호 205)-LL-(서열번호 394)-(서열번호 75),

[0638] (서열번호 206)-LL-(서열번호 395)-(서열번호 75),

[0639] (서열번호 207)-LL-(서열번호 396)-(서열번호 76),

[0640] (서열번호 208)-LL-(서열번호 397)-(서열번호 76),

[0641] (서열번호 209)-LL-(서열번호 398)-(서열번호 76),

[0642] (서열번호 210)-LL-(서열번호 399)-(서열번호 77),

[0643] (서열번호 211)-LL-(서열번호 400)-(서열번호 77),

[0644] (서열번호 212)-LL-(서열번호 401)-(서열번호 77),

[0645] (서열번호 213)-LL-(서열번호 402)-(서열번호 78),

[0646] (서열번호 214)-LL-(서열번호 403)-(서열번호 78),

[0647] (서열번호 215)-LL-(서열번호 404)-(서열번호 78),

[0648] (서열번호 216)-LL-(서열번호 405)-(서열번호 79),

[0649] (서열번호 217)-LL-(서열번호 406)-(서열번호 79),

[0650] (서열번호 218)-LL-(서열번호 407)-(서열번호 79),

[0651] (서열번호 219)-LL-(서열번호 408)-(서열번호 80),

[0652] (서열번호 220)-LL-(서열번호 409)-(서열번호 80),

[0653] (서열번호 221)-LL-(서열번호 410)-(서열번호 80),

[0654] (서열번호 222)-LL-(서열번호 411)-(서열번호 81),

[0655] (서열번호 223)-LL-(서열번호 412)-(서열번호 81), 및

[0656] (서열번호 224)-LL-(서열번호 413)-(서열번호 81)

[0657] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 짧은 줄기 폴리펩티드이고,

[0658] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 짧은 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0659] **1.2. 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드**

[0660] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드의 전형적인 1차 구조는 순차적으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절, 연결기, HA1 C-말단 긴 줄기 분절 및 HA2를 포함한다. 1차 서열은 단일 폴리펩티드에 의해 형성될 수 있거나, 다중 폴리펩티드에 의해 형성될 수 있다. 전형적으로, 단일 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 간주된 임의의 기술에 의해 발현된다. 단일 폴리펩티드 양태에서, HA1 부분 및 HA2는 3차 회합이다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 바와 같이, 단일 HA 폴리펩티드는 분열될 수 있고, 예를 들어, 적합한 발현 조건하에서 프로테아제에 의해 분열되어 4차 회합에서 2개의 폴리펩티드를 수득한다. 분열은 전형적으로 HA1 C-말단 짧은 줄기 분절 및 HA2 사이에서 일어난다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 다중 폴리펩티드이다. 다중 폴리펩티드 양태에서, HA1 부분 및 HA2는 4차 회합이다.

[0661] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 단량체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 다량체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 삼량체이다. 당해 분야의 숙련자들은 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드가 생체 내에서 삼량체화 될 수 있고, 본원에 기재된 특정 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드가 삼량체화일 수 있음을 인식할 수 있다. 하기에 기재된 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 삼량체화를 촉진하기 위한 삼량체화 도메인을 포함한다.

[0662] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 신호 펩티드를 포함한다. 특정 양태에서, 또한 본원에 기재된 것은 신호 펩티드가 결핍된 성숙한 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0663] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, HA2 내강 도메인, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, HA2 내강 도메인, 및 전형적인 세포질 도메인의 일부 또는 전부가 부족한 HA2 경막 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인, 및 HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인 둘다 결핍된 HA2 내강 도메인을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인, HA2 경막 도메인 및 HA2 세포질 도메인이 결핍된 HA2 줄기 도메인을 포함하는인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA2 줄기 도메인에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA2 줄기 도메인을 포함한다. 공지된 인플루엔자 A 헤마글루티닌으로부터의 예시적인 공지된 HA2 줄기 도메인은 하기 표에 제공된다.

[0664] 또한 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA2 줄기 도메인의 한쪽 끝 또는 양쪽 끝에서 삭제된다. 추가로 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인의 변이된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 줄잡아 치환된다. 추가로 기재된 것은 삭제되고 변이된 HA2 줄기 도메인을 포함

하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0665] HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 본원에 기재된 정의를 기제로 하는 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 임의의 HA1 N-말단 긴 줄기 분절일 수 있다. 전형적으로, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 HA1(H3 넘버링을 사용)의 대략적인 97번째 잔기에서 서열에 위치된 시스테인 잔기를 통해 성숙한 HA1(즉, HA1 결핍 신호 펩티드)의 N-말단 아미노산으로 이루어진 폴리펩티드에 상응한다. 이 시스테인 잔기(본원에서 C_p라고 지칭됨)는 일반적으로 HA1의 C-말단 긴 줄기 분절에서 시스테인 잔기 C_q에 연결될 수 있다. 대표적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌의 서열 16은 도 1에 나타내고, 잔기 C_p는 각각에서 확인된다.

[0666] 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 C_p에서 정확히 끝나지 않지만(예컨대, H3 헤마글루티닌으로부터의 HA1 아단위의 Cys_{97}), 서열 및 구조 C_p의 부근의 구조 중 잔기에서 정확히 끝난다. 예를 들어, 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 C_{p-1}, C_{p-2}, C_{p-3} 또는 C_{p-4}에서 끝난다. 다른 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 C_{p+1}, C_{p+2}, C_{p+3}, C_{p+4} 또는 C_{p+5}에서 끝난다. HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 끝 및 연결기와 함께 공유 결합으로 연결된 지점에서 선택되어 하기에 기재된 바와 같이, 인플루엔자 헤마글루티닌에 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있는 HA1 줄기 도메인을 생성한다.하기에 기재된 바와 같이, 인플루엔자 헤마글루티닌에 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있는 HA1 줄기 도메인을 생성한다.

[0667] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA1 N-말단 긴 줄기 분절에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA1 N-말단 긴 줄기 분절을 포함한다. 예시적인 공지된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 하기 표에 기재된다.

[0668] 또한, 본원에 기재된 것은 HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단으로부터 삭제된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 확장된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 1, 2 또는 3개의 잔기가 HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 C-말단에 첨가되고; 이들 첨가된 잔기가 HA1 N-말단 긴 줄기 분절에 인접한 공 모양의 헤드 도메인의 아미노산 서열로부터 유도될 수 있다. 추가로 본원에 기재된 것은 HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 변이된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 줄잡아 치환된다. 추가로 기재된 것은 삭제되고 변이된 HA1 N-말단 기 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0669] HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 본원에 기재된 정의를 기제로 하는 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 임의의 HA1 C-말단 긴 줄기 분절일 수 있다. 전형적으로, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA1의 C-말단 아미노산을 통해 HA1(H3 넘버링을 사용)의 대략적인 252번째 잔기에서 서열에 위치된 알라닌 잔기로 이루어진 폴리펩티드에 상응한다 . 이 알라닌 잔기(본원에서 C_q라고 지칭됨)는 일반적으로 HA1의 N-말단 긴 줄기 분절에서 시스테인 잔기 C_p에 연결될 수 있다. 대표적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌의 서열 16은 도 1에서 나타내고, 잔기 C_q는 각각에서 확인된다.

[0670] 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 C_q에서 시작하지 않지만(예컨대, H3 헤마글루티닌으로부터의 HA1 아단위의 Ala_{252}), 서열 및 구조 C_q에 인접한 구조 중 잔기에서 시작한다. 예를 들어, 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 C_{q-1}, C_{q-2}, C_{q-3} 또는 C_{q-4}에서 시작한다. 다른 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 C_{q+1}, C_{q+2}, C_{q+3}, C_{q+4} 또는 C_{q+5}에서 시작한다. HA1 N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절 및 연결기의 시작과 공유 결합으로 연결된 지점에서 선택되어 하기에 기재된 바와 같이, 인플루엔자 헤마글루티닌에 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있는 HA1 줄기 도메인을 생성한다.

[0671] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 인플루엔자 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% 또는 98% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HA1 C-말단 긴 줄기 분절을 포함한다. 예시적인 공지된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 하기 표에서 나타된다.

[0672] 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-1}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-1}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 A_{p-2}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-2}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-3}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-3}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-4}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-4}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-5}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-5}이다.

[0673] 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+1}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+1}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+2}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+2}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은C_{p+3}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+3}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+4}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+4}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+5}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+5}이다.

[0674] 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-1}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+1}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-2}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+2}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-3}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+3}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-4}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+4}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p-5}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q+5}이다.

[0675] 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+1}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-1}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+2}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-2}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+3}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-3}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+4}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-4}이다. 특정 양태에서, N-말단 긴 줄기 분절의 끝은 C_{p+5}이고, C-말단 긴 줄기 분절의 시작은 C_{q-5}이다.

[0676] 또한, 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 삭제된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단으로부터 삭제된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 확대된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 1, 2 또는 3개의 잔기가 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 N-말단에 첨가되고; 이들 첨가된 잔기가 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 인접한 공 모양의 헤드 도메인의 아미노산 서열로부터 유도될 수 있다. 특정 양태에서, 1개의 잔기가 C-말단 긴 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 1개의 잔기가 N-말단 긴 줄기 분절에 첨가되고; 2개의 잔기가 C-말단 긴 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 2개의 잔기가 N-말단 긴 줄기 분절에 첨가되고; 3개의 잔기가 C-말단 긴 줄기 분절에 첨가된 경우, 이어서 3개의 잔기가 N-말단 긴 줄기 분절에 첨가된다. 추가로 본원에 기재된 것은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 변이된 형태를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 이때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산과 줄잡아 치환된다. 추가로 기재된 것은 삭제되고 변이된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절을 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0677] 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야에 공지되거나 나중에 발견된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌을 기제로 할 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이, 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 A 헤마글루티닌을 기제로 한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌을 기제로 한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 하기에 자세히 기재된 바와 같이, 인플루엔자 B 헤마글루티닌을 기제로 한다.

[0678] HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 당해 분야에 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA1 N-말단 긴 줄기 분절을 기제로 할 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이, 서열 동일성을 가질 수 있다). 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절 인플루엔자 A HA1 N-말단 긴 줄기 분절을 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 H1, H2,

H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌를 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 414 내지 429로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 414 내지 429로부터 선택되고, 각각은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 하나의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 414 내지 429로부터 선택되고, 각각은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 2개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 414 내지 429로부터 선택되고, 각각은 그것의 C-말단으로부터 3개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 414 내지 429로부터 선택되고, 각각은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 4개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 414 내지 429로부터 선택된 서열로 이루어지고, 각각은 그것의 C-말단으로부터 삭제된 5개의 아미노산을 갖는다.

[0679] HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 나중에 발견된 임의의 HA1 C-말단 긴 줄기 분절을 기제로 할 수 있다(즉, 상기 기재된 바와 같이 서열 동일성을 갖는다)). 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 인플루엔자 A HA1 C-말단 긴 줄기 분절을 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌을 기제로 한다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 430 내지 445로부터 선택된다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 430 내지 445로부터 선택되고, 각각 그것의 N-말단으로부터 삭제된 1개 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 430 내지 445로부터 선택되고, 각각은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 2개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 430 내지 445로부터 선택되고, 각각은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 3개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 430 내지 445로부터 선택되고, 각각은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 4개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 430 내지 445로부터 선택되고, 각각은 그것의 N-말단으로부터 삭제된 5개의 아미노산을 갖는다. 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 서열번호 494 내지 541로부터 선택된다.

[0680] HA2 줄기 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 나중에 발견되거나 또는 본원에 기재된 임의의 HA2 줄기 도메인을 기제로 한다(즉, 상기 기재된 바와 같이 서열 동일성을 가질 수 있다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 인플루엔자 A HA2 줄기 도메인을 기제로 한다. 특정 양태에서, HA2 줄기 도메인은 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15 및 H16으로 이루어진 군으로부터 선택된 인플루엔자 A 헤마글루티닌을 기제로 한다.

[0681] 신호 펩티드를 포함하는 양태에서, 신호 펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 신호 펩티드를 기제로 할 수 있다. 특정 양태에서, 신호 펩티드는 서열번호 18 내지 33으로부터 선택된다.

[0682] 내강 도메인을 포함하는 양태에서, 내강 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 내강 도메인을 기제로 할 수 있다. 특정 양태에서, 내강 도메인은 서열번호 98 내지 113으로부터 선택된다.

[0683] 경막 도메인을 포함하는 양태에서, 경막 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 경막 도메인을 기제로 할 수 있다. 특정 양태에서, 경막 도메인은 서열번호 114 내지 129로부터 선택된다.

[0684] 세포질 도메인을 포함하는 양태에서, 세포질 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 세포질 도메인을 기제로 할 수 있다. 특정 양태에서, 세포질 도메인은 서열번호 130 내지 145로부터 선택된다.

[0685] 특정 양태에서, 헤마글루티닌 줄기 도메인에서 글리코실화 위치의 하나 이상이 변이되거나 삭제되고, 이들 위치에서 글리코실화는 폴리펩티드의 진행 및 성숙 동안 발생하지 않을 것이다. 당해 분야의 숙련자들은 인플루엔자 HA가 전형적으로 하나 이상의 글리코실화 서열(예컨대, Asn-Xaa-Ser/Thr/Cys, 이때, Xaa는 Pro를 제외한 임의의 아미노산임)을 포함함을 인식할 수 있다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중 하나 이상의 아미노산 잔기는 글리코실화 서열을 방해하는 아미노산 잔기로 줄잡아 치환된다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중 하나 이상의 아미노산 잔기는 글리코실화 서열을 방해하는 임의의 아미노산 잔기로 치환된다. 특정 양태에서, 글리코실화 서열 중 하나 이상의 아스파라긴 잔기는 알라닌으로 치환된다. 특정 양태에서, H3 헤마글루티닌의 위치 38에서 아스파라긴은 알라닌으로 변한다.

[0686] 하기 표 7은 인플루엔자 A 헤마글루티닌 폴리펩티드의 신호 펩티드, HA1 N-말단 긴 줄기 분절, HA1 C-말단 긴 줄기 분절 및 HA2 도메인을 나타낸다. 이들 신호 펩티드, 줄기 분절 및 도메인은 본원에 기재된 폴리펩티드 및 방법에서 유용하다.

[0687] [표 7]

[0688] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 펩티드 서열**

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1)	MKAN LLVLL CALAA ADA [서열 번호 18]	DTICIGYHANN STDTVDTVLE KNVTVTHSVN LLEDSHNGKL CRLKGIAPLQL GKCNIAGWLL GNPECDPLLPV RSWSYIVETPN SENGIC [서열 번호 414]	APMYAFALSR GFGSGIITSNA SMHECNTKCQ TPLGAINSSLP YQNIHPVTIGE CPKYVRSAKL RMVTGLRNNP SIQSR [서열 번호 430]	GLFGAIAGFIEGGW TGMIDGWYGYHHQ NEQGSGYAADQKST QNAINGITNKVNTVI EKMNIQFTAVGKEF NKLEKRMENLNKK VDDGFLDIWTYNAE LLVLLENERTLDFH DSNVKNLYEKVKSQ LKNNAKEIGNGCFE FYHKCDNECMESVR NGTYDYPKYSEESK LNREKVDGVKLES MGIYQILAIYSTVAS SLVLLVSLGAISFW MCSNGSLQCRICI [서열 번호 66]
H2 (L11136)	MAIIY LILLFT AVRG [서열 번호 19]	DQICIGYHSNN STEKVDTILER NVTVTHAQNI LEKTHNGKLC KLNGIPPLELG DCSIAGWLLG NPECDRLLTVP EWSYIMEKEN PRNGLC [서열 번호 415]	APEYGFRISKR GSSGIMKTEGT LEN CETKCQTPLG AINTTLPFHNV HPLTIGECPKY VKSERLVLAT GLRNVPQIESR [서열 번호 431]	GLFGAIAGFIEGGW QGMIDGWYGYHHS NDQGSGYAADKEST QKAIDGITNRVNSVI EKMNTQFEAVGKEF SNLEKRLENLNKKM EDGFLDVWTYNAE LLVLMENERTLDFH DSNVKNLYDRVRM QLRDNAKELGNGCF EFYHKCDDECMNS VKNGTYDYPKYEEE SKLNRNEIKGVKLS NMGVYQILAIYATV AGSLSLAIMIAGISL WMCSNGSLQCRICI [서열 번호 67]

[0689]

[0690]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ	MKTII ALSYIF CLALG [서열 번호 20	QDLPGNDNST ATLCLGHHAV PNGTLVKTITD DQIEVTNATEL VQSSSTGKICN NPHRILDGIDC TLIDALLGDPH CDVFQNETWD LFVERSKAFSN C [서열 번호 416]	APRGYFKMRT GKSSIMSSDAP IDTCISECITPN GSIPNDKPFQN VNKITYGACP KYVKQNTLKL ATGMRNVPEK QTR [서열 번호 432]	GLFGAIAGFIENGW EGMIDGWYGFRHQ NSEGTGQAADLKST QAAIDQINGKLNRVI EKTNEKFHQIEKEFS EVEGRIQDLEKYVE DTKIDLWSYNAELL VALENQHTIDLTDS EMNKLFEKTRRQLR ENAEDMGNGCFKIY HKCDNACIESIRNGT YDHDVYRDEALNN RFQIKGVELKSGYK DWILWISFAISCFLL CVVLLGFIMWACQR GNIRCNICI [서열 번호 68]
H4 (D90302)	MLSIVI LFLLIA ENSS [서열 번호 21]	QNYTGNPVIC MGHHAVANG TMVKTLADDQ VEVVTAQELV ESQNLPELCPS PLRLVDGQTC DIINGALGSPG CDHLNGAEW DVFIERPNAVD TC [서열 번호 417]	APRGHYKLNN QKKSTILNTAI PIGSCVSKCHT DKGSLSTTKPF QNISRIAVGDC PRYVKQGSLK LATGMRNIPE KASR [서열 번호 433]	GLFGAIAGFIENGW QGLIDGWYGFRHQ NAEGTGTAADLKST QAAIDQINGKLNRLI EKTNDKYHQIEKEF EQVEGRIQDLENYV EDTKIDLWSYNAEL LVALENQHTIDVTD SEMNKLFERVRRQL RENAEDKGNGCFEI FHKCDNNCIESIRNG TYDHDIYRDEAINN RFQIQGVKLTQGYK DIILWISFSISCFLLV ALLLAFILWACQNG NIRCQICI [서열 번호 69]

[0691]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H5 (X07826)	MERIV LLLAI VSLVK S [서열 번호 22]	DQICIGYHAN KSTKQVDTIM EKNVTVTHAQ DILERTHNGKL CSLNGVKPLIL RDCSVAGWLL GNPMCDEFLN LPEWLYIVEK DNPINSLC [서열 번호 418]	APRYAYKIVK KGDSAIMKSG LAYGNCDTKC QTPVGEINSSM PFHNIHPHTIG ECPKYVKSDR LVLATGLRNV PQRKKR [서열 번호 434]	GLFGAIAGFIEGGW QGMVDGWYGYHH SNEQGSGYAADKES TQKAIDGITNKVNSI IDKMNTRFEAVGKE FNNLERRVENLNKK MEDGFLDVWTYNV ELLVLMENERTLDF HDSNVNNLYDKVR LQLKDNARELGNGC FEFYHKCDNECMES VRNGTYDYPQYSEE ARLNREEISGVKLES MGVYQILSIYSTVAS SLALAIMIAGLSFW MCSNGSLQCRICI [서열 번호 70]
H6 (D90303)	MIAIIV VAILA TAGRS [서열 번호 23]	DKICIGYHAN NSTTQIDTILE KNVTVTHSVE LLENQKEERF CKILKKAPLDL KGCTIEGWILG NPQCDLLLGD QSWSYIVERPT AQNGIC [서열 번호 419]	APWYAFRFVS TSNKGAVFKS NLPIENCDATC QTVAGVLRTN KTFQNVSPLWI GECPKYVKSE SLRLATGLRN VPQIETR [서열 번호 435]	GLFGAIAGFIEGGW TGMIDGWYGYHHE NSQGSGYAADREST QKAVDGITNKVNSII DKMNTQFEAVDHE FSNLERRIDNLNKR MEDGFLDVWTYNA ELLVLLENERTLDL HDANVKNLYERVK SQLRDNAMILGNGC FEFWHKCDDECMES VKNGTYDYPKYQD ESKLNRQEIESVKLE SLGVYQILAIYSTVS SSLVLVGLIIAVGLW MCSNGSMQCRICI [서열 번호 71]

[0692]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H7 (M24457)	MNTQILVFALVAVIPTNA [서열 번호 24]	DKICLGHHAVSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVERTNIPKICSKGKRTTDLGQCGLLGTITGPPQCDQFLEFSADLIIERREGNDVC [서열 번호 420]	APNRASFLRGKSMGIQSDVQVDANCEGECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCPRYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKKR [서열 번호 436]	GLFGAIAGFIENGWEGLVDGWYGFRHQNAQGEGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQFELIDNEFTEVEKQIGNLINWTKDSITEVWSYNAELIVAMENQHTIDLADSEMNRLYERVRKQLRENAEEDGTGCFEIFHKCDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAMQNRIQIDPVKLSSGYKDVILWFSFGASCFLLLAIAMGLVFICVKNGNMRCTICI [서열 번호 72]
H8 (D90304)	MEKFIAIATLASTNAY [서열 번호 25]	DRICIGYQSNNSTDTVNTLIEQNVPVTQTMELVETEKHPAYCNTDLGAPLELRDCKIEAVIYGNPKCDIHLKDQGWSYIVERPSAPEGMC [서열 번호 421]	APEFGYLLKGESYGRIIQNEDIPIGNCNTKCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGECPKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 437]	GLFGAIAGFIEGGWSGMIDGWYGFHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIDKITNKVNNIVDKMNREFEVVNHEFSEVEKRINMINDKIDDQIEDLWAYNAELLVLLENQKTLDEHDSNVKNLFDEVKRRLSANAIDAGNGCFDILHKCDNECMETIKNGTYDHKEYEEEAKLERSKINGVKLEENTTYKILSIYSTVAASLCLAILIAGGLILGMQNGSCRCMFCI [서열 번호 73]

[0693]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H9 (D90305)	METK AIIAAL LMVTA ANA [서열 번호 26]	DKICIGYQSTN STETVDTLTES NVPVTHTKEL LHTEHNGMLC ATDLGHPLILD TCTIEGLIYGN PSCDILLGGKE WSYIVERSSA VNGMC [서열 번호 422]	APWYGHVLT GESHGRILKTD LNNGNCVVQC QTEKGGLNTT LPFHNISKYAF GNCPKYVGVK SLKLPVGLRN VPAVSSR [서열 번호 438]	GLFGAIAGFIEGGWP GLVAGWYGFQHSN DQGVGMAADKGST QKAIDKITSKVNNII DKMNKQYEVIDHEF NELEARLNMINNKI DDQIQDIWAYNAEL LVLLENQKTLDEHD ANVNNLYNKVKRA LGSNAVEDGNGCFE LYHKCDDQCMETIR NGTYDRQKYQEESR LERQKIEGVKLESEG TYKILTIYSTVASSL VLAMGFAAFLFWA MSNGSCRCNICI [서열 번호 74]
H10 (M21647)	MYKV VVIIAL LGAVK G [서열 번호 27]	LDRICLGHHA VANGTIVKTL TNEQEEVTNA TETVESTNLN KLCMKGRSYK DLGNCHPVGM LIGTPVCDPHL TGTWDTLIERE NAIAHC [서열 번호 423]	APSRVSKLTG RDLGIQSEALI DNSCESKCFW RGGSINTKLPF QNLSPRTVGQ CPKYVNQRSL LLATGMRNVP EVVQGR [서열 번호 439]	GLFGAIAGFIENGW EGMVDGWYGFRHQ NAQGTGQAADYKS TQAAIDQITGKLNRL IEKTNTEFESIESEFS ETEHQIGNVINWTK DSITDIWTYNAELLV AMENQHTIDMADSE MLNLYERVRKQLR QNAEEDGKGCFEIY HTCDDSCMESIRNN TYDHSQYREEALLN RLNINPVKLSSGYK DIILWFSFGESCFVL LAVVMGLVFFCLKN GNMRCTICI [서열 번호 75]

[0694]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H11 (D90306)	MEKTLLFAAIFLCVKA [서열 번호 28]	DEICIGYLSNNSTDKVDTIIENNVTVTSSVELVETEHTGSFCSINGKQPISLGDCSFAGWILGNPMCDELIGKTSWSYIVEKPNPTNGIC [서열 번호 424]	APRYAFEIVSVGNGKLFRSELNIESCSTKCQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCPKYVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 440]	GLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHRDEEGTGIAADKESTQKAIDQITSKVNNIVDRMNTNFESVQHEFSEIEERINQLSKHVDDSVVDIWSYNAQLLVLLENEKTLDLHDSNVRNLHEKVRRMLKDNAKDEGNGCFTFYHKCDNKCIERVRNGTYDHKEFEEESKINRQEIEGVKLDSSGNVYKILSIYSCIASSLVLAALIMGFMFWACSNGSCRCTICI [서열 번호 76]
H12 (D90307)	MEKFIILSTVLAASFAY [서열 번호 29]	DKICIGYQTNNSTETVNTLSEQNVPVTQVEELVHRGIDPILCGTELGSPLVLDDCSLEGLILGNPKCDLYLNGREWSYIVERPKEMEGVC [서열 번호 425]	APEYGHLITGKSHGRILKNNLPMGQCVTECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGKCPKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 441]	GLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHQNAEGTGIAADRDSTQRAIDNMQNKLNNVIDKMNKQFEVVNHEFSEVESRINMINSKIDDQITDIWAYNAELLVLLENQKTLDEHDANVRNLHDRVRRVLRENAIDTGDGCFEILHKCDNNCMDTIRNGTYNHKEYEEESKIERQKVNGVKLEENSTYKILSIYSSVASSLVLLLMIIGGFIFGCQNGNVRCTFCI [서열 번호 77]

[0695]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H13 (D90308)	MALN VIATL TLISVC VHA [서열 번호 30]	DRICVGYLSTN SSERVDTLLEN GVPVTSSIDLIE TNHTGTYCSL NGVSPVHLGD CSFEGWIVGN PACTSNFGIRE WSYLIEDPAAP HGLC [서열 번호 426]	APRYGYIIEEY GKGRIFQSRIR MSRCNTKCQT SVGGINTNRTF QNIDKNALGD CPKYIKSGQLK LATGLRNVPAI SNR [서열 번호 442]	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKESTQK AIDQITTKINNIIDKM NGNYDSIRGEFNQV EKRINMLADRIDDA VTDIWSYNAKLLVL LENDKTLDMHDAN VKNLHEQVRRELKD NAIDEGNGCFELLH KCNDSCMETIRNGT YDHTEYAEESKLKR QEIDGIKLKSEDNVY KALSIYSCIASSVVL VGLILSFIMWACSSG NCRFNVCI [서열 번호 78]
H14 (M35997)	MIALIL VALAL SHTAY S [서열 번호 31]	QITNGTTGNPII CLGHHAVENG TSVKTLTDNH VEVVSAKELV ETNHTDELCPS PLKLVDGQDC HLINGALGSPG CDRLQDTTWD VFIERPTAVDT C [서열 번호 427]	APRGHYKISKS TKSTVLKSDK RIGSCTSPCLT DKGSIQSDKPF QNVSRIAIGNC PKYVKQGSLM LATGMRNIPG KQAK [서열 번호 443]	GLFGAIAGFIENGW QGLIDGWYGFRHQ NAEGTGTAADLKST QAAIDQINGKLNRLI EKTNEKYHQIEKEF EQVEGRIQDLEKYV EDTKIDLWSYNAEL LVALENQHTIDVTD SEMNKLFERVRRQL RENAEDQGNGCFEI FHQCDNNCIESIRNG TYDHNIYRDEAINN RIKINPVTLTMGYK DIILWISFSMSCFVF VALILGFVLWACQN GNIRCQICI [서열 번호 79]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	신호 펩티드	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
H15 (L43917)	MNTQI IVILVL GLSMV KS [서열 번호 32]	DKICLGHHAV ANGTKVNTLT ERGVEVVNAT ETVEITGIDKV CTKGKKAVDL GSCGILGTIIGP PQCDLHLEFK ADLIIERRNSS DIC [서열 번호 428]	APDRATFLRS NAPSGIEYNG KSLGIQSDAQI DESCEGECFYS GGTINSPLPFQ NIDSRAVGKC PRYVKQSSLPL ALGMKNVPEK IRTR [서열 번호 444]	GLFGAIAGFIENGW EGLIDGWYGFRHQN AQGQGTAADYKST QAAIDQITGKLNRLI EKTNKQFELIDNEFT EVEQQIGNVINWTR DSLTEIWSYNAELL VAMENQHTIDLADS EMNKLYERVRRQL RENAEEDGTGCFEIF HRCDDQCMESIRNN TYNHTEYRQEALQN RIMINPVKLSSGYKD VILWFSFGASCVML LAIAMGLIFMCVKN GNLRCTICI [서열 번호 80]
H16 (EU293865)	MMIK VLYFLI IVLGR YSKA [서열 번호 33]	DKICIGYLSNN SSDTVDTLTEN GVPVTSSVDL VETNHTGTYC SLNGISPIHLG DCSFEGWIVG NPSCATNINIR EWSYLIEDPN APNKFC [서열 번호 429]	APRYGYIIEKY GTGRIFQSGVR MARCNTKCQT SLGGINTNKTF QNIERNALGD CPKYIKSGQLK LATGLRNVPSI GER [서열 번호 445]	GLFGAIAGFIEGGWP GLINGWYGFQHQNE QGTGIAADKASTQK AINEITTKINNIIEKM NGNYDSIRGEFNQV EKRINMLADRVDDA VTDIWSYNAKLLVL LENDRTLDLHDANV RNLHDQVKRALKS NAIDEGDGCFNLLH KCNDSCMETIRNGT YNHEDYREESQLKR QEIEGIKLKTEDNVY KVLSIYSCIASSIVLV GLILAFIMWACSNG SCRFNVCI [서열 번호 81]

[0696]

[0697] 하기 표 7a는 본원에 기재된 폴리펩티드 및 방법에 대해 유용한 HA1 N-말단 긴 줄기 분절 및 HA1 C-말단 긴 줄기 분절을 나타낸다.

[0698] [표 7a]

[0699] **예시적인 인플루엔자 A 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 서열**

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys, Ala	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKLCRLKGIAPLQL GKCNIAGWLLGNPECDP LLPVRSWSYIVETPNSEN GI [서열 번호 446]	PMYAFALSRGFGSGIITSNASMHECNT KCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPK YVRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 494]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys, Ala Δ1	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKLCRLKGIAPLQL GKCNIAGWLLGNPECDP LLPVRSWSYIVETPNSEN GI [서열 번호 447]	MYAFALSRGFGSGIITSNASMHECNTK CQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPKY VRSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 495]
H1 PR8-H1N1 (EF467821.1) No Cys, Ala Δ3	DTICIGYHANNSTDTVDT VLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKLCRLKGIAPLQL GKCNIAGWLLGNPECDP LLPVRSWSYIVETPNSEN G [서열 번호 448]	YAFALSRGFGSGIITSNASMHECNTKC QTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPKYV RSAKLRMVTGLRNNPSIQSR [서열 번호 496]
H2 (L11136) No Cys, Ala	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKLCKLNGIPPLELG DCSIAGWLLGNPECDRL LTVPEWSYIMEKENPRN GL [서열 번호 449]	PEYGFRISKRGSSGIMKTEGTLENCET KCQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECP KYVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 497]

[0700]

[0701]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H2 (L11136) No Cys, Ala Δ1	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKLCKLNGIPPLELG DCSIAGWLLGNPECDRL LTVPEWSYIMEKENPRN GL [서열 번호 450]	EYGFRISKRGSSGIMKTEGTLENCETK CQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECPK YVKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 498]
H2 (L11136) No Cys, Ala Δ3	DQICIGYHSNNSTEKVDT ILERNVTVTHAQNILEKT HNGKLCKLNGIPPLELG DCSIAGWLLGNPECDRL LTVPEWSYIMEKENPRN G [서열 번호 451]	YGFRISKRGSSGIMKTEGTLENCETKC QTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECPKY VKSERLVLATGLRNVPQIESR [서열 번호 499]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys, Ala	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKICN NPHRILDGIDCTLIDALL GDPHCDVFQNETWDLF VERSKAFSN [서열 번호 452]	PRGYFKMRTGKSSIMSSDAPIDTCISEC ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKY VKQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 500]
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys, Ala Δ1	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKICN NPHRILDGIDCTLIDALL GDPHCDVFQNETWDLF VERSKAFSN [서열 번호 453]	RGYFKMRTGKSSIMSSDAPIDTCISECI TPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKYV KQNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 501]

[0702]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H3 HK68-H3N2 (EF409245) PDB: 1HGJ No Cys, Ala Δ3	QDLPGNDNSTATLCLGH HAVPNGTLVKTITDDQIE VTNATELVQSSSTGKICN NPHRILDGIDCTLIDALL GDPHCDVFQNETWDLF VERSKAFS [서열 번호 454]	GYFKMRTGKSSIMSSDAPIDTCISECIT PNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKYVK QNTLKLATGMRNVPEKQTR [서열 번호 502]
H4 (D90302) No Cys, Ala	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPELCPS PLRLVDGQTCDIINGALG SPGCDHLNGAEWDVFIE RPNAVDT [서열 번호 455]	PRGHYKLNNQKKSTILNTAIPIGSCVS KCHTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGDCP RYVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 503]
H4 (D90302) No Cys, Ala Δ1	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPELCPS PLRLVDGQTCDIINGALG SPGCDHLNGAEWDVFIE RPNAVDT [서열 번호 456]	RGHYKLNNQKKSTILNTAIPIGSCVSK CHTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGDCPR YVKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 504]
H4 (D90302) No Cys, Ala Δ3	QNYTGNPVICMGHHAV ANGTMVKTLADDQVEV VTAQELVESQNLPELCPS PLRLVDGQTCDIINGALG SPGCDHLNGAEWDVFIE RPNAVD [서열 번호 457]	GHYKLNNQKKSTILNTAIPIGSCVSKC HTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGDCPRY VKQGSLKLATGMRNIPEKASR [서열 번호 505]

[0703]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H5 (X07826) No Cys, Ala	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKLCSLNGVKPLI LRDCSVAGWLLGNPMC DEFLNLPEWLYIVEKDN PINSL [서열 번호 458]	PRYAYKIVKKGDSAIMKSGLAYGNCD TKCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECP KYVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 506]
H5 (X07826) No Cys, Ala Δ1	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKLCSLNGVKPLI LRDCSVAGWLLGNPMC DEFLNLPEWLYIVEKDN PINSL [서열 번호 459]	RYAYKIVKKGDSAIMKSGLAYGNCDT KCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECPK YVKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 507]
H5 (X07826) No Cys, Ala Δ3	DQICIGYHANKSTKQVD TIMEKNVTVTHAQDILE RTHNGKLCSLNGVKPLI LRDCSVAGWLLGNPMC DEFLNLPEWLYIVEKDN PINS [서열 번호 460]	YAYKIVKKGDSAIMKSGLAYGNCDTK CQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECPKY VKSDRLVLATGLRNVPQRKKR [서열 번호 508]
H6 (D90303) No Cys, Ala	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERFCKILKKAPLDLK GCTIEGWILGNPQCDLLL GDQSWSYIVERPTAQNG I [서열 번호 461]	PWYAFRFVSTSNKGAVFKSNLPIENC DATCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIG ECPKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 509]
H6 (D90303) No Cys, Ala Δ1	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERFCKILKKAPLDLK GCTIEGWILGNPQCDLLL GDQSWSYIVERPTAQNG I [서열 번호 462]	WYAFRFVSTSNKGAVFKSNLPIENCD ATCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIGE CPKYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 510]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H6 (D90303) No Cys, Ala Δ3	DKICIGYHANNSTTQIDT ILEKNVTVTHSVELLENQ KEERFCKILKKAPLDLK GCTIEGWILGNPQCDLLL GDQSWSYIVERPTAQNG [서열 번호 463]	YAFRFVSTSNKGAVFKSNLPIENCDAT CQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIGECP KYVKSESLRLATGLRNVPQIETR [서열 번호 511]
H7 (M24457) No Cys, Ala	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKICSKGKRTTDLG QCGLLGTITGPPQCDQFL EFSADLIIERREGNDV [서열 번호 464]	PNRASFLRGKSMGIQSDVQVDANCEG ECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCP RYVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKK R [서열 번호 512]
H7 (M24457) No Cys, Ala Δ1	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKICSKGKRTTDLG QCGLLGTITGPPQCDQFL EFSADLIIERREGNDV [서열 번호 465]	NRASFLRGKSMGIQSDVQVDANCEGE CYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCPR YVKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKKR [서열 번호 513]
H7 (M24457) No Cys, Ala Δ3	DKICLGHHAVSNGTKVN TLTERGVEVVNATETVE RTNIPKICSKGKRTTDLG QCGLLGTITGPPQCDQFL EFSADLIIERREGND [서열 번호 466]	RASFLRGKSMGIQSDVQVDANCEGEC YHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCPRY VKQESLLLATGMKNVPEPSKKRKKR [서열 번호 514]
H8 (D90304) No Cys, Ala	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAYCNTDLGAPLEL RDCKIEAVIYGNPKCDIH LKDQGWSYIVERPSAPE GM [서열 번호 467]	PEFGYLLKGESYGRIIQNEDIPIGNCNT KCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGEC PKYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 515]

[0704]

[0705]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H8 (D90304) No Cys, Ala Δ1	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAYCNTDLGAPLEL RDCKIEAVIYGNPKCDIH LKDQGWSYIVERPSAPE GM [서열 번호 468]	EFGYLLKGESYGRIIQNEDIPIGNCNTK CQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGECP KYVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 516]
H8 (D90304) No Cys, Ala Δ3	DRICIGYQSNNSTDTVNT LIEQNVPVTQTMELVET EKHPAYCNTDLGAPLEL RDCKIEAVIYGNPKCDIH LKDQGWSYIVERPSAPE G [서열 번호 469]	FGYLLKGESYGRIIQNEDIPIGNCNTKC QTYAGAINSSKPFQNASRHYMGECPK YVKKASLRLAVGLRNTPSVEPR [서열 번호 517]
H9 (D90305) No Cys, Ala	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGMLCATDLGHPLILD TCTIEGLIYGNPSCDILLG GKEWSYIVERSSAVNGM [서열 번호 470]	PWYGHVLTGESHGRILKTDLNNGNCV VQCQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFGN CPKYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 518]
H9 (D90305) No Cys, Ala Δ1	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGMLCATDLGHPLILD TCTIEGLIYGNPSCDILLG GKEWSYIVERSSAVNGM [서열 번호 471]	WYGHVLTGESHGRILKTDLNNGNCV VQCQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFGN CPKYVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 519]
H9 (D90305) No Cys, Ala Δ3	DKICIGYQSTNSTETVDT LTESNVPVTHTKELLHTE HNGMLCATDLGHPLILD TCTIEGLIYGNPSCDILLG GKEWSYIVERSSAVNG [서열 번호 472]	YGHVLTGESHGRILKTDLNNGNCVVQ CQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFGNCPK YVGVKSLKLPVGLRNVPAVSSR [서열 번호 520]

[0706]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H10 (M21647) No Cys, Ala	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKLCMKGRSYKD LGNCHPVGMLIGTPVCD PHLTGTWDTLIERENAIA H [서열 번호 473]	PSRVSKLTGRDLGIQSEALIDNSCESK CFWRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQCPK YVNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 521]
H10 (M21647) No Cys, Ala Δ1	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKLCMKGRSYKD LGNCHPVGMLIGTPVCD PHLTGTWDTLIERENAIA H [서열 번호 474]	SRVSKLTGRDLGIQSEALIDNSCESKC FWRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQCPKY VNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 522]
H10 (M21647) No Cys, Ala Δ3	LDRICLGHHAVANGTIV KTLTNEQEEVTNATETV ESTNLNKLCMKGRSYKD LGNCHPVGMLIGTPVCD PHLTGTWDTLIERENAIA [서열 번호 475]	RVSKLTGRDLGIQSEALIDNSCESKCF WRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQCPKY VNQRSLLLATGMRNVPEVVQGR [서열 번호 523]
H11 (D90306) No Cys, Ala	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSFCSINGKQPISLGD CSFAGWILGNPMCDELI GKTSWSYIVEKPNPTNGI [서열 번호 476]	PRYAFEIVSVGNGKLFRSELNIESCSTK CQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCPK YVNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 524]
H11 (D90306) No Cys, Ala Δ1	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSFCSINGKQPISLGD CSFAGWILGNPMCDELI GKTSWSYIVEKPNPTNGI [서열 번호 477]	RYAFEIVSVGNGKLFRSELNIESCSTKC QTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCPKY VNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 525]

[0707]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H11 (D90306) No Cys, Ala Δ3	DEICIGYLSNNSTDKVDT IIENNVTVTSSVELVETE HTGSFCSINGKQPISLGD CSFAGWILGNPMCDELI GKTSWSYIVEKPNPTNG [서열 번호 478]	YAFEIVSVGNGKLFRSELNIESCSTKC QTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCPKY VNVKSLKLATGPRNVPAIASR [서열 번호 526]
H12 (D90307) No Cys, Ala	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPILCGTELGSPLVLD DCSLEGLILGNPKCDLYL NGREWSYIVERPKEMEG V [서열 번호 479]	PEYGHLITGKSHGRILKNNLPMGQCV TECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGK CPKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 527]
H12 (D90307) No Cys, Ala Δ1	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPILCGTELGSPLVLD DCSLEGLILGNPKCDLYL NGREWSYIVERPKEMEG V [서열 번호 480]	EYGHLITGKSHGRILKNNLPMGQCVT ECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGKC PKYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 528]
H12 (D90307) No Cys, Ala Δ3	DKICIGYQTNNSTETVNT LSEQNVPVTQVEELVHR GIDPILCGTELGSPLVLD DCSLEGLILGNPKCDLYL NGREWSYIVERPKEMEG [서열 번호 481]	YGHLITGKSHGRILKNNLPMGQCVTE CQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGKCP KYIPSGSLKLAIGLRNVPQVQDR [서열 번호 529]
H13 (D90308) No Cys, Ala	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTYCSLNGVSPVHLG DCSFEGWIVGNPACTSN FGIREWSYLIEDPAAPHG L [서열 번호 482]	PRYGYIIEEYGKGRIFQSRIRMSRCNTK CQTSVGGINTNRTFQNIDKNALGDCP KYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 530]

[0708]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H13 (D90308) No Cys, Ala Δ1	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTYCSLNGVSPVHLG DCSFEGWIVGNPACTSN FGIREWSYLIEDPAAPHG L [서열 번호 483]	RYGYIIEEYGKGRIFQSRIRMSRCNTK CQTSVGGINTNRTFQNIDKNALGDCP KYIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 531]
H13 (D90308) No Cys, Ala Δ3	DRICVGYLSTNSSERVDT LLENGVPVTSSIDLIETN HTGTYCSLNGVSPVHLG DCSFEGWIVGNPACTSN FGIREWSYLIEDPAAPHG [서열 번호 484]	YGYIIEEYGKGRIFQSRIRMSRCNTKC QTSVGGINTNRTFQNIDKNALGDCPK YIKSGQLKLATGLRNVPAISNR [서열 번호 532]
H14 (M35997) No Cys, Ala	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDELCP SPLKLVDGQDCHLINGA LGSPGCDRLQDTTWDVF IERPTAVDT [서열 번호 485]	PRGHYKISKSTKSTVLKSDKRIGSCTSP CLTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNCPK YVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 533]
H14 (M35997) No Cys, Ala Δ1	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDELCP SPLKLVDGQDCHLINGA LGSPGCDRLQDTTWDVF IERPTAVDT [서열 번호 486]	RGHYKISKSTKSTVLKSDKRIGSCTSP CLTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNCPK YVKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 534]
H14 (M35997) No Cys, Ala Δ3	QITNGTTGNPIICLGHHA VENGTSVKTLTDNHVEV VSAKELVETNHTDELCP SPLKLVDGQDCHLINGA LGSPGCDRLQDTTWDVF IERPTAVD [서열 번호 487]	GHYKISKSTKSTVLKSDKRIGSCTSPC LTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNCPKY VKQGSLMLATGMRNIPGKQAK [서열 번호 535]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H15 (L43917) No Cys, Ala	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKVCTKGKKAVD LGSCGILGTIIGPPQCDLH LEFKADLIIERRNSSDI [서열 번호 488]	PDRATFLRSNAPSGIEYNGKSLGIQSD AQIDESCEGECFYSGGTINSPLPFQNID SRAVGKCPRYVKQSSLPLALGMKNVP EKIRTR [서열 번호 536]
H15 (L43917) No Cys, Ala Δ1	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKVCTKGKKAVD LGSCGILGTIIGPPQCDLH LEFKADLIIERRNSSDI [서열 번호 489]	DRATFLRSNAPSGIEYNGKSLGIQSDA QIDESCEGECFYSGGTINSPLPFQNIDS RAVGKCPRYVKQSSLPLALGMKNVPE KIRTR [서열 번호 537]
H15 (L43917) No Cys, Ala Δ3	DKICLGHHAVANGTKV NTLTERGVEVVNATETV EITGIDKVCTKGKKAVD LGSCGILGTIIGPPQCDLH LEFKADLIIERRNSSD [서열 번호 490]	RATFLRSNAPSGIEYNGKSLGIQSDAQI DESCEGECFYSGGTINSPLPFQNIDSRA VGKCPRYVKQSSLPLALGMKNVPEKI RTR [서열 번호 538]
H16 (EU293865) No Cys, Ala	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTYCSLNGISPIHLG DCSFEGWIVGNPSCATNI NIREWSYLIEDPNAPNKF [서열 번호 491]	PRYGYIIEKYGTGRIFQSGVRMARCNT KCQTSLGGINTNKTFQNIERNALGDCP KYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 539]
H16 (EU293865) No Cys, Ala Δ1	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTYCSLNGISPIHLG DCSFEGWIVGNPSCATNI NIREWSYLIEDPNAPNKF [서열 번호 492]	RYGYIIEKYGTGRIFQSGVRMARCNT KCQTSLGGINTNKTFQNIERNALGDCP KYIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 540]

[0709]

HA 아형 (젠뱅크 번호)	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	HA1 C-말단 긴 줄기 분절
H16 (EU293865) No Cys, Ala Δ3	DKICIGYLSNNSSDTVDT LTENGVPVTSSVDLVET NHTGTYCSLNGISPIHLG DCSFEGWIVGNPSCATNI NIREWSYLIEDPNAPNK [서열 번호 493]	YGYIIEKYGTGRIFQSGVRMARCNTK CQTSLGGINTNKTFQNIERNALGDCPK YIKSGQLKLATGLRNVPSIGER [서열 번호 541]

[0710]

[0711] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드의 3차 또는 4차 구조에서 하나 이상의 면역원성 에피토프를 포함한다.

[0712] 특정 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 아미노산 서열 A_{17}-A_{18}-$(Xaa)_n$-A_{38}(서열번호 146)을 포함하되,

[0713] A_{17}은 Y 또는 H이고;

[0714] A_{18}은 H, L 또는 Q이고;

[0715] $(Xaa)_n$은 18 내지 20 아미노산 잔기의 서열을 나타내고;

[0716] A_{38}은 H, S, Q, T 또는 N이다.

[0717] 특정 양태에서, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 아미노산 서열 A_{291}-A_{292}(서열번호 147)을 포함하되,

[0718] A_{291}은 T, S, N, D, P 또는 K이고;

[0719] A_{292}는 L, M, K 또는 R이다.

[0720] 특정 양태에서, HA2 도메인은 아미노산 서열 A_{18}-A_{19}-A_{20}-A_{21}(서열번호 148)을 포함하되, ,

[0721] A_{18}은 V 또는 I이고;

[0722] A_{19}는 D, N 또는 A이고;

[0723] A_{20}은 G이고,

[0724] A_{21}은 W이다.

[0725] 특정 양태에서, HA2 도메인은 아미노산 서열 A_{38}-A_{39}-A_{40}-A_{41}-A_{42}-A_{43}-A_{44}-A_{45}-A_{46}-A_{47}-A_{48}-A_{49}-A_{50}-A_{51}-A_{52}-A_{53}-A_{54}-A_{55}-A_{56}(서열번호 149)을 포함하되,

[0726] A_{38}은 K, Q, R, L 또는 Y이고;

[0727] A_{39}는 임의의 아미노산 잔기이고;

[0728] A_{40}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0729] A_{41}은 T이고;

[0730] A_{42}는 Q이고;

[0731] A_{43}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0732] A_{44}는 A이고;

[0733] A_{45}는 I이고;

[0734] A_{46}은 D이고;

[0735] A_{47}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0736] A_{48}은 I, V 또는 M이고;

[0737] A_{49}는 T, Q 또는 N이고;

[0738] A_{50}은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0739] A_{51}은 K이고;

[0740] A_{52}는 V 또는 L이고;

[0741] A_{53}은 N이고;

[0742] A_{54}는 임의의 아미노산 잔기이고;

[0743] A_{55}는 V, I 또는 L이고;

[0744] A_{56}은 V 또는 I이다.

[0745] 특정 양태에서, 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드는 서열번호 146 내지 149로부터 선택된 2개 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드는 서열번호 146 내지 149로부터 선택된 3개 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드는 서열번호 146 내지 149로부터 선택된 4개 아미노산 서열을 포함한다.

[0746] 도 1 및 2에 예시된 바와 같이, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이, 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 서열 동일성을 공유한다. 유사하게, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 또한 서열 동일성 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이, 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 서열 동일성을 공유한다. 추가로, HA2 도메인은 또한 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 사이, 및 추가적으로 인플루엔자 A 아형을 가로질러 서열 동일성을 공유한다.

[0747] 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 다수의 인플루엔자 균주 또는 아형으로부터 부분 및 또는 도메인을 포함하거나 필수적으로 이루어진 하이브리드 폴리펩티드이다. 예를 들어, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 상이한 인플루엔자 A 바이러스 HA 아형으로부터의 HA1 N-말단 및 HA1 C-말단 긴 줄기 분절을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, HA1 N-말단 긴 줄기 분절은 인플루엔자 A 바이러스로부터이지만, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 인플루엔자 B 바이러스로부터이다. 유사하게, HA2는 또한 인플루엔자 A 바이러스로부터일 수 있지만, HA1 N-말단 및/또는 C-말단 긴 줄기 분절은 인플루엔자 B 바이러스로부터이다.

[0748] 표 2, 4, 6, 6a 또는 이들의 변이체에 나열된 서열 요소의 임의의 조합이 본 발명의 헤마글루티닌 HA 긴 줄기 도메인 폴리펩티드를 형성하기 위해 사용도리 수 있음이 이해될 수 있다.

[0749] 본원에 기재된 인플루엔자 줄기 도메인 폴리펩티드에서, 연결기는 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 HA1 N-말단 긴 줄기 분절을 공유 결합으로 연결한다. 연결기는 비제한적으로, 본원에 기재된 이러한 연결기를 포함하는, 당해 분야의 숙련자에 의해 적합하다고 간주된 임의의 연결일 수 있다.

[0750] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 네이티브 인플루엔자 헤마글루티닌의 줄기 도메인의 3차원 구조와 유사한 3차원 구조를 형성할 수 있다. 구조적 유사성은 비제한적으로, 본원에 기재된 이러한 기술을 포함하는, 당해 분야의 숙련자들에게 적합하다고 간주된 임의의 기술을 기제로 하여 평가될 수 있다.

[0751] 특정 양태에서, 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야의 숙련자에게 적합하다고 간주된 하나 이상의 폴리펩티드 도메인을 추가로 포함한다. 유용한 폴리펩티드 도메인은 폴리펩티드의 부분의 정제, 폴딩 및 분열을 용이하게 하는 도메인을 포함한다. 예를 들어, 히스 태그(His-His-His-His-His-His, 서열번호 166), FLAG 에피토프 또는 다른 정제 태그는 본원에 기재된 폴리펩티드의 정제를 용이할 수 있게 한다. 박테리오파지 T4 피브리틴으로부터의 폴돈, 삼량체화 또는 도메인은 본원에 기재된 폴리펩티드의 삼량체화를 용이할 수 있게 한다. 폴돈 도메인은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 폴돈 서열을 가질 수 있다(예컨대, 전체로서 본원에 참고로 혼입된 문헌[Papanikolopoulou *et al.*, 2004, *J. Biol. Chem.* 279(10):8991-8998] 참조). 예는 GSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL(서열번호 167)을 포함한다. 폴돈 도메인은 본원에 기재된 가용성 폴리펩티드의 삼량체화를 용이하게 하는데 유용할 수 있다. 분열 위치는 폴리펩티드의 부분의 분열, 예를 들어, 정제 태그 또는 폴돈 도메인의 분열 또는 둘다의 분열을 용이하게 하는데 사용될 수 있다. 유용한 분열 위치는 트롬빈 분열 위치, 예를 들어, 서열 LVPRGSP(서열번호 168)를 갖는 하나를 포함한다.

[0752] 특정 양태에서, 기재된 것은 본원에 기재된 엘라스타제 분열 위치를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 C-말단 아미노산 잔기, 예컨대, 서열번호 430 내지 445의 아르기닌 또는 리신이 발린 잔기로 치환된 서열번호 430 내지 445의 임의를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0753] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA1 및 HA2 사이의 연결 지점에서 프로테아제 분열에 내성이라고 예견된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 당해 분야의 숙련자들은 HA1 및 HA2에 걸친 Arg-Gly 서열이 트립신에 대한 인지 부위이고, 전형적으로 헤마글루티닌 활성에 대해 분열됨을 인지하여야 한다. 본원에 기재된 줄기 도메인 폴리펩티드가 활성화할 필요가 없기 때문에, 본원에 기재된 것은 프로테아제 분열에 내성이라고 예견된 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA1 및 HA2에 걸친 프로테아제 부위가 프로테아제 분열에 내성인 서열에 돌연변이된 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 C-말단 잔기가 Lys 또는 Arg를 제외한 임의의 잔기인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA2 도메인의 N-말단 잔기가 프롤린인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA1 C-말단 긴 줄기 분절의 C-말단 잔기가 Ala이고 HA2 도메인의 N-말단 잔기가 또한 Ala인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 기재된 것은 HA2 도메인의 N-말단 잔기가 글리신을 제외한 임의의 잔기인 본원에 기재된 임의의 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0754] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0755] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0756] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 신포 펩티드로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0757] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 서열, 트롬빈 분열 위치, 폴돈 도메인 및 히스 태그에서 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 신포 펩티드로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0758] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 신포 펩티드로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0759] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인과 회합된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 HA2 세포질 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 경막 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 내강 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA2 줄기 도메인에 공유 결합으로 연결된 HA1 C-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 연결기에 공유 결합으로 연결된 HA1 N-말단 긴 줄기 분절에 공유 결합으로 연결된 신포 펩티드로 이루어진 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[0760] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0761] (서열번호 414)-LL-(서열번호 430)-(서열번호 66),

[0762] (서열번호 415)-LL-(서열번호 431)-(서열번호 67),

[0763] (서열번호 416)-LL-(서열번호 432)-(서열번호 68),

[0764] (서열번호 417)-LL-(서열번호 433)-(서열번호 69),

[0765] (서열번호 418)-LL-(서열번호 434)-(서열번호 70),

[0766] (서열번호 419)-LL-(서열번호 435)-(서열번호 71),

[0767] (서열번호 420)-LL-(서열번호 436)-(서열번호 72),

[0768] (서열번호 421)-LL-(서열번호 437)-(서열번호 73),

[0769] (서열번호 422)-LL-(서열번호 438)-(서열번호 74),

[0770] (서열번호 423)-LL-(서열번호 439)-(서열번호 75),

[0771] (서열번호 424)-LL-(서열번호 440)-(서열번호 76),

[0772] (서열번호 425)-LL-(서열번호 441)-(서열번호 77),

[0773] (서열번호 426)-LL-(서열번호 442)-(서열번호 78),

[0774] (서열번호 427)-LL-(서열번호 443)-(서열번호 79),

[0775] (서열번호 428)-LL-(서열번호 444)-(서열번호 80), 및

[0776] (서열번호 429)-LL-(서열번호 445)-(서열번호 81)

[0777] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고,

[0778] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n(이때, n은 펩티드 연결기에서 유연성이면 글리신

잔기의 임의의 수이고; 특정 양태에서, n은 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 글리신 잔기임), Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0779] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0780] (서열번호 414)-LL-(서열번호 430)-(서열번호 82),

[0781] (서열번호 415)-LL-(서열번호 431)-(서열번호 83),

[0782] (서열번호 416)-LL-(서열번호 432)-(서열번호 84),

[0783] (서열번호 417)-LL-(서열번호 433)-(서열번호 85),

[0784] (서열번호 418)-LL-(서열번호 434)-(서열번호 86),

[0785] (서열번호 419)-LL-(서열번호 435)-(서열번호 87),

[0786] (서열번호 420)-LL-(서열번호 436)-(서열번호 88),

[0787] (서열번호 421)-LL-(서열번호 437)-(서열번호 89),

[0788] (서열번호 422)-LL-(서열번호 438)-(서열번호 90),

[0789] (서열번호 423)-LL-(서열번호 439)-(서열번호 91),

[0790] (서열번호 424)-LL-(서열번호 440)-(서열번호 92),

[0791] (서열번호 425)-LL-(서열번호 441)-(서열번호 93),

[0792] (서열번호 426)-LL-(서열번호 442)-(서열번호 94),

[0793] (서열번호 427)-LL-(서열번호 443)-(서열번호 95),

[0794] (서열번호 428)-LL-(서열번호 444)-(서열번호 96), 및

[0795] (서열번호 429)-LL-(서열번호 445)-(서열번호 97)

[0796] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고,

[0797] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0798] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0799] (서열번호 414)-LL-(서열번호 430)-(서열번호 82)-(서열번호 98),

[0800] (서열번호 415)-LL-(서열번호 431)-(서열번호 83)-(서열번호 99),

[0801] (서열번호 416)-LL-(서열번호 432)-(서열번호 84)-(서열번호 100),

[0802] (서열번호 417)-LL-(서열번호 433)-(서열번호 85)-(서열번호 101),

[0803] (서열번호 418)-LL-(서열번호 434)-(서열번호 86)-(서열번호 102),

[0804] (서열번호 419)-LL-(서열번호 435)-(서열번호 87)-(서열번호 103),

[0805] (서열번호 420)-LL-(서열번호 436)-(서열번호 88)-(서열번호 104),

[0806] (서열번호 421)-LL-(서열번호 437)-(서열번호 89)-(서열번호 105),

[0807] (서열번호 422)-LL-(서열번호 438)-(서열번호 90)-(서열번호 106),

[0808] (서열번호 423)-LL-(서열번호 439)-(서열번호 91)-(서열번호 107),

[0809] (서열번호 424)-LL-(서열번호 440)-(서열번호 92)-(서열번호 108),

[0810] (서열번호 425)-LL-(서열번호 441)-(서열번호 93)-(서열번호 109),

[0811] (서열번호 426)-LL-(서열번호 442)-(서열번호 94)-(서열번호 110),

[0812] (서열번호 427)-LL-(서열번호 443)-(서열번호 95)-(서열번호 111),

[0813] (서열번호 428)-LL-(서열번호 444)-(서열번호 96)-(서열번호 112), 및

[0814] (서열번호 429)-LL-(서열번호 445)-(서열번호 97)-(서열번호 113)

[0815] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고,

[0816] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열을 갖고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0817] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0818] (서열번호 414)-LL-(서열번호 430)-(서열번호 82)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0819] (서열번호 415)-LL-(서열번호 431)-(서열번호 83)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0820] (서열번호 416)-LL-(서열번호 432)-(서열번호 84)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0821] (서열번호 417)-LL-(서열번호 433)-(서열번호 85)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0822] (서열번호 418)-LL-(서열번호 434)-(서열번호 86)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0823] (서열번호 419)-LL-(서열번호 435)-(서열번호 87)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0824] (서열번호 420)-LL-(서열번호 436)-(서열번호 88)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0825] (서열번호 421)-LL-(서열번호 437)-(서열번호 89)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0826] (서열번호 422)-LL-(서열번호 438)-(서열번호 90)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0827] (서열번호 423)-LL-(서열번호 439)-(서열번호 91)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0828] (서열번호 424)-LL-(서열번호 440)-(서열번호 92)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0829] (서열번호 425)-LL-(서열번호 441)-(서열번호 93)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0830] (서열번호 426)-LL-(서열번호 442)-(서열번호 94)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0831] (서열번호 427)-LL-(서열번호 443)-(서열번호 95)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0832] (서열번호 428)-LL-(서열번호 444)-(서열번호 96)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0833] (서열번호 429)-LL-(서열번호 445)-(서열번호 97)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0834] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고,

[0835] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0836] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0837] (서열번호 414)-LL-(서열번호 430)-(서열번호 82)-(서열번호 98)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0838] (서열번호 415)-LL-(서열번호 431)-(서열번호 83)-(서열번호 99)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0839] (서열번호 416)-LL-(서열번호 432)-(서열번호 84)-(서열번호 100)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0840] (서열번호 417)-LL-(서열번호 433)-(서열번호 85)-(서열번호 101)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0841] (서열번호 418)-LL-(서열번호 434)-(서열번호 86)-(서열번호 102)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0842] (서열번호 419)-LL-(서열번호 435)-(서열번호 87)-(서열번호 103)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0843] (서열번호 420)-LL-(서열번호 436)-(서열번호 88)-(서열번호 104)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0844] (서열번호 421)-LL-(서열번호 437)-(서열번호 89)-(서열번호 105)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0845] (서열번호 422)-LL-(서열번호 438)-(서열번호 90)-(서열번호 106)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0846] (서열번호 423)-LL-(서열번호 439)-(서열번호 91)-(서열번호 107)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0847] (서열번호 424)-LL-(서열번호 440)-(서열번호 92)-(서열번호 108)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0848] (서열번호 425)-LL-(서열번호 441)-(서열번호 93)-(서열번호 109)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0849] (서열번호 426)-LL-(서열번호 442)-(서열번호 94)-(서열번호 110)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0850] (서열번호 427)-LL-(서열번호 443)-(서열번호 95)-(서열번호 111)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166),

[0851] (서열번호 428)-LL-(서열번호 444)-(서열번호 96)-(서열번호 112)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166), 및

[0852] (서열번호 429)-LL-(서열번호 445)-(서열번호 97)-(서열번호 113)-(서열번호 168)-(서열번호 167)-(서열번호 166)

[0853] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고,

[0854] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0855] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은

[0856] (서열번호 446)-LL-(서열번호 494)-(서열번호 66),

[0857] (서열번호 447)-LL-(서열번호 495)-(서열번호 66),

[0858] (서열번호 448)-LL-(서열번호 496)-(서열번호 66),

[0859] (서열번호 449)-LL-(서열번호 497)-(서열번호 67),

[0860] (서열번호 450)-LL-(서열번호 498)-(서열번호 67),

[0861] (서열번호 451)-LL-(서열번호 499)-(서열번호 67),

[0862] (서열번호 452)-LL-(서열번호 500)-(서열번호 68),

[0863] (서열번호 453)-LL-(서열번호 501)-(서열번호 68),

[0864] (서열번호 454)-LL-(서열번호 502)-(서열번호 68),

[0865] (서열번호 455)-LL-(서열번호 503)-(서열번호 69),

[0866] (서열번호 456)-LL-(서열번호 504)-(서열번호 69),

[0867] (서열번호 457)-LL-(서열번호 505)-(서열번호 69),

[0868] (서열번호 458)-LL-(서열번호 506)-(서열번호 70),

[0869] (서열번호 459)-LL-(서열번호 507)-(서열번호 70),

[0870] (서열번호 460)-LL-(서열번호 508)-(서열번호 70),

[0871] (서열번호 461)-LL-(서열번호 509)-(서열번호 71),

[0872] (서열번호 462)-LL-(서열번호 510)-(서열번호 71),

[0873] (서열번호 463)-LL-(서열번호 511)-(서열번호 71),

[0874] (서열번호 464)-LL-(서열번호 512)-(서열번호 72),

[0875] (서열번호 465)-LL-(서열번호 513)-(서열번호 72),

[0876] (서열번호 466)-LL-(서열번호 514)-(서열번호 72),

[0877] (서열번호 467)-LL-(서열번호 515)-(서열번호 73),

[0878] (서열번호 468)-LL-(서열번호 516)-(서열번호 73),

[0879] (서열번호 469)-LL-(서열번호 517)-(서열번호 73),

[0880] (서열번호 470)-LL-(서열번호 518)-(서열번호 74),

[0881] (서열번호 471)-LL-(서열번호 519)-(서열번호 74),

[0882] (서열번호 472)-LL-(서열번호 520)-(서열번호 74),

[0883] (서열번호 473)-LL-(서열번호 521)-(서열번호 75),

[0884] (서열번호 474)-LL-(서열번호 522)-(서열번호 75),

[0885] (서열번호 475)-LL-(서열번호 523)-(서열번호 75),

[0886] (서열번호 476)-LL-(서열번호 524)-(서열번호 76),

[0887] (서열번호 477)-LL-(서열번호 525)-(서열번호 76),

[0888] (서열번호 478)-LL-(서열번호 526)-(서열번호 76),

[0889] (서열번호 479)-LL-(서열번호 527)-(서열번호 77),

[0890] (서열번호 480)-LL-(서열번호 528)-(서열번호 77),

[0891] (서열번호 481)-LL-(서열번호 529)-(서열번호 77),

[0892] (서열번호 482)-LL-(서열번호 530)-(서열번호 78),

[0893] (서열번호 483)-LL-(서열번호 531)-(서열번호 78),

[0894] (서열번호 484)-LL-(서열번호 532)-(서열번호 78),

[0895] (서열번호 485)-LL-(서열번호 533)-(서열번호 79),

[0896] (서열번호 486)-LL-(서열번호 534)-(서열번호 79),

[0897] (서열번호 487)-LL-(서열번호 535)-(서열번호 79),

[0898] (서열번호 488)-LL-(서열번호 536)-(서열번호 80),

[0899] (서열번호 489)-LL-(서열번호 537)-(서열번호 80),

[0900] (서열번호 490)-LL-(서열번호 538)-(서열번호 80),

[0901] (서열번호 491)-LL-(서열번호 539)-(서열번호 81),

[0902] (서열번호 492)-LL-(서열번호 540)-(서열번호 81), 및

[0903] (서열번호 493)-LL-(서열번호 541)-(서열번호 81)

[0904] 로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 인플루엔자 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드이고,

[0905] 상기 각각의 서열은 본원에 기재된 인접한 서열에 연결되고, 상기 LL은 본원에 기재된 연결기이다. 특히, HA1 C-말단 긴 줄기 분절은 HA2 도메인에 공유 결합하거나 비공유 결합될 수 있다. 특정 양태에서, LL은 직접 결합, Gly, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, (Gly)n, Gly-Pro, ITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGA(서열번호 165) 및 Asn-Ala-Ser으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0906] **2. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 암호화하는 핵산**

[0907] 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산이다. 또 다른 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산이다. 또 다른 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산이다. 유전 암호의 축중 때문에, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드(인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드 및 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함)를 코딩하는 임의의 핵산이 본원에 혼입된다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절, HA1 C-말단 줄기 분절, HA2 도메인, 내강 도메인, 경막 도메인 및/또는 세포질 도메인을 코딩하는 자연적으로 발생하는 인플루엔자 바이러스 핵산에 상응하는 핵산이 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 생성하기 위해 사용된다.

[0908] 또한 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드(인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 짧은 줄기 도메인 폴리펩티드 및 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 긴 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함)를 코딩하는 핵산에 교배할 수 있는 핵산이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 단편을 교배할 수 있는 핵산이다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 전장을 교배할 수 있는 핵산이다. 핵산에 대한 교배 조건의 일반적인 파라미터는 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning A Laboratory Manual (2nd Ed.), Vols. 13, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York (1989)] 및 문헌[Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, vol. 2, Current Protocols Publishing, New York (1994)]에 기재되어 있다. 교배는 높은 엄격도 조건, 배지 엄격도 조건 또는 낮은 엄격도 조건하에서 수행될 수 있다. 당해 분야의 숙련자들은 낮은 엄격도 조건, 배지 엄격도 조건 및 높은 엄격도 조건이 관심있는 모든 다중 인자의 여부에 따르고, 또한 문제의 핵산에서 의존하고 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 높은 엄격도 조건은 핵산의 5℃ 이하의 용융 온도, 낮은 염도(예컨대, 250 mM 미만) 및 높은 공용매 농도(예를 들어, 120%의 공용매, 예컨대, DMSO)를 포함할 수 있다. 반면에, 낮은 엄격도 조건은 핵산의 10℃ 초과의 용융 온도, 높은 염도(예컨대, 1000 mM 초과) 및 공용매의 부재를 포함할 수 있다

[0909] 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산이 단리된다. 특정 양태에서, "단리된" 핵산은 핵산의 천연원에서 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 핵산 분자를 나타낸다. 즉, 단리된 핵산은 자연에여 연관되지 않은 이종 핵산을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, "단리된" 핵산, 예컨대, cDNA 분자는 재조합 기술에 의해 제조되었을 경우, 실질적으로 다른 세포 물질 또는 배양 배지를 함유하지 않을 수 있거나, 화학적으로 합성되었을 경우, 실질적으로 화학적 전구체 또는 다른 화학물을 함유하지 않을 수 있다. 용어 "실질적으로 세포 물질을 함유하지 않는"은 단리되거나 재조합형으로 생성된 것으로부터 세포의 세포 성분으로부터 분리된 핵산에서 핵산의 제조를 포함한다. 따라서, 실질적으로 세포 물질을 함유하지 않는 핵산은 다른 핵산의 약 30%, 20%, 10% 또는 5% (무수 중량에 의함) 미만을 갖는 핵산의 제조를 포함한다. 용어 "실질적으로 배양 배지를 함유하지 않는"은 제조 부피의 약 50%, 20%, 10% 또는 5% 미만의 배양 배지에서 핵산의 제조를 포함한다. 용어 "실질적으로 화학 전구체 또는 다른 화학물을 함유하지 않는"은 핵산의 합성에 관련된 화학적 전구체 또는 다른 화학물로부터 분리된 핵산에서의 제조를 포함한다. 특정 양태에서, 이러한 핵산의 제조는 관심 핵산을 제외한 화학적 전구체 또는 화합물의 약 50%, 30%, 20%, 10%, 5%(무수 중량에 의함) 미만을 갖는다.

[0910] 게다가, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 개별적인 성분을 코딩하는 핵산이다. 특정 양태에서, HA1 N-말단 줄기 분절, HA1 C-말단 줄기 분절 및/또는 HA2 도메인을 코딩하는 핵산이 제공된다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 성분을 코딩하는 핵산이 당해 분야의 숙련자에게 공지된 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 어셈블리될 수 있다.

[0911] **3. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현**

[0912] 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코탱하는 핵산은 함유하는 발현 벡터를 포함하는 벡터이다. 특정 양태에서, 벡터는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 발현을 결정할 수 있는 발현 벡터이다. 발현 벡터의 비제한적인 예는, 비제한적으로, 플라스미드 및 바이러스 벡터, 예컨대, 복제가 결함된 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 연관된 바이러스 및 배큘로바이러스를 포함한다.

[0913] 일부 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 성분(예컨대, HA1 N-말단 줄기 분절, HA1 C-말단 줄기 분절 및/또는 HA2)을 코딩하는 발현 벡터이다. 이러한 벡터는 하나 이상의 숙주 세포에서 성분을 발현시키기 위해 사용될 수 있고 성분은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 단리되고 연결기로 공액 결합될 수 있다.

[0914] 발현 벡터는 숙주 세포에서 핵산의 발현에 적합한 형태에서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함한다. 특정 양태에서, 발현 벡터는 발현될 수 있는 핵산과 연결될 수 있는, 발현을 위해 사용된 숙주 세포의 기초에서 선택된, 하나 이상의 조절 서열을 포함한다. 발현 벡터 내에서, "연결될 수 있는"은 목적 핵산이 핵산의 발현(예컨대, 벡터가 숙주 세포 내로 도입됐을 때 시험관 내 전사/전사 시스템에서 또는 숙주 세포에서)을 허용하는 수단에서 조절 서열에 연결됨을 의미하는 경향이 있다. 조절 서열은 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 조절 요소(예컨대, 폴리아데닐화 신호)를 포함한다. 조절 서열은 많은 유형의 숙주 세포에서 핵산의 직접적인 구성 요소 발현, 특정 숙주 세포에서 오직 핵산의 직접적인 발현(예컨대, 조직 특이적 조절 서열), 및 특정 제제로 자극시 핵산의 직접적인 발현(예컨대, 유도성 조절 서열)을 포함한다. 발현 벡터의 디자인이 형질전환된 숙주 세포의 선택, 목적한 단백질의 발현 수준 등으로서 이러한 인자에 의존할 수 있음이 당해 분야에서 숙련자에 의해 이해될 것이다. 용어 "숙주 세포"는 핵산 및 이러한 세포의 자손 또는 잠재적인 자손으로 형질전환되거나 형질감염된 특정 대상 세포를 포함하는 경향이 있다. 이러한 세포의 자손은 숙주 세포 게놈에서 핵산의 계속되는세대 또는 통합에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경적인 영향 때문에 핵산으로 형질전환되거나 형질감염된 모 세포와 동일하지 않을 수 있다.

[0915] 발현 벡터는 원핵생물(예컨대, 에스케리키아 콜라이) 또는 진핵생물 세포(예를 들어, 곤충 세포(배큘로바이러스 발현 벡터를 사용, 예컨대, 전체로서 본원에 참고로 혼입된 문헌[Treanor et al., 2007, JAMA, 297(14):1577-1582] 참조), 효모 세포, 식물 세포, 조류 또는 포유동물 세포)를 사용하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현에 대해 디자인될 수 있다. 포유동물 숙주 세포의 예는, 비제한적으로, Cru 세포 Per.C6 세포, Vero 세포, CHO 세포, VERY 세포, BHK 세포, HeLa 세포, COS 세포, MDCK 세포, 293 세포, 3T3 세포 또는 WI38 세포를 포함한다. 특정 양태에서, 숙주 세포는 골수종 세포, 예컨대, NS0 세포, 45.6 TG1.7 세포, AF2 클론 9B5 세포, AF2 클론 9B5 세포, J558L 세포, MOPC 315 세포, MPC11 세포, NCIH929 세포, NP 세포, NS0/1 세포, P3 NS1 Ag4 세포, P3/NS1/1Ag41 세포, P3U1 세포, P3X63Ag8 세포, P3X63Ag8.653 세포, P3X63Ag8U.1 세포, RPMI 8226 세포, Sp20Ag14 세포, U266B1 세포, X63AG8.653 세포, Y3.Ag.1.2.3 세포 및 YO 세포이다. 곤충 세포의 비제한적인 예는 *Sf*9, *Sf*21, 트리코플러시아 니(*Trichoplusia ni*), 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 및 봄바익 모리(*Bombyx mori*)를 포함한다. 특정 양태에서, 포유동물 세포 배양 시스템(예컨대, 중국 햄스터 난소 또는 새끼 햄스터 신장 세포)은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현을 위해 사용된다. 또 다른 양태에서, 식물 세포 배양 시스템은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발연을 위해 사용된다. 예를 들어, 식물 세포 배양 시스템을 사용하는 단백질의 제조를 위한 식물 세포 및 방법에 대한 미국특허 제7,504,560호; 제6,770,799호; 제6,551,820호; 제6,136,320호; 제6,034,298호; 제5,914,935호; 제5,612,487호 및 제5,484,719호, 및 미국특허출원공개 제2009/0208477호, 제2009/0082548호, 제2009/0053762호, 제2008/0038232호, 제2007/0275014호 및 제2006/0204487호를 참조한다.

[0916] 발현 벡터는 통상적인 형질전환 또는 형질감염 기술을 통해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 이러한 기술은 비제한적으로, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 클로라이드 공침전, DEAE-덱스트란 매개된 형질감염, 리포펙틴 및 전기천공법을 포함한다. 숙주 세포를 형질전환하거나 형질감염시키기 위한 적합한 방법은 문헌[Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, New York] 및 다른

연구실의 매뉴얼에서 발견될 수 있다. 특정 양태에서, 숙주 세포는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 함유하는 발현 벡터로 일시적으로 형질감염된다. 다른 양태에서, 숙주 세포는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 함유하는 발현 벡터로 안정되게 형질감염된다.

[0917] 포유동물 세포의 안정한 형질감염을 위해, 세포의 매우 적은 단편이 그들의 게놈안에 외부 DNA가 통합될 수 있도록 사용된 발현 벡터 및 형질감염 기술에 따라 공지된다. 이들 구성 요소를 확인하고 선택하기 위해, 선택 표지를 코딩하는 핵산(예컨대, 항생제에 대한 저항)이 관심 핵산을 따라 숙주 세포 내로 일반적으로 도입된다. 선택 표지의 예는 약물에 대한 내성을 부여하는 것, 예컨대, G418, 하이그로마이신 및 메토트렉세이트를 포함한다. 도입된 핵산과 안정하게 형질감염된 세포는 약물 선택(예컨대, 혼입된 선택 표지 유전자를 갖는 세포는 살 수 있지만, 다른 세포는 죽는다)에 의해 확인될 수 있다.

[0918] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 함유하는 숙주 세포, 발현 벡터를 사용하여, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 재조합 발현에 상응하는 바와 같이, 예컨대, T7 프로모터 조절 서열 및 T7 폴리머라제를 사용하여, 시험관 내에 형질전환되고 전사될 수 있다. 특정 양태에서, 커플링된 전사/전사 시스템, 예컨대 프로메가(Promega) TNT, 또는 전사에 필요한 성분을 포함하는 세포 용해물 또는 세포 추출물 및 전사가 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0919] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 생성되면, 단백질의 단리 또는 정제를 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피(예컨대, 단백질 A, 및 크기 컬럼 크로마토그래피에 의해, 특히 특정 항원에 대한 친화력으로써 이온 교환, 친화력), 원심 분리법, 용해도 격차에 이해, 또는 단백질의 단리 또는 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 단리되거나 정제될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 이종 단백질, 예컨대, 열 충격 단백질(예컨대, Hsp10, Hsp20, Hsp30, Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90 또는 Hsp100)을 갖거나 갖지 않는 주조직 적합 복합체(MHC)에 공액 결합될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 면역 조절 분자, 예를 들어, 면역 세포, 예컨대, B 세포(예컨대, C3d) 또는 T 세포에 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 표적할 수 있는 단백질에 공액 결합될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 선천적 면역 시스템, 예컨대, 인터페론 유형 1, 알파, 베타 또는 감마 인터페론, 콜로니 자극 인자, 예컨대, 과립구 대식 세포 콜로니 자극 인자(GMCSF), 인터루킨(IL)-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, 종양 괴사 인자(TNF)-β, TNFα, B7.1, B7.2, 41BB, CD40 리간드(CD40L) 및 약물 유도성 CD40(iCD40)을 자극하는 단백질과 공액 결합될 수 있다.

[0920] 따라서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 제조하는 방법이다. 일 양태에서, 방법은 이러한 폴리펩티드를 생성하기에 적합한 배지에서 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 방법을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 배지 또는 숙주 세포로부터 폴리펩티드를 단리하는 방법을 추가로 포함한다.

[0921] **4. 인플루엔자 바이러스 벡터**

[0922] 일 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 인플루엔자 바이러스이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 인플루엔자 바이러스의 비리온으로 혼입된다. 인플루엔자 바이러스는 특정 세포 유형, 예컨대 면역 세포에 바이러스가 표적하는 성분에 공액 결합될 수 있다. 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스의 비리온은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 이종 폴리펩티드를 발현하거나 그들 안으로 혼입된다. 이종 폴리펩티드는 면역강화 활성을 갖거나, 특정 세포 유형, 예컨대, 특정한 세포 유형 상에서 항원에 결합하는 항체 또는 특정 세포 유형 상에서 특정 수용체에 결합하는 리간드에 인플루엔자 바이러스를 표적하는 폴리펩티드일 수 있다.

[0923] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 인플루엔자 바이러스는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술, 예컨대, 역유전학 및 헬퍼-프리(helper free) 플라스미드 회수를 사용하여 비리온을 생성하는 동안 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 도중에 공급함으로써 생성될 수 있다. 다르게는, 세포에서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 게놈을 포함하는 모 인플루엔자 바이러스의 복제가 바이러스 감염에 민감하고, 도중에 제공된 헤마글루티닌 기능이 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 자손 인플루엔자 바이러스를 생성할 것이다.

[0924] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 게놈을 포함하는 인플루엔자 바이러스이다. 특정 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스의 게놈은 자손 인플

루엔자 바이러스에 의해 발현된, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하기 위해 조작된다. 또 다른 특정 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스의 게놈은 자손 인플루엔자 바이러스의 비리온으로 혼입되고 발현된, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하기 위해 조작된다. 따라서, 모 인플루엔자 바이러스의 복제로부터 생성된 자손 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유한다. 모 인플루엔자 바이러스의 비리온이 동일하거나 상이한 유형, 아형 또는 인플루엔자 바이러스의 균주로부터 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 그들 안으로 혼입될 수 있다. 다르게는, 모 인플루엔자 바이러스의 비리온이 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드(예컨대, 수용체 결합 및/또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌의 융합 가능한 활성)의 활성의 하나 이상을 기능적으로 대체할 수 있는 성분이 그들 안으로 혼입될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 활성의 하나 이상이 (i) 인플루엔자 바이러스에 융합된 폴리펩티드 이종의 엑토도메인 (ii) 경막 도메인, 또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 경막 도메인 및 세포질 도메인을 포함하는 융합 단백질에 의해 제공된다. 특정 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스의 비리온이 (i) 다른 인플루엔자 바이러스에 융합된 감염원의 수용체 결합/융합 가능한 폴리펩티드의 엑토도메인 (ii) 경막 도메인, 또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌의 경막 도메인 및 세포질 도메인을 포함하는 융합 단백질이 그들 안으로 혼입될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 하나 이상의 활성을 제공하는 융합 단백질의 설명 및 이러한 융합 단백질을 발현시키기 위해 조작된 인플루엔자 바이러스의 제조 방법은 예컨대, 2007년 6월 7일자인 국제특허출원공개 제2007/064802호를 참조한다(전체가 참고로서 본원에 혼입됨).

[0925] 일부 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스의 비리온은 이종 폴리펩티드가 그들 안으로 혼입된다. 특정 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스의 게놈은 자손 인플루엔자 바이러스에 의해 발현된, 이종 폴리펩티드 및 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하기 위해 조작된다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이종 폴리펩티드 또는 둘다가 자손 인플루엔자 바이러스의 비리온으로 혼입된다.

[0926] 이종 폴리펩티드는 특정 세포 유형, 예컨대, 특이적 세포 유형에서 항원을 인식하는 항체 또는 특이적 세포 유형에서 특이적 수용체와 결합하는 리간드에 인플루엔자 바이러스를 표적하는 폴리펩티드일 수 있다. 일부 양태에서, 표적하는 폴리펩티드는 바이러스의 표적 세포 인식 기능을 대신한다. 특정 양태에서, 이종 폴리펩티드는 자연에서 인플루엔자 바이러스가 감염된 동일한 세포 유형에 인플루엔자 바이러스를 표적한다. 다른 특정 양태에서, 이종 폴리펩티드는 면역 세포, 예컨대 B 세포, T 세포, 대식 세포 또는 수지상 세포에 자손 인플루엔자 바이러스를 표적한다. 일부 양태에서, 이종 폴리펩티드는 인식되고 세포에 존재하는 항원, 예컨대, 수지상 세포(예컨대, CD44)의 세포 특이적 표적에 결합한다. 일 양태에서, 이종 폴리펩티드는 수지상 세포에 바이러스를 표적하는 DC-SIGN이다. 또 다른 양태에서, 이종 폴리펩티드는 또 다른 폴리펩티드로부터 경막 도메인과 융합될 수 있고 인플루엔자 바이러스 비리온으로 혼입되는, 면역 세포에 바이러스를 표적하는 항체(예컨대, 단일 쇄 항체)이다. 일부 양태에서, 항체는 CD20 항체, CD34 항체, 또는 DEC-205에 대한 항체이다. 표적 기능으로 폴리펩티드를 발현시키기 위한 바이러스를 조작하는 기술은 당해 분야에 공지된다. 예를 들어, 문헌[Yang *et al.*, 2006, PNAS 103: 11479-11484] 및 2008년 1월 24일자 미국특허출원공개 제 2008/0019998호 및 2007년 1월 25일자 미국특허출원공개 제2007/0020238호를 참조한다(각각의 내용이 참고로서 본원에 혼입됨).

[0927] 또 다른 양태에서, 이종 폴리펩티드는 바이러스 접착 단백질이다. 이 양태에서 사용될 수 있는 접착 단백질을 갖는 바이러스의 비제한적인 예는 하기 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스이다: 라사 열 바이러스, B형 간염 바이러스, 광견병 바이러스, 뉴캐슬 병 바이러스(NDV), 레트로바이러스, 예컨대, 인간 면역 결핍 바이러스, 진드기 뇌염 바이러스, 백시니아 바이러스, 헤르페스바이러스, 폴리오바이러스, 알파바이러스, 예컨대, 셈리키 삼림열 바이러스, 로스 강 바이러스, 및 아우라(Aura) 바이러스(표면 당단백질, 예컨대 E1, E2 및 E3을 포함함), 보르나병 바이러스, 한탄(Hantaan) 바이러스, 포말바이러스 및 SARS-CoV.

[0928] 일 양태에서, 플라비바이러스 표면 당단백질, 예컨대, 뎅기 바이러스(DV) E 단백질이 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 알파바이러스 계열로부터의 신드비스 바이러스 당단백질이 사용된다(문헌[K. S. Wang, R. J. Kuhn, E. G. Strauss, S. Ou, J. H. Strauss, J. Virol. 66, 4992 (1992)]). 특정 양태에서, 이종 폴리펩티드는 NDV HN 또는 F 단백질; 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) gp160(또는 이의 생성물, 예컨대, gp41 또는 gp120); B형 간염 바이러스 표면 항원(HBsAg); 헤르페스바이러스의 당단백질(예컨대, gD, gE); 또는 폴리오바이러스의 VP1으로부터 유도된다.

[0929] 또 다른 양태에서, 이종 폴리펩티드는 당해 분야에 공지된 임의의 비바이러스 표적 시스템으로부터 유도된다. 특정 양태에서, 비바이러스 병원체의 단백질, 예컨대, 세포 내의 박테리아 또는 프로토조아가 사용된다. 일부

양태에서, 박테리아 폴리펩티드는 예컨대, 클라미디아(*Chlamydia*), 리케트시아(*Rikettsia*), 콕셀리아(*Coxelia*), 리스테리아(*Listeria*), 브루셀라(*Brucella*) 또는 레지오넬라(Legionella)에 의해 제공된다. 일부 양태에서, 원생동물 폴리펩티드는 예컨대, 플라스모디아 종(*Plasmodia species*), 레슈마니아 종(*Leishmania spp.*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*) 또는 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*)에 의해 제공된다. 다른 예시적인 표적 시스템은 문헌[Waehler *et al.*, 2007, "Engineering targeted virus vectors for gene therapy," Nature Reviews Genetics 8: 573-587]에 기재된다(전체로서 본원에 혼입됨).

[0930] 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스에 의해 발현된 이종 폴리펩티드는 면역강화(면역 자극) 활성을 갖는다. 면역강화 폴리펩티드의 비제한적인 예는, 비제한적으로 분자, 사이토카인, 케모카인, 항체 및 다른 제제, 예컨대, Flt-3 리간드의 자극을 포함한다. 면역강화 활성을 갖는 폴리펩티드의 특정 예는 다음을 포함한다: 인터페론 유형 1, 알파, 베타 또는 감마 인터페론, 콜로니 자극 인자, 예컨대, 과립구 대식 세포 콜로니 자극 인자(GMCSF), 인터루킨(IL)-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, 종양 괴사 인자(TNF)-β, TNFα., B7.1, B7.2, 41BB, CD40 리간드(CD40L) 및 약물 유도성 CD40(iCD40)(예컨대, 전체로서 본원에 참고로 혼입된 문헌[Hanks, B. A., *et al.* 2005. Nat Med 11:130-137] 참조).

[0931] 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 게놈이 8개(8)의 단일 가닥된, 네가티브 센스 부분(인플루엔자 C 바이러스는 7개(7)의 단일 가닥된, 네가티브 센스 부분으로 이루어짐)으로 이루어지기 때문에, 모 인플루엔자 바이러스의 게놈은 재조합 부분 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술, 예컨대, 역유전학 및 헬퍼-프리 플라스미드 구제를 사용하여 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드(및 임의의 다른 폴리펩티드, 예컨대, 이종 폴리펩티드)를 발현시키기 위해 조작될 수 있다. 일 양태에서, 재조합 부분은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드뿐만 아니라 적절한 복제, 전사 및 vRNA의 패키징에 요구되는 3' 및 5' 혼입 신호를 코딩하는 핵산을 포함한다(문헌[Fujii *et al.*, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:2002-2007]; 문헌[Zheng, *et al.*, 1996, Virology 217:242-251], 둘다 참고로서 본원에 혼입됨). 특정 양태에서, 재조합 부분은 3' 및 5' 비코딩 및/또는 모 인플루엔자 바이러스로서 상이하거나 동일한 유형, 아형 또는 균주로부터의 인플루엔자 바이러스의 부분의 비전사된 서열을 사용한다. 일부 양태에서, 재조합 부분은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 3' 비코딩 부위, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 비전사된 부위, 및 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 5' 비코딩 부위를 포함한다. 특정 양태에서, 재조합 부분은 인플루엔자 바이러스 유형으로서 동일한 유형, 아형 또는 균주, HA1 N-말단 줄기 분절, HA1 C-말단 줄기 분절 및/또는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 HA2으로서 아형 또는 균주인 인플루엔자 바이러스의 HA 부분의 3' 및 5' 비코딩 및/또는 비전사된 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 재조합 부분은 모 인플루엔자 바이러스의 HA 부분으로 대신할 수 있다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 재조합 부분은 모 인플루엔자 바이러스의 NS1 유전자로 대신할 수 있다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 재조합 부분은 모 인플루엔자 바이러스의 NA 유전자로 대신할 수 있다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 사용될 수 있는 예시적인 인플루엔자 바이러스 균주는 앤 아버/1/50, A/푸에르토리코/8/34, A/사우스다코타/6/2007, A/우루과이/716/2007 및 B/브리즈번/60/2008을 포함한다.

[0932] 일부 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스의 게놈은 이중시스트론인 재조합 부분을 사용하여 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작될 수 있다. 이중시스트론 기술은 내부 리보솜성 부착 부위(IRES) 서열의 사용을 통해 단일 mRNA로 다중 단백질의 코딩 서열의 조작을 허용한다. IRES 서열은 RNA 분자로 리보솜의 내부 점증을 직접하고 캡 독립 수단에서 다운스트림 전사를 허용한다. 개략적으로, 하나의 단백질의 코딩 부위는 두번째 단백질의 오픈 리딩 프레임(ORF)으로 삽입된다. 삽입은 적절한 발현 및/또는 기능에 필요한 IRES 및 임의의 비전사 신호 서열에 의해 수반된다. 삽입은 ORF, 아데닐산 중합반응 또는 두번째 단백질의 전사 프로모터를 방해하지 않아야 한다(예컨대, 각각 참고로서 본원에 혼입된 문헌[GarcSastre *et al.*, 1994, J. Virol. 68:6254-6261] 및 문헌[GarcSastre *et al.*, 1994 Dev. Biol. Stand. 82:237-246] 참고). 또한, 예컨대, 각각 참고로서 본원에 혼입된 미국특허 제6,887,699호, 미국특허 제6,001,634호, 미국특허 제5,854,037호 및 미국특허 제5,820,871호를 참고한다. 당해 분야게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 IRES는 본 발명에 따라 사용될 수 있다(예컨대, 젠뱅크(GenBank) 데이터베이스 등재 HUMGRP78의 뉴클레오티드 372 내지 592인, BiP 유전자의 IRES; 또는 젠뱅크 데이터베이스 등재 CQ867238의 뉴클레오티드 1430 내지 2115인, 뇌척수심근염 바이러스(EMCV)의 IRES). 따라서, 특정 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및 또 다른 폴리펩티드, 예컨대, 모 인플루엔자 바이러스에 의해 발현된 유전자를 발현시키는 이중시스트론 RNA 부분을 함유하기 위해 조작된다. 일부 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스 유전자는 HA 유전자이다. 일부 양태에서, 모 인플루엔자 바이러스 유전자는 NA 유전자이다. 일부 양태에서, 모 인플루

엔자 바이러스 유전자는 NS1 유전자이다.

[0933] 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 게놈을 포함하는 인플루엔자 바이러스를 함유하는 인플루엔자 바이러스를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 역유전학 기술은 이러한 인플루엔자 바이러스를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 개략적으로, 역유전학 기술은 일반적으로 음성 가닥의 비코딩 부위, 바이러스 폴리머라제에 의해 인식하고 성숙한 비리온을 생성하기 위해 필요한 패키징 신호에 필수적인 바이러스 RNA를 함유하는 재조합 바이러스 RNA의 합성 제조를 포함한다. 재조합 RNA는 재조합 DNA 템플레이트로부터 합성되고 형질감염 세포에 사용될 수 있는 재조합 리보뉴클레오단백질(RNP)을 형성하기 위한 정제된 바이러스 폴리머라제 복합체로 시험관 내에서 환원된다. 더욱 효율적인 형질감염은 바이러스 폴리머라제 단백질이 시험관 내 또는 생체 내에 합성 RNA의 전사 동안 존재할 경우 성취된다. 합성 재조합 RNP는 전염성 바이러스 입자로 구제될 수 있다. 종래 기술은 각각이 참고로서 본원에 혼입된, 1992년 11월 24일자 출원된 미국특허 제5,166,057호; 1998년 12월 29일자 출원된 미국특허 제5,854,037호; 1996년 2월 20일자로 기재된 유럽특허출원 제0702085A1호; 미국특허출원 제09/152,845호; 1997년 4월 3일자로 기재된 국제특허출원 제97/12032호; 1996년 11월 7일자로 기재된 국제특허출원공개 제96/34625호; 유럽특허출원 제A780475호; 1999년 1월 21일자로 기재된 국제특허출원공개 제99/02657호; 1998년 11월 26일자로 기재된 국제특허출원공개 제98/53078호; 1998년 1월 22일자로 기재된 국제특허출원공개 제98/02530호; 1999년 4월 1일자로 기재된 국제특허출원공개 제99/15672호; 1998년 4월 2일자로 기재된 국제특허출원공개 제98/13501호; 1997년 2월 20일자로 기재된 국제특허출원공개 제97/06270호; 및 1998년 6월 25일 기대된 유럽특허출원 제0 780 475 A1호에 기재된다.

[0934] 다르게는, 헬퍼-프리 플라스미드 기술이 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 게놈을 포함하는 인플루엔자 바이러스를 함유하는 인플루엔자 바이러스를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 개략적으로, 바이러스 부분의 전장 cDNA는 플라스미드 벡터로 PCR 생성물의 삽입을 허용하는 독특한 제한 부위를 포함하는 프라이머로 PCR을 사용하여 증폭된다(문헌[Flandorfer *et al.*, 2003, J. Virol. 77:9116-9123]; 문헌[Nakaya *et al.*, 2001, J. Virol. 75:11868-11873]; 둘다 참고로서 본원에 혼입됨). 플라스미드 벡터가 디자인되어 정확한 네가티브(vRNA 센스) 전사물이 발현된다. 예를 들어, 플라스미드 벡터는 절단된 인간 RNA 폴리머라제 I 프로모터 및 간염 델타 바이러스 리보자임 서열(정확한 네가티브(vRNA 센스) 전사물이 폴리머라제 I 프로모터로부터 생성됨) 사이에 PCR 생성물이 위치하도록 디자인될 수 있다. 각각의 바이러스 부분을 포함하는 분리된 플라스미드 벡터뿐만 아니라 필요한 바이러스 단백질을 포함하는 발현 벡터는 재조합 바이러스 입자의 생성을 위한 선두 세포로 형질감염될 수 있다. 또 다른 예에서, 바이러스 게놈의 RNA 및 필요한 바이러스 단백질을 코딩하는 mRNA 둘다 발현된 것으로부터의 플라스미드 벡터가 사용될 수 있다. 헬퍼-프리 플라스미드 기술의 자세한 설명은 예컨대, 본원에 참고로서 혼입된, 국제특허출원공개 제01/04333호; 미국특허 제6,951,754호, 제7,384,774호, 제6,649,372호 및 제7,312,064호; 문헌[Fodor *et al.*, 1999, J. Virol. 73:9679-9682]; 문헌[Quinlivan *et al.*, 2005, J. Virol. 79:8431-8439]; 문헌[Hoffmann *et al.*, 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:6108-6113]; 및 문헌[Neumann *et al.*, 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:9345-9350]을 참고한다.

[0935] 본원에 기재된 인플루엔자 바이러스는 본원에 기재된 방법에 따라 그들의 사용을 가능하게 하는 역가에 대해 성장하도록 바이러스를 허용하는 임의의 기질에서 번식될 수 있다. 일 양태에서, 기질은 상응하는 야생형 바이러스를 위해 결정된 그들과 비교할 수 있는 역가에 대해 성장하도록 바이러스를 허용한다. 특정 양태에서, 기질은 인플루엔자 바이러스와 연관된 생물학적인 것 중 하나이거나 HA 기능이 유도된 것으로부터의 바이러스이다. 특정 양태에서, 예컨대, NS1 유전자에서 돌연변이에 의해 약화된 인플루엔자 바이러스는 IFN-결핍 기질에서 번식될 수 있다. 예를 들어, 적합한 IFN-결핍 기질은 인터페론을 생성하거나 반응하는 그것의 능력에서 결함이 있는 것 중 하나이거나, 인터페론 결핍 성장 환경을 요구할 수 있는 임의의 수의 바이러스의 성장을 위해 사용될 수 있는 IFN-결핍 기질 중 하나일 수 있다. 예를 들어, 각각의 내용이 참조로서 본원에 혼입된, 2003년 6월 3일자 미국특허 제6,573,079호, 2005년 2월 8일자 미국특허 제6,852,522호, 2009년 2월 24일자 미국특허 제7,494,808호를 참조한다.

[0936] 본원에 기재된 인플루엔자 바이러스는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 방법에 의해 단리되거나 정제될 수 있다. 일 양태에서, 바이러스는 전형적으로 널리 공지된 정화 방법, 예를 들어, 구배 원심분리 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 세포 배양으로부터 제거되고 세포 성분으로부터 분리되고, 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 공정, 예를 들어, 플라크 어세이를 사용하여 목적한 바로서 추가로 정제될 수 있다.

[0937] 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와

같은 용도를 위한 게놈 부분은 인플루엔자 A 바이러스로부터 수득되거나 유도된다. 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 단일 인플루엔자 A 바이러스 아형 또는 균주로부터 수득되거나 유도된다. 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 2개 이상의 인플루엔자 A 바이러스 아형 또는 균주로부터 수득되거나 유도된다.

[0938] 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 인플루엔자 B 바이러스로부터 수득되거나 유도된다. 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 단일 인플루엔자 B 바이러스 아형 또는 균주로부터 수득되거나 유도된다. 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 2개 이상의 인플루엔자 B 바이러스 아형 또는 균주로부터 수득되거나 유도된다. 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 아형 또는 균주의 조합으로부터 수득되거나 유도된다.

[0939] 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 인플루엔자 C 바이러스로부터 수득되거나 유도된다. 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 단일 인플루엔자 C 바이러스 아형 또는 균주로부터 수득되거나 유도된다. 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 2개 이상의 인플루엔자 C 바이러스 아형 또는 균주로부터 수득되거나 유도된다. 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드, 유전자 또는 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 게놈 부분은 인플루엔자 C 바이러스 및 인플루엔자 A 바이러스 및/또는 인플루엔자 B 바이러스 아형 또는 균주의 조합으로부터 수득되거나 유도된다.

[0940] 인플루엔자 A 바이러스의 비제한적인 예는 아형 H10N4, 아형 H10N5, 아형 H10N7, 아형 H10N8, 아형 H10N9, 아형 H11N1, 아형 H11N13, 아형 H11N2, 아형 H11N4, 아형 H11N6, 아형 H11N8, 아형 H11N9, 아형 H12N1, 아형 H12N4, 아형 H12N5, 아형 H12N8, 아형 H13N2, 아형 H13N3, 아형 H13N6, 아형 H13N7, 아형 H14N5, 아형 H14N6, 아형 H15N8, 아형 H15N9, 아형 H16N3, 아형 H1N1, 아형 H1N2, 아형 H1N3, 아형 H1N6, 아형 H1N9, 아형 H2N1, 아형 H2N2, 아형 H2N3, 아형 H2N5, 아형 H2N7, 아형 H2N8, 아형 H2N9, 아형 H3N1, 아형 H3N2, 아형 H3N3, 아형 H3N4, 아형 H3N5, 아형 H3N6, 아형 H3N8, 아형 H3N9, 아형 H4N1, 아형 H4N2, 아형 H4N3, 아형 H4N4, 아형 H4N5, 아형 H4N6, 아형 H4N8, 아형 H4N9, 아형 H5N1, 아형 H5N2, 아형 H5N3, 아형 H5N4, 아형 H5N6, 아형 H5N7, 아형 H5N8, 아형 H5N9, 아형 H6N1, 아형 H6N2, 아형 H6N3, 아형 H6N4, 아형 H6N5, 아형 H6N6, 아형 H6N7, 아형 H6N8, 아형 H6N9, 아형 H7N1, 아형 H7N2, 아형 H7N3, 아형 H7N4, 아형 H7N5, 아형 H7N7, 아형 H7N8, 아형 H7N9, 아형 H8N4, 아형 H8N5, 아형 H9N1, 아형 H9N2, 아형 H9N3, 아형 H9N5, 아형 H9N6, 아형 H9N7, 아형 H9N8 및 아형 H9N9를 포함한다.

[0941] 인플루엔자 A 바이러스의 균주의 특정 예는 비제한적으로, 다음을 포함한다: A/sw/아이오와/15/30(H1N1); A/WSN/33(H1N1); A/eq/프라하/1/56(H7N7); A/PR/8/34; A/청둥오리/포츠담/1784/83(H2N2); A/재갈매기/독일/712/88(H16N3); A/sw/홍콩/168/1993(H1N1); A/청둥오리/알버타/211/98(H1N1); A/도요새/델라웨어/168/06(H16N3); A/sw/네덜란드/25/80(H1N1); A/sw/독일/2/81(H1N1); A/sw/하노버/1/81(H1N1); A/sw/포츠담/1/81(H1N1); A/sw/포츠담/15/81(H1N1); A/sw/포츠담/268/81(H1N1); A/sw/피니스테르/2899/82(H1N1); A/sw/포츠담/35/82(H3N2); A/sw/코트디부아르/3633/84(H3N2); A/sw/겐트/1/84(H3N2); A/sw/네덜란드/12/85(H1N1); A/sw/카렌지엔/2/87(H3N2); A/sw/슈베린/103/89(H1N1); A/터키/독일/3/91(H1N1); A/sw/독일/8533/91(H1N1); A/sw/벨기에/220/92(H3N2); A/sw/겐트/V230/92(H1N1); A/sw/라이프치히/145/92(H3N2); A/sw/Re220/92hp(H3N2); A/sw/바쿰/909/93(H3N2); A/sw/슐레스비히홀슈타인/1/93(H1N1); A/sw/스코트랜드/419440/94(H1N2); A/sw/바쿰/5/95(H1N1); A/sw/베스트/5C/96(H1N1); A/sw/영국/17394/96(H1N2); A/sw/예나/5/96(H3N2); A/sw/오덴로독일/7C/96(H3N2); A/sw/로헨/1/97(H3N2); A/sw/코트디부아르/790/97(H1N2); A/sw/바쿰/1362/98(H3N2); A/sw/이탈리아/1521/98(H1N2); A/sw/이탈리아/15532/98(H3N2); A/sw/이탈리아/1566/98(H1N1); A/sw/이탈리아/1589/98(H1N1); A/sw/바쿰/8602/99(H3N2); A/sw/코트디부아르/604/99(H1N2); A/sw/코트디부아르/1482/99(H1N1); A/sw/겐트/7625/99(H1N2); A/홍콩/1774/99(H3N2); A/sw/홍콩/5190/99(H3N2); A/sw/홍콩/5200/99(H3N2); A/sw/홍콩/5212/99(H3N2); A/sw/일르 엔 빌렌느/1455/99(H1N1); A/sw/이탈리아/16541/99(H1N2); A/sw/이탈리아/2034/99(H1N1); A/sw/이탈리아/2064/99(H1N2); A/sw/베를린

/1578/00(H3N2); A/sw/바쿰/1832/00(H1N2); A/sw/바쿰/1833/00(H1N2); A/sw/코트디부아르/800/00(H1N2); A/sw/홍콩/7982/00(H3N2); A/sw/이탈리아/1081/00(H1N2); A/sw/벨지크/2/01(H1N1); A/sw/벨지크/54/01(H3N2); A/sw/홍콩/9296/01(H3N2); A/sw/홍콩/9745/01(H3N2); A/sw/스페인/33601/01(H3N2); A/sw/홍콩/1144/02(H3N2); A/sw/홍콩/1197/02(H3N2); A/sw/스페인/39139/02(H3N2); A/sw/스페인/42386/02(H3N2); A/스위스/8808/2002(H1N1); A/sw/바쿰/1769/03(H3N2); A/sw/비센도르프/IDT1864/03(H3N2); A/sw/에렌/IDT2570/03(H1N2); A/sw/게쉐르/IDT2702/03(H1N2); A/sw/하셀/2617/03hp(H1N1); A/sw/L/IDT2530/03(H1N2); A/sw/IVD/IDT2674/03(H1N2); A/sw/노르트키르헨/IDT1993/03(H3N2); A/sw/노르드왈독일/IDT2197/03(H1N2); A/sw/노르덴/IDT2308/03(H1N2); A/sw/스페인/50047/03(H1N1); A/sw/스페인/51915/03(H1N1); A/sw/벡타/2623/03(H1N1); A/sw/비스벡/IDT2869/03(H1N2); A/sw/월터스도로프/IDT2527/03(H1N2); A/sw/담/IDT2890/04(H3N2); A/sw/겔데른/IDT2888/04(H1N1); A/sw/그랑스튜트/IDT3475/04(H1N2); A/sw/그레벤/IDT2889/04(H1N1); A/sw/구텐베르크/IDT2930/04(H1N2); A/sw/구텐베르크/IDT2931/04(H1N2); A/sw/로헨/IDT3357/04(H3N2); A/sw/노르트럽/IDT3685/04(H1N2); A/sw/시센/IDT3055/04(H3N2); A/sw/스페인/53207/04(H1N1); A/sw/스페인/54008/04(H3N2); A/sw/슈톨쩨나우/IDT3296/04(H1N2); A/sw/베델/IDT2965/04(H1N1); A/sw/바트 그리스바흐/IDT4191/05(H3N2); A/sw/클로펜부르크/IDT4777/05(H1N2); A/sw/D/IDT3780/05(H1N2); A/sw/D/IDT4735/05(H1N2); A/sw/에글함/IDT5250/05(H3N2); A/sw/하르켄블레크/IDT4097/05(H3N2); A/sw/헤르쩬/IDT4317/05(H3N2); A/sw/크로겔/IDT4192/05(H1N1); A/sw/라에르/IDT3893/05(H1N1); A/sw/라에르/IDT4126/05(H3N2); A/sw/메르젠/IDT4114/05(H3N2); A/sw/뮤에슬레링겐-S./IDT4263/05(H3N2); A/sw/오스네르호펜/IDT4004/05(H3N2); A/sw/스프렌게/IDT3805/05(H1N2); A/sw/스타드트로흔/IDT3853/05(H1N2); A/sw/모글라른/IDT4096/05(H1N1); A/sw/호흐레르스트/IDT4093/05(H1N1); A/sw/바트 그리스바흐/IDT5604/06(H1N1); A/sw/헤르즐레이크/IDT5335/06(H3N2); A/sw/헤르즐레이크/IDT5336/06(H3N2); A/sw/헤르즐레이크/IDT5337/06(H3N2); 및 A/멧돼지/독일/R169/2006 (H3N2).

[0942] 인플루엔자 A 바이러스의 균주의 다른 특정 예는 비제한적으로, 다음을 포함한다: A/토론토/3141/2009(H1N1); A/레겐스부르크/D6/2009(H1N1); A/바이에른/62/2009(H1N1); A/바이에른/62/2009(H1N1); A/브라덴부르크/19/2009(H1N1); A/브라덴부르크/20/2009(H1N1); A/지스트리또 페데랄/2611/2009(H1N1); A/마토 그로소/2329/2009(H1N1); A/상파울로/1454/2009(H1N1); A/상파울로/2233/2009(H1N1); A/스톡홀름/37/2009(H1N1); A/스톡홀름/41/2009(H1N1); A/스톡홀름/45/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH331/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH3314/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH332/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH3321/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH3322/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH3323/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH3324/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH3325/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH333/2009(H1N1); A/돼지/알버타/OTH337/2009(H1N1); A/베이징/502/2009(H1N1); A/피렌체/10/2009(H1N1); A/홍콩/2369/2009(H1N1); A/이탈리아/85/2009(H1N1); A/산토 도밍고/572N/2009(H1N1); A/카탈로니아/385/2009(H1N1); A/카탈로니아/386/2009(H1N1); A/카탈로니아/387/2009(H1N1); A/카탈로니아/390/2009(H1N1); A/카탈로니아/394/2009(H1N1); A/카탈로니아/397/2009(H1N1); A/카탈로니아/398/2009(H1N1); A/카탈로니아/399/2009(H1N1); A/상파울로/2303/2009(H1N1); A/아키타/1/2009(H1N1); A/카스트로/JXP/2009(H1N1); A/후쿠시마/1/2009(H1N1); A/이스라엘/276/2009(H1N1); A/이스라엘/277/2009(H1N1); A/이스라엘/70/2009(H1N1); A/이와테/1/2009(H1N1); A/이와테/2/2009(H1N1); A/가고시마/1/2009(H1N1); A/오사카/180/2009(H1N1); A/푸에르토몬트/바이오87/2009(H1N1); A/상파울로/2303/2009(H1N1); A/삿포로/1/2009(H1N1); A/스톡홀름/30/2009(H1N1); A/스톡홀름/31/2009(H1N1); A/스톡홀름/32/2009(H1N1); A/스톡홀름/33/2009(H1N1); A/스톡홀름/34/2009(H1N1); A/스톡홀름/35/2009(H1N1); A/스톡홀름/36/2009(H1N1); A/스톡홀름/38/2009(H1N1); A/스톡홀름/39/2009(H1N1); A/스톡홀름/40/2009(H1N1;) A/스톡홀름/42/2009(H1N1); A/스톡홀름/43/2009(H1N1); A/스톡홀름/44/2009(H1N1); A/우쓰노미야/2/2009(H1N1); A/롸이르/0573N/2009(H1N1); 및 A/절강/DTIDZJU01/2009(H1N1).

[0943] 인플루엔자 B 바이러스의 비제한적인 예는 균주 아이치/5/88, 균주 아키타/27/2001, 균주 아키타/5/2001, 균주 알라스카/16/2000, 균주 알라스카/1777/2005, 균주 아르헨티나/69/2001, 균주 아리조나/146/2005, 균주 아리조나/148/2005, 균주 방콕/163/90, 균주 방콕/34/99, 균주 방콕/460/03, 균주 방콕/54/99, 균주 바르셀로나/215/03, 균주 베이징/15/84, 균주 베이징/184/93, 균주 베이징/243/97, 균주 베이징/43/75, 균주 베이징/5/76, 균주 베이징/76/98, 균주 벨기에/WV106/2002, 균주 벨기에/WV107/2002, 균주 벨기에/WV109/2002, 균주 벨기에/WV114/2002, 균주 벨기에/WV122/2002, 균주 본/43, 균주 브라질/952/2001, 균주 부쿠레슈티/795/03, 균주 부에노스아이레스/161/00), 균주 부에노스아이레스/9/95, 균주 부에노스아이레스/SW16/97, 균주 부에노스아이레스/VL518/99, 균주 캐나다/464/2001, 균주 캐나다/464/2002, 균주 차코/366/00, 균주 차코/R113/00, 균주 제주/303/03, 균주 치바/447/98, 균주 충칭/3/2000, 균주 임상적 단리된 SA1 태국/2002, 균주 임상적 단리된

SA10 태국/2002, 균주 임상적 단리된 SA100 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA101 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA110 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA112 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA113 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA114 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA2 태국/2002, 균주 임상적 단리된 SA20 태국/2002, 균주 임상적 단리된 SA38 필리핀/2002, 균주 임상적 단리된 SA39 태국/2002, 균주 임상적 단리된 SA99 필리핀/2002, 균주 CNIC/27/2001, 균주 콜로라도/2597/2004, 균주 코르도바/VA418/99, 균주 체코슬로바키아/16/89, 균주 체코슬로바키아/69/90, 균주 대구/10/97, 균주 대구/45/97, 균주 대구/47/97, 균주 대구/9/97, 균주 B/두/4/78, 균주 B/더반/39/98, 균주 더반/43/98, 균주 더반/44/98, 균주 B/더반/52/98, 균주 더반/55/98, 균주 더반/56/98, 균주 영국/1716/2005, 균주 영국/2054/2005, 균주 영국/23/04, 균주 핀란드/154/2002, 균주 핀란드/159/2002, 균주 핀란드/160/2002, 균주 핀란드/161/2002, 균주 핀란드/162/03, 균주 핀란드/162/2002, 균주 핀란드/162/91, 균주 핀란드/164/2003, 균주 핀란드/172/91, 균주 핀란드/173/2003, 균주 핀란드/176/2003, 균주 핀란드/184/91, 균주 핀란드/188/2003, 균주 핀란드/190/2003, 균주 핀란드/220/2003, 균주 핀란드/WV5/2002, 균주 푸젠/36/82, 균주 제네바/5079/03, 균주 제노바/11/02, 균주 제노바/2/02, 균주 제노바/21/02, 균주 제노바/54/02, 균주 제노바/55/02, 균주 광둥/05/94, 균주 광둥/08/93, 균주 광둥/5/94, 균주 광둥/55/89, 균주 광둥/8/93, 균주 광저우/7/97, 균주 광저우/86/92, 균주 광저우/87/92, 균주 경기/592/2005, 균주 하노버/2/90, 균주 하빈/07/94, 균주 하와이/10/2001, 균주 하와이/1990/2004, 균주 하와이/38/2001, 균주 하와이/9/2001, 균주 허베이/19/94, 균주 허베이/3/94, 균주 허난/22/97, 균주 히로시마/23/2001, 균주 홍콩/110/99, 균주 홍콩/1115/2002, 균주 홍콩/112/2001, 균주 홍콩/123/2001, 균주 홍콩/1351/2002, 균주 홍콩/1434/2002, 균주 홍콩/147/99, 균주 홍콩/156/99, 균주 홍콩/157/99, 균주 홍콩/22/2001, 균주 홍콩/22/89, 균주 홍콩/336/2001, 균주 홍콩/666/2001, 균주 홍콩/9/89, 균주 휴스톤/1/91, 균주 휴스톤/1/96, 균주 휴스톤/2/96, 균주 후난/4/72, 균주 이바라키/2/85, 균주 인천/297/2005, 균주 인도/3/89, 균주 인도/77276/2001, 균주 이스라엘/95/03, 균주 이스라엘/WV187/2002, 균주 일본/1224/2005, 균주 장쑤/10/03, 균주 요하네스버그/1/99, 균주 요하네스버그/96/01, 균주 가도마/1076/99, 균주 가도마/122/99, 균주 가고시마/15/94, 균주 캔자스/22992/99, 균주 카즈코브/224/91, 균주 고베/1/2002, 균주, 균주 코우치/193/99, 균주 라지오/1/02, 균주 리/40, 균주 레닌그라드/129/91, 균주 리사본/2/90, 균주 로스앤젤레스/1/02, 균주 루사카/270/99, 균주 리옹/1271/96, 균주 말레이시아/83077/2001, 균주 마푸토/1/99, 균주 마르델플라타/595/99, 균주 매릴랜드/1/01, 균주 멤피스/1/01, 균주 멤피스/12/97MA, 균주 미시간/22572/99, 균주 밀레/1/93, 균주 밀라노/1/01, 균주 민스크/318/90, 균주 모스크바/3/03, 균주 나고야/20/99, 균주 난창/1/00, 균주 나스빌/107/93, 균주 나스빌/45/91, 균주 네브라스카/2/01, 균주 네덜란드d/801/90, 균주 네덜란드/429/98, 균주 뉴욕/1/2002, 균주 NIB/48/90, 균주 닝샤/45/83, 균주 노르웨이/1/84, 균주 오만/16299/2001, 균주 오사카/1059/97, 균주 오사카/983/97V2, 균주 오슬로/1329/2002, 균주 오슬로/1846/2002, 균주 파나마/45/90, 균주 파리/329/90, 균주 파르마/23/02, 균주 퍼스/211/2001, 균주 페루/1364/2004, 균주 필리핀/5072/2001, 균주 부산/270/99, 균주 퀘벡/173/98, 균주 퀘벡/465/98, 균주 퀘벡/7/01, 균주 로마/1/03, 균주 사가/S172/99, 균주 서울/13/95, 균주 서울/37/91, 균주 상둥/7/97, 균주 상하이/361/2002, 균주 시가/T30/98, 균주 쓰촨/379/99, 균주 싱가폴/222/79, 균주 스페인/WV27/2002, 균주 스톡홀름/10/90, 균주 스위스/5441/90, 균주 태국/0409/00, 균주 태국/0722/02, 균주 태국/97271/2001, 균주 테헤란/80/02, 균주 도쿄/6/98, 균주 트리에스테/28/02, 균주 울란 독일/4/02, 균주 영국/34304/99, 균주 USSR/100/83, 균주 빅토리아/103/89, 균주 비엔나/1/99, 균주 우한/356/2000, 균주 WV194/2002, 균주 쉬안우/23/82, 균주 야마가타/1311/2003, 균주 야마가타/K500/2001, 균주 알라스카/12/96, 균주 GA/86, 균주 나가사키/1/87, 균주 도쿄/942/96 및 균주 로체스터/02/2001을 포함한다.

[0944] 인플루엔자 C 바이러스의 비제한적인 예는 균주 아이치/1/81, 균주 앤 아버/1/50, 균주 아오모리/74, 균주 캘리포니아/78, 균주 영국/83, 균주 그리스/79, 균주 히로시마/246/2000, 균주 히로시마/252/2000, 균주 효고/1/83, 균주 요하네스버그/66, 균주 카나가와/1/76, 균주 교토/1/79, 균주 미시시피/80, 균주 미야기/1/97, 균주 미야기/5/2000, 균주 미야기/9/96, 균주 나라/2/85, 균주 뉴저지/76, 균주 돼지/베이징/115/81, 균주 사이타마/3/2000) , 균주 시즈오카/79, 균주 야마가타/2/98, 균주 야마가타/6/2000, 균주 야마가타/9/96, 균주 베를린/1/85, 균주 영국/892/8, 균주 오대호/1167/54, 균주 JJ/50, 균주 PIG/베이징/10/81, 균주 돼지/베이징/439/82, 균주 테일러/1233/47 및 균주 C/야마가타/10/81을 포함한다.

[0945] 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 바이러스는 약화된 표현형을 갖는다. 특정 양태에서, 약화된 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스를 기제로 한다. 다른 양태에서, 약화된 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 B 바이러스를 기제로 한다. 또 다른 양태에서, 약화된 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 C 바이러스를 기제로 한다. 다른 양태에서, 약화된 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 A, 인플루엔자 B 및/또는 인플루엔자

C 바이러스의 하나 이상의 균주 또는 아형으로부터의 유전자 또는 게놈 부분을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약화된 백본 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스 및 인플루엔자 B 바이러스로부터의 유전자를 포함한다.

[0946] 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스의 약화는 적어도 부분적으로 바이러스가 생체 내에 감염이 남아있고 복제될 수 있도록 디자인되지만, 비병원체인 감염의 준임상적엔 수준에서 낮은 역가만을 생성한다. 이러한 약화된 바이러스는 바이서으 또는 이의 면역원성 조성물이 면역 반응을 유도하기 위해 이용되도록 투여되는 본원에 기재된 양태에 특히 적합하다. 인플루엔자 바이러스의 약화는 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 화학적 돌연변이 유발에 의해 생성된 바이러스 돌연변이를 선택하는 방법, 유전자 조작에 의해 게놈의 돌연변이 방법, 약화된 기능을 갖는 부분을 포함하는 재분류 바이러스를 선택하는 방법, 또는 조건부 바이러스 돌연변이(예컨대, 냉동-개조된 바이러스)에 대해 선택하는 방법에 따라 완수될 수 있다. 다르게는, 자연적으로 발생하는 약화된 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 바이러스 벡터에 대한 인플루엔자 바이러스 골력으로서 사용될 수 있다.

[0947] 일 양태에서, 인플루엔자 바이러스는 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 모 인플루엔자 바이러스의 HA 유전자를 대신함으로 적어도 부분적으로 약화될 수 있다. 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스는 세포의 인터페론(IFN) 반응에 반감이 되기 위한 바이러스의 능력을 손상시키는 돌연변이된 NS1 유전자를 발현시키기 위해 인플루엔자 바이러스를 조작함으로써 적어로 부분적으로 약화될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 NS1 유전자로 도입될 수 있는 돌연변이 유형의 예는 삭제, 치환, 삽입 및 이들의 조합을 포함한다. 하나 이상의 돌연변이가 NS1 유전자(예컨대, N-말단, C-말단 또는 이들 사이의 어느 곳) 및/또는 S1 유전자의 조절 성문을 통해 어디든 도입될 수 있다. 일 양태에서, 약화된 인플루엔자 바이러스는 NS1의 C-말단으로부터 5, 바람직하게는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 126, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170 또는 175개 아미노산 잔기로 이루어진 삭제, 또는 C-말단으로부터의 5 내지 170개, 25 내지 170개, 50 내지 170개, 100 내지 170개, 100 내지 160개, 105 내지 160개 아미노산 잔기 사이의 삭제로 이루어진 삭제에서 야기된 인플루엔자 바이러스 NS1 유전자에서 돌연변이를 갖는 게놈을 포함한다. 또 다른 양태에서, 약화된 인플루엔자 바이러스는 아미노산 잔기 1 내지 130개, 아미노산 잔기 1 내지 126개, 아미노산 잔기 1 내지 120개, 아미노산 잔기 1 내지 115개, 아미노산 잔기 1 내지 110개, 아미노산 잔기 1 내지 100개, 아미노산 잔기 1 내지 99개, 아미노산 잔기 1 내지 95개, 아미노산 잔기 1 내지 85개, 아미노산 잔기 1 내지 83개, 아미노산 잔기 1 내지 80개, 아미노산 잔기 1 내지 75개, 아미노산 잔기 1 내지 73개, 아미노산 잔기 1 내지 70개, 아미노산 잔기 1 내지 65개 또는 아미노산 잔기 1 내지 60개의 NS1 단백질을 코딩하는 이러한 인플루엔자 바이러스 NS1 유전자에서 돌연변이를 갖는 게놈을 포함하고, 이때 N-말단 아미노산은 수 1이다. NS1 돌연변이 및 돌연변이된 NS1을 포함하는 인플루엔자 바이러스의 예는, 예컨대, 각각이 참고로서 본원에 혼입된 미국특허 제 6,468,544호 및 제 6,669,943호; 및 문헌[Li *et al.*, 1999, J. Infect. Dis. 179:1132-1138]을 참고한다.

[0948] **5. 비인플루엔자 바이러스 벡터**

[0949] 일 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비인플루엔자 바이러스이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 비인플루엔자 바이러스의 비리온으로 혼입된다. 비인플루엔자 바이러스는 특정 세포 유형, 예컨대, 면역 세포에 바이러스를 표적하는 성분에 공액 결합될 수 있다. 일부 양태에서, 비인플루엔자 바이러스의 비리온은 이종 폴리펩티드뿐만 아니라 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 혼입되거나 발현된다. 이종 폴리펩티드는 면역강화 활성을 갖거나, 특정 세포 유형, 예컨대, 특이적 세포 유형에서 항원을 인식하는 항체 또는 특이적 세포 유형에서 특이적 수용체에 결합하는 리간드에 비인플루엔자 바이러스를 표적하는 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 이종 폴리펩티드의 예는 상기 단락 4.를 참고한다.

[0950] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비인플루엔자 바이러스는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 비리온의 생성 동안 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 도중에 공급함으로써 생성될 수 있다. 다르게는, 헤마글루티닌 기능이 도중에 제공된 바이러스로 감염되기 쉬운 세포에서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시기키 위해 조작된 게놈을 포함하는 모 비인플루엔자 바이러스의 복제가 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 자손 바이러스를 생성할 것이다.

[0951] 비제한적으로, 자연적으로 발생하는 균주, 변이체 또는 돌연변이체, 돌열변이화된 바이러스, 유전체재편성 및/또는 유전적으로 개질된 바이러스를 함유하는 임의의 바이러스 유형, 아형 또는 균주는 비인플루엔자 바이러스

벡터로서 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 모 비인플루엔자 바이러스는 자연적으로 발생하는 바이러스가 아니다. 또 다른 특정 양태에서, 모 비인플루엔자 바이러스는 유전적으로 조작된 바이러스이다. 특정 양태에서, 감춰진 바이러스가 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 결합하는 막의 발현을 위해 바람직하다.

[0952] 예시적인 양태에서, 비인플루엔자 바이러스 벡터는 뉴캐슬 병 바이러스(NDV)이다. 또 다른 양태에서, 비인플루엔자 바이러스 벡터는 백시니아 바이러스이다. 다른 예시적인, 비제한적인 양태에서, 비인플루엔자 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 아데노 연관된 바이러스(AAV), B형 간염 바이러스, 레트로바이러스(예를 들어, 감마레트로바이러스, 예컨대 마우스 줄기 세포 바이러스(MSCV) 게놈 또는 뮤린 백혈병 바이러스(MLV), 예컨대 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스, 온코레트로바이러스 또는 렌티바이러스), 알파바이러스(예컨대, 베네주엘라 말 염 뇌염 바이러스), 래브도바이러스, 예컨대 수포성 구내염 바이러스 또는 유두종바이러스, 매독바이러스(예를 들어, 백시니아 바이러스, MVAT7 벡터 또는 계 두), 메타뉴모바이러스, 홍역 바이러스, 헤르페스바이러스, 예컨대 헤르페스 단순 바이러스 또는 포말바이러스이다. 예컨대, 각각이 참고로서 본원에 혼입된, 문헌[Lawrie and Tumin, 1993, Cur. Opin. Genet. Develop. 3, 102-109(레트로바이러스 벡터)]; 문헌[Bett *et al.*, 1993, J. Virol. 67, 5911 (아데노바이러스 벡터)]; 문헌[Zhou *et al.*, 1994, J. Exp. Med. 179, 1867 (아데노-연관된 바이러스 벡터)]; 문헌[Dubensky *et al.*, 1996, J. Virol. 70, 508-519](백시니아 바이러스 및 조류 계 두 바이러스를 포함하는 매독 계열로부터의 바이러스 벡터, 및 신드비스 및 셈리키 열대숲 바이러스로부터 유도된 그들과 같은 알파 바이러스로부터의 바이러스 벡터); 미국특허 제5,643,576호(베네주엘라 말 염 뇌염 바이러스); 국제특허출원 제96/34625호(VSV); 문헌[Ohe *et al.*, 1995, Human Gene Therapy 6, 325-333]; 문헌[Woo *et al.*, WO 94/12629; Xiao & Brandsma, 1996, Nucleic Acids. Res. 24, 2630-2622(유두종바이러스)]; 및 문헌[Bukreyev and Collins, 2008, Curr Opin Mol Ther. 10:4655 (NDV)]을 참고한다.

[0953] 특정 양태에서, 비인플루엔자 바이러스 벡터는 NDV이다. 임의의 NDV 유형, 아형 또는 균주는 비제한적으로, 자연적으로 발생하는 균주, 변이체 또는 돌연변이체, 돌연변이화된 바이러스, 유전체재편성 및/또는 유전적으로 조작된 바이러스를 포함하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 골격으로서 제공될 수 있다. 특정 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 자연적으로 발생하는 균주이다. 특정 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 용해 균주이다. 다른 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 비용해 균주이다. 특정 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 렌토제닉 균주이다. 일부 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 메소제닉 균주이다. 다른 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 벨로제닉 균주이다. NDV 균주의 특정 예는 비제한적으로, 73T 균주, 울스터(Ulster) 균주, MTH68 균주, 이탈리안 균주, 힉만(Hickman) 균주, PV701 균주, 히크너(Hitchner) B1 균주, 라 소타(La Sota) 균주, y-G97 균주, MET95 균주 및 F48E9 균주를 포함한다. 특정 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 히크너 B1 균주이다. 또 다른 특정 양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 제공되는 NDV는 라 소타 균주이다.

[0954] 일 양태에서, 비인플루엔자 바이러스 벡터를 위한 골격으로서 사용된 NDV는 푸린 계열의 보편적으로 발현된 프로테아제에 의해 활성화된 돌연변이 분열 위치를 허용하는, 1개 또는 2개의 여분의 아르기닌 잔기를 함유하는 하나로 대체된 F 단백질의 분열 위치에서 개질된 F 단백질을 발현시키기 위해 조작된다. 이러한 개질된 F 단백질이 발현시키는 NDV의 특정 예는 비제한적으로, rNDV/F2aa 및 rNDV/F3aa를 포함한다. 돌연변이된 분열 위치로 개질된 F 단백질을 생성하기 위해 NDV F 단백질로 도입된 돌연변이의 설명을 위해, 예컨대, 본원에 참고로서 혼입된, 문헌[Park *et al.* (2006) "Engineered virus vaccine constructs with dual specificity: Aviinfluenza and Newcastle disease." PNAS USA 103: 8203-2808]을 참고한다.

[0955] 일 양태에서, 비인플루엔자 바이러스 벡터는 매독바이러스이다. 매독바이러스 벡터는 매독바이러스 과의 임의의 구성, 특히, 백신 벡터에 적합한 서열을 제공하는 백시니아 바이러스 또는 아비매독 바이러스(예컨대, 카나리아 두, 계 두 등)를 기제로 할 수 있다. 특정 양태에서, 매독바이러스 벡터는 백시니아 바이러스 벡터이다. 적합한 백시니아 바이러스는 비제한적으로, 코펜하겐(VC2) 균주(문헌[Goebel, *et al.*, Virol 179: 247-266, 1990]; 문헌[Johnson, *et al.*, Virol. 196: 381-401, 1993]), 개질된 코펜하겐 균주(NYVAC)(미국특허 제6,265,189), WYETH 균주 및 개질된 안카라(MVA) 균주(문헌[Antoine, *et al.*, Virol. 244: 365-396, 1998])를 포함한다. 다른 적합한 매독바이러스는 계 두 균주, 예컨대 목적하는 성질을 제공하고 주로 약화된 VAC 및 TROVAC 벡터를 포함한다(예컨대, 미국특허 제6,265,189호; 문헌[Tartaglia *et al.*, In AIDS Research Reviews, Koff, *et al.*, eds., Vol. 3, Marcel Dekker, N.Y., 1993]; 및 문헌[Tartaglia *et al.*, 1990, Reviews in Immunology 10: 13-30, 1990] 참조).

[0956] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위한 비인플루엔자 바이러스를 조작하는 방법은 이러한 바이러스의 감쇠 방법, 번식 방법, 및 단리 방법 및 정제 방법으로서 당해 분야에 공지된다. NDV 벡터에 대한 이러한 기술을 위해, 예컨대, 각각이 참고로서 본원에 혼입된, 국제특허출원 공개 제01/04333호; 미국특허 제7,442,379호, 제6,146,642호, 제6,649,372호, 제6,544,785호 및 제7,384,774호; 문헌[Swayne *et al.* (2003). Avian Dis. 47:1047-1050]; 및 문헌[Swayne *et al.* (2001). J. Virol. 11868-11873]을 참조한다. 매독바이러스에 대한 이러한 기술을 위해, 예컨대, 문헌[Piccini, *et al.*, Methods of Enzymology 153: 545-563, 1987]; 국제특허출원 공개 제96/11279호; 미국특허 제4,769,330호; 미국특허 제4,722,848호; 미국특허 제4,769,330호; 미국특허 제4,603,112호; 미국특허 제5,110,587호; 미국특허 제5,174,993호; 유럽특허 제83 286호; 유럽특허 제206 920호; 문헌[Mayr *et al.*, Infection 3: 6-14, 1975]; 및 문헌[Sutter and Moss, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10847-10851, 1992]을 참조한다. 특정 양태에서, 비인플루엔자 바이러스는 약화된다.

[0957] 비인플루엔자 바이러스 벡터의 선택, 특히 대상에 투여하기 위한 조성물의 사용을 위한 예시적인 고려 사항은 안정성, 낮은 독성, 안정성, 세포 유형 특이성 및 면역원성, 특히, 비인플루엔자 바이러스 벡터에 의해 발현된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 항원성이다.

[0958] **6. 바이러스-유사 입자 및 비로솜**

[0959] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 바이러스-유사 입자(VLP) 벡터로 혼입될 수 있다. VLP는 바이러스의 구조적인 단백질로부터 전형적으로 유도된 바이러스 폴리펩티드를 일반적으로 포함한다. 일부 양태에서, VLP는 복제할 수 없다. 특정 양태에서, VLP는 바이러스의 게놈을 완성하거나 바이러스의 게놈의 부분을 포함하기에 부족할 수 있다. 일부 양태에서, VLP는 세포를 감염시킬 수 없다. 일부 양태에서, VLP는 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 성분을 표적하는 하나 이상의 바이러스(예컨대, 바이러스 표면 당단백질) 또는 비바이러스(예컨대, 항체 또는 단백질)로 그들의 표면에서 발현한다. 일부 양태에서, VLP는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및 바이러스 구조 단백질, 예컨대 HIV 개그를 포함한다. 특정 양태에서, VLP는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및 예컨대, 하기 단락 2.에서 실시예 2에 기재된 바와 같이, HIV 개그 폴리펩티드를 포함한다.

[0960] 재조합형으로 생성된 VLP를 제조하고 특정화하는 방법은 각각이 본원에 참고로 혼입된, 인플루엔자 바이러스(문헌[Bright *et al.* (2007) Vaccine. 25:38-71]), 인간 유두종 바이러스 유형 1(문헌[Hagnesee *et al.* (1991) J. Virol. 67:3-15]), 인간 유두종 바이러스 유형 16(문헌[Kirnbauer *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. (1992)89:12-180]), HIV1(문헌[Haffer *et al.*, (1990) J. Virol. 64:26-53]) 및 A형 간염(문헌[Winokur (1991) 65:50-29])를 포함하는 여러 바이러스를 기제로 설명되었다. NDV 단백질을 함유하는 VLP를 발현시키는 방법은 각각이 참고로서 본원에 혼입된, 문헌[Pantua *et al.* (2006) J. Virol. 80:11062-11073] 및 2009년 3월 12일자로 기재된 미국특허출원 공개 제2009/0068221호에 의해 제공된다.

[0961] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 비로좀으로 혼입될 수 있다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비로좀은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 비로좀은 정제된 바이러스의 방해, 게놈의 추출, 및 바이러스 단백질로 입자의 어셈블링(예컨대, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드) 및 바이러스 단백질을 함유하는 지질 입자를 형성하기 위한 지질에 의해 제조될 수 있다.

[0962] **7. 박테리아 벡터**

[0963] 특정 양태에서, 박테리아는 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인의 발현을 위한 적합한 박테리아는 비제한적으로, 리스테리아(*Listeria*), 살모넬라(*Salmonella*), 쉬겔라 종(*Shigella sp.*), 마이코박테리움 투버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 에스케리키아 콜라이(*E. coli*), 네이세리아 메닌기티데스(*Neisseria meningitides*), 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*), 브루셀라 멜리텐시스(*Brucella melitensis*), 보레리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*) 및 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)를 포함한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 박테리아는 약화된다. 이종 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 박테리아의 제조 기술은 당해 분야에 공지되고 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현에 적용될 수 있다. 예컨대, 각각이 본원에 참고로 혼입된, 2008년 10월 9일자로 기재된 미국특허출원 공개 제2008/0248066호 및 2007년 9월 6일자로 기재된 미국특허출원 공개 제

2007/0207171호을 참고한다.

[0964] **8. 식물 및 조류 벡터**

[0965] 특정 양태에서, 식물(예컨대, 니코티아나(*Nicotiana*))속의 식물)이 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작될 수 있다. 특정 양태에서, 식물이 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 아그로인여과(agroinfiltration) 절차를 통해 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된다. 예를 들어, 관심 유전자를 코딩하는 핵산, 예컨대, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 유전자는 아그로박테리움의 균주로 도입된다. 이어서, 균주는 액체 배양에서 성장하고 생성된 박테리아를 세척하고 완충액에서 현탁한다. 이어서,식물을 식물 세포의 부분에 목적 유전자를 변화시키는 아그로박테리움인 이러한 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 아그로박테리움에 (예컨대, 주입 또는 담금을 통해) 노출시킨다. 이어서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 식물에 의해 일시적으로 발현되고 당해 분야에 공지된 방법 및 본원에 기재된 방법을 사용하여 단리될 수 있다(특정 예는 문헌[Shoji et al., 2008, Vaccine, 26(23):2930-2934]; 및 문헌[D'Aoust et al., 2008, J. Plant Biotechnology, 6(9):930-940] 참조한다). 특정 양태에서, 식물은 담배 식물(즉, 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*))이다. 또 다른 특정 양태에서, 식물은 담배 식물의 동족(예컨대, 니코티아나 벤타미나(*Nicotiana benthamiana*))이다.

[0966] 다른 양태에서, 조류(예컨대, 클라미도모나스 레인하르드티이(*Chlamydomonas reinhardtii*))는 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작될 수 있다(예컨대, 문헌[Rasala et al., 2010, Plant Biotechnology Journal (Published online March 7, 2010)] 참조).

[0967] **9. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대한 항체의 생성**

[0968] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 본원에 기재된 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터는 인플루엔자에 대하여 중화 항체, 예를 들어, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 자루 부위에 대하여 유도하기 위해 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 본원에 기재된 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터는, 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술(예컨대, 면역 친화 크로마토그래피, 원심분리, 침전 등)을 사용하여 단리될 수 있는 항체의 제조를 포함하는 면역 반응을 유발하기 위해 비인간 대상(예컨대, 마우스, 래빗, 래트, 기니아 피그 등)에게 투여될 수 있다.

[0969] 다르게는, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 항체 라이브러리로부터의 항체를 스크린하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 단리된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 고체 지지체(예컨대, 실리카 겔, 수지, 피복 플라스틱 필름, 유리 비드, 면, 플라스틱 비드, 폴리에틸렌 비드, 알루미나 겔 또는 폴리사카라이드, 마그네틱 비드)에 고정될 수 있고 항체에 결합하여 스크리닝 된다. 다르게는, 항체는 고체 지지체에 고정될 수 있고 단리된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 결합하여 스크리닝 된다. 임의의 스크리닝 어세이, 예컨대, 패닝(panning) 어세이, ELISA, 표면 플라스몬 공명, 또는 당해 분야에 공지된 다른 항체 스크리닝 어세이가 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인에 결합하는 항체를 스크리닝하기 위해 사용될 수 있다. 스크리닝된 항체 라이브러리는 시판중인 항체 라이브러리, 시험관 내에서 생성된 라이브러리, 또는 인플루엔자로 감염된 개체로부터 항체를 확인하고 클로닝하거나 단리함으로써 수득된 라이브러리일 수 있다. 특정 양태에서, 항체 라이브러리는 인플루엔자 바이러스 발생의 생존체로부터 생성된다. 항체 라이브러리는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 생성될 수 있다. 특정 양태에서, 항체 라이브러리는 항체를 클로닝하고 파지 디스플레이 라이브러리 또는 파지미드 디스플레이 라이브러리에서 그들을 사용함으로써 제조된다.

[0970] 본원에 기재된 방법에서 확인된 항체는 당해 분야게 공지되거나 본원에 기재된 생물학적 어세이를 사용하여 중화 활성 및 자가활성의 결핍이 시험될 수 있다. 일 양태에서, 비인간 동물 또는 항체 라이브러리로부터 단리된 항체는 하나 이상의 인플루엔자 아형으로부터 헤마글루티닌 폴리펩티드를 중화시킨다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 유도되거나 확인된 항체, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 코딩하는 벡터는 인플루엔자 H3 바이러스를 중화시킨다. 일부 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 유도되거나 확인된 항체, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터는 인플루엔자 바이러스의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개 이상의 아형 또는 균주를 중화시킨다. 일 양태에서, 중화 항체는 하나 이상의 인플루엔자 A 바이러스 및 하나 이상의 인플루엔자 B 바이러스를 중화시킨다. 특정 양태에

서, 중화 항체는 CR6261, CR6325, CR6329, CR6307, CR6323, 2A, D7, D8, F10, G17, H40, A66, D80, E88, E90, H98, C179(하이브리도마(hybridoma)에 의해 제조된 FERM BP-4517; 타카라 바이오 인코포레이티드(Takara Bio, Inc., 일본 시가 오츠 소재)에서 판매된 클론), AI3C(FERM BP4516) 또는 문헌[Ekiert DC *et al.* (2009) Antibody Recognition of a Highly Conserved Influenza Virus Epitope. Science](사이언스 익스프레스(Science Express)에 2009년 2월 26일 기재됨); 문헌[Kashyap *et al.* (2008) Combinatorial Antibody Labrary from survivors of the Turkish H5N1 avian influenza outbreak reveal virus neutralization strategies. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 5986-5991]; 문헌[Sui *et al.* (2009) Structural and functional bases for broadspectrum neutralization of avian and human influenza A virus. Nat Struct Mol Biol 16: 265-273]; 미국특허 제5,589,174호, 제5,631,350호, 제6,337,070호 및 제6,720,409호; 국제특허출원 공개 제2007/134237호로서 기재된 국제출원 PCT/US2007/068983; 국제특허출원 공개 제2009/036157호로서 기재된 국제출원 PCT/US2008/075998; 국제특허출원 공개 제2008/028946호로서 기재된 국제출원 PCT/EP2007/059356; 및 국제특허출원 공개 제2009/079259호에 기재된 국제출원 PCT/US2008/085876에 의해 기재된 임의의 다른 항체로서 동일한 에피토프가 아니거나 결합하지 않는다. 다른 양태에서, 중화 항체는 문헌[Wang *et al.* (2010) "Broadly Protective Monoclonal Antibody against H3 Influenza Virus following Sequential Immunization with Different Hwmaglutinins," PLOS Pathogens 6(2):19]에 기재된 항체가 아니다. 특정 양태에서, 중화 항체는 Ig VH1-69 부분을 사용하지 않는다. 일부 양태에서, 항원과 중화 항체의 상호 작용이 중쇄에 의해 독점적으로 매개되지 않는다.

[0971] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 확인되거나 유도된 항체, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역 활성 부분, 즉, 헤마글루티닌 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 분자를 포함한다. 면역글로불린 분자는 임의의 유형(예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 계통(예컨대, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 및 IgA_2) 또는 면역글로불린 분자의 아강일 수 있다. 항체는 비제한적으로, 단클론 항체, 다중 특이적 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 키메릭 항체, 단일 쇄 Fvs(scFv), 단일 쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 이황화물 연결된 Fvs(sdFv), 및 항유전자형(항-Id) 항체(예컨대, 본원에 기재된 방법을 사용하여 유도되거나 확인된 항체에 대한 항-Id 항체를 포함), 및 상기의 임의의 단편에 결합하는 에피토프를 포함한다.

[0972] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 유도되거나 확인된 항체, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 또는 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터는 진단 면역어세이, 수동적인 면역치료법 및 항유전자형 항체의 생성에서 사용될 수 있다. 수동적인 면역치료법에서 사용되기 전에 항체는 예컨대, 항체가 키메릭화 또는 인간화로 개질될 수 있다. 키메릭 및 인간화된 항체의 생성에 관한 검토를 위해, 예를 들어, 각각이 본원에 참고로 혼입된, 미국특허 제4,444,887호 및 제4,716,111호; 및 국제특허출원 공개 제98/46645로, 제98/50433호, 제98/24893호, 제98/16654호, 제96/34096호, 제 96/33735호 및 제91/10741호를 참고한다. 게다가, 헤마글루티닌 폴리펩티드를 중화시키기 위한 항체의 능력 및 폴리펩티드에 대한 항체의 특이성은 수동적인 면역치료법에서 항체를 사용하기 전에 시험될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 야기된 질병의 예방 또는 치료를 위한 중화하는 항체의 사용에 간주되는 설명은 하기 단락 11.을 참고한다.

[0973] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 유도되거나 확인된 항체, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터가 치료 및/또는 질병 진행의 효능을 모니터하기 위해 사용될 수 있다. 당해 분야에 공지된 임의의 면역어세이 시스템이 비제한적으로, 몇 가지만 말하자면, 방사성면역어세이, ELISA (면역흡착제 어세이에 연결된 효소), "샌드위치" 면역어세이, 침강소 반응, 겔 침윤 침강소 반응, 면역확산 어세이, 응집반응 어세이, 보체 결합 어세이, 면역방사계측 어세이, 형광 면역어세이, 단백질 A 면역어세이 및 면역 전기영동 어세이와 같은 기술을 사용하는 경쟁 및 비경쟁 어세이 시스템을 포함하는 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0974] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 유도되거나 확인된 항체, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 또는 이러한 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하는 벡터가 항유전자형 항체의 생성에서 사용될 수 있다. 이어서, 항유전자형 항체가 인플루엔자의 특정 항원, 예컨대, 헤마글루티닌 폴리펩티드의 중화 에피토프에 결합하는 항체의 부차집단을 생성하기 위한, 면역을 위해 사용될 수 있다(참고로서 본원에 혼입된 문헌[Jerne, 1974, Ann. Immunol. (Paris) 125c:373]; 문헌[Jerne *et al.*, 1982, EMBO J. 1:234] 참조).

[0975] **10. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 세포의 자극**

[0976] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 자극

세포를 탈체하는 방법이다. 이러한 세포, 예컨대, 수지상 세포는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대하여 항체를 생성하기 위해 시험관 내에서 사용될 수 있거나, 예를 들어 당해 분야에 공지된 입양 전기 기술에 의해, 그들 스스로가 대상에 투여될 수 있다. 예컨대, 참고로서 본원에 혼입된 입양 전이 기술의 설명에 대한, 2008년 1월 24일자 기재된 미국특허출원 공개 제2008/0019998호를 참고한다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 탈체가 자극된 세포가 대상에 투여됐을 때, 세포는 포유동물 세포(예컨대, CB-1 세포)가 아니다.

[0977] 하나의 비제한적인 예에서, 벡터, 예컨대, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 인플루엔자 바이러스 벡터가 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키고 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 대하여 직접적인 면역자극 성질을 보이는 수지상 세포(DC)를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 DC가 기억 T 세포를 확장하기 위해 사용될 수 있고 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드-특이적 세포 독성 T 림프구 클론을 포함하는, T 세포의 강력한 자극제이다. 참고로서 본원에 혼입된 문헌[Strobel *et al.*, 2000, Human Gene Therapy 11:2207-2218]을 참고한다.

[0978] 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 예컨대, DC 및 표적 세포에 폴리펩티드를 전달하는 폴리펩티드가 표적 세포에 접촉하도록 허용하는 임의의 방법에서 표적 세포에 전달될 수 있다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 본원에 기재된 바와 같이 대상에 전달된다. 이러한 일부 양태에서, 폴리펩티드와 접촉하는 세포가 단리되고 번식될 수 있다.

[0979] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 시험관 내에서 표적 세포에 전달된다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술이 표적 세포에 폴리펩티드를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 표적 세포는 조직 배양 플레이트, 튜브 또는 다른 용기에서 폴리펩티드와 접촉될 수 있다. 폴리펩티드는 배지에서 부유되고 배양 플레이트, 튜브 또는 다른 용기의 벽에 첨가될 수 있다. 폴리펩티드를 함유하는 배지는 세포가 플레이팅 되기 전 또는 세포가 플레이트 된 후에 첨가될 수 있다. 표적 세포는 바람직하게는 폴리펩티드가 세포에 접촉하도록 허용되는 충분한 양의 시간 동안 폴리펩티드로 항원 처리된다. 특정 양태에서, 세포는 약 1 시간 이상, 약 5 시간 이상, 약 10 시간 이상, 약 12 시간 이상, 약 16 시간 이상, 약 24, 시간 이상, 약 48 시간 이상, 약 1 시간 내지 약 12 시간, 약 3 시간 내지 약 6 시간, 약 6 시간 내지 약 12 시간, 약 12 시간 내지 약 24 시간 또는 약 24 시간 내지 약 48 시간 동안 폴리펩티드로 항온 처리된다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드가 바이러스에서 있는 동안, 접촉하는 표적 세포는 바이러스로 세포를 감염시킴을 포함한다.

[0980] 표적 세포는 예컨대, 인간, 마우스, 래트, 래빗 및 기니아 피그를 포함하는 임의의 종으로부터일 수 있다. 일부 양태에서, 표적 세포는 건강한 대상 또는 피료에 필요한 대상으로부터 수득된 DC이다. 특정 양태에서, 표적 세포는 폴리펩티드에 면역 반응을 자극하기 위해 목적된 것에서 대상으로부터 수득된 DC이다. 대상으로부터 세포를 수득하는 방법은 당해 분야에 널리 공지된다.

[0981] **11. 조성물**

[0982] 본원에 기재된 핵산, 벡터, 폴리펩티드, 박테리아, 항체 또는 세포(때때로 "활성 화합물"로서 본원에서 지칭됨)는 조성물로 혼입될 수 있다. 특정 양태에서, 조성물은 약학 조성물, 예컨대 면역원성 조성물(예컨대, 백신 제형)이다. 본원에 기재된 약학 조성물은 대상에 투여되기 위한 조성물을 허용하는 임의의 형태일 수 있다. 특정 양태에서, 약학 조성물은 동물 및/또는 인간 투여에 적합하다. 조성물은 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법에서 사용될 수 있다.

[0983] 일 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 인플루엔자 바이러스 또는 비인플루엔자 바이러스를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 게놈을 갖는 인플루엔자 바이러스 또는 비인플루엔자 바이러스를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 바이러스-유사 입자 또는 비로좀을 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌

줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 발현하거나 조작된 박테리아를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 자극된 세포를 포함한다.

[0984] 일부 양태에서, 약학 조성물은 활성 화합물에 더하여 하나 이상의 다른 치료법을 포함할 수 있다.

[0985] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는"은 동물, 및 더욱 특별하게는 인간에서 사용하기 위해 연방 정부 또는 주 정부 기관의 규제 기관 또는 미국 약전 목록 또는 다른 일반적으로 인식된 약전에 의해 승인됨을 의미한다. 용어 "담체"는 약학 조성물이 투여되는 희석제, 보조제, 첨가제 또는 비히클을 나타낸다. 식염수, 덱스트로즈 수용액 및 글리세롤 용액이 또한 수성 담체, 특히 적합한 용액으로서 사용될 수 있다. 적합한 첨가제는 녹말, 글루코즈, 락토즈, 수크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 나트륨 클로라이드, 무수 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 적합한 약학적 담체의 예는 마틴(Martin)에 의한 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 기재된다. 제형은 투여의 방식에 적합하여야 한다.

[0986] 특정 양태에서, 약학 조성물은 대상에 대하여 의도된 투여 경로에 적합하도로 제형화된다. 예를 들어, 약학 조성물은 비경구내, 구강내, 피내, 경피내, 결장내, 복강내 및 직장내 투여에 적합하도록 제형화될 수 있다. 특정 양태에서, 약학 조성물은 정맥내, 구강내, 복강내, 비강내, 기관내, 피하내, 근육내, 국소내, 피내, 경피내 또는 폐내 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0987] 특정 양태에서, 생분해성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리에틸렌 글리콜(PEGylation), 폴리메틸 메트아크릴레이트 중합체, 폴리락티드, 폴리(락티데코글리콜리드), 폴리-글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스터 및 폴리락트산은 담체로서 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 활성 화합물은 신체로부터의 빠른 제거, 예컨대 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 조절된 배출 제형에 대하여 화합물의 보호를 증가시키는 담체로 제조된다. 이러한 제형을 위한 제조 방법은 당해 분야의 숙련자에게 분명할 것이다. 리포좀 또는 교질은 또한 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술, 예를 들어, 미국특허 제4,522,811호에 기재된 바에 따라 제조될 수 있다. 특정 양태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 보조제를 포함한다.

[0988] 특정 양태에서, 본원에 기재된 면역원성 조성물은 1가 제형이다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 면역원성 조성물은 다가 제형이다. 일 실시예에서, 다가 제형은 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 하나 이상의 벡터 및 인플루엔자 B 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 하나 이상의 벡터를 포함한다. 또 다른 예시에서, 다가 제형은 인플루엔자 A 바이러스 H3 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 벡터 및 인플루엔자 A 바이러스 H1 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 벡터를 포함한다. 또 다른 예시에서, 다가 제형은 인플루엔자 A 바이러스 H3 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 벡터, 인플루엔자 A 바이러스 H1 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 벡터, 및 인플루엔자 B 바이러스 HA 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키는 벡터를 포함한다. 특정 양태에서, 다가 제형은 단일 벡터를 사용하여 발현된 하나 이상의 상이한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0989] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 방부제, 예컨대, 수은 유도체 티메로살을 추가적으로 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 0.001% 내지 0.01%의 티메로살을 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 방부제를 포함하지 않는다. 특정 양태에서, 티메로살은 본원에 기재된 약학 조성물의 제조 동안 사용되고, 티메로살은 약학 조성물, 즉 소량의 티메로살(정제 후 투여량 당 0.3 미만의 수은; 이러한 약학 조성물은 티메로살이 없는 생성물로 간주됨)을 함유하는 약학 조성물의 제조 후 정제 단계를 통해 제거된다.

[0990] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 알 단백질(예컨대, 난백알부민 또는 다른 알 단백질)을 추가적으로 포함한다. 본원에 기재된 약학 조성물에서 알 단백질의 양은 1 ml의 약학 조성물에 대하여 약 0.0005 내지 약 1.2 ㎍의 알 단백질일 수 있다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 알 단백질을 포함하지 않는다.

[0991] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 비제한적으로, 젠타마이신, 네오마이신, 폴리믹신(예컨대, 폴리믹

신 B), 및 카나마이신, 스트렙토마이신을 포함하는 하나 이상의 항미생물제(예컨대, 항생제)를 추가적으로 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 임의의 항생제를 포함하지 않는다.

[0992] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 바이러스를 비활성시키기 위해 사용된 하나 이상의 성분, 예컨대, 포르말린 또는 포름알데하이드 또는 세제, 예컨대, 나트륨 데옥시콜레이트, 옥토시놀 9(트리톤 X-100) 및 옥토시놀 10을 추가적으로 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 바이러스를 비활성시키기 위해 사용된 임의의 성분을 포함하지 않는다.

[0993] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 젤라틴을 추가적으로 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 젤라틴을 포함하지 않는다.

[0994] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 하나 이상의 완충액, 예컨대, 포스페이트 완충액 및 수크로즈 포스페이트 글루타메이트 완충액을 추가적으로 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 완충액을 포함하지 않는다.

[0995] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 하나 이상의 염, 예컨대, 나트륨 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 나트륨 포스페이트, 모노나트륨 글루타메이트 및 알루미늄 염(예컨대, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알룸(칼륨 알루미늄 설페이트), 또는 이러한 알루미늄 염의 착물)을 추가적으로 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 염을 포함하지 않는다.

[0996] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 낮은 첨가제 인플루엔자 바이러스 백신, 즉, 인플루엔자 바이러스 백신에서 통상적으로 발견된 하나 이상의 첨가제를 포함하지 않는 약학 조성물이다. 낮은 첨가제 인플루엔자 백신은 기재되어 있다(예컨대, 참고로서 본원에 혼입된 국제특허출원공개 제09/001217호에 기재된 국제출원 PCT/IB2008/002238을 참고한다).

[0997] 본원에 기재된 약학 조성물은 투여를 위한 설명서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에서 포함될 수 있다.

[0998] 본원에 기재된 약학 조성물은 사용 전에 보관될 수 있고, 예를 들어, 약학 조성물이 내동 보관(예컨대, 약 20℃ 또는 약 70℃에서)될 수 있고; 냉장된 조건(예컨대, 약 4℃에서)에서 보관되거나; 실온에서 보관된다(냉장 없이 인플루엔자 백신을 포함하는 조성물을 저장하는 방법을 위해, 본원에 참고로서 혼입된 국제특허출원공개 제07/110776호에 기재된 국제출원 PCT/IB2007/001149 참고).

[0999] 특정 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물에서 활성 화합물이 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 조작된 세포일 때, 약학 조성물에서 세포는 포유동물 세포(예컨대, CB-1 세포)가 아니다.

[1000] **11.1. 아단위 백신**

[1001] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함하는 아단위 백신이다. 일부 양태에서, 아단위 백신은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및 하나 이상의 표면 당단백질(예컨대, 인플루엔자 바이러스 뉴라미니다아제), 다른 표적 성분 또는 보조제를 포함한다. 특정 양태에서, 아단위 백신은 단일 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 다른 양태에서, 아단위 백신은 2개, 3개 4개 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 특정 양태에서, 아단위 백신에서 사용된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 막결합이 아니고, 즉 이는 가용성이다.

[1002] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 투여량 당 약 10 내지 약 60의 하나 이상의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 약 0.001% 내지 0.01% 티메로살, 약 0.1 ㎍ 내지 약 1.0 ㎍의 달걀 단백질, 약 1.0 ㎍ 내지 약 5.0 ㎍의 폴리믹신, 약 1.0 ㎍ 내지 약 5.0 ㎍의 네오마이신, 약 0.1 ㎍ 내지 약 0.5 ㎍의 베타프로피오락톤, 및 약 0.001 내지 약 0.05% w/v의 노닐페놀 에톡실레이트를 포함하는 아단위 백신이다.

[1003] 특정 양태에서, 본원에 기재된 아단위 백신은 45 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 1.0 ㎍ 이하의 수은(티메로살로부터), 1.0 ㎍이하의 달걀 단백질(즉, 난백알부민), 3.75 ㎍ 이하의 폴리믹신 및 2.5 ㎍ 이하의 네오마이신을 포함하는 0.5 ml 투여량을 포함하거나 이루어진다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 아단위 백신은 투여량 당 0.5 ㎍ 미만의 베타프로피오락톤 및 0.015% w/v 미만의 노닐페놀 에톡실레이트를 추가로 포함하거나 이루어진다. 일부 양태에서, 0.5 ml의 투여량 아단위 백신은 미리 충전된 주사기에서 포장된다.

[1004] 특정 양태에서, 본원에 기재된 아단위 백신은 45 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴

리펩티드, 25.0 ㎍의 수은(티메로살로부터), 1.0 ㎍ 이하의 달걀 단백질(즉, 난백알부민), 3.75 ㎍ 이하의 폴리믹신 및 2.5 ㎍ 이하의 네오마이신을 포함하는 5.0 ml의 다중 복용 바이알(투여량 당 0.5 ml)로 이루어진다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 아단위 백신은 투여량 당 0.5 ㎍ 미만의 베타프로피오락톤 및 0.015% w/v 미만의 노닐페놀 에톡실레이트를 추가로 포함하거나 이루어진다.

[1005] 특정 양태에서, 아단위 백신은 배양된 달걀에서 번식된 인플루엔자 바이러스를 사용하여 제조된다(즉, 아단위 백신의 성분(예컨대, 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드)은 배양된 달걀에서 번식된 바이러스로부터 단리된다). 또 다른 특정 양태에서, 아단위 백식은 배양된 달걀에서 번식되지 않은 인플루엔자 바이러스를 사용하여 제조된다(즉, 아단위 백신의 성분(예컨대, 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드)은 배양된 달걀에서 번식되지 않은 바이러스로부터 단리된다). 또 다른 특정 양태에서, 아단위 백식은 포유동물 세포, 예컨대, 불멸화된 인간 세포(예컨대, 본원에 참고로서 혼입된, 국제특허출원공개 제07/045674호에 기재된 국제출원 PCT/EP2006/067566 참고) 또는 개의 신장 세포, 예컨대, MDCK 세포(예컨대, 본원에 참고로서 혼입된 국제특허출원공개 재08/032219호에 기재된 국제출원 PCT/IB2007/003536 참고)에서 번식된 인플루엔자 바이러스를 사용하여 제조된다(즉, 아단위 백신의 성분(예컨대, 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드)은 포유동물 세포에서 번식된 바이러스로부터 단리된다). 또 다른 특정 양태에서, 아단위 백신에서 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 발현 벡터, 예컨대, 바이러스 벡터, 식물 벡터 또는 박테리아 벡터를 사용하여 제조된다(즉, 아단위 백신에서 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 발현 벡터로부터 수득된다/단리된다).

[1006] **11.2. 생바이러스 백신**

[1007] 일 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 생바이러스를 포함하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 조성물이 투여된 대상에서 생성된 자손 바이러스에 의해 발현된, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코탱하기 위해 조작된 생바이러스를 포함하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 막결합이다. 다른 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 막결합이 아닌, 즉, 가용성이다. 특정 양태에서, 생바이러스는 예컨대, 상기 단락 4.에 기재된 인플루엔자 바이러스이다. 다른 양태에서, 생바이러스는 예컨대, 상기 단락 5.에 기재된 비인플루엔자 바이러스이다. 일부 양태에서, 생바이러스는 약화된다. 일부 양태에서, 면역원성 조성물은 2개, 3개, 4개 이상의 상이한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현시키기 위해 함유되거나 조작된 2개 3개, 4개 이상의 생바이러스를 포함한다.

[1008] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 투여량 당 하나 이상의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 약 10^5 내지 약 10^{10}의 형광 초점 단위(FFU)의 약화된 생인플루엔자 바이러스, 약 0.1 내지 약 0.5 mg의 모노나트륨 글루타메이트, 약 1.0 내지 약 5.0 mg의 가수 분해된 프로신 젤라틴, 약 1.0 내지 약 5.0 mg의 아르기닌, 약 10 내지 약 15 mg의 수크로즈, 약 1.0 내지 약 5.0 mg의 2염기성 칼륨 포스페이트, 약 0.5 내지 약 2.0 mg의 1염기성 칼륨 포스페이트 및 약 0.001 내지 약 0.05 ㎍/ml의 젠타마이신 설페이트를 포함하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 일부 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 단일 0.2 ml의 투여량을 함유하는 미리 충전된 분무기로서 포장된다.

[1009] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 투여량 당 하나 이상의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 $10^{6.5}$ 내지 $10^{7.5}$ FFU의 약화된 생인플루엔자 바이러스, 0.188 mg의 모노나트륨 글루타메이트, 2.0 mg의 가수 분해된 프로신 젤라틴, 2.42 mg의 아르기닌, 13.68 mg의 수크로즈, 2.26 mg의 2염기성 칼륨 포스페이트, 0.96 mg의 1염기성 칼륨 포스페이트 및 0.015 ㎍/ml 미만의 젠타마이신 설페이트를 포함하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 일부 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 단일 0.2 ml의 투여량을 함유하는 미리 충전된 분무기로서 포장된다.

[1010] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 생바이러스는 본원에 기재된 면역원성 조성물에서 그것의 사용 전에 배양된 달걀에서 번식된다. 또 다른 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 생바이러스는 본원에 기재된 면역원성 조성물에서 그것의 사용 전에 배양된 달걀에서 번식되지 않는다. 또 다른 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 생바이러스는 본원에 기재된 변역원성 조성물에서 그것의 사용 전에 포유동물 세포, 예컨대, 불멸화된 인간 세포(예컨대, 본원에 참고로서 혼입된, 국제특허출원공개 제07/045674호에 기재된 국제출원 PCT/EP2006/067566 참고) 또는 개의 신장 세포, 예컨대, MDCK 세포(예컨대, 본원에 참고로서 혼입된, 국제특허

출원공개 제08/032219호에 기재된 국제출원 PCT/IB2007/003536 참고)에서 번식된다.

[1011] 대상에 투여하기 위한 생바이러스를 포함하는 면역원성 조성물은 대상에서 바이러스의 증식이 유사한 종류의 지속된 자극 및 자연적인 감염에서 발생하는 중요성으로 이어질 수 있기 때문에 바람직하고, 따라서 상당히 오래 지속되는 면역성을 부여한다.

[1012] **11.3. 비활성화된 바이러스 백신**

[1013] 일 양태에서, 본원에 기재된 것은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비활성화된 바이러스를 함유하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 막결합이다. 특정 양태에서, 비활성화된 바이러스는 예컨대, 상기 단락 4.에 기재된 인플루엔자 바이러스이다. 다른 양태에서, 비활성화된 바이러스는 예컨대, 상기 단락 5.에 기재된 비인플루엔자 바이러스이다. 일부 양태에서, 면역원성 조성물은 2개, 3개, 4개 이상의 상이한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 2개, 3개, 4개 이상의 비활성화된 바이러스를 포함한다. 특정 양태에서, 비활성화된 바이러스 면역원성 조성물은 하나 이상의 보조제를 포함한다.

[1014] 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 바이러스를 비활성화하기 위해 사용될 수 있다. 통상적인 방법은 비활성활를 위해 포르말린, 가열 또는 세제를 사용한다. 예컨대, 본원에 참고로서 혼입된 미국특허 제6,635,246호를 참고한다. 다른 방법은 본원에 참고로서 혼입된, 미국특허 제5,891,705호; 제5,106,619호 및 제4,693,981호에 기재된 것을 참고한다.

[1015] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 각각의 투여량의 면역원성 조성물이 약 15 내지 약 60 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 약 1.0 내지 약 5.0 mg의 나트륨 클로라이드, 약 20 내지 약 100 ㎍의 1염기성 나트륨 포스페이트, 약 100 내지 약 500 ㎍의 2염기성 나트륨 포스페이트, 약 5 내지 약 30 ㎍의 1염기성 칼륨 포스페이트, 약 5 내지 약 30 ㎍의 칼륨 클로라이드 및 약 0.5 내지 약 3.0 ㎍의 칼슘 클로라이드를 포함하는 이러한 비활성화된 인플루엔자 바이러스를 포함하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 일부 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 단일 0.25 ml 또는 단일 0.5 ml의 투여량으로서 포장된다. 다른 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 다중 복용 제형으로서 포장된다.

[1016] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 각각의 투여량의 면역원성 조성물이 투여량 당 약 15 내지 약 60 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 약 0.001% 내지 0.01%의 티메로살, 약 1.0 내지 약 5.0 mg의 나트륨 클로라이드, 약 20 내지 약 100 ㎍의 1염기성 나트륨 포스페이트, 약 100 내지 약 500 ㎍의 2염기성 나트륨 포스페이트, 약 5 내지 약 30 ㎍의 1염기성 칼륨 포스페이트, 약 5 내지 약 30 ㎍의 칼륨 클로라이드 및 약 0.5 내지 약 3.0 ㎍의 칼슘 클로라이드를 포함하는 이러한 비활성화된 인플루엔자 바이러스를 포함하는 면역원성 조성물(예컨대, 백신)이다. 일부 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 단일 0.25 ml 또는 단일 0.5 ml의 투여량으로서 포장된다. 다른 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 다중 복용 제형으로서 포장된다.

[1017] 특정 양태에서, 본원에 기재된 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 단일 0.25 ml의 투여량으로서 포장되고 투여량 당 22.5 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 2.05 mg의 나트륨 클로라이드, 40 ㎍의 1염기성 나트륨 포스페이트, 150 ㎍의 2염기성 나트륨 포스페이트, 10 ㎍의 1염기성 칼륨 포스페이트, 10 ㎍의 칼륨 클로라이드 및 0.75 ㎍의 칼슘 클로라이드를 포함한다.

[1018] 특정 양태에서, 본원에 기재된 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 단일 0.5 ml의 투여량으로서 포장되고 투여량 당 45 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 4.1 mg의 나트륨 클로라이드, 80 ㎍의 1염기성 나트륨 포스페이트, 300 ㎍의 2염기성 나트륨 포스페이트, 20 ㎍의 1염기성 칼륨 포스페이트, 20 ㎍의 칼륨 클로라이드 및 1.5 ㎍의 칼슘 클로라이드를 포함한다.

[1019] 특정 양태에서, 면역원성 조성물(예컨대, 백신)은 5.0 ml의 백신(투여량 당 0.5 ml)을 포함하거나 이루어진 다중 복용 제형으로서 포장되고 투여량 당 24.5 ㎍의 수은(티메로살로부터), 45 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 4.1 mg의 나트륨 클로라이드, 80 ㎍의 1염기성 나트륨 포스페이트, 300 ㎍의 2염기성 나트륨 포스페이트, 20 ㎍의 1염기성 칼륨 포스페이트, 20 ㎍의 칼륨 클로라이드 및 1.5 ㎍의 칼슘 클로라이드를 포함한다.

[1020] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비활성화된 바이러스는 본원에 기재된 면역원성 조성물에서 그것의 비활성화 및 이어서 사용하기 전에 배양된 달걀에서 번식된다. 또 다른 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비활성화된 바이러스는 본원에 기재된

면역원성 조성물에서 그것의 비활성화 및 이어서 사용하기 전에 배양된 달걀에서 번식되지 않는다. 또 다른 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 비활성화된 바이러스는 본원에 기재된 면역원성 조성물에서 그것의 비활성화 및 이어서 사용하기 전에 포유동물 세포, 예컨대, 불멸화된 인간 세포(예컨대, 참고로서 본원에 혼입된, 국제특허출원공개 제07/045674호로서 기재된 국제출원 PCT/EP2006/067566 참고) 또는 개의 신장 세포, 예컨대, MDCK 세포(예컨대, 참고로서 본원에 혼입된, 국제특허출원공개 제08/032219호에 기재된 국제출원 PCT/IB2007/003536 참고)에서 번식된다.

[1021] **11.4. 스플릿 바이러스 백신**

[1022] 일 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함하는 면역원성 조성물은 스플릿 바이러스 백신이다. 일부 양태에서, 스플릿 바이러스 백신은 2개, 3개, 4개 이상의 상이한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유한다. 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 막결합이다/이었다. 특정 양태에서, 스플릿 바이러스 백신은 하나 이상의 보조제를 포함한다.

[1023] 스플릿 바이러스 백신을 제조하는 기술은 당해 분야의 숙련자에게 공지된다. 비제한적인 예의 방법에 의해, 인플루엔자 바이러스 스플릿 백신이 세제로 분열된 비활성화된 입자를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 따른 사용을 위해 채택될 수 있는 스플릿 바이러스 백신의 일 예는 배양된 달걀에서 번식된 인플루엔자 바이러스로부터 제조된 살균 현탁액으로서 제형화된, 근육내 사용을 위한 인플루엔자 바이러스 백신(구역의 정제된, 서브비리온)인 플루존(Fluzone)이다. 바이러스함유 유체는 수확되고 포름알데하이드로 비활성화된다. 인플루엔자 바이러스는 농축되고, 연속 흐름식 원심분리를 사용하여 선형 수크로즈 밀도 경사 용액에서 정제된다. 이어서, 바이러스는 비이온 계면활성제, 옥토시놀 9, "스플릿 바이러스"를 생성하는 비이온성 계면활성제인 옥토시놀 9(유니온 카바이드 캄파니(Union Carbide, Co.)의 등록된 상표인 트리톤(등록상표) X-100-A)를 사용하여 화학적으로 분해된다. 이어서, 스플릿 바이러스가 화학적 수단에 의해 추가로 정제되고 나트륨 포스페이트 완충된 등장성 나트륨 클로라이드 용액에서 현탁된다.

[1024] 특정 양태에서, 본원에 기재된 것은 약 10 ㎍ 내지 약 60 ㎍의 본원에 기재된 하나 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 약 0.01 내지 약 1.0 mg의 옥토시놀 10(트리톤 X-100), 약 0.5 내지 0.5 mg의 토코페릴 하이드로겐 숙시네이트, 약 0.1 내지 1.0 mg의 폴리소르베이트 80(트윈 80), 약 0.001 내지 약 0.003 ㎍의 하이드로코르티존, 약 0.05 내지 약 0.3 ㎍의 젠타마이신 설페이트, 약 0.5 내지 약 2.0 ㎍의 알 단백질(난백알부민), 약 25 내지 75 ㎍의 포름알데하이드 및 약 25 내지 75 ㎍의 나트륨 데옥시콜레이트를 포함하는 스플릿 바이러스 백신이다.

[1025] 특정 양태에서, 본원에 기재된 스플릿 바이러스 백신은 45 ㎍의 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 0.085 mg 이하의 옥토시놀 10(트리톤 X-100), 0.1 mg 이하의 토코페릴 하이드로겐 숙시네이트, 0.415 mg 이하의 폴리소르베이트 80(트윈 80), 0.0016 ㎍ 이하의 하이드로코르티존, 0.15 ㎍ 이하의 젠타마이신 설페이트, 1.0 ㎍ 이하의 달걀 단백질(난백알부민), 50 ㎍ 이하의 포름알데하이드 및 50 ㎍ 이하의 나트륨 데옥시콜레이트를 포함하는 0.5 mL의 투여량을 포함하거나 이루어진다. 일부 양태에서, 0.5 ml의 투여량 아단위 백신은 미리 충전된 주사기에서 포장된다.

[1026] 특정 양태에서, 스플릿 바이러스 백신은 배양된 달걀에서 번식된 인플루엔자 바이러스를 사용하여 제조된다. 또 다른 특정 양태에서, 스플릿 바이러스 백신은 배양된 달걀에서 번식되지 않은 인플루엔자 바이러스를 사용하여 제조된다. 또 다른 특정 양태에서, 스플릿 바이러스 백신은 포유동물 세포, 예컨대, 불멸화된 인간 세포(예컨대, 본원에 참고로서 혼입된, 국제특허출원공개 제07/045674호에 기재된 국제측허출원 PCT/EP2006/067566 참고) 또는 개의 신장 세포, 예컨대, MDCK 세포(예컨대, 참고로서 본원에 혼입된, 국제특허출원공개 제08/032219호에 기재된 국제출원 PCT/IB2007/003536 참고)에서 번식된 인플루엔자 바이러스를 사용하여 제조된다.

[1027] **11.5. 보조제**

[1028] 특정 양태에서, 본원에 기재된 조성물은 보조제를 포함하거나, 보조제와 함께 투여된다. 본원에 기재된 조성물과 함께 투여하기 위한 보조제는 상기 조성물의 투여 전에 또는 투여 후에 부수적으로 따르게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 용어 "보조제"는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 면역 반응을 증가시키고, 강화시키고/시키거나 신장시키는 본원에 기재된 조성물의 일부로서 또는 공연결 지점에서 함께 투여되었을 때 화합물을 나타내지만, 화합물이 단독으로 투여되었을 때 폴리펩티드에 면역 반응을 생성하지 않는다. 일부 양태에서, 보조제는 폴리펩티드에 면역 반응을 생성하고 알러지 또는 다른 역반응을 생성하지 않는다. 보조제는 예컨대, 림프구 점증, B 세포 및/또는 T 세포의 자극 및 대식세포의 자극을 포함하는 여러 기작에 의해 면역 반

응을 강화시킬 수 있다.

[1029] 특정 양태에서, 보조제는 반응의 양적 형태에 영향을 끼치는 폴리펩티드에서 통상의 변화를 야기하지 않고 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 본질적인 반응을 증가시킨다. 보조제의 특정 예는 비제한적으로, 알루미늄 염(알룸)(예컨대, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트 및 알루미늄 설페이트), 3 De-O-아실화된 모노포르포릴 지질 A(MPL)(독일특허 제2220211호 참고), MF59(노바티스(Norvartis)), AS03(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), AS04 (글락소스미스클라인), 폴리소르베이트 80(트윈 80; 아이씨엘 아메리카스 인코포레이티드(ICL Americas, Inc.)), 이미다조피리딘 화합물(국제특허출원공개 제2007/109812호에 기재된 국제출원 PCT/US2007/064857 참고), 이미다조퀴녹살린 화합물(국제특허출원공개 제2007/109813호에 기재된 국제출원 PCT/US2007/064858 참고) 및 사포닌, 예컨대, QS21(문헌[Kensil *et al.*, in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995] 참고); 미국특허 제5,057,540호)을 포함한다. 일부 양태에서, 보조제는 프로이드(Freund's) 보조제(완전 또는 불완전)이다. 다른 보조제는 수중유적형(예컨대, 스쿠알렌 또는 땅콩유)이고, 선택적으로 면역 자극제, 예컨대, 모노포르포릴 지질 A와 결합한다(문헌[Stoute *et al.*, N. Engl. J. Med. 336, 8691 (1997)] 참고). 또 다른 보조제는 CpG이다(문헌[Bioworld Today, Nov. 15, 1998]). 이러한 보조제는 다른 특이적 면역 자극제, 예컨대 MPL 또는 3DMP, QS21, 중합체 또는 단량체 아미노산, 예컨대, 폴리-글루탐산 또는 폴리리신, 또는 상기 단락 4.에 기재된 다른 면역 강화제와 함께 또는 부재로 사용될 수 있다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 상이한 제형이 상이한 보조제를 포함할 수 있거나 동일한 보조제를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다.

[1030] **12. 진핵 생물 및 치료적 용도**

[1031] 일 양태에서, 본원에 기재된 것은 활성 화합물, 즉, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 이러한 폴리펩티드를 함유하거나 발현시키는 벡터(예컨대, 바이러스 벡터 또는 박테리아), 또는 이러한 폴리펩티드를 자극하는 세포를 이용하는 대상체에서 면역 반응을 유도하기 위한 방법이다. 특정 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 조성물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 유도하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 조성물을 코딩하는 핵산의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대항체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 조성물을 함유하거나 발현시키는 바이러스 벡터의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 약학 조성물로 자극된 세포의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 본 방법에서 사용된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 포유동물 세포, 식물 세포 또는 곤충 세포로부터 유도된 정제된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[1032] 특정 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 본원에 기재된 아단위 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 본원에 기재된 생바이러스 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 생바이러스 백신은 약화된 바이러스를 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 본원에 기재된 비활성화된 바이러스 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 본원에 기재된 스플릿 바이러스 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 본원에 기재된 바이러스-유사 입자 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 본원에 기재된 비로좀을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드에 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 조성물을 발현시키기 위해 발현하거나 조작된 박테리아를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 본 방법에서 사용된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 포유동물 세포, 식물 세포 또는 곤충 세포로부터 유도된 정제된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[1033] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 임의의 아형 또는 균주에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 하나의 HA 군(예컨대, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13 및 H16을 포함하는 군 1)에 속하고 다른 HA 군(예컨대, H3, H4, H7, H10, H14 및 H15를 포함하는 군 2)에 속하지 않는 인플루엔자 바이러스의 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 예를 들어, 유도된 면역 반응이 H11, H13, H16, H9, H8, H12, H6, H1, H5 및 H2로 이루어진 HA 군에 속하는 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적일 수 있다. 다르게는, 유도된 면역 반응이 H3, H4, H14, H10, H15 및 H7로 이루어진 HA 군에 속하는 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스를 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 동일한 아형에서 하나 이상의 변이에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다.

[1034] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 H1N1 및 H2N2 아형 둘다에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 H1N1 및 H2N2 아형 둘다에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이지 않다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 H1N1, H2N2 및 H3N2 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 H3N2 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 H3N2 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이지 않다.

[1035] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 야기된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 임의의 아형 또는 균주에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 야기된 면역 반응은 하나의 HA 군에 속하고 다른 HA 군에 속하지 않는 인플루엔자 바이러스의 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 예를 들어, 유도된 면역 반응이 H11, H13, H16, H9, H8, H12, H6, H1, H5 및 H2로 이루어진 HA 군에 속하는 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적일 수 있다. 다르게는, 유도된 면역 반응이 H3, H4, H14, H10, H15 및 H7으로 이루어진 HA 군에 속하는 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 임의의 1개, 2개 3개, 4개 또는 5개 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 임의의 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 아형에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스의 동일한 아형에서 하나 이상의 변이체에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기에 효과적이다.

[1036] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스 질환/감염으로부터 초래되는 증상을 감소시키기에 효과적이다. 인플루엔자 바이러스 질환/감염의 증상은 비제한적으로, 몸살(특히 관절 및 인후), 열, 구토, 두통, 따끔한 눈, 피로, 인후염, 충혈된 눈 및 피부 및 복통을 포함한다.

[1037] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스 질환/감염을 앓고 있는 대상체의 입원 기간을 줄이기에 효과적이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 면역 반응은 인플루엔자 바이러스 질환/감염을 앓고 있는 대상체의 입원 기간의 유지를 줄이기에 효과적이다.

[1038] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 활성 화합물(예컨대, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루

티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 이러한 폴리펩티드를 함유하거나 발현시키는 벡터 또는, 이러한 폴리펩티드로 자극된 세포) 또는 조성물을 이용하여 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 치료하기 위한 방법이다. 일 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 이러한 폴리펩티드를 함유하거나 발현시키는 벡터, 또는 상기 중 임의의 하나의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 아단위 백신, 생바이러스 백신, 비활성화된 바이러스 백신, 스플릿 바이러스 백신 또는 바이러스-유사 입자 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[1039] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 이러한 폴리펩티드를 함유하거나 발현시키는 벡터 또는 이러한 폴리펩티드로 자극된 세포를 이용하여 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하기 위한 방법이다. 특정 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 조성물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 또는 이의 면역원성 조성물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하거나 발현시키는 바이러스 벡터 또는 이의 면역원성 조성물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 자극된 세포 또는 이의 약학 조성물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[1040] 특정 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 본원에 기재된 아단위 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 본원에 기재된 생바이러스 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 생바이러스 백신은 약화된 바이러스를 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 본원에 기재된 비활성화된 바이러스 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 본원에 기재된 스플릿 바이러스 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 본원에 기재된 바이러스-유사 입자 백신을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은, 본원에 기재된 비로좀을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 또 다른 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 또는 이의 조성물을 발현시키기 위해 발현하거나 조작된 박테리아를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다.

[1041] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 중화 항체를 투여함으로써 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하고/하거나 치료하는 방법이다. 특정 양태에서, 대상체에서 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하거나 치료하는 방법은 본원에 기재된 중화 항체 또는 이의 약학 조성물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 중화 항체는 단클론 항체이다. 특정 양태에서, 중화 항체는 CR6261, CR6325, CR6329, CR6307, CR6323, 2A, D7, D8, F10, G17, H40, A66, D80, E88, E90, H98, C179(FERM BP-4517), AI3C(FERM BP-4516) 또는 문헌[Ekiert DC *et al.* (2009) Antibody Recognition of a Highly Conserved Influenza Virus Epitope. Science(문헌[Science Express February 26, 2009]에 등재됨)]; 문헌[Kashyap *et al.* (2008) Combinatorial antibody libraries from survivors of the Turkish H5N1 aviinfluenza outbreak reveal virus neutralization strategies. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 5986-5991]; 문헌[Sui *et al.* (2009) Structural and functional bases for broadspectrum neutralization of avian and huminfluenza A viruses. Nat Struct Mol Biol 16: 265-273]; 미국특허 제5,589,174호, 제5,631,350호, 제6,337,070호 및 제6,720,409호; 국제특허출원공개 제2009/036157호에 기재된 국제출원 PCT/US2007/068983; 국제특허출원공개 제2009/036157호에 기재된 국제출원 PCT/US2008/075998; 국제특허출원공개 제2008/028946호에 기재된 국제출원 PCT/EP2007/059356; 및 국제특허출원공개 제2009/079259호에 기재된 국제출원 PCT/US2008/085876에 기재된 임의의 다른 항체가 아니다. 다른 양태에서, 중화 항체는 문헌[Wang *et al.* (2010) "Broadly Protective Monoclonal Antibodies against H3 Influwnza Viruses following Sequential Immunization with Different

Hemagglutinins," PLOS Pathogens 6(2):1-9]에 기재된 항체가 아니다.

[1042] 특정 양태에서, 본원에 기재된 대상체(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 인플루엔자 바이러스 질환 또는 감염을 예방하거나 치료하기 위한 방법은 당해 분야의 숙련자에게 공지되고 본원에 기재된 생체 내 및 시험관 내 어세이에 의해 측정된 바와 같이 대상체에서 인플루엔자 바이러스의 복제의 감소를 야기한다. 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스의 복제는 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내지 8 로그, 7 내지 9 로그 또는 8 내지 9 로그에 의해 감소된다.

[1043] 12.1. 조합 치료

[1044] 다양한 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 이러한 폴리펩티드를 함유하거나 발현시키는 벡터(예컨대, 바이러스 벡터 또는 박테리아), 이러한 폴리펩티드로 자극된 세포 또는 중화 항체가 하나 이상의 다른 치료법(예컨대, 항바이러스, 항박테리아 또는 면역 조절 치료법)과 함께 대상체에 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물(예컨대, 면역원성 조성물)은 하나 이상의 치료법과 함께 대상체에 투여될 수 있다. 하나 이상의 다른 치료법은 인플루엔자 바이러스 질환의 치료 또는 예방에서 유익할 수 있거나 인플루엔자 바이러스 질환과 조합된 증상 또는 상태를 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 다른 치료법은 호흡을 완화하거나 호흡을 돕는 진통제, 해열 제제 또는 치료법이다. 특정 양태에서, 치료법은 5 분 미만 간격, 30 분 미만 간격, 1 시간 간격, 약 1 시간 간격에서, 약 1 내지 약 2 시간 간격에서, 약 2 시간 내지 약 3 시간 간격에서, 약 3 시간 내지 약 4 시간 간격에서, 약 4 시간 내지 약 5 시간 간격에서, 약 5 시간 내지 약 6 시간 간격에서, 약 6 시간 내지 약 7 시간 간격에서, 약 7 시간 내지 약 8 시간 간격에서, 약 8 시간 내지 약 9 시간 간격에서, 약 9 시간 내지 약 10 시간 간격에서, 약 10 시간 내지 약 11 시간 간격에서, 약 11 시간 내지 약 12 시간 간격에서, 약 12 시간 내지 18 시간 간격, 18 시간 내지 24 시간 간격, 24 시간 내지 36 시간 간격, 36 시간 내지 48 시간 간격, 48 시간 내지 52 시간 간격, 52 시간 내지 60 시간 간격, 60 시간 내지 72 시간 간격, 72 시간 내지 84 시간 간격, 84 시간 내지 96 시간 간격 또는 96 시간 내지 120 시간 간격으로 투여된다. 특정 양태에서, 2개 이상의 치료법이 동일한 환자 방문에서 투여된다.

[1045] 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 임의의 항바이러스제가 본원에 기재된 활성 화합물 또는 약학 조성물과 함께 사용될 수 있다. 항바이러스제의 비제한적인 예는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질 항체, 핵산 분자, 유기 분자, 무기 분자, 및 이의 수용체에 바이러스의 접촉을 억제하고/하거나 감소하는 소분자, 세포로 바이러스의 내부화, 바이러스의 복제, 또는 세포를 형성하는 바이러스의 완화를 포함한다. 특히, 항바이러스제는 비제한적으로, 뉴클레오시드 유사제(예컨대, 지도부딘, 아실클로비르, 강시클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘 및 리바비린), 포스카르네트, 아만타딘, 페라미비르, 리만타딘, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 알파인터페론 및 다른 인터페론, AZT, 자나미비르(레렌자)(등록상표) 및 오셀타미비르(타미플루)(등록상표)를 포함한다. 다른 항바이러스제는 인플루엔자 바이러스 백신, 예컨대, 플루아릭스(등록상표)(Fluarix, 글락소스미스클라인), 플루미스트(등록상표)(FluMist, 메디이뮤노 백신(Medimmuno vaccine)), 플루비린(등록상표)(Fluvirin, 키론 코포레이션(Chiron Corporation)), 플루라바엘(등록상표)(FlulavaL, 글락소스미스클라인), 아플리아(등록상표)(Afluria, 씨에스엘 바이오테라피스 인코포레이티드(CSL Biotherapies Inc.)), 아그리플루(등록상표)(Agriflu, 노바티스) 또는 플루존(등록상표)(Fluzone, 아벤티스 파스테르(Aventis Pasteur))을 포함한다.

[1046] 특정 양태에서, 항바이러스제는 바이러스 항원에 특이적인 면역 조절제이다. 특정 양태에서, 바이러스 항원은 헤마글루티닌 폴리펩티드를 제외한 인플루엔자 바이러스 폴리펩티드이다. 다른 양태에서, 바이러스 항원은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드이다.

[1047] 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 항균제는 활성 화합물 또는 본원에 기재된 약학 조성물과 함께 사용될 수 있다. 항균제의 비제한적인 예는 아미카신, 아목시실린, 아목시실린클라불산, 암포테리신 B, 암피실린, 암피실린설박탐, 아프라마이신, 아지트로마이신, 아즈트레오남, 바시트라신, 벤질페니실린, 카스포푼긴, 세파클로르, 세파드록실, 세파렉신, 세팔로틴, 세파졸린, 세피디니르, 세페핌, 세픽심, 세프메녹심, 세포페라존, 세포페

라존설박탐, 세포탁심, 세폭시틴, 세프리롬, 세프포독심, 세프포독심클라불산, 세프포독심설박탐, 세프프로질, 세프퀴놈, 세프타지딤, 세프티부틴, 세프티오푸르, 세프토비프롤, 세프트리악손, 세프록심, 클로람페니콜, 플로르페니콜, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클리나플록사신, 클린다마이신, 클록사실린, 콜리스틴, 콘트리목사졸(트림토프림/설파메톡사졸), 달바반신, 달포프리스틴/퀴노프리스틴, 다프토마이신, 다이베카신, 다이클록사실린, 도리페넴, 독시시클린, 엔로플록사신, 에르타페넴, 에리트로마이신, 플루클록사실린, 플루코나졸, 플루시토신, 포스포마이신, 푸시드산, 가레녹사신, 가티플록사신, 게미플록사신, 젠타마이신, 이미페넴, 이트라코나졸, 카나마이신, 케토코나졸, 레보플록사신, 린코마이신, 리네졸리드, 노라카르베프, 메실남(암디노실린), 메로페넴, 메트로니다졸, 메지오실린, 메지오실린설박탐, 미노시클린, 목시플록사신, 무피로신, 날리딕스산, 네오마이신, 네틸미신, 니트로푸란토인, 노르플록사신, 오플록사신, 옥사실린, 페플록사신, 페니실린 F, 피페라실린, 피페라실린설박탐, 피페라실린타조박탐, 림팜피신, 록시트로마이신, 스파르플록사신, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스트렙토마이신, 설박탐, 설파메톡사졸, 테이코플라닌, 텔라반신, 텔리트로마이신, 테모실린, 테트라시클린, 티카르실린, 티카르실린클라불란산, 티거시클린, 토브라마이신, 트리메토프림, 트로바플록사신, 틸로신, 반코마이신, 버지니아마이신 및 보리코나졸을 포함한다.

[1048] 일부 양태에서, 조합 치료법은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드, 또는 단락 2. 내지 7.에 기재된 하나 이상의 벡터와의 활성 면역 및 단락 9.에 기재된 하나 이상의 중화 항체와 수동적인 면역을 포함한다. 일부 양태에서, 조합 치료법은 단락 2. 내지 7.에 기재된 하나 이상의 벡터 및 단락 9.에 기재된 세포의 투여(예컨대, 입양 전이에 의해)로 면역하는 것을 포함한다.

[1049] 일부 양태에서, 조합 치료법은 단락 2. 내지 7.에서 기재된 2개 이상의 상이한 벡터의 투여를 포함한다. 일 실시예에서, 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 하나 이상의 벡터 및 인플루엔자 B 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 하나 이상의 벡터가 조합으로 투여된다. 일부 양태에서, 조합 치료법은 인플루엔자 A 바이러스 H3 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 벡터 및 인플루엔자 A 바이러스 H1 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 벡터의 투여를 포함한다. 일부 양태에서, 조합 치료법은 인플루엔자 A 바이러스 H3 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 벡터, 인플루엔자 A 바이러스 H1 항원으로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 벡터, 및 인플루엔자 B 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 벡터의 투여를 포함한다.

[1050] 일부 양태에서, 조합 치료법은 다른 HA 군(예컨대, 군 2)에서 1개, 2개, 3개 이상의 HA 아형에 면역 반응을 유도하는 활성 화합물과 함께 하나의 HA 군(예컨대, 군 1)에서 1개, 2개, 3개 이상의 HA 아형에 면역 반응을 유도하는 활성 화합물로 활성 면역을 포함한다.

[1051] 일부 양태에서, 조합 치료법은 단락 1.1. 내지 1.2.에 기재된 2개 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 활성 면역을 포함한다. 일부 양태에서, 조합 치료법은 단락 1.에 기재된 2개 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 활성 면역을 포함한다.

[1052] **12.2. 환자 집단**

[1053] 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 네이티브 대상체, 즉, 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 야기된 질병을 갖지 않거나 갖지 않았고, 현재 인플루엔자 바이러스 감염에 감염되지 않은 대상체에 투여될 수 있다. 일 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염을 수득할 위험에 처한 네이티브 대상체에 투여된다. 일 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 특이적인 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 질병을 갖지 않거나 갖지 않았고, 면역 반응을 유도하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 특이적인 인플루엔자 바이러스로 감염되지 않은 대상체에 투여된다. 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 또한 인플루엔자 바이러스 또는 면역 반응을 유도하는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 인플루엔자 바이러스의 또 다른 유형, 아형 또는 균주로 감염되고/되거나 되었던 대상체에 투여될 수 있다.

[1054] 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물 인플루엔자 바이러스 감염으로 진단받았던 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 치명적으로 되는 명백한 증상 또는 증상 전(예컨대, 환자가 입원을 요구하기 전)에 인플루엔자 바이러스로 감염된 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 활성 화합물 또는 조성물의 HA 줄기 도메인 폴리펩티드가 유도된 것으

로부터 인플루엔자 바이러스 상이한 유형보다 인플루엔자 바이러스의 상이한 유형으로 감염되거나 진단받았던 환자에게 투여된다.

[1055] 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 동일한 HA 군에 속하는 인플루엔자 바이러스로 감염될 수 있거나 감염된 환자에게 투여된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 동일한 아형의 인플루엔자 바이러스로 감염될 수 있거나 감염된 환자에게 투여된다.

[1056] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여되는 대상체는 동물이다. 특정 양태에서, 동물은 새이다. 특정 양태에서, 동물은 개이다. 특정 양태에서, 동물은 고양이이다. 특정 양태에서, 동물은 말이다. 특정 양태에서, 동물은 소이다. 특정 양태에서, 동물은 포유동물, 예컨대, 말, 돼지, 마우스 또는 영장류, 바람직하게는 인간이다.

[1057] 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 성인이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 50세 이상의 성인이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 노인 대상체이다.

[1058] 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 인간 소아이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 인간 영아이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 6개월 미만의 영아가 아니다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 2세 이하이다.

[1059] 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 임의의 영아 또는 6개월 초과의 소아이고 50세 이상의 임의의 성인이다. 다른 양태에서, 대상체는 임신한 개체이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 인플루엔자 계절(예컨대, 11월에서 4월) 동안 임신일 수 있거나 임신할 예정인 개체이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 대상체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 전에 출산을 갖는 여성이다.

[1060] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 인플루엔자 바이러스 감염으로부터 야기되는 인플루엔자 바이러스 감염 또는 질병의 증가된 위험에서 임의의 개체(예컨대, 면역력이 약화되거나 면역 결핍된 개체)이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 인플루엔자 바이러스 감염으로부터 야기된 인플루엔자 바이러스 감염 또는 질병의 증가된 위험을 갖는 개체과 가깝게 접촉한 임의의 개체(예컨대, 면역력이 약화되거나 면역 결핍된 개체)이다.

[1061] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 인플루엔자 바이러스 감염에 대한 이병성, 또는 인플루엔자 바이러스 감염으로부터 야기되는 합병증 또는 질병을 증가시키는 임의의 조건에 의해 영향받은 개체이다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 개체이 위험에 의해 영향을 받거나, 그들은 위험에 노출되어있는 또 다른 증상의 합병증을 증가시키기 위한 가능성을 갖는 인플루엔자 바이러스 감염된 것에서 대상체에 투여된다. 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스 합병증에 이병성을 증가시키거나 증상을 갖는 합병증을 증가시키는 인플루엔자 바이러스에 대한 이러한 조건은, 예컨대, 폐에 영향을 끼치는 증상, 예컨대 낭포성 섬유증, 폐기종, 천식 또는 박테리아 감염(예컨대, 인플루엔자(해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus Influenzae*)), 폐렴연쇄상구균(스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*) 및 클라미디아 트라코마투스(*Chlamydia trachomatus*)에 의해 야기된 감염); 심혈관 질병(예컨대, 선천성 심장병, 울혈성 심부전 및 관상 동맥 질병); 내분비 질환(예컨대, 당뇨병), 신경 및 뉴런 발달 증상(예컨대, 뇌, 척추, 말초 신경 및 근육(예컨대, 뇌성 마비, 간질(발작 질환), 뇌졸중, 지적 장애(예컨대, 정신 지체), 근육 위축증 및 척수 외상)의 질환)이다.

[1062] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 수용 시설, 예컨대, 양로원에서 거주하는 개체이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 수용 시설, 예컨대, 양로원에서 상당한 시간 동안 일하거나 시간을 보낸다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 보건 전문가(예컨대, 의사 또는 간호사)이다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 흡연가이다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여된 인간 대상체는 면역력이 약화되거나 면역력이 억제된 대상체이다.

[1063] 게다가, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물이 투여될 수 있는 인플루엔자로부터의 합병증의 발명의 위험이 증가된 대상체는 하기를 포함한다: 합병증에 대해 고 위험군에 있는 이들, 예컨대, 6 개월 미만의 영아를 포함

하는 가족을 포함하는 고위험 개체과 함께인 가족의 일원, 6 개월 미만의 영아와 접촉하는 개체, 또는, 양로원 또는 다른 장기 탁아 시설에서 사는 개체과 접촉할 수 있는 개체에게 인플루엔자 바이러스를 전할 수 있는 임의의 개체; 폐, 심장 또는 순환기의 만기 질환을 갖는 개체; 대사성 질병(예컨대, 당뇨병)을 갖는 개체; 신장 질환을 갖는 개체; 혈액 질환(아네미아 또는 겸상 적혈구 질병을 포함)을 갖는 개인; 약화된 면역 시스템(약물, 악성, 예컨대 암, 장기 이식 또는 HIV 감염에 의해 야기된 면역 억제를 포함)을 갖는 개인; 장기 아스피린 치료를 받은 소아(및 따라서 인플루엔자에 감염된 경우, 라이 증후군(Reye syndrome) 발병의 기회가 높음).

[1064] 다른 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물의 투여를 위한 대상체는 6 개월 이상의 건강한 개체(예를 들어, 4월에서 9월까지 열대 지방 및 남반구에서 인플루엔자가 발생할 수 있는 외국 및 지역으로 여행; 인플루엔자 바이러스가 순환하는 세계의 지역으로부터의 사람을 포함할 수 있는 대규모 여행자 그룹의 부분으로서 여행; 학교 또는 대학에 출석 및 기숙사에서 거주 또는 기관 환경에서 거주; 또는 인플루엔자를 갖는 병이 되는 그들의 위험을 감소시키실 희망하는 개체)를 포함한다.

[1065] 일부 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물의 투여가 금지된 대상체는 인플루엔자 예방 접종이 금지된 임의의 개체, 예컨대, 6개월 미만의 영아; 및 알, 알 생성물, 또는 면역원성 제형의 제조에서 사용된 다른 성분에 아낙필락시 반응(호흡곤란에 이어서 종종 쇼크를 야기하는 알러지 반응)을 갖는 개체를 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물의 투여가 면역원성 제형의 제조에서 사용된 하나 이상의 성분 때문에 사용이 금지되었을 때(예컨대, 알 또는 알 생성물의 존재 때문에), 활성 화합물 또는 조성물이 사용이 금지된 활성 화합물 또는 조성물의 투여를 초래하는 성분을 포함하지 않는 수단에서 제조될 수 있다(예컨대, 활성 화합물 또는 조성물은 알 또는 알 생성물의 사용 없이 제조될 수 있다).

[1066] 일부 양태에서, 하나 이상의 하기 환자 집단에게 생바이러스 백신을 투여하지 않음을 권장할 수 있다: 노인; 6개월 미만의 영아; 임산부; 1세 이하의 영아; 2세 이하의 소아; 3세 이하의 소아; 4세 이하의 소아; 5세 이하의 소아; 20세 이하의 성인; 25세 이하의 성인; 30세 이하의 성인; 35세 이하의 성인; 40세 이하의 성인; 45세 이하의 성인; 50세 이하의 성인; 70세 이상의 노인; 75세 이상의 노인; 80세 이상의 노인; 85세 이상의 노인; 90세 이상의 노인; 95세 이상의 노인; 아스피린 또는 아스피린 함유 약물을 받는 어린이 및 청소년(2 내지 17세)(이 나이 집단에서 아스피린과 연관된 합병증 및 야생형 인플루엔자 바이러스 감염 때문); 천식 또는 다른 반응성 기도 질병의 병력이 있는 개체; 인플루엔자 감염에 치명적인 성향일 수 있는 만성적인 잠재적 질병이 있는 개체; 귈랑바레 증후군(GuillainBarre syndrome)의 병력이 있는 개체; 발열이 있는 급성 중병이 있는 개체; 또는 적당하거나 심각한 질병이 있는 개체. 이러한 개체들에게, 본원에 기재된 비활성화된 바이러스 백신, 스플릿 바이러스 백신, 아단위 백신, 비로좀, 바이러스-유사 입자 또는 비바이러스 벡터의 투여가 바람직할 수 있다. 특정 양태에서, 생바이러스 백신이 투여된 바람직한 대상체는 건강한 어린이 및 청소년(2 내지 17세) 및 건강한 성인(18 내지 49세)을 포함할 수 있다.

[1067] 특정 양태에서, 생바이러스 벡터를 포함하는 면역원성 제형은 다른 생바이러스 백신을 동반하여 주어지지 않는다.

[1068] **13. 투여 방법**

[1069] **13.1. 전달 경로**

[1070] 본원에 기재된 활성 화합물 또는 조성물은 다양한 경로에 이해 대상체에 전달될 수 있다. 이들은 비제한적으로, 비강내, 기관내, 구강내, 피내, 근육내, 복강내, 경피내, 정맥내, 결막내 및 피하내 경로를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 국소내 투여, 예를 들어, 피부에 적용하기 위해 제형화된다. 특정 양태에서, 투여 경로는 코, 예컨대, 비강 스프레이의 부분으로서이다. 특정 양태에서, 조성물은 근육내 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태에서, 조성물은 피하내 투여를 위해 제형화된다. 특정 양태에서, 조성물은 주사에 의한 투여를 위해 제형화되지 않는다. 생바이러스 백신에 대한 특정 양태에서, 백신은 주사를 제외한 경로에 의한 투여를 위해 제형화된다.

[1071] 예를 들어, 항원이 바이러스 벡터, 바이러스 유사 입자 벡터 또는 박테리아 벡터인 경우에서, 유도된 벡터로부터의 바이러스 또는 박테리아의 골격의 감염의 자연적인 경로를 통해서 면역원성 조성물을 도입하는 것이 바람직할 수 있다. 다르게는, 유도된 폴리펩티드로부터의 인플루엔자 바이러스의 감염의 자연적인 경로를 통해서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 도입하는 것이 바람직할 수 있다. 격렬한 분비 및 세포의 면역 반응을 야기하기 위한 항원, 특히 바이러스 벡터의 능력이 유리하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 벡터에 의한 호흡 기관의 감염이 강력한 분비 면역 반응, 예를 들어, 인플루엔자 바이러스에 대하여 보호를

수반하는 비뇨 생식기 시스템에서 유도될 수 있다. 게다가, 바람직한 양태에서, 임의의 적합한 경로에 의해 패로 약학 조성물을 도입하는 것이 바람직할 수 있다. 폐내 투여는 예컨대, 흡입기 또는 분무기, 및 분사기로서 사용되는 연무제를 갖춘 제형의 사용에 의해 또한 이용될 수 있다.

[1072] 특정 양태에서, 아단위 백신은 근육내에 투여된다. 또 다른 양태에서, 생인플루엔자 바이러스 또는 생NDV 백신은 비강내에 투여된다. 또 다른 양태에서, 비활성화된 인플루엔자 바이러스 백신 또는 스플릿 인플루엔자 바이러스 백신은 근육내에 투여된다. 또 다른 양태에서, 비활성화된 NDV 바이러스 백신 또는 스플릿 NDV 바이러스 백신은 근육내에 투여된다. 또 다른 양태에서, 바이러스-유사 입자 또는 이의 조성물은 근육내에 투여된다.

[1073] 일부 양태에서, 시험관 내에서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 자극된 세포는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 대상체에 도입(또는 재도입)될 수 있다. 일부 양태에서, 세포는 진피로, 진피 아래로, 또는 말초 혈액 줄기로 도입될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에 도입된 세포는 불리한 면역 반응을 피하기 위해 대상체로부터 유도된 세포가 바람직하다. 다른 양태에서, 세포는 또한 유사한 면역 배경을 갖는 기증 숙주로부터 유도되어 사용될 수 있다. 다른 세포는 또한 불리한 면역원성 반응을 피하기 위해 고안된 것을 포함하여 사용될 수 있다.

[1074] **13.2. 투여량 및 투여 빈도**

[1075] 인플루엔자 바이러스 감염 또는 인플루엔자 바이러스 질환의 치료 및/또는 예방에서 효과적일 수 있는 활성 화합물 또는 조성물의 양은 질병의 본질에 따를 수 있고, 표준 임상 기술에 따라 결정될 수 있다.

[1076] 제형에서 이용된 정확한 투여량은 또한 투여의 경로에 따를 수 있고, 감염 또는 질병의 심각함은 정확한 투여량에 의해 야기되고, 전문가의 판단 및 각각의 대상체의 환경에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 효과량은 또한 투여, 표적 위치, 환자의 생리적 상태(연령, 체중, 건강을 포함)의 수단에 따라 변할 수 있고, 이때 환자는 인간 또는 동물이고, 다른 약물이 투여되고, 치료가 예방하거나 치료한다. 일반적으로, 환자는 인간이지만, 유전자이식 포유동물을 포함하는 비인간 포유동물이 또한 치료될 수 있다. 치료 투여량은 안정성 및 효능을 최대화하기 위해 선택적으로 적정된다.

[1077] 특정 양태에서, 시험관 내 어세이가 선택적 투여량 범위를 확인하는 것을 돕기 위해 이용된다. 효과량은 시험관 내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 약물 반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

[1078] 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 핵산에 대한 예시적인 투여량은 환자 당 약 10 ng 내지 1 g, 100 ng 내지 100 mg, 1 μg 내지 10 mg 또는 30 μg 내지 300 μg의 핵산, 예컨대, DNA이다.

[1079] 특정 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드(예컨대, 스플릿 바이러스 백신 및 아단위 백신에 기재된 바와 같음)에 대한 예시적인 투여량은 환자 체중의 1 kg당 약 5 μg 내지 100 mg, 15 μg 내지 50 mg, 15 μg 내지 25 mg, 15 μg 내지 10 mg, 15μg 내지 5 mg, 15 μg 내지 1 mg, 15 μg 내지 100 μg, 15 μg 내지 75 μg, 5 μg 내지 50 μg, 10 μg 내지 50 μg, 15 μg 내지 45 μg, 20 μg 내지 40 μg 또는 25 μg 내지 35 μg이다. 다른 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대한 예시적인 투여량은 투여량 당 약 1 μg 내지 50 mg, 5 μg 내지 50 mg, 1 μg 내지 100 mg, 5 μg 내지 100 mg, 15 μg 내지 50 mg, 15 μg 내지 25 mg, 15 μg 내지 10 mg, 15μg 내지 5 mg, 15 μg 내지 1 mg, 15 μg 내지 100 μg, 15 μg 내지 75 μg, 5 μg 내지 50 μg, 10 μg 내지 50 μg, 15 μg 내지 45 μg, 20 μg 내지 40 μg 또는 25 μg 내지 35 μg의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이다.

[1080] 감염성 바이러스 벡터에 대한 투열량은 투여량 당 10 내지 100 또는 그 이상의 비리온에 따라 변할 수 있다. 일부 양태에서, 바이러스 벡터의 적합한 투여량은 10^2, 5 x 10^2, 10^3, 5 x 10^3, 10^4, 5 x 10^4, 10^5, 5 x 10^5, 10^6, 5 x 10^6, 10^7, 5 x 10^7, 10^8, 5 x 10^8, 1 x 10^9, 5 x 10^9, 1 x 10^{10}, 5 x 10^{10}, 1 x 10^{11}, 5 x 10^{11} 또는 10^{12} pfu이고, 필요할 때마다 1회, 2회, 3회 이상의 간격으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[1081] 특정 양태에서, VLP에 대한 예시적인 투여량은 환자 체중의 1 kg 당 약 0.01 μg 내지 약 100 mg, 약 0.1 μg 내지 약 100 mg, 약 5 μg 내지 약 100 mg, 약 15 μg 내지 약 50 mg, 약 15 μg 내지 약 25 mg, 약 15 μg 내지 약 10 mg, 약 15μg 내지 약 5 mg, 약 15 μg 내지 약 1 mg, 약 15 μg 내지 약 100 μg, 약 15 μg 내지 약 75 μg, 약 5 μg 내지 약 50 μg, 약 10 μg 내지 약 50 μg, 약 15 μg 내지 약 45 μg, 약 20 μg 내지 약 40 μg 또는 약 25 내지 약 35 μg이다. 다른 양태에서, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대한 예시적인 투여량은 투여량 당 약 1 μg 내지 약 50 mg, 약 5 μg 내지 약 50 mg, 약 1 μg 내지 약 100 mg, 약 5 μg 내지 약 100 mg, 약 15 μg 내지 약 50 mg, 약 15 μg 내지 약 25 mg, 약 15 μg 내지 약 10 mg, 약 15μg 내지 약 5 mg, 약 15

㎍ 내지 약 1 mg, 약 15 ㎍ 내지 약 100 ㎍, 약 15 ㎍ 내지 약 75 ㎍, 약 5 ㎍ 내지 약 50 ㎍, 약 10 ㎍ 내지 약 50 ㎍, 약 15 ㎍ 내지 약 45 ㎍, 약 20 ㎍ 내지 약 40 ㎍ 또는 약 25 내지 약 35 ㎍의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드이고, 필요할 때마다 1회, 2회, 3회 이상의 간격으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[1082] 일 양태에서, 비활성화된 백신은 약 5 ㎍ 내지 약 50 ㎍, 약 10 ㎍ 내지 약 50 ㎍, 약 15 ㎍ 내지 약 100 ㎍, 약 15 ㎍ 내지 약 75 ㎍, 약 15 ㎍ 내지 약 50 ㎍, 약 15 ㎍ 내지 약 30 ㎍, 약 20 ㎍ 내지 약 50 ㎍, 약 25 ㎍ 내지 약 40 ㎍, 약 25 ㎍ 내지 약 35 ㎍의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 함유하는 이처럼 제형화된다. 이러한 백신은 하나 이상의 상이한 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 조합, 예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스로부터의 하나 이상의인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 및인플루엔자 B 바이러스로부터의 하나 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 예컨대, A/H1N1, A/H3N2 및 B 헤마글루티닌 폴리펩티드로부터 유도된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 15 ㎍의 각각의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드을 함유하는 0.5 ml의 복용량으로 제형화된 3가의 비활성화된 백신(TIV)에서 포함된다. 일 양태에서, 생 약화된 인플루엔자 백신(LAIV)은 하나 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 발현하는 3개의 균주로부터의 생 약화된 인플루엔자 바이러스의 $10^{6.5-7.5}$의 FPU를 함유하는 0.2 ml의 복용량에서 제형화된다.

[1083] 특정 양태에서, 활성 화합물 또는 조성물은 단일 투여량으로써 대상체에 1회 투여된다. 특정 양태에서, 활성 화합물 또는 조성물은 단일 투여량에 이어서 2차 투여량으로 3 내지 6 주 후에 대상체에 투여된다. 이들 양태에 따라서, 부스터 접종은 2차 접종에 이어서 6 내지 12 개월의 간격에서 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 부스터 접종은 상이한 활성 화합물 또는 조성물을 이용할 수 있다. 일부 양태에서, 동일한 활성 화합물 또는 조성물의 투여는 반복될 수 있고 적어도 1 일, 2 일, 3 일, 5 일, 10 일, 15 일, 30 일, 45 일, 2 개월, 75 일, 3 개월 또는 6 개월 이상 분리될 수 있다. 특정 양태에서, 활성 화합물 또는 조성물은 1년에 1회 단일 투여량으로써 대상체에 투여된다.

[1084] 어린이에게 투여하기 위한 특정 양태에서, 1 개월 이상의 간격에서 주어진, 활성 화합물 또는 조성물의 2개의 투여량이 소아에게 투여된다. 성인에게 투여하기 위한 특정 양태에서, 단일 투여량이 주어진다. 또 다른 양태에서, 1 개월 이상의 간격에서 주어진, 활성 화합물 또는 조성물의 2개의 투여량이 성인에게 투여된다. 또 다른 양태에서, 어린 소아(6 개월 내지 9 세)는 1 개월 간격으로 주어진 2개의 투여량 중 1회에 대하여 활성 화합물 또는 조성물이 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 예방 접종의 첫 해에서 오로지 1개 투여량을 받은 소아는 다음해에 2개의 투여량을 받아야 한다. 일부 양태에서, 4 주 간격으로 투여된 2개의 투여량이 인플루엔자 백신, 예컨대, 본원에 기재된 면역원성 제형이 처음으로 투여된 2 내지 8세 어린이에게 바람직하다. 6 내지 35 개월의 어린이를 위한 특정 양태에서, 절반의 투여량(0.25 ml)이 바람직할 수 있고, 0.5 ml에 대한 것은 3 세 이상의 대상체에게 바람직할 수 있다.

[1085] 특정 양태에서, 활성 화합물 또는 조성물은 가을 또는 겨울, 즉, 각각의 반구에서 인플루엔자 계절 전 또는 계절 중에 대상체에게 투여된다. 일 양태에서, 어린이는 초기 계절, 예컨대, 9월 말 또는 10월 초에 그들의 첫번째 투여량을 투여받고, 이어서 두번째 투여량은 인플루엔자 계절의 절정 전에 주어질 수 있다.

[1086] 항체로 수동적인 면역을 위해, 투여량은 환자 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 더욱 일반적으로 0.01 내지 5 mg/kg이다. 예를 들어, 투여량은 1 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중일 수 있거나 1 내지 10 mg/kg 이내, 또는 즉, 70 kg의 환자에 대해 각각 70 mg 또는 700 mg 또는 70 내지 700 mg 이내일 수 있다. 예시적인 치료 상황은 1년 또는 수년 또는 수년의 간격 동안 2주에 한번 또는 한 달에 한번 또는 3 내지 6 개월에 한번 투여를 수반한다. 일부 방법에서, 상이한 결합 특이성을 갖는 2개 이상의 단클론 항체가 동시에 투여되고, 투여된 각각의 항체의 투여량의 경우에서, 나타낸 범위 내로 떨어진다. 항체는 항상 다양한 경우에서 투여된다. 단일 투여량 사이의 간격은 주간, 월간 또는 년간일 수 있다. 간격은 또한 환자에서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 항체의 혈액 수준을 측정함으로써 확인된 바와 같이 불규칙적일 수 있다.

[1087] **14. 생물학적 어세이**

[1088] **14.1. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 활성을 시험하기 위한 어세이**

[1089] 본원에 기재된 벡터에서 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 발현을 시험하기 위한 어세이가 당해 분야에 공지된 임의의 어세이를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 벡터로 혼입되기 위한 어세이는 당해 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여, 수크로즈 완충물을 통해 원심분리하고, 이어서 면역어세이, 예컨대 웨스턴 블로팅에 의해 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드 발현에 대해 분석함으로써 바이러

스 입자를 정제하는, 이 단락 또는 단락 4. 또는 5.에서 기재된 바와 같이 성장하는 바이러스를 포함한다.

[1090] 일 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야에 공지된 항체-항원 상호교환을 위한 임의의 어세이를 사용하여, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드, 예컨대 폴리펩티드의 자루 부위에 유도된 중화 항체에 특이적으로 결합하는 그것의 능력을 시험하기 위한 적합한 폴딩 및 기능성에 대해 분석된다. 이러한 어세이에서 사용하기 위한 중화 항체는 예를 들어, 문헌[Ekiert *et al.*, 2009, *Science Express*, 26 February 2009]; 문헌[Kashyap *et al.*, 2008, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 5986-5991]; 문헌[Sui *et al.* 2009, *Nature Structural and Molecular Biology*, 16:265-273]; 문헌[Wang *et al.*, 2010, *PLOS Pathogens* 6(2):19]; 미국특허 제5,589,174호, 제5,631,350호, 제6,337,070호 및 제6,720,409호; 국제특허출원공개 제2007/134237호에 기재된 국제출원 PCT/US2007/068983; 국제특허출원공개 제2009/036157호에 기재된 국제출원 PCT/US2008/075998; 국제특허출원공개 제2008/028946호에 기재된 국제출원 PCT/EP2007/059356; 및 국제특허출원공개 제2009/079259호에 기재된 국제출원 PCT/US2008/085876에 기재된 중화 항체를 포함한다. 이들 항체는 그 중에서도 CR6261, CR6325, CR6329, CR6307, CR6323, 2A, D7, D8, F10, G17, H40, A66, D80, E88, E90, H98, C179(FERM BP-4517), AI3C(FERM BP-4516)를 포함한다.

[1091] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예컨대, NMR, X-선 결정학 방법, 또는 2차 구조 예측 방법, 예컨대, 원편광 이색성법을 사용하여 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 구조 또는 형태의 결정에 의해 적절한 폴딩에 대해 분석된다.

[1092] **14.2. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 사용하여 생성된 항체의 활성을 시험하기 위한 어세이**

[1093] 본원에 기재된 항체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다양한 방법(예컨대, ELISA, 표면 플라스몬 공명 디스플레이(비아코어(BIAcore)), 웨스턴 블롯, 면역 형광법, 면역 염색법 및/또는 미세 중화 어세이)에서 특징될 수 있다. 일부 양태에서, 항체는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드, 또는 상기 폴리펩티드를 포함하는 벡터에 특이적으로 결합하기 위한 능력에 대해 분석된다. 이러한 어세이는 용액(예컨대, 문헌[Houghten, 1992, Bio/Techniques 13:412-421]), 비드(문헌[Lam, 1991, Nature 354:82-84]), 칩(문헌[Fodor, 1993, Nature 364:555-556]), 박테리아(미국특허 제5,223,409호), 포자(미국특허 제5,571,698호; 제5,403,484호; 및 제5,223,409호), 플라스미드(문헌[Cull *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1865-1869]) 또는 파지(문헌[Scott and Smith, 1990, Science 249:386-390]; 문헌[Cwirla *et al.*, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6378-6382]; 및 문헌[Felici, 1991, J. Mol. Biol. 222:301 310])에서 수행될 수 있다(각각의 이들 참고 문헌은 전체가 본원에 참고로서 혼입됨).

[1094] 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 항체의 특이적 결합 및 다른 항원과의 교차 반응성 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가된다. 특이적 결합 및 교차 반응성을 분석하기 위해 사용될 수 있는 면역어세이는 몇 가지만 말하자면, 비제한적으로, 기술, 예컨대 웨스턴 블롯, 방사성 면역어세이, ELISA(효소 결합된 면역흡착제 어세이), "샌드위치" 면역어세이, 면역침전법 어세이, 침강소 반응, 겔 침윤 침강소 반응, 면역확산 어세이, 응집반응 어세이, 보체 결합 어세이, 면역방사계측 어세이, 형광 면역어세이, 단백질 A 면역어세이를 사용하는 경쟁 및 비경쟁 어세이 시스템을 포함한다. 이러한 어세이는 통상적이고 당해 분야에 널리 공지된다(예컨대, 참고로서 본원에 혼입된 문헌[Ausubel *et al.*, eds., 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York] 참고).

[1095] 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 항체의 결합 친화력 및 항체-항원 상호작용의 출률은 경쟁 결합 어세이에 의해 결정될 수 있다. 경쟁 결합 어세이의 일 예는 증가하는 양의 비표지된 항원의 존재하에 관심 항체로 표지된 항원(예컨대, ^{3}H 또는 ^{125}I)의 항온 처리, 및 표지된 항원에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사성 면역어세이이다. 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 대한 항체의 친화력 및 결합 출률은 스캐차드 플롯(Scatchard plot) 분석에 의한 데이터로부터 결정될 수 있다. 2차 항체와의 경쟁이 또한 방사성 면역어세이를 사용하여 결정될 수 있다. 이 경우에서, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드는 증가하는 양의 비표지된 2차 항체의 존재하에서 표지된 화합물(예컨대, ^{3}H 또는 ^{125}I)에 공액 결합된 시험 항체와 함께 항온 처리된다.

[1096] 특정 양태에서, 항체 결합 친화력 및 속도 상수는 킨엑스에이(KinExA) 3000 시스템(사피딘 인스트루먼츠(Sapidyne Instruments), 미국 아이다호주 보이시)을 사용하여 측정된다. 일부 양태에서, 표면 플라스몬 공명(예컨대, 비아코어 동역학) 분석이 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 항체의 결합 및 출률을 결

정하기 위해 사용된다. 비아코어 동역학 분석은 그들의 표면상에서 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드에 항체를 고정화시킨 칩으로부터 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드의 결합 및 해리를 분석함을 포함한다. 전형적인 비아코어 동역학 연구는 고정된 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 갖는, 센서 칩 표면상에 0.005%의 트윈 20을 함유하는 HBS 완충액 중 다양한 농도에서 250 μL의 항체 시약(mAb, Fab)의 주입을 수반한다. 유량은 75 μL/분에서 항상 유지된다. 해리 데이터는 15 분 또는 필요한 만큼 더 긴 시간 동안 조절된다. 각각의 주입/해리 주기 후, 결합 항체는 다른 재생제가 상황에 따라 이용되지만, 간단히 말하면, 1 분 펄스의 희산, 전형적으로 10 내지 100 mM의 HCl을 사용하여 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드 표면으로부터 제거된다. 더욱 특히, 겹합률, k_{on} 및 해리, k_{off}를 측정하기 위해, 폴리펩티드는 표준 아민 커플링 화학, 즉, EDC/NHS 방법(EDC=N-다이에틸아미노프로필)카보다이이미드)의 사용을 통해 센서 칩 표면상에 직접적으로 고정화된다. 간단히 말하면, 10 mM NaOAc(pH 4 또는 pH 5) 중 폴리펩티드의 5 내지 100 nM의 용액이 제조되고 약 30 내지 50 RU의 값의 폴리펩티드가 고정화될 때까지 EDC/NHS 활성화된 표면상에서 통과된다. 이에 이어서, 무반응된 활성 에스터가 1M $EtNH_2$의 주입으로 "완료된"다. 폴리펩티드를 함유하지 않는 빈 표면은 참고 목적을 위한 동일한 부동화 조건하에서 제조된다. 적절한 표면이 제조되면, 항체 시약 중 하나에 각각 적합한 일련의 희석이 HBS/트윈 20에서 제조되고, 폴리펩티드 및 참고 세포 표면 둘다에서 통과되고, 이는 연속하여 연결된다. 평형 결합 상수에 따라 다양하게 제조된 항체 농도의 범위인 K_D가 측정된다. 상기 기재된 바와 같이, 결합 항체는 적절한 재생제를 사용하여 각각의 주입/해리 주기 후에 제거된다.

[1097] 항체의 중화 활성은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 어세이를 사용하여 결정될 수 있다. 본원에 기재된 항체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여, 그들의 숙주 세포 수용체(즉, 시알산)에 인플루엔자 바이러스, 또는 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함하는 임의의 다른 조성물(예컨대, VLP, 리포좀 또는 세제 추출물)의 결합을 억제하는 그들의 능력에 대해 어세이될 수 있다. 예를 들어, 인플루엔자 바이러스 수용체를 발현하는 세포는 항체의 존재 또는 부재하에 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 함께 접촉될 수 있고 항원의 결합을 억제하기 위한 항체의 능력은 예를 들어, 유동 세포 또는 섬광 어세이에 의해 측정될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드 또는 항체를 포함하는 조성물은 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드 및 세포 수용체를 포함하는 조성물 사이에 상호 교환의 검출이 가능하도록 검출가능한 화합물, 예컨대, 방사성 활성 라벨(예컨대, ^{32}P, ^{35}S 및 ^{125}I) 또는 형광 라벨(예컨대, 플루오레세인 이소티오시안산염, 로다민, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, 오프탈데하이드 및 플루오레사민)로 표지될 수 있다. 다르게는, 그것의 수용체에 결합으로부터 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 억제하기 위한 항체의 능력은 무세포 어세이에서 결정될 수 있다. 예를 들어, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 항체와 접촉될 수 있고 세포 수용체에 결합으로부터 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 억제하기 위한 항체의 능력이 결정될 수 있다. 특정 양태에서, 항체는 고체 지지체 상에 고정되고 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 검출가능한 화합물로 표지된다. 다르게는, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 고체 지지체 상에 고정되고 항체는 검출가능한 화합물로 표지된다. 특정 양태에서, 세포 수용체에 결합으로부터 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 억제하기 위한 항체의 능력은 대조군에 상대적인 항체(예컨대, 세포 수용체에 결합으로부터 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 폴리펩티드를 억제하기 위해 공지된 항체)의 결합 억제율을 평가함으로써 결정된다.

[1098] 다른 양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합한 항체는 인플루엔자 바이러스 수용체 결합을 억제하지 않고, 또한 본원에 기재된 어세이에서 중화하기 위하여 더욱 발견된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 사용하기에 적합한 항체는 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 어세이에서 바이러스 숙주 막융합을 감소시키거나 억제시킨다.

[1099] 일 양태에서, 바이러스 숙주 막융합은 감염될 수 있는 리포터 및 숙주 세포를 함유하는 인플루엔자 바이러스를 사용하는 시험관 내 어세이에서 분석된다. 리포터 활성이 음성 대조군과 비교하여 억제되거나 감소된 경우(예컨대, 대조 항체의 존재 또는 항체의 부재에서 리포터 활성), 항체는 융합을 억제한다.

[1100] 일 양태에서, 바이러스 숙주 막융합은 세포 융합의 모델 시스템을 사용하여 검출된다. 예시적인 세포 융합 어세이에서, 세포(예컨대, HeLa 세포)는 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드를 코딩하는 플라스미드로 형질감염되고, 항체의 존재하에서 헤마글루티닌 폴리펩티드 융합 기능을 허용하는 완충액(예컨대, pH 5.0의 완충액)에 접촉되고 노출된다. 음성 대조군과 비교하여 신시티아 형성이 감소되거나 억제된 경우(예컨대, 대조군 항체의 존재 또는 항체의 부재에서 신시티아 형성), 항체는 중화된다.

[1101] 다른 양태에서, 바이러스 숙주 막융합은 시험관 내 리포좀 기제된 어세이를 사용하여 분석된다. 예시적인 어세이에서, 숙주 세포 수용체는 리포터의 절반을 함유하는 리포좀으로 재구성된다. 인플루엔자 헤마글루티닌 폴리펩티드는 리포터의 나머지 절반을 함유하는 리포좀의 다른 세트로 재구성된다. 2개의 리포좀 집단이 서로 혼합된 경우, 융합은 리포터의 재구성, 예를 들어, 비색적으로 검출될 수 있는 효소의 반응에 의해 검출된다. 리포터 활성이 항체의 부재 또는 대조군 항체의 존재에서 수행된 어세이에서의 리포터 활성과 비교하여 감소되거나 억제된 경우, 항체는 융합을 억제한다. 특정 양태에서, 융합을 억제하기 위한 항체의 능력은 대조군의 존재하에 융합률에 상대적인 항체의 존재하에 융합률을 평가함으로써 결정된다.

[1102] **14.3. 자극된 세포의 활성을 시험하기 위한 어세이**

[1103] 본원에 기재된 방법에 따라 자극된 세포는, 예를 들어, 목적한 폴리뉴틀레오티드 또는 유전자의 통합, 전사 및/또는 발현, 통합된 유전자의 복제 수, 및 통합의 위치를 위해 분석될 수 있다. 이러한 분석은 임의의 시간에서 수행될 수 있고 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드로 표적 세포의 성공적인 자극은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 방법을 사용하여 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대한 중화 항체의 생성을 검출함으로써 결정된다.

[1104] 특정 양태에서, 자극된 세포, 예컨대, DC가 투여된 대상체는 세포의 위치, 벡터-전달된 폴리뉴클레오티드 또는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 코딩하는 유전자의 발현, 면역 반응의 자극(예컨대, 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드에 대하여 중화 항체의 생성), 및/또는 인플루엔자 바이러스 감염에 관련된 증상 또는 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 관련된 질병에 대한 모니터를 위해 분석될 수 있다.

[1105] 리포터 어세이는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드의 표적에 특이성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 골수 세포의 혼합된 집단은 대상체 및 시험관 내에서 배양된 것으로부터 수득될 수 있다. 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드는 골수 세포, 및 배양된 세포에서 분석될 수 있는 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드와 연관된 리포터 유전자의 발현의 혼합된 집단에 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 혼합된 세포 집단 중 약 50% 이상, 더 바람직하게는 약 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상, 더욱더 바람직하게는 약 95% 이상의 자극된 세포가 수지상 세포이다.

[1106] **14.4. 항바이러스 활성 어세이**

[1107] 본원에 기재된 항체 또는 이의 조성물은 항바이러스 활성을 위해 시험관 내에서 평가될 수 있다. 일 양태에서, 항체 또는 이의 조성물은 인플루엔자 바이러스의 성장에서 그들의 영향을 대해 시험관 내에서 시험된다. 인플루엔자 바이러스의 성장은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 방법 (예컨대, 세포 배양에서)에 의해 평가될 수 있다. 특정 양태에서, 세포는 0.0005 내지 0.001, 0.001 내지 0.01, 0.01 내지 0.1, 0.1 내지 1 또는 1 내지 10의 MOI에서 감염되거나, 0.0005, 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 또는 10의 MOI에서 감염되고, 보충된 무혈청 배지에서 항온 처리된다. 바이러스 역가는 헤마글루티닌 플라크 또는 본원에 기재된 임의의 다른 바이러스 어세이에 의한 상청액에서 측정된다. 바이러스 역가가 평가될 수 있는 세포는 비제한적으로, EFK2 세포, Vero 세포, MDCK 세포, 1차 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC), H292 인간 상피 세포주 및 HeLa 세포를 포함한다. 시험관 내 어세이는 당해 분야에 널리 공지되거나 본원에 기재된 방법을 사용하여 시험관 내에서 배양된 세포 중에서 변이된 바이러스 복제(예컨대, 플라크 형성에 의해 결정됨), 바이러스 단백질의 생성(예컨대, 웨스턴 블롯 분석에 의해 결정됨) 또는 바이러스 RNA(예컨대, RT-PCR 또는 노던 블롯 분석에 의해 결정됨)를 측정하는 것을 포함한다.

[1108] 하나의 비제한적인 예에서, 표적 포유동물 세포주의 단층은 상이한 양(예컨대, 3 플라크 형성 단위(pfu) 또는 5 pfu의 다중도)의 바이러스(예컨대, 인플루엔자)로 감염되고, 이어서 항체의 다양한 희석(예컨대, 0.1 ㎍/ml, 1 ㎍/ml, 5 ㎍/ml 또는 10 ㎍/ml)의 존재 또는 부재에서 배양된다. 감염된 배양물은 48 시간 또는 72 시간 후 감염이 채취되고 적합한 표적 세포주(예컨대, Vero 세포)상에서 당해 분야에 공지된 표준 플라크 어세이에 의해 적정된다.

[1109] 적혈구 응집반응 어세이의 비제한적인 예에서, 세포는 항체과 접촉되고 동시에 또는 이후에 바이러스(예컨대, 1의 MOI에서)로 감염되고, 바이러스는 바이러스 복제를 허용하는 조건(예컨대, 20 내지 24 시간) 하에서 항온 처리된다. 항체는 바람직하게 감염의 경로를 통해서 존재한다. 따라서, 바이러스 복제 및 바이러스 입자의 배출은 0.5%의 닭 적혈구 세포를 사용하는 적혈구 응집반응 어세이에 의해 결정된다. 예컨대, 문헌[Kashyap *et*

al., PNAS USA 105: 5986-5991]을 참조한다. 일부 양태에서, 바이러스 역가에서 약 75%의 감소가 동일한 HA의 2개 이상의 벽에 웰에 의해 바이러스 복제가 감소되는 경우, 화합물은 바이러스 복제의 억제제로 간주된다. 특정 양태에서, 억제제는 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상까지 이 어세이에서 바이러스 역가를 감소시킨다. 다른 특정 양태에서 억제제는 대상체에서 인플루엔자 바이러스 역가 중 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내지 8 로그, 7 내지 9 로그 또는 8 내지 9 로그의 감소를 야기한다. 인플루엔자 바이러스 역가에서 로그 감소는 음성 대조군과 비교될 수 있고, 또 다른 치료와 비교될 수 있고, 또는 항체 투여전에 환자에서의 역가와 비교될 수 있다.

[1110] **14.5. 세포독성 어세이**

[1111] 당해 분야에 널리 공지된 많은 어세이는 활성 화합물 또는 이의 조성물에 노출된 후 세포(감염되거나 비감염됨) 또는 세포주의 생존력을 평가하기 위해 사용될 수 있고, 이어서, 화합물 또는 조성물의 세포 독성을 결정한다. 예를 들어, 세포 증식은 브로모데옥시우리딘(BrdU) 혼입 측정(예컨대, 문헌[Hoshino *et al.*, 1986, Int. J. Cancer 38, 369]; 문헌[Campana *et al.*, 1988, J. Immunol. Meth. 107:79] 참고), (3H) 티미딘 혼입 측정(예컨대, 문헌[Chen, J., 1996, Oncogene 13:1395-403]; 문헌[Jeoung, J., 1995, J. Biol. Chem. 270:18367-73] 참고), 직접 세포 수, 또는 전사에서 바뀐 검출, 전사 또는 공지된 유전자, 예컨대, 원발암유전자(예컨대, fos 및 myc)의 활성 또는 세포 주기 마커(Rb, cdc2, 시클린 A, D1, D2, D3, E 등)에 의하여 분석될 수 있다. 이러한 단백질 및 mRNA의 수준 및 활성은 당해 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 공지된 면역 진단 방법, 예컨대, 시판중인 항체를 포함하는 항체를 사용하는 ELISA, 웨스턴 블롯팅 또는 면역침전법에 의해 수량화될 수 있다. mRNA은 당해 분야에 널리 공지되고 통상적인 방법, 예를 들어, 노던 분석, RN에이즈 보호, 또는 역전사와 연결된 폴리머라제 쇄 반응을 사용하여 수량화될 수 있다. 세포 생존력은 트리판-블루 염색 또는 당해 분야에 공지된 다른 세포 사멸 또는 생존력 표지자를 사용하여 평가될 수 있다. 특정 양태에서, 세포의 ATP의 수준은 세포 생존력을 결정하기 위해 측정된다.

[1112] 특정 양태에서, 세포 생존력은 당해 분야의 표준 어세이, 예컨대, 세포 내의 ATP의 수준을 측정하는 세포역가-Glo 어세이 키트(프로메가(Promega))를 사용하여 3 일 및 7 일의 주기에서 측정된다. 세포의 ATP 감소는 세포 독성의 영향을 나타낸다 . 또 다른 특정 양태에서, 세포 생존력은 중성 적 흡수(neutral red uptake) 어세이에서 측정될 수 있다. 다른 양태에서, 형태적 변화에 대한 시각적인 관찰은 확대, 입상, 뾰족한 가장자리를 가진 세포, 계열 외형, 라운딩, 웰의 표면으로부터의 탈착 또는 다른 변화를 포함한다. 이들 변화는 세포 독성 보이는 정도에 따라 T(100% 독성), PVH (부분적으로 독성이 매우 심함-80%), PH(부분적으로 독성이 심함-60%), P(부분적으로 독성-40%), Ps(부분적으로 독성이 약함-20%) 또는 0(독성 없음-0%)으로 지정된다. 50% 세포 억제(세포 독성) 농도(IC_{50})는 이들 데이터의 회귀 분석에 의해 결정된다.

[1113] 특정 양태에서, 세포 독성 어세이에서 사용된 세포는 1차 세포 및 세포주를 포함하는 동물 세포이다. 일부 양태에서, 세포는 인간 세포이다. 특정 양태에서, 세포 독성은 하나 이상의 하기 세포주에서 평가된다: U937(인간 단핵구 세포주); 1차 말초 혈액 단핵 세포(PBMC); Huh7(인간 간모세포종 세포주); 293T(인간 배아 신장 세포주); 및 THP1(단구 세포). 특정 양태에서, 세포 독성은 하나 이상의 하기 세포주에서 평가된다: MDCK, MEF, Huh 7.5, 디트로이트(Detroit) 또는 인간 기관지 상피(HTBE) 세포.

[1114] 활성 화합물 또는 이의 조성물은 동물 모델에서 시험관 내 독성에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재되고/되거나 당해 분야에 공지된 다른 동물 모델이 이들 화합물의 생체 내 독성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 활성 화합물의 활성을 시험하기 위해 사용된다. 예를 들어, 동물은 활성 화합물의 농도의 범위에서 투여된다. 이어서, 동물은 치사율, 체중 손실 또는 체중 증가 실패, 및/또는 조직 손상을 나타낼 수 있는 혈청 표지자의 수준(예컨대, 일반적인 조직 손상의 지표로서 크리아틴 포스포키나제 수준, 가능한 간 손상에 대한 지표로서 글루타믹 옥살산 트랜스미나제 또는 피루브산 트랜스미나제의 수준)에 대한 시간 동안 모니터링된다. 이들 생체 내 어세이는 또한 다양한 투여 방식 및/또는 투여량에 따른 상황의 독성을 시험하기 위해 채택될 수 있다.

[1115] 활성 화합물의 독성 및/또는 효능은 예컨대, LD_{50}(집단의 50%에 치명적인 ㅌ투여량) 및 ED_{50}(집단의 50%에서 치

료적으로 효과량)을 결정하기 위한 세포 배양 또는 실험적인 동물에서 표준 약학 공정에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과량 사이의 투여량 비는 치료 지수이고 LD_{50}/ED_{50} 비로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 활성 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 활성 화합물이 사용될 수 있는 반면에, 케어는 비감염된 세포 및 치료법, 부작용의 감소에 잠재적인 손실을 최소화하기 위해 영향을 받은 조직의 위치에서 이러한 제제를 표적하는 전달 시스템을 취해야만 한다.

[1116] 세포 배양 어세이 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 활성 화합물의 투여량의 범위를 나타내기 위해 사용될 수 있다. 이러한 약제의 투여량은 독성이 적거나 없는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위에서 바람직하게 놓인다. 투여량은 이용된 투여량의 형태 및 사용된 투여의 경로에 따라 이 범위내에서 변할 수 있다. 본원에 기재된 방법에서 사용된 임의의 활성 화합물을 위해, 효과량은 세포 배양 어세이로부터 먼저 측정될 수 있다. 투여량은 세포 배양에서 측정된 IC_{50}(즉, 증상의 반 최대 억제를 향상시키는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 플라즈마 농도 범위를 향상시키기 위한 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 투여량을 더욱 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다. 플라즈마의 수준은, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 투여량 결정을 간주하기 위한 추가적인 정보는 본원에 기재된다.

[1117] 또한, 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 어세이는 본원에 기재된 활성 화합물 및 조성물의 예방 효용 및/또는 치료 효용의 평가, 예를 들어, 바이러스 감염 또는 증상 또는 이에 연관된 증상을 측정함으로써 사용될 수 있다.

[1118] **14.6. 생체 내 항바이러스 활성**

[1119] 활성 화합물 및 이의 조성물은 인간에서 사용하기 전에 목적 치료 또는 예방 활성에 대해 생체 내에서 바람직하게 분석된다. 예를 들어, 생체 내 어세이는 활성 화합물 또는 이의 조성물 및/또는 또 다른 치료법을 투여하기에 바람직할 수 있는 것을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 인플루엔자 바이러스 질환을 예방하기 위해 활성 화합물 또는 이의 조성물의 사용을 평가하기 위해, 조성물은 인플루엔자 바이러스로 동물이 감염되기 전에 투여될 수 있다. 다르게는, 또는 추가로, 활성 화합물 또는 이의 조성물이 인플루엔자 바이러스로 감염된 동물이 동시간에서 동물에게 투여될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이와 연관된 질병의 치료에 활성 화합물 또는 이의 조성물의 사용을 평가하기 위해, 화합물 또는 조성물은 인플루엔자 바이러스로 동물이 감염된 후에 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 활성 화합물 또는 이의 조성물은 1회 이상 동물에게 투여된다.

[1120] 활성 화합물 및 이의 조성물은 비제한적으로, 래트, 마우스, 닭, 소, 원숭이, 돼지, 염소, 양, 개, 래빗, 기니아 피그등을 포함하는 동물 모델 시스템에서 항바이러스의 활성이 시험될 수 있다. 특정 양태에서, 활성 화합물 및 이의 조성물은 마우스 모델 시스템에서 시험된다. 이러한 모델 시스템은 널리 사용되고 당해 분야의 숙련자에 널리 공지된다. 특정 양태에서, 활성 화합물 및 이의 조성물은 마우스 모델 시스템에서 시험된다. 인플루엔자 바이러스에 대한 동물 모델의 비제한적인 예는 이 단락에서 기재된다.

[1121] 일반적으로, 동물은 인플루엔자 바이러스로 감염되고, 동시에 또는 이어서 활성 화합물 또는 이의 조성물 또는 플라세보로 치료된다. 다르게는, 동물은 활성 화합물 또는 이의 조성물 또는 플라세보로 치료되고, 이어서 임플루엔자 바이러스로 감염된다. 이러한 동물로부터 수득된 샘플(예컨대, 혈청, 소변, 가래, 정액, 타액, 플라즈마 또는 조직 샘플)은 당해 분야에 널리 공지된 방법, 예컨대, 바뀐 바이러스 역가의 측정(예컨대, 플라크 형성에 의해 결정됨), 바이러스 단백질의 생성(예컨대, 웨스턴 블롯, ELISA 또는 유동 세포 분석에 의해 결정됨) 또는 바이러스 핵산의 생성(예컨대, RT-PCR 또는 노던 블롯 분석에 의해 결정됨)을 통하여 바이러스 복제에 대해 시험될 수 있다. 조직 샘플에서 바이러스의 정량을 위해, 조직 샘플을 인산완충식염수(PBS)에서 균질화하였고, 정화된 균질 현탁액의 희석을 세포(예컨대, Vero, CEF 또는 MDCK 세포)의 단층쪽으로 37℃에서 1 시간 동안 흡착하였다. 다른 어세이에서, 조직병리학 평가를 함염 후에 수행하였고, 바람직하게는 기관 바이러스의 평가는 감염을 위한 표적으로 공지된다. 바이러스 면역 조직 화학은 바이러스 특이적 단클론 항체를 사용하여 수행될 수 있다.

[1122] 바이러스의 독성에서 활성 화합물 또는 이의 조성물의 효과는 또한 생체 내 어세이를 사용하여 측정될 수 있다(활성 화합물 또는 이의 조성물이 투여된 감염된 대상체에서 바이러스의 역가, 활성 화합물 또는 이의 조성물이 투여된 감염된 대상체의 생존의 길이, 활성 화합물 또는 이의 조성물이 투여된 감염된 대상체에서 면역 반응, 활성 화합물 또는 이의 조성물이 투여된 감염된 대상체에서 증상의 수, 지속 및/또는 고통, 활성 화합물 또는 이의 조성물이 투여된 감염된 대상체에서 하나 이상의 증상의 발병 전의 기간이 평가된다). 당해 분야의 숙련

자에게 공지된 기술은 이러한 효과를 측정하기 위해 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 활성 화합물 또는 이의 조성물은 0.5 배, 1 배, 2 배, 4 배, 6 배, 8 배, 10 배, 15 배, 20 배, 25 배, 50 배, 75 배, 100 배, 125 배, 150 배, 175 배, 200 배, 300 배, 400 배, 500 배, 750 배 또는 1,000 배, 또는 치료되지 않은 대상체에 상대적으로 인플루엔자 바이러스의 역가에서 큰 감소를 야기한다. 일부 양태에서, 활성 화합물 또는 이의 조성물은 치료되지 않은 대상체에 상대적으로 인플루엔자 바이러스의 역가에서 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내지 8 로그, 7 내지 9 로그 또는 8 내지 9 로그의 감소를 야기한다.

[1123] 인플루엔자 바이러스에 대하여 항바이러스제를 시험하기 위해 사용하도록 개발된 인플루엔자 바이러스 동물 모델, 예컨대, 패럿, 마우스, 기니아 피그, 다람쥐 원숭이, 마카크 및 닭이 기재되어 있다. 예컨대, 문헌[Sidwell *et al.*, Antivirus Res., 2000, 48:116]; 문헌[Lowen A.C. *et al.* PNAS., 2006, 103: 998-892]; 문헌[MxcCauley *et al.*, Antivirus Res., 1995, 27:179-186] 및 문헌[Rimmelzwann *et al.*, Avian Diseases, 2003, 47:931-933]을 참고한다. 인플루엔자의 마우스 모델을 위하여, 인플루엔자 감염된 마우스에 투여된 활성 화합물의 바이러스 활성을 어세기 하기 위해 사용될 수 있는 한도의 비제한적인 예는 폐렴 연관된 사망, 혈청 α 1 산 당단백질 증가, 동물 체중, 헤마글루티닌에 의해 어세이된 폐 바이러스, 플라크 어세이에 의해 어세이된 폐 바이러스, 및 폐에서 조직병리학 변화를 포함한다. 통계적인 분석은 유의성(예컨대, 0.05 이하의 P값)을 측정하기 위하여 수행된다.

[1124] 다른 어세이에서, 조직병리학 평가는 동물 모델 대상체의 감염 후에 수행된다. 비갑개 및 기관은 상피 변화 및 상피내 염증에 대해 검사될 수 있다. 폐는 세기관지 상피 변화 및 큰 배지 및 작은 배지 또는 말단 세기관지에서 세기관지주위의 염증에 대해 검사될 수 있다. 폐포는 또한 염증 변화에 대해 평가될 수 있다. 배지 세기관지는 하기에 기재된 바와 같이 0 내지 3+의 규모로 분류될 수 있다: 0(정상: 섬모 선단 경계 및 기저 가성중층된 핵을 갖는 큰 원주 상피 세포에 배지에 의해 연결됨; 최소 염증); 1+(표층 원주 및 약간만 증가된 증식을 갖는 가장자리에서; 많은 세포에서 또한 볼 수 있는 섬모); 2+(표지된 증식에 약화로부터의 표층 범위에서 현저한 변화; 내강 경계에서 무질서한 세포 및 불규칙한 가장자리 층); 3+(루멘에서 볼 수 있는 괴저성 세포를 갖는 현저하게 파괴되고 무질서하게된 표층; 표지된 반응성 증식에서 세기관지 약화된 일부 및 다른 것).

[1125] 기관은 하기와 같이 0 내지 2.5+의 규모에서 등급화하였다: 0(정상: 섬모 선단 경계 및 기저 가성중층된 핵을 갖는 큰 원주 상피 세포에 배지에 의해 연결됨. 선단 경계 및 핵 사이의 세포질 증거. 비늘 모양 세포를 갖는 일부 작은 초점); 1+(표층의 초점 비늘 모양의 변성); 2+(많은 표층의 분산된 비늘 모양의 변성, 섬모는 초점적 증거일 수 있음); 2.5+(매우 적은 섬모 증거를 갖는 분산된 비늘 모양의 변성).

[1126] 바이러스 면역 조직 화학은 바이러스 특이적 단클론 항체(예컨대 NP, N 또는 HN 특이적 단클론 항체)를 사용하여 수행된다. 염색은 하기와 같이 0 내지 3+로 등급화하였다: 0(감염되지 않은 세포); 0.5+(약간 감염된 세포); 1+(넓게 분리된 각각의 세포로서 약간 감염된 세포); 1.5+(넓게 분리된 단일 및 작은 무리로서 약간 감염된 세포); 2+(중간 정도 감염된 세포, 일반적으로 세기관지 내부 표층의 부분 또는 폐포 중 작은 개재 병소에서 세포에 인접한 클러스터에 영향을 끼치는, 중간 정도 감염된 세포); 3+(대다수 감염된 세포, 세기관지중 표층에서 대부분이거나 폐포에서 큰 개재 병소에서 널리 퍼져 영향을 끼치는, 대다수 감염된 세포).

[1127] 일 실시예에서, 바이러스 감염의 동물 모델에서 폐 병변을 유도하고 감염을 야기하는 능력은 야생형 바이러스 및 모크 바이러스를 사용하여 비교된다. 폐 병변은 외관 검사에 의해 건강한 폐의 엽의 백분율로서 평가될 수 있다. 동물은 페토바르비탈의 정맥내 투여에 의해 5 일 후 안락사 되고, 그들의 폐는 완전히 제거되었다. 거시적인 병변에 의해 영향을 받은 각각의 폐의 엽의 표면의 백분율은 육안으로 측정되었다. 백분율은 각각의 동물의 7개의 폐의 엽에 대한 평균값을 수득하기 위해 평균으로 계산하였다. 다른 어세이에서, 코 표본은 바이러스 축적 또는 역가를 결정하기 위해 시험되었다. 코 표본은 바이러스 축적 후 감염을 결정하기 위해 검시 동안 취할 수 있다.

[1128] 일 양태에서, 바이러스는 조직 샘플에서 정량된다. 예를 들어, 조직 샘플은 인산완충식염수(PBS)에서 균질화되고, 정화된 균질 현탁액의 희석이 세포의 단층(예컨대, MDCK 세포)쪽으로 37℃에서 1시간 동안 흡착된다. 이어서 감염된 단층 을 0.1% 소 혈청 알부민(BSA), 0.01% DEAE-덱스트란, 0.1% $NaHCO_3$ 및 1% 아가를 함유하는 최소

필수 배지의 용액으로 덮었다. 플레이트를 플라크가 가시화될 때까지 2 내지 3일 항온 처리하였다. PR8 감염된 샘플로부터 바이러스를 적정하기 위한 조직 배양 감염 용량(TCID) 어세이를 다음과 같이 수행하였다. 96 웰 플레이트에서 세포(예컨대, MDCK 세포)의 융합성 단층을 배지에서 정화된 조직 균질 현탁액의 로그 희석으로 항온 처리하였다. 항온 처리 후 2 내지 3일 후, 각각의 웰로부터 0.05 ml의 분취량은 적혈구 응집반응 어세이(HA 어세이)에 의해 바이러스 성장에 대해 평가하였다.

[1129] **14.6.1.1. 인간에서의 어세이**

[1130] 일 양태에서, 인플루엔자 바이러스 복제를 조절하는 활성 화합물 또는 이의 조성물이 감염된 인간 대상체에서 평가된다. 이 양태에 따라서, 활성 화합물 또는 이의 조성물은 인간 대상체에 투여되고, 바이러스 복제에서 활성 화합물 또는 조성물의 효과는 예컨대, 생물학적 샘플(예컨대, 혈청 또는 플라즈마)에서 바이러스 또는 바이러스 핵산의 수준을 분석함으로써 결정된다. 바이러스 복제를 변경하는 활성 화합물 또는 이의 조성물은 대상체 또는 대상체에서 대조군으로 치료된 대상체의 군 또는 활성 화합물 또는 이의 조성물로 치료된 대상체 군에서 바이러스 복제의 수준을 비교함으로써 확인될 수 있다. 다르게는, 바이러스 복제에서 변이는 대상체 또는 활성 화합물 또는 이의 조성물이 투여되기 전 및 투여된 후 대상체 군에서 바이러스 복제의 수준을 비교함으로써 확인될 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술은 생물학적 샘플을 수득하고 mRNA 또는 단백질 발현을 분석하기 위해 사용될 수 있다.

[1131] 또 다른 양태에서, 인플루엔자 바이러스 감염/질병과 함께 하나 이상의 증상의 고통에서 활성 화합물 또는 이의 조성물의 효과는 감염된 대상체에서 평가된다. 이 양태에 따라서, 활성 화합물 또는 이의 조성물 또는 대조군이 인플루엔자 바이러스 감염을 앓고 있는 인간 대상체에게 투여되고 바이러스 감염의 하나 이상의 증상에서 활성 화합물 또는 조성물의 효과가 결정된다. 하나 이상의 증상을 감소시키는 활성 화합물 또는 이의 조성물은 활성 화합물 또는 조성물로 치료된 대상체에 대하여 대조군으로 치료된 대상체와 비교함으로써 확인될 수 있다. 또 다른 양태에서, 활성 화합물 또는 이의 조성물은 건강한 인간 대상체에 투여되고 백신으로서의 효능이 모니터링된다(예컨대, 대상체는 인플루엔자 바이러스 감염의 증상의 개시; 대상체에 감염된 인플루엔자 바이러스의 능력; 및/또는 인플루엔자 바이러스 감염와 연관된 하나 이상의 증상의 존재/부재에서 감소에 대해 모니터링된다). 감염성 질병을 갖는 의료진에게 익숙하게 공지된 기술은 활성 화합물 또는 이의 조성물이 인플루엔자 바이러스 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 감소시키는지 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[1132] **15. 키트**

[1133] 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 약학 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 활성 화합물의 성분의 하나 이상으로 충원된 하나 이상의 용기를 포함하는 약학 팩 또는 키트이다. 이러한 용기와 선택적으로 관련된 것은 제조 회사, 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 기관의 승인을 반영하는 고시인 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 반영하는 정부 기관에 의해 규정된 양식에 의해 통지될 수 있다.

[1134] 본원에 혼입된 키트는 상기 방법에서 사용될 수 있다. 일 양태에서, 키트는 본원에 기재된 활성 화합물, 바람직하게는 하나 이상의 용기에서, 하나 이상의 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 특정 양태에서, 키트는 본원에 기재된 백신, 예컨대, 스플릿 바이러스 백신, 아단위 백신, 비활성화된 인플루엔자 바이러스 백신 또는 살아있는 인플루엔자 바이러스 백신을 포함한다.

[1135] **실시예**

[1136] **실시예 1: 인플루엔자 헤마글루티닌 줄기 도메인 폴리펩티드**

[1137] [표 8]

[1138] **구성물의 요약**

명칭	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	연결기	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
PR8-2G	서열 번호 34	Gly-Gly	서열 번호 50	서열 번호 66
PR8-4G	서열 번호 34	Gly-Gly-Gly-Gly	서열 번호 50	서열 번호 66
PR8-PG	서열 번호 34	Pro-Gly	서열 번호 50	서열 번호 66
PR8-No Cys-1G	서열 번호 177	Gly	서열 번호 226	서열 번호 66
PR8-No Cys 2G	서열 번호 177	Gly-Gly	서열 번호 226	서열 번호 66
PR8-No Cys 3G	서열 번호177	Gly-Gly-Gly	서열 번호 226	서열 번호 66
PR8-No Cys	서열 번호 177	직접 결합	서열 번호 226	서열 번호 66
PR8-No Cys Δ1	서열 번호 178	직접 결합	서열 번호 227	서열 번호 66
PR8-No Cys Δ3	서열 번호 179	직접 결합	서열 번호 228	서열 번호 66
PR8-No Cys NAS	서열 번호 177	Asn-Ala-Ser	서열 번호 226	서열 번호 66
PR8-CON-A	서열 번호 312	Gly-Gly-Gly-Gly	서열 번호 313	서열 번호 66
PR8-CON-B	서열 번호 34	Gly-Gly	서열 번호 314	서열 번호 66
PR8-CON-C	서열 번호 315	Gly-Gly	서열 번호 316	서열 번호 66
HK68-2G	서열 번호 36	Gly-Gly	서열 번호 52	서열 번호 68
HK68-4G	서열 번호 36	Gly-Gly-Gly-Gly	서열 번호 52	서열 번호 68

[1139]

명칭	HA1 N-말단 긴 줄기 분절	연결기	HA1 C-말단 긴 줄기 분절	HA2 도메인
HK68-PG	서열 번호 36	Pro-Gly	서열 번호 52	서열 번호 68
HK68-No Cys	서열 번호 183	직접 결합	서열 번호 232	서열 번호 68
HK68-No Cys Δ1	서열 번호 184	직접 결합	서열 번호 233	서열 번호 68
HK68-No Cys Δ3	서열 번호 185	직접 결합	서열 번호 234	서열 번호 68
HK68-No Cys NAS	서열 번호 183	Asn-Ala-Ser	서열 번호 232	서열 번호 68
HK68-CON-A	서열 번호 308	Gly-Gly-Gly-Gly	서열 번호 52	서열 번호 68
HK68-CON-B	서열 번호 36	Gly-Gly	서열 번호 309	서열 번호 68
HK68-CON-C	서열 번호 310	Gly-Gly-Gly-Gly	서열 번호 311	서열 번호 68

[1140]

[1141] 본 실시예는 본원에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있는 표 8에서 유용한 폴리펩티드를 제공한다.

[1142] 본 명세서에 인용된 모든 공개 문헌, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개 문헌 또는 특허 출원이 참고로서 혼입되도록 구체적으로 및 개별적으로 제시된 것과 같이 참고로서 본원에 혼입된다. 상기 발명이 이해의 명확성의 목적을 위해 설명 및 예에 의해 일부 상세하게 기술되었지만, 이는 특정 변경 및 개질이 첨부된 청구범위의 사상이나 범위를 이탈하지 않고 수행될 수 있는 본 발명의 교시의 관점에서 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

도면

도면1a

```
                                        ▼(성숙 잔기 1)
H1    MKANLLVLLCALA---------AADADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLE
H2    --MAIIYLILLFT---------AVRGDQICIGYHSNNSTEKVDTILERNVTVTHAQNILE
H3    MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTNATELVQ
H4    MLSIVILFLLIAENS----SQNYTGNPVICMGHHAVANGTMVKTLADDQVEVVTAQELVE
H5    -MERIVLLLAIVS---------LVKSDQICIGYHANKSTKQVDTIMEKNVTVTHAQDILE
H6    -MIAIIVVAILAT---------AGRSDKICIGYHANNSTTQIDTILEKNVTVTHSVELLE
H7    MNTQILVFALVAVIPTN--------ADKICLGHHAVSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVE
H8    --MEKFIAIAT-LAS-------TNAYDRICIGYQSNNSTDTVNTLIEQNVPVTQTMELVE
H9    -METKAIIAALLMVT-------AANADKICIGYQSTNSTETVDTLTESNVPVTHTKELLH
H10   MYKVVVIIALLGAVKG---------LDRICLGHHAVANGTIVKTLTNEQEEVTNATETVE
H11   -MEKTLLFAAIFL---------CVKADEICIGYLSNNSTDKVDTIIENNVTVTSSVELVE
H12   --MEKFIILSTVLAA-------SFAYDKICIGYQTNNSTETVNTLSEQNVPVTQVEELVH
H13   MALNVIATLTLIS-V-------CVHADRICVGYLSTNSSERVDTLLENGVPVTSSIDLIE
H14   MIALILVALALSHTAYSQITNGTTGNPIICLGHHAVENGTSVKTLTDNHVEVVSAKELVE
H15   MNTQIIVILVLGLSMVK--------SDKICLGHHAVANGTKVNTLTERGVEVVNATETVE
H16   MMIKVLYFLIIVLGR-------YSKADKICIGYLSNNSSDTVDTLTENGVPVTSSVDLVE
                                        ▲(성숙 잔기 1)

                ▼(잔기 Ap)                                    (잔기 Cp)▼
H1    DSHNGKLCRLKGIAPLQLGKCNIAGWLLGNPECDPLLPVRSWSYIVETPNSENGICYPGD
H2    KTHNGKLCKLNGIPPLELGDCSIAGWLLGNPECDRLLTVPEWSYIMEKENPRNGLCYPGS
H3    SSSTGKICNN-PHRILDGIDCTLIDALLGDPHCDVFQN-ETWDLFVERSKAFS-NCYPYD
H4    SQNLPELCPS-PLRLVDGQTCDIINGALGSPGCDHLNG-AEWDVFIERPNAVD-TCYPFD
H5    RTHNGKLCSLNGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFLNLPEWLYIVEKDNPINSLCYPGD
H6    NQKEERFCKILKKAPLDLKGCTIEGWILGNPQCDLLLGDQSWSYIVERPTAQNGICYPGV
H7    RTNIPKICSK-GKRTTDLGQCGLLGTITGPPQCDQFLE-FSADLIIERREGND-VCYPGK
H8    TEKHPAYCNTDLGAPLELRDCKIEAVIYGNPKCDIHLKDQGWSYIVERPSAPEGMCYPGS
H9    TEHNGMLCATDLGHPLILDTCTIEGLIYGNPSCDILLGGKEWSYIVERSSAVNGMCYPGN
H10   STNLNKLCMK-GRSYKDLGNCHPVGMLIGTPVCDPHLT-GTWDTLIERENAIA-HCYPGA
H11   TEHTGSFCSINGKQPISLGDCSFAGWILGNPMCDELIGKTSWSYIVEKPNPTNGICYPGT
H12   RGIDPILCGTELGSPLVLDDCSLEGLILGNPKCDLYLNGREWSYIVERPKEMEGVCYPGS
H13   TNHTGTYCSLNGVSPVHLGDCSFEGWIVGNPACTSNFGIREWSYLIEDPAAPHGLCYPGE
H14   TNHTDELCPS-PLKLVDGQDCHLINGALGSPGCDRLQD-TTWDVFIERPTAVD-TCYPFD
H15   ITGIDKVCTK-GKKAVDLGSCGILGTIIGPPQCDLHLE-FKADLIIERRNSSD-ICYPGR
H16   TNHTGTYCSLNGISPIHLGDCSFEGWIVGNPSCATNINIREWSYLIEDPNAPNKFCYPGE
                ▲(잔기 Ap)                                    (잔기 Cp)▲
```

도면1b

```
H1   FIDYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHNTNGV-TAACSHE-GKSSFYRNLLWLTE
H2   FNDYEELKHLLSSVTHFEKVKILPK-DRWTQHTTTGG-SRACAVS-GNPSFFRNMVWLTK
H3   VPDYASLRSLVAS-S--GTLEFITEGFTW-TGVTQNGGSNACKRGPG-NGFFSRLNWLTK
H4   VPEYQSLRSILAN-N--GKFEFIAEEFQW-NTVKQNGKSGACKRANV-DDFFNRLNWLVK
H5   FNDYEELKYLLSSTNHFEKIRIIPR-SSWSNHDASSGVSSACPYI-GRSSFLRNVVWLIK
H6   LNEVEELKALIGSGERVERFEMFPK-STWTGVDTSSGVTRACPYN-SGSSFYRNLLWIIK
H7   FVNEEALRQILRG-S--GGIDKETMGFTY-SGIRTNGTTSACRRSG--SSFYAEMEWLLS
H8   VENLEELRFVFSSAASYKRIRLFDY-SRWNVTRS--GTSKACNASTGGQSFYRSINWLTK
H9   VENLEELRSLFSSAKSYKRIQIFPD-KTWNVTYS--GTSRACSN-----SFYRSMRWLTH
H10  TINEEALRQKIME-S--GGISKMSTGFTYGSSITSAGTTKACMRNGG-DSFYAELKWLVS
H11  LESEEELRLKFSGVLEFNKFEVFTS-NGWGAVNSGVGVTAACKFG-GSNSFFRNMVWLIH
H12  IENQEELRSLFSSIKKYERVKMFDF-TKWNVTYT--GTSKACNNTSNQGSFYRSMRWLTL
H13  LNNNGELRHLFSGIRSFSRTELIPP-TSWGEVLD--GTTSACRDNTGTNSFYRNLVWFIK
H14  VPDYQSLRSILAS-S--GSLEFIAEQFTW-NGVKVDGSSSACLRGGR-NSFFSRLNWLTK
H15  FTNEEALRQIIRE-S--GGIDKESMGFRY-SGIRTDGATSACKRTV--SSFYSEMKWLSS
H16  LDNNGELRHLFSGVNSFSRTELINP-SKWGNVLD--GVTASCLDR-GASSFYRNLVWIVK


H1   -K-EGSYPKLKNSYVNKKGKEVLVLWGIHHPPNSKEQQNLYQNENAYVSVVTSNYNRRFT
H2   -K-GSNYPIAKGSYNNTSGEQMLIIWGVHHPNDETEQRTLYQNVGTYVSIGTSTLNKRSI
H3   S--GSTYPVLNVTMPNNDNFDKLYIWGVHHPSTNQEQTSLYVQESGRVTVSTRRSQQSII
H4   SD-GNAYPLQNLTKINNGDYARLYIWGVHHPSTSTEQTNLYKNNPGRVTVSTKTSQTSVV
H5   -K-NNTYPTIKRSYNNTNQEDLLILWGIHHPNDAAEQTKLYQNPTTYVSVGTSTLNQRSI
H6   TK-SAAYSVIKGAYNNTGNQPILYFWGVHHPPDTNEQNTLYGSGDRYVRMGTESMNFAKS
H7   NTDNASFPQMTKSYKNTRRESALIVWGIHHSGSTTEQTKLYGSGNKLITVGSSKYHQSFV
H8   KE-PDTYDFNEGAYVNNEDGDIIFLWGIHHPPDTKEQTTLYKNANTLSSVTTNTINRSFQ
H9   K--SNSYPFQNAHYTNNERENILFMWGIHHPPTDTEQTDLYKNADTTTSVTTEDINRTFK
H10  KTKGQNFPQTTNTYRNTDTAEHLIIWGIHHPSSTQEKNDLYGTQSLSISVESSTYQNNFV
H11  -Q-SGTYPVIKRTFNNTKGRDVLIVWGIHHPATLTEHQDLYKKDSSYVAVGSETYNRRFT
H12  K--SGQFPVQTDEYKNTRDSDIVFTWAIHHPPTSDEQVKLYKNPDTLSSVTTVEINRSFK
H13  -K-NTRYPVISKTYNNTTGRDVLVLWGIHHPVSVDETKTLYVNSDPYTLVSTKSWSEKYK
H14  AT-NGNYGPINVTKENTGSYVRLYLWGVHHPSSDNEQTDLYKVATGRVTVSTRSDQISIV
H15  SMNNQVFPQLNQTYRNTRKEPALIVWGVHHSSSLDEQNKLYGTGNKLITVGSSKYQQSFS
H16  -K-DEKYPVIKGDYNNTTGRDVLVLWGIHHPDTETTATNLYVNKNPYTLVSTKEWSKRYE
```

도면1c

```
                                                  ▼(잔기 Cq)
H1    PEIAERPKVRDQAGRMNYYWTLLKPGDTIIFEANGNLIAPMYAFALSRGFG--------S
H2    PVIATRPKVNGQGGRMEFSWTILDIWDTINFESTGNLIAPEYGFRISKRGS--------S
H3    PNIGSRPWVRGQSSRISIYWTIVKPGDVLVINSNGNLIAPRGYFKMRTG---------KS
H4    PDIGSRPLVRGQSGRVSFYWTIVEPGDLIVFNTIGNLIAPRGHYKLNNQK--------KS
H5    PEIATRPKVNGQSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPRYAYKIVKKGD--------S
H6    PEIAARPAVNGQRGRIDYYWSILKPGETLNVESNGNLIAPWYAFRFVSTSNK-------G
H7    PSPGTRPQINGQSGRIDFHWLILDPNDTVTFSFNGAFIAPNRASFLR----------GKS
H8    PNIGPRPLVRGQQGRMDYYWGILKRGETLKIRTNGNLIAPEFGYLLKGESYG-------R
H9    PVIGPRPLVNGQQGRIDYYWSVLKPGQTLRIRSNGNLIAPWYGHVLTGESHG-------R
H10   PVVGARPQVNGQSGRIDFHWTLVQPGDNITFSDNGGLIAPSRVSKLT----------GRD
H11   PEINTRPRVNGQAGRMTFYWKIVKPGESITFESNGAFLAPRYAFEIVSVGN--------G
H12   PNIGPRPLVRGQQGRMDYYWAVLKPGQTVKIQTNGNLIAPEYGHLITGKSHG-------R
H13   LETGVRPGYNGQRSWMKIYWSLIHPGEMITFESNGGFLAPRYGYIIEEYGK--------G
H14   PNIGSRPRVRNQSGRISIYWTLVNPGDSIIFNSIGNLIAPRGHYKISKST--------KS
H15   PSPGARPKVNGQAGRIDFHWMLLDPGDTVTFTFNGAFIAPDRATFLRSNAPSGIEYNGKS
H16   LEIGTRIG-DGQRSWMKLYWHLMHPGERIMFESNGGLIAPRYGYIIEKYGT--------G
                                                  ▲(잔기 Cq)

                ▼(잔기 Aq)                          ▼(잔기 Bq)
H1    GIITSNASMHE-CNTKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPKYVRSAKLRMVTGLRNNP
H2    GIMKTEGTLEN-CETKCQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECPKYVKSERLVLATGLRNVP
H3    SIMSSDAPIDT-CISECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKYVKQNTLKLATGMRNVP
H4    TILNTAIPIGS-CVSKCHTDKGSLSTTKPFQNISRIAVGDCPRYVKQGSLKLATGMRNIP
H5    AIMKSGLAYGN-CDTKCQTPVGEINSSMPFHNIHPHTIGECPKYVKSDRLVLATGLRNVP
H6    AVFKSNLPIEN-CDATCQTVAGVLRTNKTFQNVSPLWIGECPKYVKSESLRLATGLRNVP
H7    MGIQSDVQVDANCEGECYHSGGTITSRLPFQNINSRAVGKCPRYVKQESLLLATGMKNVP
H8    IIQNEDIPIGN-CNTKCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGECPKYVKKASLRLAVGLRNTP
H9    ILKT-DLNNGN-CVVQCQTEKGGLNTTLPFHNISKYAFGNCPKYVGVKSLKLPVGLRNVP
H10   LGIQSEALIDNSCESKCFWRGGSINTKLPFQNLSPRTVGQCPKYVNQRSLLLATGMRNVP
H11   KLFRSELNIES-CSTKCQTEIGGINTNKSFHNVHRNTIGDCPKYVNVKSLKLATGPRNVP
H12   ILKN-NLPMGQ-CVTECQLNEGVMNTSKPFQNTSKHYIGKCPKYIPSGSLKLAIGLRNVP
H13   RIFQSRIRMSR-CNTKCQTSVGGINTNRTFQNIDKNALGDCPKYIKSGQLKLATGLRNVP
H14   TVLKSDKRIGS-CTSPCLTDKGSIQSDKPFQNVSRIAIGNCPKYVKQGSLMLATGMRNIP
H15   LGIQSDAQIDESCEGECFYSGGTINSPLPFQNIDSRAVGKCPRYVKQSSLPLALGMKNVP
H16   RIFQSGVRMAR-CNTKCQTSLGGINTNKTFQNIERNALGDCPKYIKSGQLKLATGLRNVP
                ▲(잔기 Aq)                          ▲(잔기 Bq)
```

도면1d

```
                ▼ (HA2 도메인 시작)
H1    ----SIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNK
H2    ----QIESRGLFGAIAGFIEGGWQGMIDGWYGYHHSNDQGSGYAADKESTQKAIDGITNR
H3    ----EKQTRGLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGK
H4    ----EKASRGLFGAIAGFIENGWQGLIDGWYGFRHQNAEGTGTAADLKSTQAAIDQINGK
H5    ----QRKKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGITNK
H6    ----QIETRGLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHENSQGSGYAADRESTQKAVDGITNK
H7    EPSKKRKKRGLFGAIAGFIENGWEGLVDGWYGFRHQNAQGEGTAADYKSTQSAIDQITGK
H8    ----SVEPRGLFGAIAGFIEGGWSGMIDGWYGFHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIDKITNK
H9    ----AVSSRGLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHSNDQGVGMAADKGSTQKAIDKITSK
H10   ---EVVQGRGLFGAIAGFIENGWEGMVDGWYGFRHQNAQGTGQAADYKSTQAAIDQITGK
H11   ----AIASRGLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHRDEEGTGIAADKESTQKAIDQITSK
H12   ----QVQDRGLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHQNAEGTGIAADRDSTQRAIDNMQNK
H13   ----AISNRGLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHQNEQGTGIAADKESTQKAIDQITTK
H14   ----GKQAKGLFGAIAGFIENGWQGLIDGWYGFRHQNAEGTGTAADLKSTQAAIDQINGK
H15   ---EKIRTRGLFGAIAGFIENGWEGLIDGWYGFRHQNAQGQGTAADYKSTQAAIDQITGK
H16   ----SIGERGLFGAIAGFIEGGWPGLINGWYGFQHQNEQGTGIAADKASTQKAINEITTK
                ▲ (HA2 도메인 시작)


H1    VNTVIEKMNIQFTAVGKEFNKLEKRMENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDFH
H2    VNSVIEKMNTQFEAVGKEFSNLEKRLENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFH
H3    LNRVIEKTNEKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLT
H4    LNRLIEKTNDKYHQIEKEFEQVEGRIQDLENYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDVT
H5    VNSIIDKMNTRFEAVGKEFNNLERRVENLNKKMEDGFLDVWTYNVELLVLMENERTLDFH
H6    VNSIIDKMNTQFEAVDHEFSNLERRIDNLNKRMEDGFLDVWTYNAELLVLLENERTLDLH
H7    LNRLIEKTNQQFELIDNEFTEVEKQIGNLINWTKDSITEVWSYNAELIVAMENQHTIDLA
H8    VNNIVDKMNREFEVVNHEFSEVEKRINMINDKIDDQIEDLWAYNAELLVLLENQKTLDEH
H9    VNNIIDKMNKQYEVIDHEFNELEARLNMINNKIDDQIQDIWAYNAELLVLLENQKTLDEH
H10   LNRLIEKTNTEFESIESEFSETEHQIGNVINWTKDSITDIWTYNAELLVAMENQHTIDMA
H11   VNNIVDRMNTNFESVQHEFSEIEERINQLSKHVDDSVVDIWSYNAQLLVLLENEKTLDLH
H12   LNNVIDKMNKQFEVVNHEFSEVESRINMINSKIDDQITDIWAYNAELLVLLENQKTLDEH
H13   INNIIDKMNGNYDSIRGEFNQVEKRINMLADRIDDAVTDIWSYNAKLLVLLENDKTLDMH
H14   LNRLIEKTNEKYHQIEKEFEQVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDVT
H15   LNRLIEKTNKQFELIDNEFTEVEQQIGNVINWTRDSLTEIWSYNAELLVAMENQHTIDLA
H16   INNIIEKMNGNYDSIRGEFNQVEKRINMLADRVDDAVTDIWSYNAKLLVLLENDRTLDLH
```

도면1e

```
H1    DSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPKYSEESKLNRE
H2    DSNVKNLYDRVRMQLRDNAKELGNGCFEFYHKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRN
H3    DSEMNKLFEKTRRQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRF
H4    DSEMNKLFERVRRQLRENAEDKGNGCFEIFHKCDNNCIESIRNGTYDHDIYRDEAINNRF
H5    DSNVNNLYDKVRLQLKDNARELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLNRE
H6    DANVKNLYERVKSQLRDNAMILGNGCFEFWHKCDDECMESVKNGTYDYPKYQDESKLNRQ
H7    DSEMNRLYERVRKQLRENAEEDGTGCFEIFHKCDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAMQNRI
H8    DSNVKNLFDEVKRRLSANAIDAGNGCFDILHKCDNECMETIKNGTYDHKEYEEEAKLERS
H9    DANVNNLYNKVKRALGSNAVEDGNGCFELYHKCDDQCMETIRNGTYDRQKYQEESRLERQ
H10   DSEMLNLYERVRKQLRQNAEEDGKGCFEIYHTCDDSCMESIRNNTYDHSQYREEALLNRL
H11   DSNVRNLHEKVRRMLKDNAKDEGNGCFTFYHKCDNKCIERVRNGTYDHKEFEEESKINRQ
H12   DANVRNLHDRVRRVLRENAIDTGDGCFEILHKCDNNCMDTIRNGTYNHKEYEEESKIERQ
H13   DANVKNLHEQVRRELKDNAIDEGNGCFELLHKCNDSCMETIRNGTYDHTEYAEESKLKRQ
H14   DSEMNKLFERVRRQLRENAEDQGNGCFEIFHQCDNNCIESIRNGTYDHNIYRDEAINNRI
H15   DSEMNKLYERVRRQLRENAEEDGTGCFEIFHRCDDQCMESIRNNTYNHTEYRQEALQNRI
H16   DANVRNLHDQVKRALKSNAIDEGDGCFNLLHKCNDSCMETIRNGTYNHEDYREESQLKRQ
```

```
H1    KVDGVKLESMG-IYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI
H2    EIKGVKLSNMG-VYQILAIYATVAGSLSLAIMIAGISLWMCSNGSLQCRICI
H3    QIKGVELKSGY--KDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNIRCNICI
H4    QIQGVKLTQGY--KDIILWISFSISCFLLVALLLAFILWACQNGNIRCQICI
H5    EISGVKLESMG-VYQILSIYSTVASSLALAIMIAGLSFWMCSNGSLQCRICI
H6    EIESVKLESLG-VYQILAIYSTVSSSLVLVGLIIAVGLWMCSNGSMQCRICI
H7    QIDPVKLSSGY--KDVILWFSFGASCFLLLAIAMGLVFICVKNGNMRCTICI
H8    KINGVKLEENT-TYKILSIYSTVAASLCLAILIAGGLILGMQNGSCRCMFCI
H9    KIEGVKLESEG-TYKILTIYSTVASSLVLAMGFAAFLFWAMSNGSCRCNICI
H10   NINPVKLSSGY--KDIILWFSFGESCFVLLAVVMGLVFFCLKNGNMRCTICI
H11   EIEGVKLDSSGNVYKILSIYSCIASSLVLAALIMGFMFWACSNGSCRCTICI
H12   KVNGVKLEENS-TYKILSIYSSVASSLVLLLMIIGGFIFGCQNGNVRCTFCI
H13   EIDGIKLKSEDNVYKALSIYSCIASSVVLVGLILSFIMWACSSGNCRFNVCI
H14   KINPVTLTMGY--KDIILWISFSMSCFVFVALILGFVLWACQNGNIRCQICI
H15   MINPVKLSSGY--KDVILWFSFGASCVMLLAIAMGLIFMCVKNGNLRCTICI
H16   EIEGIKLKTEDNVYKVLSIYSCIASSIVLVGLILAFIMWACSNGSCRFNVCI
```

도면2a

```
H1    MK--ANLLVLLCALAAADAD-------TICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLE
H3    MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTNATELVQ
HB    MK---AIIVILMVVTSNADR--------ICTGITSSNSPHVVKTATQGEVNVTGVIPLTT

             ▼(Cys52,HA1)
H1    DSHNGKLCRLKG-----IAPLQLGKCNIAGWLLGNPECDPLLPVRSWSYIVETPNSENG-
H3    SSSTGKICNNP------HRILDGIDCTLIDALLGDPHCD-VFQNETWDLFVERSKAFS--
HB    TPTKSHFANLKGTETRGKLCPKCLNCTDLDVALGRPKCTGKIPSARVSILHEVRPVTSGC
                    ▲(Arg50,B-HA1)  ▲(Ala66,B-HA1)▲(Arg80,B-HA1)

H1    ICYPGDFIDYEELREQLSSVSSF--ERFEIFPKESSWPNHNTNGVTAACS-HEGKSSFYR
H3    NCYPYDVPDYASLRSLVASSG----T-LEFITEGFTWTGVTQNGGSNACK-RGPGNGFFS
HB    FPIMHDRTKIRQLPNLLRGYEHIRLSTHNVINAENAPGGPYKIGTSGSCPNITNGNGFFA

H1    NLLWLTEKE------GSYPKLKNSYVNKKGKEVLVLWGIHHPPNSKEQQNLYQNENAYVS
H3    RLNWLTKSG------STYPVLNVTMPNNDNFDKLYIWGVHHPSTNQEQTSLYVQESGRVT
HB    TMAWAVPKNDKNKTATNPLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHSDSETQMAKLYGDSKPQKFT


H1    VVTSNYNRRFTPEIAERPKVRD-----QAGRMNYYWTLLKPGDTIIFEANGNLIAPMYAF
H3    VSTRRSQQSIIPNIGSRPWVRG-----QSSRISIYWTIVKPGDVLVINSNGNLIAPRGYF
HB    SSANGVTTHYVSQIGGFPNQTEDGGLPQSGRIVVDYMVQKSGKTGTITYQRGILLPQKVW

▲(Trp271)

H1    ALSRGFGSGIITSNASMHECNTKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECPKYVRSAKLRMV
H3    KMRTGKSS-IMSSDAPIDTCISECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKYVKQNTLKLA
HB    CASGRSKV-IKGSLPLIGEADCLHEKYGGLNKSKPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTP-LKLA
           ▲(Ser277,B-HA1)
```

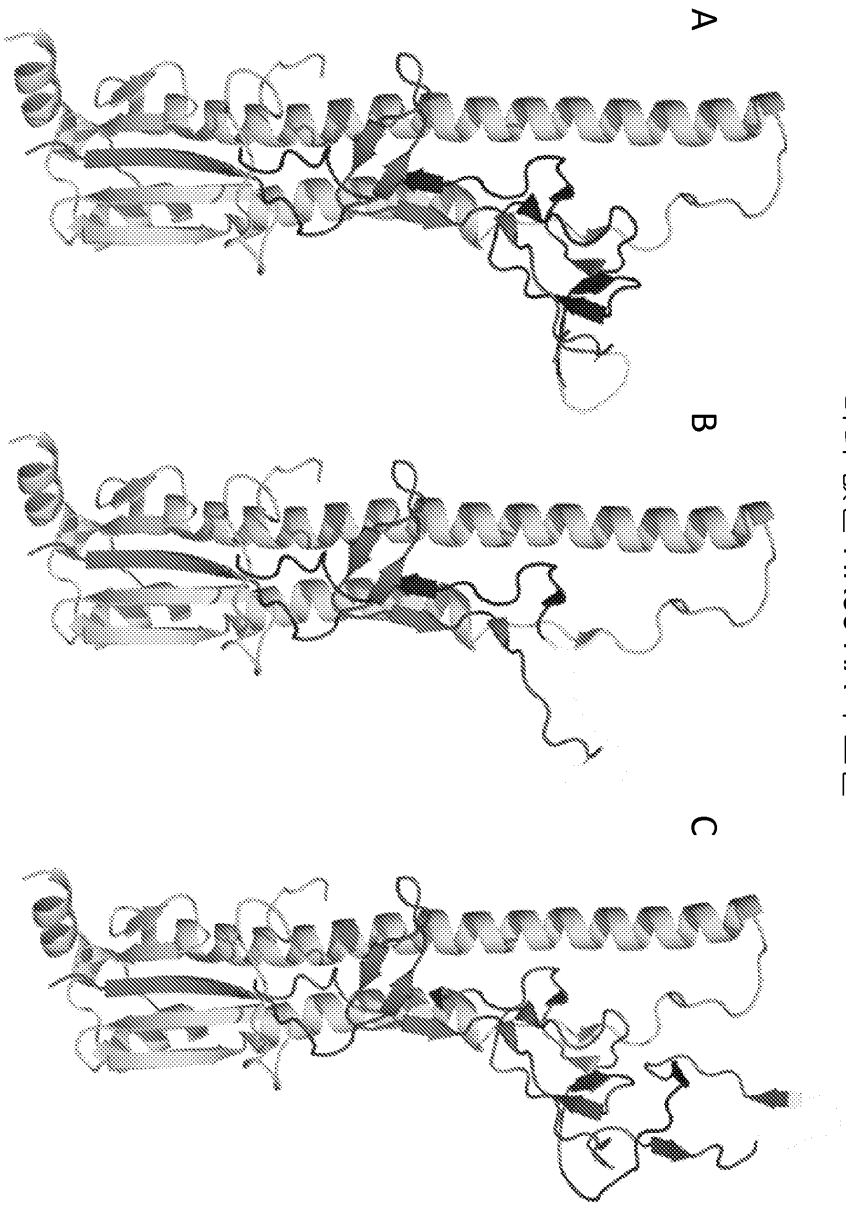
도면2b

▼(HA2 도메인 시작)
H1 TGLRNNP---SIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQNAI
H3 TGMRNVP---EKQTRGLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAI
HB NGTKYRPPAKLLKERGFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKSTQEAI
▲(B-HA2 도메인 시작)
H1 NGITNKVNTVIEKMNIQFTAVGKEFNKLEKRMENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENE
H3 DQINGKLNRVIEKTNEKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQ
HB NKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDLRADTISSQIELAVLLSNE
H1 RTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPKYSEE
H3 HTIDLTDSEMNKLFEKTRRQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDE
HB GIINSEDEHLLALERKLKKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTFDAGEFSLP
H1 SKLNR-EKVDGVKLESMGIYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI
H3 ALNNR-FQIKGVELKSGYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFI-MWACQRGNIRCNICI
HB TFDSLNITAASLNDDGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMIAIFVVYMVSRDNVSCSICL

도면3

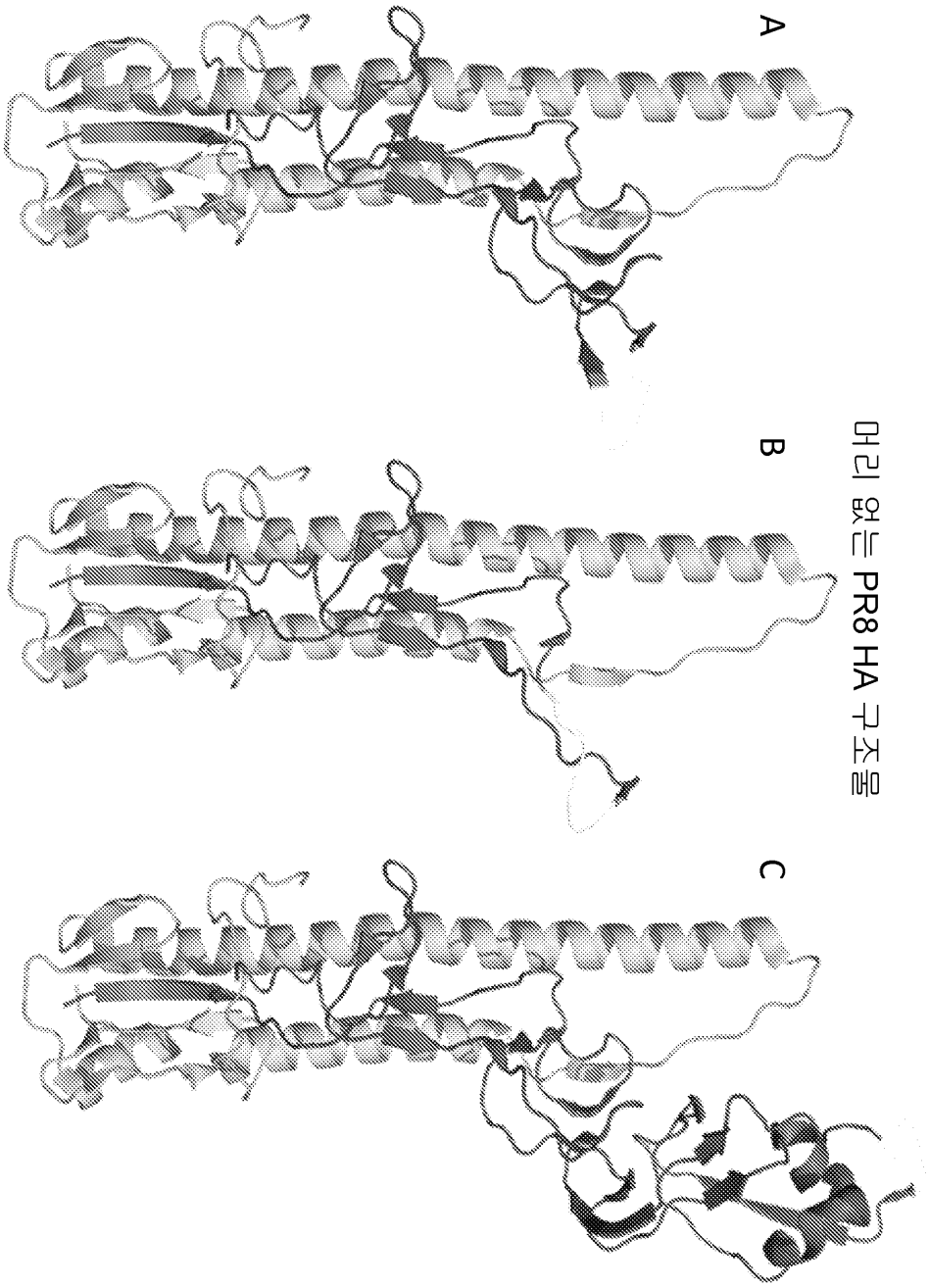
```
1    DRICTGITSS NSPHVVKTAT QGEVNVTGVI PLTTTPTKSH FANLKGTQTR
                                                ▲(Arg50)

51   GKLCPNCLNC TDLDVALGRP KCMGTIPSAK ASILHEVKPV TSGCFPIMHD
       ▲(Cys54)      ▲(Ala66)      ▲(Arg/Lys80)      ▲(Cys94)

101  RTKIRQLPNL LRGYENIRLS ARNVTNAETA PGGPYIVGTS GSCPNVTNGN
                                                ▲(Cys143)

151  GFFATMAWAV PKNKTATNPL TVEVPYICTK GEDQITVWGF HSDDETQMVK
                          ▲(Cys178)

201  LYGDSKPQKF TSSANGVTTH YVSQIGGFPN QAEDEGLPQS GRIVVDYMVQ
                                 (Cys272)▼      ▼(Ser277)

251  KPGKTGTIAY QRGVLLPQKV WCASGRSKVI KGSLPLIGEA DCLHEKYGGL
                    ▲(Trp271)

301  NKSKPYYTGE HAKAIGNCPI WVKTPLKLAN GTKYRPPAKL LK
```

도면4



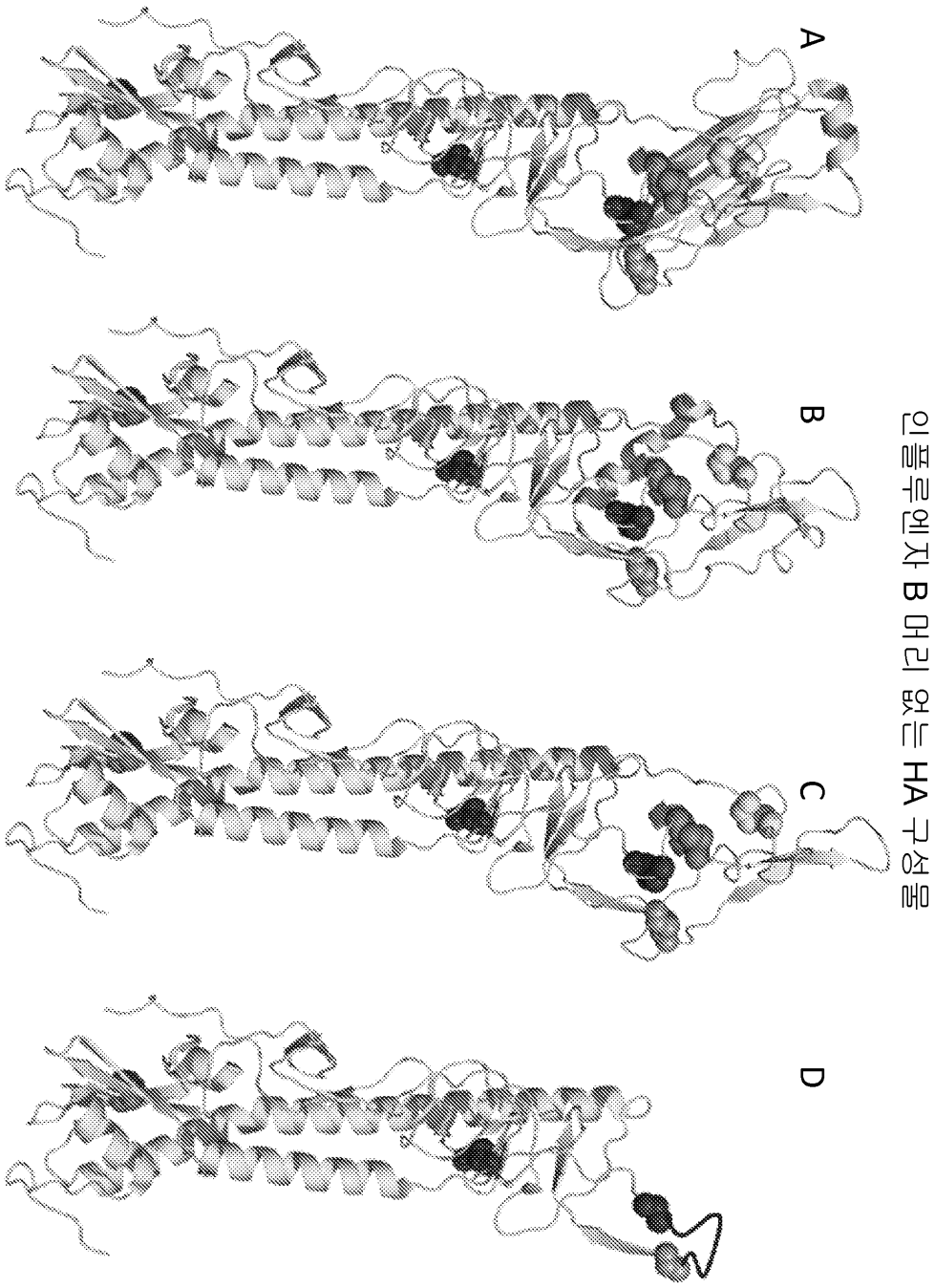
머리 없는 HK68 HA 구조물

도면5



머리 없는 PR8 HA 구조물

도면6



인플루엔자 B 머리 없는 HA 구성물

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Mount Sinai School of Medicine

<120> INFLUENZA VIRUS VACCINES AND USES
THEREOF

<130> 6923-174-228

<140> PCT/US2011/030441

<141> 2011-03-30

<150> 61/319,137

<151> 2010-03-30

<160> 559

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 565

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H1

<400> 1

Met Lys Ala Asn Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ala Ala Ala Asp

1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr

20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn

35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile

50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly

65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile

85 90 95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Asp Phe

100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe

115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Asn

130 135 140

Thr Asn Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Glu Gly Lys Ser Ser Phe

145 150 155 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Glu Gly Ser Tyr Pro Lys

165 170 175

Leu Lys Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu

180 185 190

Trp Gly Ile His His Pro Pro Asn Ser Lys Glu Gln Gln Asn Leu Tyr

195 200 205

Gln Asn Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Thr Ser Asn Tyr Asn Arg

210 215 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Ala

225 230 235 240

Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ile

245 250 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Met Tyr Ala Phe Ala

260 265 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met

275 280 285

His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser

290 295 300

Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro

305 310 315 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn

325 330 335

Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe

340 345 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His

355 360 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr

370 375 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Thr Val Ile Glu

385 390 395 400

Lys Met Asn Ile Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu

405 410 415

Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
420 425 430
Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
435 440 445
Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys

450 455 460
Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
465 470 475 480
Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg
485 490 495
Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
500 505 510
Arg Glu Lys Val Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Ile Tyr Gln

515 520 525
Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
530 535 540
Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560
Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 2
<211> 562
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H2
<400> 2
Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp

1 5 10 15
Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val Asp
20 25 30
Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile Leu

35 40 45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro

65 70 75 80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Thr Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu

85 90 95

Lys Glu Asn Pro Arg Asn Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn Asp

100 105 110

Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Thr His Phe Glu Lys

115 120 125

Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly

130 135 140

Gly Ser Arg Ala Cys Ala Val Ser Gly Asn Pro Ser Phe Phe Arg Asn

145 150 155 160

Met Val Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Asn Tyr Pro Ile Ala Lys Gly

165 170 175

Ser Tyr Asn Asn Thr Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val

180 185 190

His His Pro Asn Asp Glu Thr Glu Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Asn Val

195 200 205

Gly Thr Tyr Val Ser Ile Gly Thr Ser Thr Leu Asn Lys Arg Ser Ile

210 215 220

Pro Val Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Gln Gly Gly Arg Met

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys

275 280 285

Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro

290 295 300

Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val

305 310 315 320

Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln

325 330 335

Ile Glu Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly

340 345 350

Gly Trp Gln Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn

355 360 365

Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala

370 375 380

Ile Asp Gly Ile Thr Asn Arg Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn

385 390 395 400

Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Lys Glu Phe Ser Asn Leu Glu Lys Arg

405 410 415

Leu Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp

420 425 430

Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu

435 440 445

Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Arg Val Arg Met

450 455 460

Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe

465 470 475 480

Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr

485 490 495

Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu

500 505 510

Ile Lys Gly Val Lys Leu Ser Asn Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala

515 520 525

Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Ile Ala

530 535 540

Gly Ile Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile

545 550 555 560

Cys Ile

<210> 3

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H3

<400> 3

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly

1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr

50 55 60

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys

65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln

85 90 95

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn

100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val

115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe Thr Trp Thr

130 135 140

Gly Val Thr Gln Asn Gly Gly Ser Asn Ala Cys Lys Arg Gly Pro Gly

145 150 155 160

Asn Gly Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Thr
165 170 175
Tyr Pro Val Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Asp Asn Phe Asp Lys
180 185 190
Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Ser Thr Asn Gln Glu Gln Thr

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

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

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

385 390 395 400
Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser

405 410 415

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr

420 425 430

Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys

530 535 540

Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile

545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile

565

<210> 4

<211> 564

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H4

<400> 4

Met Leu Ser Ile Val Ile Leu Phe Leu Leu Ile Ala Glu Asn Ser Ser

1 5 10 15

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val

20 25 30

Ala Asn Gly Thr Met Val Lys Thr Leu Ala Asp Asp Gln Val Glu Val
35 40 45
Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu Cys
50 55 60

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

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

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

Val Phe Asn Thr Ile Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly His Tyr Lys
260 265 270
Leu Asn Asn Gln Lys Lys Ser Thr Ile Leu Asn Thr Ala Ile Pro Ile

275 280 285

Gly Ser Cys Val Ser Lys Cys His Thr Asp Lys Gly Ser Leu Ser Thr

290 295 300

Thr Lys Pro Phe Gln Asn Ile Ser Arg Ile Ala Val Gly Asp Cys Pro

305 310 315 320

Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn

325 330 335

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

340 345 350

Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg

355 360 365

His Gln Asn Ala Glu Gly Thr Gly Thr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr

370 375 380

Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu

385 390 395 400

Lys Thr Asn Asp Lys Tyr His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Glu Gln Val

405 410 415

Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Asn Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile

420 425 430

Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln

435 440 445

His Thr Ile Asp Val Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Arg

450 455 460

Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Lys Gly Asn Gly Cys

465 470 475 480

Phe Glu Ile Phe His Lys Cys Asp Asn Asn Cys Ile Glu Ser Ile Arg

485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Ile Asn Asn

500 505 510

Arg Phe Gln Ile Gln Gly Val Lys Leu Thr Gln Gly Tyr Lys Asp Ile

515 520 525

Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ser Ile Ser Cys Phe Leu Leu Val Ala Leu
530 535 540
Leu Leu Ala Phe Ile Leu Trp Ala Cys Gln Asn Gly Asn Ile Arg Cys
545 550 555 560
Gln Ile Cys Ile

<210> 5
<211> 564
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H5

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

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

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

145 150 155 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile

165 170 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp

180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln

195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg

210 215 220

Ser Ile Pro Glu Ile Ala Thr Arg Pro Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly

225 230 235 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn

245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Tyr Lys Ile

260 265 270

Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Gly Leu Ala Tyr Gly

275 280 285

Asn Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser

290 295 300

Met Pro Phe His Asn Ile His Pro His Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Gln Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile

340 345 350

Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His

355 360 365

Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln

370 375 380

Lys Ala Ile Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys

385 390 395 400

Met Asn Thr Arg Phe Glu Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu Glu
405 410 415
Arg Arg Val Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp
420 425 430
Val Trp Thr Tyr Asn Val Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg
435 440 445

Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Asn Asn Leu Tyr Asp Lys Val
450 455 460
Arg Leu Gln Leu Lys Asp Asn Ala Arg Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe
465 470 475 480
Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn
485 490 495
Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Asn Arg
500 505 510

Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile
515 520 525
Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile Met
530 535 540
Ile Ala Gly Leu Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys
545 550 555 560
Arg Ile Cys Ile

<210> 6
<211> 566
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H6

<400> 6
Met Ile Ala Ile Ile Val Val Ala Ile Leu Ala Thr Ala Gly Arg Ser
1 5 10 15
Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile

```
            20                  25                  30
Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu
        35                  40                  45
Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys Lys Ile Leu Lys Lys Ala
    50                  55                  60

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

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

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

Asn Val Glu Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Arg
            260                 265                 270
```

Phe Val Ser Thr Ser Asn Lys Gly Ala Val Phe Lys Ser Asn Leu Pro
275 280 285

Ile Glu Asn Cys Asp Ala Thr Cys Gln Thr Val Ala Gly Val Leu Arg
290 295 300

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Asp His Glu Phe Ser Asn
405 410 415

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

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

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

Arg Val Lys Ser Gln Leu Arg Asp Asn Ala Met Ile Leu Gly Asn Gly
465 470 475 480

Cys Phe Glu Phe Trp His Lys Cys Asp Asp Glu Cys Met Glu Ser Val
485 490 495

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

Asn Arg Gln Glu Ile Glu Ser Val Lys Leu Glu Ser Leu Gly Val Tyr

515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ser Ser Ser Leu Val Leu Val

530 535 540

Gly Leu Ile Ile Ala Val Gly Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Met

545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile

565

<210> 7

<211> 563

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220

>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H7

<400> 7

Met Asn Thr Gln Ile Leu Val Phe Ala Leu Val Ala Val Ile Pro Thr

1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr

20 25 30

Lys Val Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr

35 40 45

Glu Thr Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys Ser Lys Gly Lys

50 55 60

Arg Thr Thr Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Ile Thr Gly

65 70 75 80

Pro Pro Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asp Leu Ile Ile

85 90 95

Glu Arg Arg Glu Gly Asn Asp Val Cys Tyr Pro Gly Lys Phe Val Asn

100 105 110

Glu Glu Ala Leu Arg Gln Ile Leu Arg Gly Ser Gly Gly Ile Asp Lys

115 120 125

Glu Thr Met Gly Phe Thr Tyr Ser Gly Ile Arg Thr Asn Gly Thr Thr

130 135 140

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

180 185 190
His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gly Ser Gly Asn
195 200 205
Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Lys Tyr His Gln Ser Phe Val Pro
210 215 220
Ser Pro Gly Thr Arg Pro Gln Ile Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile Asp
225 230 235 240
Phe His Trp Leu Ile Leu Asp Pro Asn Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe

245 250 255
Asn Gly Ala Phe Ile Ala Pro Asn Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys
260 265 270
Ser Met Gly Ile Gln Ser Asp Val Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly
275 280 285
Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe Gln
290 295 300
Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln

305 310 315 320
Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Pro Ser
325 330 335
Lys Lys Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile
340 345 350
Glu Asn Gly Trp Glu Gly Leu Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His
355 360 365
Gln Asn Ala Gln Gly Glu Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln

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

385 390 395 400

Thr Asn Gln Gln Phe Glu Leu Ile Asp Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu

405 410 415

Lys Gln Ile Gly Asn Leu Ile Asn Trp Thr Lys Asp Ser Ile Thr Glu

420 425 430

Val Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Ile Val Ala Met Glu Asn Gln His

435 440 445

Thr Ile Asp Leu Ala Asp Ser Glu Met Asn Arg Leu Tyr Glu Arg Val

450 455 460

Arg Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe

465 470 475 480

Glu Ile Phe His Lys Cys Asp Asp Asp Cys Met Ala Ser Ile Arg Asn

485 490 495

Asn Thr Tyr Asp His Ser Lys Tyr Arg Glu Glu Ala Met Gln Asn Arg

500 505 510

Ile Gln Ile Asp Pro Val Lys Leu Ser Ser Gly Tyr Lys Asp Val Ile

515 520 525

Leu Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys Phe Leu Leu Leu Ala Ile Ala

530 535 540

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

545 550 555 560

Ile Cys Ile

<210> 8

<211> 565

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H8

<400> 8

Met Glu Lys Phe Ile Ala Ile Ala Thr Leu Ala Ser Thr Asn Ala Tyr

1 5 10 15

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

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

115 120 125
Arg Ile Arg Leu Phe Asp Tyr Ser Arg Trp Asn Val Thr Arg Ser Gly
130 135 140
Thr Ser Lys Ala Cys Asn Ala Ser Thr Gly Gly Gln Ser Phe Tyr Arg
145 150 155 160
Ser Ile Asn Trp Leu Thr Lys Lys Glu Pro Asp Thr Tyr Asp Phe Asn
165 170 175
Glu Gly Ala Tyr Val Asn Asn Glu Asp Gly Asp Ile Ile Phe Leu Trp

180 185 190
Gly Ile His His Pro Pro Asp Thr Lys Glu Gln Thr Thr Leu Tyr Lys
195 200 205
Asn Ala Asn Thr Leu Ser Ser Val Thr Thr Asn Thr Ile Asn Arg Ser
210 215 220
Phe Gln Pro Asn Ile Gly Pro Arg Pro Leu Val Arg Gly Gln Gln Gly
225 230 235 240
Arg Met Asp Tyr Tyr Trp Gly Ile Leu Lys Arg Gly Glu Thr Leu Lys

245 250 255
Ile Arg Thr Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Phe Gly Tyr Leu Leu

260 265 270

Lys Gly Glu Ser Tyr Gly Arg Ile Ile Gln Asn Glu Asp Ile Pro Ile

275 280 285

Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser

290 295 300

Ser Lys Pro Phe Gln Asn Ala Ser Arg His Tyr Met Gly Glu Cys Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe

340 345 350

Ile Glu Gly Gly Trp Ser Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe His

355 360 365

His Ser Asn Ser Glu Gly Thr Gly Met Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr

370 375 380

Gln Glu Ala Ile Asp Lys Ile Thr Asn Lys Val Asn Asn Ile Val Asp

385 390 395 400

Lys Met Asn Arg Glu Phe Glu Val Val Asn His Glu Phe Ser Glu Val

405 410 415

Glu Lys Arg Ile Asn Met Ile Asn Asp Lys Ile Asp Asp Gln Ile Glu

420 425 430

Asp Leu Trp Ala Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln

435 440 445

Lys Thr Leu Asp Glu His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Phe Asp Glu

450 455 460

Val Lys Arg Arg Leu Ser Ala Asn Ala Ile Asp Ala Gly Asn Gly Cys

465 470 475 480

Phe Asp Ile Leu His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Thr Ile Lys

485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp His Lys Glu Tyr Glu Glu Glu Ala Lys Leu Glu

500 505 510

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

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

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

Cys Met Phe Cys Ile
565

<210
> 9
<211> 560
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H9
<400> 9

Met Glu Thr Lys Ala Ile Ile Ala Ala Leu Leu Met Val Thr Ala Ala
1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu
20 25 30

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

Glu Leu Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Asp Leu
50 55 60

Gly His Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Ile Tyr
65 70 75 80

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

Ile Val Glu Arg Ser Ser Ala Val Asn Gly Met Cys Tyr Pro Gly Asn
100 105 110

Val Glu Asn Leu Glu Glu Leu Arg Ser Leu Phe Ser Ser Ala Lys Ser
115 120 125

Tyr Lys Arg Ile Gln Ile Phe Pro Asp Lys Thr Trp Asn Val Thr Tyr

130 135 140

Ser Gly Thr Ser Arg Ala Cys Ser Asn Ser Phe Tyr Arg Ser Met Arg
145 150 155 160

Trp Leu Thr His Lys Ser Asn Ser Tyr Pro Phe Gln Asn Ala His Tyr
165 170 175

Thr Asn Asn Glu Arg Glu Asn Ile Leu Phe Met Trp Gly Ile His His
180 185 190

Pro Pro Thr Asp Thr Glu Gln Thr Asp Leu Tyr Lys Asn Ala Asp Thr
195 200 205

Thr Thr Ser Val Thr Thr Glu Asp Ile Asn Arg Thr Phe Lys Pro Val
210 215 220

Ile Gly Pro Arg Pro Leu Val Asn Gly Gln Gln Gly Arg Ile Asp Tyr
225 230 235 240

Tyr Trp Ser Val Leu Lys Pro Gly Gln Thr Leu Arg Ile Arg Ser Asn
245 250 255

Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Gly His Val Leu Thr Gly Glu Ser
260 265 270

His Gly Arg Ile Leu Lys Thr Asp Leu Asn Asn Gly Asn Cys Val Val
275 280 285

Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro Phe His
290 295 300

Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val
305 310 315 320

Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val Ser
325 330 335

Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp
340 345 350

Pro Gly Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Ser Asn Asp Gln
355 360 365

Gly Val Gly Met Ala Ala Asp Lys Gly Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp
370 375 380

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

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

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

<210> 10
<211> 561
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H10
<400> 10
Met Tyr Lys Val Val Val Ile Ile Ala Leu Leu Gly Ala Val Lys Gly
1 5 10 15
Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

```
            20                  25                  30
Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu
        35                  40                  45

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

Glu Ala Leu Arg Gln Lys Ile Met Glu Ser Gly Gly Ile Ser Lys Met
        115                 120                 125
Ser Thr Gly Phe Thr Tyr Gly Ser Ser Ile Thr Ser Ala Gly Thr Thr
    130                 135                 140
Lys Ala Cys Met Arg Asn Gly Gly Asp Ser Phe Tyr Ala Glu Leu Lys
145                 150                 155                 160
Trp Leu Val Ser Lys Thr Lys Gly Gln Asn Phe Pro Gln Thr Thr Asn
                165                 170                 175

Thr Tyr Arg Asn Thr Asp Thr Ala Glu His Leu Ile Ile Trp Gly Ile
            180                 185                 190
His His Pro Ser Ser Thr Gln Glu Lys Asn Asp Leu Tyr Gly Thr Gln
        195                 200                 205
Ser Leu Ser Ile Ser Val Glu Ser Ser Thr Tyr Gln Asn Asn Phe Val
    210                 215                 220
Pro Val Val Gly Ala Arg Pro Gln Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile
225                 230                 235                 240

Asp Phe His Trp Thr Leu Val Gln Pro Gly Asp Asn Ile Thr Phe Ser
                245                 250                 255
Asp Asn Gly Gly Leu Ile Ala Pro Ser Arg Val Ser Lys Leu Thr Gly
            260                 265                 270
```

Arg Asp Leu Gly Ile Gln Ser Glu Ala Leu Ile Asp Asn Ser Cys Glu
275 280 285
Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe
290 295 300

Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn
305 310 315 320
Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Val
325 330 335
Val Gln Gly Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn
340 345 350
Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn
355 360 365

Ala Gln Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ala Ala
370 375 380
Ile Asp Gln Ile Thr Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn
385 390 395 400
Thr Glu Phe Glu Ser Ile Glu Ser Glu Phe Ser Glu Thr Glu His Gln
405 410 415
Ile Gly Asn Val Ile Asn Trp Thr Lys Asp Ser Ile Thr Asp Ile Trp
420 425 430

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

Tyr Asp His Ser Gln Tyr Arg Glu Glu Ala Leu Leu Asn Arg Leu Asn
500 505 510
Ile Asn Pro Val Lys Leu Ser Ser Gly Tyr Lys Asp Ile Ile Leu Trp

515 520 525

Phe Ser Phe Gly Glu Ser Cys Phe Val Leu Leu Ala Val Val Met Gly
530 535 540

Leu Val Phe Phe Cys Leu Lys Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile Cys
545 550 555 560

Ile

<210> 11

<211> 565

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H11

<400> 11

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

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
20 25 30

Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu
35 40 45

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe Cys Ser Ile Asn Gly Lys Gln
50 55 60

Pro Ile Ser Leu Gly Asp Cys Ser Phe Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn
65 70 75 80

Pro Met Cys Asp Glu Leu Ile Gly Lys Thr Ser Trp Ser Tyr Ile Val
85 90 95

Glu Lys Pro Asn Pro Thr Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Thr Leu Glu
100 105 110

Ser Glu Glu Glu Leu Arg Leu Lys Phe Ser Gly Val Leu Glu Phe Asn
115 120 125

Lys Phe Glu Val Phe Thr Ser Asn Gly Trp Gly Ala Val Asn Ser Gly
130 135 140

Val Gly Val Thr Ala Ala Cys Lys Phe Gly Gly Ser Asn Ser Phe Phe
145 150 155 160
Arg Asn Met Val Trp Leu Ile His Gln Ser Gly Thr Tyr Pro Val Ile
165 170 175

Lys Arg Thr Phe Asn Asn Thr Lys Gly Arg Asp Val Leu Ile Val Trp
180 185 190
Gly Ile His His Pro Ala Thr Leu Thr Glu His Gln Asp Leu Tyr Lys
195 200 205
Lys Asp Ser Ser Tyr Val Ala Val Gly Ser Glu Thr Tyr Asn Arg Arg
210 215 220
Phe Thr Pro Glu Ile Asn Thr Arg Pro Arg Val Asn Gly Gln Ala Gly
225 230 235 240

Arg Met Thr Phe Tyr Trp Lys Ile Val Lys Pro Gly Glu Ser Ile Thr
245 250 255
Phe Glu Ser Asn Gly Ala Phe Leu Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Glu Ile
260 265 270
Val Ser Val Gly Asn Gly Lys Leu Phe Arg Ser Glu Leu Asn Ile Glu
275 280 285
Ser Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Glu Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn
290 295 300

Lys Ser Phe His Asn Val His Arg Asn Thr Ile Gly Asp Cys Pro Lys
305 310 315 320
Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg Asn Val
325 330 335
Pro Ala Ile Ala Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile
340 345 350
Glu Gly Gly Trp Pro Gly Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His
355 360 365

Arg Asp Glu Glu Gly Thr Gly Ile Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln
370 375 380
Lys Ala Ile Asp Gln Ile Thr Ser Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Arg

385 390 395 400

Met Asn Thr Asn Phe Glu Ser Val Gln His Glu Phe Ser Glu Ile Glu

405 410 415

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

420 425 430

Ile Trp Ser Tyr Asn Ala Gln Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Lys

435 440 445

Thr Leu Asp Leu His Asp Ser Asn Val Arg Asn Leu His Glu Lys Val

450 455 460

Arg Arg Met Leu Lys Asp Asn Ala Lys Asp Glu Gly Asn Gly Cys Phe

465 470 475 480

Thr Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Lys Cys Ile Glu Arg Val Arg Asn

485 490 495

Gly Thr Tyr Asp His Lys Glu Phe Glu Glu Glu Ser Lys Ile Asn Arg

500 505 510

Gln Glu Ile Glu Gly Val Lys Leu Asp Ser Ser Gly Asn Val Tyr Lys

515 520 525

Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Cys Ile Ala Ser Ser Leu Val Leu Ala Ala

530 535 540

Leu Ile Met Gly Phe Met Phe Trp Ala Cys Ser Asn Gly Ser Cys Arg

545 550 555 560

Cys Thr Ile Cys Ile

565

<210> 12

<211> 564

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H12

<400> 12

Met Glu Lys Phe Ile Ile Leu Ser Thr Val Leu Ala Ala Ser Phe Ala

1 5 10 15

Tyr Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr
20 25 30
Val Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu
35 40 45

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

Glu Asn Gln Glu Glu Leu Arg Ser Leu Phe Ser Ser Ile Lys Lys Tyr
115 120 125
Glu Arg Val Lys Met Phe Asp Phe Thr Lys Trp Asn Val Thr Tyr Thr
130 135 140
Gly Thr Ser Lys Ala Cys Asn Asn Thr Ser Asn Gln Gly Ser Phe Tyr
145 150 155 160
Arg Ser Met Arg Trp Leu Thr Leu Lys Ser Gly Gln Phe Pro Val Gln
165 170 175

Thr Asp Glu Tyr Lys Asn Thr Arg Asp Ser Asp Ile Val Phe Thr Trp
180 185 190
Ala Ile His His Pro Pro Thr Ser Asp Glu Gln Val Lys Leu Tyr Lys
195 200 205
Asn Pro Asp Thr Leu Ser Ser Val Thr Thr Val Glu Ile Asn Arg Ser
210 215 220
Phe Lys Pro Asn Ile Gly Pro Arg Pro Leu Val Arg Gly Gln Gln Gly
225 230 235 240

Arg Met Asp Tyr Tyr Trp Ala Val Leu Lys Pro Gly Gln Thr Val Lys
245 250 255
Ile Gln Thr Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Tyr Gly His Leu Ile

260 265 270

Thr Gly Lys Ser His Gly Arg Ile Leu Lys Asn Asn Leu Pro Met Gly

275 280 285

Gln Cys Val Thr Glu Cys Gln Leu Asn Glu Gly Val Met Asn Thr Ser

290 295 300

Lys Pro Phe Gln Asn Thr Ser Lys His Tyr Ile Gly Lys Cys Pro Lys

305 310 315 320

Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val

325 330 335

Pro Gln Val Gln Asp Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile

340 345 350

Glu Gly Gly Trp Pro Gly Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His

355 360 365

Gln Asn Ala Glu Gly Thr Gly Ile Ala Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Met Asn Lys Gln Phe Glu Val Val Asn His Glu Phe Ser Glu Val Glu

405 410 415

Ser Arg Ile Asn Met Ile Asn Ser Lys Ile Asp Asp Gln Ile Thr Asp

420 425 430

Ile Trp Ala Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys

435 440 445

Thr Leu Asp Glu His Asp Ala Asn Val Arg Asn Leu His Asp Arg Val

450 455 460

Arg Arg Val Leu Arg Glu Asn Ala Ile Asp Thr Gly Asp Gly Cys Phe

465 470 475 480

Glu Ile Leu His Lys Cys Asp Asn Asn Cys Met Asp Thr Ile Arg Asn

485 490 495

Gly Thr Tyr Asn His Lys Glu Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Ile Glu Arg

500 505 510

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

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

Ile Ile Gly Gly Phe Ile Phe Gly Cys Gln Asn Gly Asn Val Arg Cys
545 550 555 560

Thr Phe Cys Ile

<210> 13
<211> 566
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H13
<400> 13

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

His Ala Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu
20 25 30

Arg Val Asp Thr Leu Leu Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Ile
35 40 45

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

Val Ser Pro Val His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val
65 70 75 80

Gly Asn Pro Ala Cys Thr Ser Asn Phe Gly Ile Arg Glu Trp Ser Tyr
85 90 95

Leu Ile Glu Asp Pro Ala Ala Pro His Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Glu
100 105 110

Leu Asn Asn Asn Gly Glu Leu Arg His Leu Phe Ser Gly Ile Arg Ser
115 120 125

Phe Ser Arg Thr Glu Leu Ile Pro Pro Thr Ser Trp Gly Glu Val Leu

```
    130                 135                 140
Asp Gly Thr Thr Ser Ala Cys Arg Asp Asn Thr Gly Thr Asn Ser Phe
145                 150                 155                 160
Tyr Arg Asn Leu Val Trp Phe Ile Lys Lys Asn Thr Arg Tyr Pro Val
                165                 170                 175

Ile Ser Lys Thr Tyr Asn Asn Thr Thr Gly Arg Asp Val Leu Val Leu
            180                 185                 190
Trp Gly Ile His His Pro Val Ser Val Asp Glu Thr Lys Thr Leu Tyr
        195                 200                 205
Val Asn Ser Asp Pro Tyr Thr Leu Val Ser Thr Lys Ser Trp Ser Glu
    210                 215                 220
Lys Tyr Lys Leu Glu Thr Gly Val Arg Pro Gly Tyr Asn Gly Gln Arg
225                 230                 235                 240

Ser Trp Met Lys Ile Tyr Trp Ser Leu Ile His Pro Gly Glu Met Ile
                245                 250                 255
Thr Phe Glu Ser Asn Gly Gly Phe Leu Ala Pro Arg Tyr Gly Tyr Ile
            260                 265                 270
Ile Glu Glu Tyr Gly Lys Gly Arg Ile Phe Gln Ser Arg Ile Arg Met
        275                 280                 285
Ser Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Val Gly Gly Ile Asn Thr
    290                 295                 300

Asn Arg Thr Phe Gln Asn Ile Asp Lys Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro
305                 310                 315                 320
Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn
                325                 330                 335
Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
            340                 345                 350
Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln
        355                 360                 365

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

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

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

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

Arg Phe Asn Val Cys Ile
565

<210> 14
<211> 568
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H14
<400> 14
Met Ile Ala Leu Ile Leu Val Ala Leu Ala Leu Ser His Thr Ala Tyr

```
 1               5                  10                  15
Ser Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly
            20                  25                  30
His His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn

        35                  40                  45
His Val Glu Val Val Ser Ala Lys Glu Leu Val Glu Thr Asn His Thr
    50                  55                  60
Asp Glu Leu Cys Pro Ser Pro Leu Lys Leu Val Asp Gly Gln Asp Cys
65                  70                  75                  80
His Leu Ile Asn Gly Ala Leu Gly Ser Pro Gly Cys Asp Arg Leu Gln
                85                  90                  95
Asp Thr Thr Trp Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Thr Ala Val Asp Thr

            100                 105                 110
Cys Tyr Pro Phe Asp Val Pro Asp Tyr Gln Ser Leu Arg Ser Ile Leu
        115                 120                 125
Ala Ser Ser Gly Ser Leu Glu Phe Ile Ala Glu Gln Phe Thr Trp Asn
    130                 135                 140
Gly Val Lys Val Asp Gly Ser Ser Ser Ala Cys Leu Arg Gly Gly Arg
145                 150                 155                 160
Asn Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ala Thr Asn Gly

                165                 170                 175
Asn Tyr Gly Pro Ile Asn Val Thr Lys Glu Asn Thr Gly Ser Tyr Val
            180                 185                 190
Arg Leu Tyr Leu Trp Gly Val His His Pro Ser Ser Asp Asn Glu Gln
        195                 200                 205
Thr Asp Leu Tyr Lys Val Ala Thr Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Arg
    210                 215                 220
Ser Asp Gln Ile Ser Ile Val Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Arg Val

225                 230                 235                 240
Arg Asn Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Leu Val Asn Pro
                245                 250                 255
```

Gly Asp Ser Ile Ile Phe Asn Ser Ile Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg

260 265 270

Gly His Tyr Lys Ile Ser Lys Ser Thr Lys Ser Thr Val Leu Lys Ser

275 280 285

Asp Lys Arg Ile Gly Ser Cys Thr Ser Pro Cys Leu Thr Asp Lys Gly

290 295 300

Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Ser Arg Ile Ala Ile

305 310 315 320

Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr

325 330 335

Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys Gly Leu Phe Gly Ala

340 345 350

Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly Leu Ile Asp Gly Trp

355 360 365

Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Glu Gly Thr Gly Thr Ala Ala Asp

370 375 380

Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn

385 390 395 400

Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Tyr His Gln Ile Glu Lys Glu

405 410 415

Phe Glu Gln Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu

420 425 430

Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala

435 440 445

Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Val Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys

450 455 460

Leu Phe Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Gln

465 470 475 480

Gly Asn Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Gln Cys Asp Asn Asn Cys Ile

485 490 495

Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asn Ile Tyr Arg Asp Glu

500 505 510

Ala Ile Asn Asn Arg Ile Lys Ile Asn Pro Val Thr Leu Thr Met Gly

515 520 525

Tyr Lys Asp Ile Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ser Met Ser Cys Phe Val

530 535 540

Phe Val Ala Leu Ile Leu Gly Phe Val Leu Trp Ala Cys Gln Asn Gly

545 550 555 560

Asn Ile Arg Cys Gln Ile Cys Ile

565

<210> 15

<211> 570

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H15

<400> 15

Met Asn Thr Gln Ile Ile Val Ile Leu Val Leu Gly Leu Ser Met Val

1 5 10 15

Lys Ser Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr

20 25 30

Lys Val Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr

35 40 45

Glu Thr Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val Cys Thr Lys Gly Lys

50 55 60

Lys Ala Val Asp Leu Gly Ser Cys Gly Ile Leu Gly Thr Ile Ile Gly

65 70 75 80

Pro Pro Gln Cys Asp Leu His Leu Glu Phe Lys Ala Asp Leu Ile Ile

85 90 95

Glu Arg Arg Asn Ser Ser Asp Ile Cys Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn

100 105 110

Glu Glu Ala Leu Arg Gln Ile Ile Arg Glu Ser Gly Gly Ile Asp Lys

115 120 125

Glu Ser Met Gly Phe Arg Tyr Ser Gly Ile Arg Thr Asp Gly Ala Thr
130 135 140
Ser Ala Cys Lys Arg Thr Val Ser Ser Phe Tyr Ser Glu Met Lys Trp
145 150 155 160

Leu Ser Ser Ser Met Asn Asn Gln Val Phe Pro Gln Leu Asn Gln Thr
165 170 175
Tyr Arg Asn Thr Arg Lys Glu Pro Ala Leu Ile Val Trp Gly Val His
180 185 190
His Ser Ser Ser Leu Asp Glu Gln Asn Lys Leu Tyr Gly Thr Gly Asn
195 200 205
Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Lys Tyr Gln Gln Ser Phe Ser Pro
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Arg Pro Lys Val Asn Gly Gln Ala Gly Arg Ile Asp
225 230 235 240
Phe His Trp Met Leu Leu Asp Pro Gly Asp Thr Val Thr Phe Thr Phe
245 250 255
Asn Gly Ala Phe Ile Ala Pro Asp Arg Ala Thr Phe Leu Arg Ser Asn
260 265 270
Ala Pro Ser Gly Ile Glu Tyr Asn Gly Lys Ser Leu Gly Ile Gln Ser
275 280 285

Asp Ala Gln Ile Asp Glu Ser Cys Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly
290 295 300
Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala
305 310 315 320
Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala
325 330 335
Leu Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg Gly Leu Phe
340 345 350

Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Leu Ile Asp
355 360 365
Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Gln Gly Thr Ala

370 375 380

Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Thr Gly Lys

385 390 395 400

Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Lys Gln Phe Glu Leu Ile Asp

405 410 415

Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu Gln Gln Ile Gly Asn Val Ile Asn Trp

420 425 430

Thr Arg Asp Ser Leu Thr Glu Ile Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu

435 440 445

Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Ala Asp Ser Glu Met

450 455 460

Asn Lys Leu Tyr Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu

465 470 475 480

Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Arg Cys Asp Asp Gln

485 490 495

Cys Met Glu Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asn His Thr Glu Tyr Arg

500 505 510

Gln Glu Ala Leu Gln Asn Arg Ile Met Ile Asn Pro Val Lys Leu Ser

515 520 525

Ser Gly Tyr Lys Asp Val Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys

530 535 540

Val Met Leu Leu Ala Ile Ala Met Gly Leu Ile Phe Met Cys Val Lys

545 550 555 560

Asn Gly Asn Leu Arg Cys Thr Ile Cys Ile

565 570

<210> 16

<211> 565

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza virus A hemagglutinin subtype H16

<400> 16

Met Met Ile Lys Val Leu Tyr Phe Leu Ile Ile Val Leu Gly Arg Tyr
1 5 10 15
Ser Lys Ala Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser

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

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

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

210 215 220
Arg Tyr Glu Leu Glu Ile Gly Thr Arg Ile Gly Asp Gly Gln Arg Ser
225 230 235 240
Trp Met Lys Leu Tyr Trp His Leu Met His Pro Gly Glu Arg Ile Met

245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Gly Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile

260 265 270

Glu Lys Tyr Gly Thr Gly Arg Ile Phe Gln Ser Gly Val Arg Met Ala

275 280 285

Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Leu Gly Gly Ile Asn Thr Asn

290 295 300

Lys Thr Phe Gln Asn Ile Glu Arg Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys

305 310 315 320

Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val

325 330 335

Pro Ser Ile Gly Glu Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile

340 345 350

Glu Gly Gly Trp Pro Gly Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His

355 360 365

Gln Asn Glu Gln Gly Thr Gly Ile Ala Ala Asp Lys Ala Ser Thr Gln

370 375 380

Lys Ala Ile Asn Glu Ile Thr Thr Lys Ile Asn Asn Ile Ile Glu Lys

385 390 395 400

Met Asn Gly Asn Tyr Asp Ser Ile Arg Gly Glu Phe Asn Gln Val Glu

405 410 415

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

420 425 430

Ile Trp Ser Tyr Asn Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Arg

435 440 445

Thr Leu Asp Leu His Asp Ala Asn Val Arg Asn Leu His Asp Gln Val

450 455 460

Lys Arg Ala Leu Lys Ser Asn Ala Ile Asp Glu Gly Asp Gly Cys Phe

465 470 475 480

Asn Leu Leu His Lys Cys Asn Asp Ser Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn

485 490 495

Gly Thr Tyr Asn His Glu Asp Tyr Arg Glu Glu Ser Gln Leu Lys Arg
500 505 510
Gln Glu Ile Glu Gly Ile Lys Leu Lys Thr Glu Asp Asn Val Tyr Lys
515 520 525
Val Leu Ser Ile Tyr Ser Cys Ile Ala Ser Ser Ile Val Leu Val Gly

530 535 540
Leu Ile Leu Ala Phe Ile Met Trp Ala Cys Ser Asn Gly Ser Cys Arg
545 550 555 560
Phe Asn Val Cys Ile
565

<210> 17
<211> 342
<212> PRT
<213> Influenza virus B
<220>
<223> influenza B virus hemagglutinin (in Fig. 3)
<400> 17
Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val
1 5 10 15
Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

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

85 90 95
Ile Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg
100 105 110
Gly Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Ala Arg Asn Val Thr Asn Ala Glu

115 120 125

Thr Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Ile Val Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro

130 135 140

Asn Val Thr Asn Gly Asn Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val

145 150 155 160

Pro Lys Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Asp Asp Glu Thr Gln Met Val Lys Leu Tyr Gly Asp Ser Lys Pro Gln

195 200 205

Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val Ser Gln

210 215 220

Ile Gly Gly Phe Pro Asn Gln Ala Glu Asp Glu Gly Leu Pro Gln Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Ile Ala Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp Cys

260 265 270

Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile Gly

275 280 285

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

290 295 300

Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro Ile

305 310 315 320

Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg Pro

325 330 335

Pro Ala Lys Leu Leu Lys

340

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H1 signal peptides

<400> 18

Met Lys Ala Asn Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Leu Ala Ala Ala Asp

1 5 10 15

Ala

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H2 signal peptides

<400> 19

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly

1 5 10 15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H3 signal peptides

<400> 20

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly

1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H4 signal peptides

<400> 21

Met Leu Ser Ile Val Ile Leu Phe Leu Leu Ile Ala Glu Asn Ser Ser

1 5 10 15

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H5 signal peptides

<400> 22

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

1 5 10 15

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H6 signal peptides

<400> 23

Met Ile Ala Ile Ile Val Val Ala Ile Leu Ala Thr Ala Gly Arg Ser

1 5 10 15

<210> 24

<211> 18

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H7 signal peptides

<400> 24

Met Asn Thr Gln Ile Leu Val Phe Ala Leu Val Ala Val Ile Pro Thr

1 5 10 15

Asn Ala

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H8 signal peptides

<400> 25

Met Glu Lys Phe Ile Ala Ile Ala Thr Leu Ala Ser Thr Asn Ala Tyr
 1   5   10   15

<210> 26

<211> 18

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H9 signal peptides

<400> 26

Met Glu Thr Lys Ala Ile Ile Ala Ala Leu Leu Met Val Thr Ala Ala
 1   5   10   15

Asn Ala

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H10 signal peptides

<400> 27

Met Tyr Lys Val Val Val Ile Ile Ala Leu Leu Gly Ala Val Lys Gly
 1   5   10   15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H11 signal peptides

<400> 28

Met Glu Lys Thr Leu Leu Phe Ala Ala Ile Phe Leu Cys Val Lys Ala

1 5 10 15

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H12 signal peptides

<400> 29

Met Glu Lys Phe Ile Ile Leu Ser Thr Val Leu Ala Ala Ser Phe Ala

1 5 10 15

Tyr

<210> 30

<211> 18

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H13 signal peptides

<400> 30

Met Ala Leu Asn Val Ile Ala Thr Leu Thr Leu Ile Ser Val Cys Val

1 5 10 15

His Ala

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H14 signal peptides

<400> 31

Met Ile Ala Leu Ile Leu Val Ala Leu Ala Leu Ser His Thr Ala Tyr

1 5 10 15

Ser

<210> 32

<211> 18

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H15 signal peptides

<400> 32

Met Asn Thr Gln Ile Ile Val Ile Leu Val Leu Gly Leu Ser Met Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H16 signal peptides

<400> 33

Met Met Ile Lys Val Leu Tyr Phe Leu Ile Ile Val Leu Gly Arg Tyr

1 5 10 15

Ser Lys Ala

<210> 34

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H1 N-terminal stem segment

<400> 34

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys

35 40

<210> 35

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H2 N-terminal stem segment

<400> 35

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile

20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys

35 40

<210> 36

<211> 52

<212

> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H3 N-terminal stem segment

<400> 36

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr

35 40 45

Gly Lys Ile Cys

50

<210> 37

<211> 48

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H4 N-terminal stem segment

<400> 37

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu Cys
35 40 45

<210> 38

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H5 N-terminal stem segment

<400> 38

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu Cys
35 40

<210> 39

<211> 42

<212

> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H6 N-terminal stem segment

<400> 39

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys
35 40

<210> 40

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H7 N-terminal stem segment

<400> 40

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys
35 40

<210> 41

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H8 N-terminal stem segment

<400> 41

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr Cys
35 40

<210> 42

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H9 N-terminal stem segment

<400> 42

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu

20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys

35 40

<210> 43

<211> 43

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H10 N-terminal stem segment

<400> 43

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu

20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu Cys

35 40

<210> 44

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H11 N-terminal stem segment

<400> 44

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15
Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu

20 25 30
Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe Cys
35 40

<210> 45
<211> 42
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H12 N-terminal stem segment
<400> 45
Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15
Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu
20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu Cys
35 40

<210> 46
<211> 42
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H13 N-terminal stem segment
<400> 46
Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val
1 5 10 15
Asp Thr Leu Leu Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Ile Asp Leu
20 25 30
Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys

35 40

<210> 47

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H14 N-terminal stem segment

<400> 47

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

Val Glu Val Val Ser Ala Lys Glu Leu Val Glu Thr Asn His Thr Asp

35 40 45

Glu Leu Cys
50

<210> 48

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H15 N-terminal stem segment

<400> 48

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val Cys

35 40

<210> 49

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H16 N-terminal stem segment

<400> 49

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30

Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys
35 40

<210> 50

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H1 C-terminal stem segment

<400> 50

Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu
1 5 10 15

Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr
20 25 30

Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn Pro
35 40 45

Ser Ile Gln Ser Arg
50

<210> 51

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H2 C-terminal stem segment

<400> 51

Cys Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu
1 5 10 15

Pro Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr

20 25 30

Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro

35 40 45

Gln Ile Glu Ser Arg

50

<210> 52

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H3 C-terminal stem segment

<400> 52

Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys

1 5 10 15

Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr

20 25 30

Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro

35 40 45

Glu Lys Gln Thr Arg

50

<210> 53

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H4 C-terminal stem segment

<400> 53

Cys Val Ser Lys Cys His Thr Asp Lys Gly Ser Leu Ser Thr Thr Lys

1 5 10 15

Pro Phe Gln Asn Ile Ser Arg Ile Ala Val Gly Asp Cys Pro Arg Tyr

20 25 30

Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro

35 40 45

Glu Lys Ala Ser Arg

50

<210> 54

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H5 C-terminal stem segment

<400> 54

Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met

1 5 10 15

Pro Phe His Asn Ile His Pro His Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr

20 25 30

Val Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro

35 40 45

Gln Arg Lys Lys Arg

50

<210> 55

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H6 C-terminal stem segment

<400> 55

Cys Asp Ala Thr Cys Gln Thr Val Ala Gly Val Leu Arg Thr Asn Lys

1 5 10 15

Thr Phe Gln Asn Val Ser Pro Leu Trp Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr

20 25 30

Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro

35 40 45

Gln Ile Glu Thr Arg

50

<210> 56

<211> 57

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H7 C-terminal stem segment

<400> 56

Cys Glu Gly Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Thr Ser Arg Leu
1 5 10 15

Pro Phe Gln Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr
20 25 30

Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro
35 40 45

Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg
50 55

<210> 57

<211> 53

<212> PRT

<213

> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H8 C-terminal stem segment

<400> 57

Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys
1 5 10 15

Pro Phe Gln Asn Ala Ser Arg His Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr
20 25 30

Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro
35 40 45

Ser Val Glu Pro Arg

50

<210> 58

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H9 C-terminal stem segment

<400> 58

Cys Val Val Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu
1 5 10 15

Pro Phe His Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr
20 25 30

Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro
35 40 45

Ala Val Ser Ser Arg
50

<210> 59

<211> 54

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H10 C-terminal stem segment

<400> 59

Cys Glu Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu
1 5 10 15

Pro Phe Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr
20 25 30

Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro
35 40 45

Glu Val Val Gln Gly Arg
50

<210> 60

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H11 C-terminal stem segment

<400> 60

Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Glu Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys
 1   5   10   15

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

Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg Asn Val Pro
        35   40   45

Ala Ile Ala Ser Arg
    50

<210> 61

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H12 C-terminal stem segment

<400> 61

Cys Val Thr Glu Cys Gln Leu Asn Glu Gly Val Met Asn Thr Ser Lys
 1   5   10   15

Pro Phe Gln Asn Thr Ser Lys His Tyr Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr

            20   25   30

Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro
        35   40   45

Gln Val Gln Asp Arg
    50

<210> 62

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H13 C-terminal stem segment

<400> 62

Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Val Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg

1 5 10 15

Thr Phe Gln Asn Ile Asp Lys Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr
20 25 30
Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro
35 40 45
Ala Ile Ser Asn Arg
50

<210> 63
<211> 53
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H14 C-terminal stem segment
<400> 63
Cys Thr Ser Pro Cys Leu Thr Asp Lys Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys

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

<210> 64
<211> 54
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H15 C-terminal stem segment
<400> 64

Cys Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu
1 5 10 15
Pro Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Glu Lys Ile Arg Thr Arg

50

<210> 65

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<

220>

<223> influenza A HA subtype H16 C-terminal stem segment

<400> 65

Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Leu Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys

1 5 10 15

Thr Phe Gln Asn Ile Glu Arg Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr

20 25 30

Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro

35 40 45

Ser Ile Gly Glu Arg

50

<210> 66

<211> 222

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H1 HA2 domain

<400> 66

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser

20 25 30

Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile

35 40 45

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

Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn
115 120 125
Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
145 150 155 160
Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Val Asp Gly Val
165 170 175

Lys Leu Glu Ser Met Gly Ile Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr
180 185 190
Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe
195 200 205
Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
210 215 220

<210> 67
<211> 222
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H2 HA2 domain
<400> 67
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Asp Gln Gly Ser

20 25 30

Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Ile

35 40 45

Thr Asn Arg Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu

50 55 60

Ala Val Gly Lys Glu Phe Ser Asn Leu Glu Lys Arg Leu Glu Asn Leu

65 70 75 80

Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp

100 105 110

Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Arg Val Arg Met Gln Leu Arg Asp

115 120 125

Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys

130 135 140

Asp Asp Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro

145 150 155 160

Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu Ile Lys Gly Val

165 170 175

Lys Leu Ser Asn Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ala Thr

180 185 190

Val Ala Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Ile Ala Gly Ile Ser Leu

195 200 205

Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 68

<211> 221

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H3 HA2 domain

<400> 68

```
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
 1               5                  10                  15
Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr
            20                  25                  30

Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
        35                  40                  45
Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His
    50                  55                  60
Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
65                  70                  75                  80
Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
                85                  90                  95

Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp
            100                 105                 110
Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu
        115                 120                 125
Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys
    130                 135                 140
Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp
145                 150                 155                 160

Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val
                165                 170                 175
Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala
            180                 185                 190
Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp
        195                 200                 205
Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg Cys Asn Ile Cys Ile
    210                 215                 220
```

<210>

69

<211> 221

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H4 HA2 domain

<400> 69

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly
1 5 10 15

Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Glu Gly Thr
20 25 30

Gly Thr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Asp Lys Tyr His
50 55 60

Gln Ile Glu Lys Glu Phe Glu Gln Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Val Thr Asp
100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu
115 120 125

Asn Ala Glu Asp Lys Gly Asn Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Lys Cys
130 135 140

Asp Asn Asn Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp
145 150 155 160

Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Ile Asn Asn Arg Phe Gln Ile Gln Gly Val
165 170 175

Lys Leu Thr Gln Gly Tyr Lys Asp Ile Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ser
180 185 190

Ile Ser Cys Phe Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Ala Phe Ile Leu Trp
195 200 205

Ala Cys Gln Asn Gly Asn Ile Arg Cys Gln Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 70

<211> 222

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H5 HA2 domain

<400> 70

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser

20 25 30

Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Ile

35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Arg Phe Glu

50 55 60

Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Val Glu Asn Leu

65 70 75 80

Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Val

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ala Arg Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys

130 135 140

Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro

145 150 155 160

Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Asn Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val

165 170 175

Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr

180 185 190

Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile Met Ile Ala Gly Leu Ser Phe

195 200 205

Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 71

<211> 222

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H6 HA2 domain

<400> 71

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Glu Asn Ser Gln Gly Ser

20 25 30

Gly Tyr Ala Ala Asp Arg Glu Ser Thr Gln Lys Ala Val Asp Gly Ile

35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu

50 55 60

Ala Val Asp His Glu Phe Ser Asn Leu Glu Arg Arg Ile Asp Asn Leu

65 70 75 80

Asn Lys Arg Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Leu His Asp

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ala Met Ile Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Trp His Lys Cys

130 135 140

Asp Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro

145 150 155 160

Lys Tyr Gln Asp Glu Ser Lys Leu Asn Arg Gln Glu Ile Glu Ser Val
165 170 175
Lys Leu Glu Ser Leu Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr
180 185 190
Val Ser Ser Ser Leu Val Leu Val Gly Leu Ile Ile Ala Val Gly Leu
195 200 205
Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Met Gln Cys Arg Ile Cys Ile
210 215 220

<210> 72
<211> 221
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H7 HA2 domain
<400> 72
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15
Leu Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Glu
20 25 30
Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

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

Ser Glu Met Asn Arg Leu Tyr Glu Arg Val Arg Lys Gln Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Lys Cys

130 135 140

Asp Asp Asp Cys Met Ala Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asp His Ser

145 150 155 160

Lys Tyr Arg Glu Glu Ala Met Gln Asn Arg Ile Gln Ile Asp Pro Val

165 170 175

Lys Leu Ser Ser Gly Tyr Lys Asp Val Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly

180 185 190

Ala Ser Cys Phe Leu Leu Leu Ala Ile Ala Met Gly Leu Val Phe Ile

195 200 205

Cys Val Lys Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 73

<211> 222

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H8 HA2 domain

<400> 73

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Ser Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe His His Ser Asn Ser Glu Gly Thr

20 25 30

Gly Met Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asp Lys Ile

35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Lys Met Asn Arg Glu Phe Glu

50 55 60

Val Val Asn His Glu Phe Ser Glu Val Glu Lys Arg Ile Asn Met Ile

65 70 75 80

Asn Asp Lys Ile Asp Asp Gln Ile Glu Asp Leu Trp Ala Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp
100 105 110
Ser Asn Val Lys Asn Leu Phe Asp Glu Val Lys Arg Arg Leu Ser Ala
115 120 125
Asn Ala Ile Asp Ala Gly Asn Gly Cys Phe Asp Ile Leu His Lys Cys

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

195 200 205
Leu Gly Met Gln Asn Gly Ser Cys Arg Cys Met Phe Cys Ile
210 215 220
<210> 74
<211> 222
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H9 HA2 domain
<400> 74
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15
Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Ser Asn Asp Gln Gly Val
20 25 30

Gly Met Ala Ala Asp Lys Gly Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Lys Ile
35 40 45
Thr Ser Lys Val Asn Asn Ile Ile Asp Lys Met Asn Lys Gln Tyr Glu
50 55 60
Val Ile Asp His Glu Phe Asn Glu Leu Glu Ala Arg Leu Asn Met Ile

65 70 75 80

Asn Asn Lys Ile Asp Asp Gln Ile Gln Asp Ile Trp Ala Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ala Val Glu Asp Gly Asn Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His Lys Cys

130 135 140

Asp Asp Gln Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Arg Gln

145 150 155 160

Lys Tyr Gln Glu Glu Ser Arg Leu Glu Arg Gln Lys Ile Glu Gly Val

165 170 175

Lys Leu Glu Ser Glu Gly Thr Tyr Lys Ile Leu Thr Ile Tyr Ser Thr

180 185 190

Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Ala Met Gly Phe Ala Ala Phe Leu Phe

195 200 205

Trp Ala Met Ser Asn Gly Ser Cys Arg Cys Asn Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 75

<211> 221

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H10 HA2 domain

<400> 75

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Thr

20 25 30

Gly Gln Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

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

Ser Glu Met Leu Asn Leu Tyr Glu Arg Val Arg Lys Gln Leu Arg Gln
115 120 125
Asn Ala Glu Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Ile Tyr His Thr Cys
130 135 140
Asp Asp Ser Cys Met Glu Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asp His Ser
145 150 155 160
Gln Tyr Arg Glu Glu Ala Leu Leu Asn Arg Leu Asn Ile Asn Pro Val
165 170 175

Lys Leu Ser Ser Gly Tyr Lys Asp Ile Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly
180 185 190
Glu Ser Cys Phe Val Leu Leu Ala Val Val Met Gly Leu Val Phe Phe
195 200 205
Cys Leu Lys Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile Cys Ile
210 215 220

<210> 76
<211> 223
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H11 HA2 domain
<400> 76

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly

1 5 10 15

Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Arg Asp Glu Glu Gly Thr

20 25 30

Gly Ile Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

Thr Ser Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Arg Met Asn Thr Asn Phe Glu

50 55 60

Ser Val Gln His Glu Phe Ser Glu Ile Glu Glu Arg Ile Asn Gln Leu

65 70 75 80

Ser Lys His Val Asp Asp Ser Val Val Asp Ile Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Gln Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Lys Thr Leu Asp Leu His Asp

100 105 110

Ser Asn Val Arg Asn Leu His Glu Lys Val Arg Arg Met Leu Lys Asp

115 120 125

Asn Ala Lys Asp Glu Gly Asn Gly Cys Phe Thr Phe Tyr His Lys Cys

130 135 140

Asp Asn Lys Cys Ile Glu Arg Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Lys

145 150 155 160

Glu Phe Glu Glu Glu Ser Lys Ile Asn Arg Gln Glu Ile Glu Gly Val

165 170 175

Lys Leu Asp Ser Ser Gly Asn Val Tyr Lys Ile Leu Ser Ile Tyr Ser

180 185 190

Cys Ile Ala Ser Ser Leu Val Leu Ala Ala Leu Ile Met Gly Phe Met

195 200 205

Phe Trp Ala Cys Ser Asn Gly Ser Cys Arg Cys Thr Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 77

<211> 222

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H12 HA2 domain

<400> 77

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15

Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Gln Asn Ala Glu Gly Thr

20 25 30

Gly Ile Ala Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Arg Ala Ile Asp Asn Met
35 40 45

Gln Asn Lys Leu Asn Asn Val Ile Asp Lys Met Asn Lys Gln Phe Glu
50 55 60

Val Val Asn His Glu Phe Ser Glu Val Glu Ser Arg Ile Asn Met Ile
65 70 75 80

Asn Ser Lys Ile Asp Asp Gln Ile Thr Asp Ile Trp Ala Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp
100 105 110

Ala Asn Val Arg Asn Leu His Asp Arg Val Arg Arg Val Leu Arg Glu
115 120 125

Asn Ala Ile Asp Thr Gly Asp Gly Cys Phe Glu Ile Leu His Lys Cys
130 135 140

Asp Asn Asn Cys Met Asp Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn His Lys

145 150 155 160

Glu Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Ile Glu Arg Gln Lys Val Asn Gly Val
165 170 175

Lys Leu Glu Glu Asn Ser Thr Tyr Lys Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Ser
180 185 190

Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Leu Met Ile Ile Gly Gly Phe Ile
195 200 205

Phe Gly Cys Gln Asn Gly Asn Val Arg Cys Thr Phe Cys Ile

210 215 220

<210> 78

<211> 223

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H13 HA2 domain

<400> 78

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15

Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Gln Asn Glu Gln Gly Thr
20 25 30

Gly Ile Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Thr Thr Lys Ile Asn Asn Ile Ile Asp Lys Met Asn Gly Asn Tyr Asp
50 55 60

Ser Ile Arg Gly Glu Phe Asn Gln Val Glu Lys Arg Ile Asn Met Leu
65 70 75 80

Ala Asp Arg Ile Asp Asp Ala Val Thr Asp Ile Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95

Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Lys Thr Leu Asp Met His Asp
100 105 110

Ala Asn Val Lys Asn Leu His Glu Gln Val Arg Arg Glu Leu Lys Asp
115 120 125

Asn Ala Ile Asp Glu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Leu Leu His Lys Cys
130 135 140

Asn Asp Ser Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Thr
145 150 155 160

Glu Tyr Ala Glu Glu Ser Lys Leu Lys Arg Gln Glu Ile Asp Gly Ile
165 170 175

Lys Leu Lys Ser Glu Asp Asn Val Tyr Lys Ala Leu Ser Ile Tyr Ser
180 185 190

Cys Ile Ala Ser Ser Val Val Leu Val Gly Leu Ile Leu Ser Phe Ile
195 200 205

Met Trp Ala Cys Ser Ser Gly Asn Cys Arg Phe Asn Val Cys Ile

210 215 220

<210> 79

<211> 221

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H14 HA2 domain

<400> 79

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Glu Gly Thr

20 25 30

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

35 40 45

Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Tyr His

50 55 60

Gln Ile Glu Lys Glu Phe Glu Gln Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu

65 70 75 80

Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Val Thr Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Glu Asp Gln Gly Asn Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Gln Cys

130 135 140

Asp Asn Asn Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asn

145 150 155 160

Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Ile Asn Asn Arg Ile Lys Ile Asn Pro Val

165 170 175

Thr Leu Thr Met Gly Tyr Lys Asp Ile Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ser

180 185 190

Met Ser Cys Phe Val Phe Val Ala Leu Ile Leu Gly Phe Val Leu Trp

195 200 205

Ala Cys Gln Asn Gly Asn Ile Arg Cys Gln Ile Cys Ile

210 215 220

<210> 80

<211> 221

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA subtype H15 HA2 domain

<400> 80

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Gln

20 25 30

Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ile Asp Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu Gln Gln Ile Gly Asn Val

65 70 75 80

Ile Asn Trp Thr Arg Asp Ser Leu Thr Glu Ile Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Ala Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Tyr Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Arg Cys

130 135 140

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

Cys Val Lys Asn Gly Asn Leu Arg Cys Thr Ile Cys Ile
210 215 220

<210> 81
<211> 223
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA subtype H16 HA2 domain
<400> 81

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

35 40 45
Thr Thr Lys Ile Asn Asn Ile Ile Glu Lys Met Asn Gly Asn Tyr Asp
50 55 60
Ser Ile Arg Gly Glu Phe Asn Gln Val Glu Lys Arg Ile Asn Met Leu
65 70 75 80
Ala Asp Arg Val Asp Asp Ala Val Thr Asp Ile Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95
Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Arg Thr Leu Asp Leu His Asp

100 105 110
Ala Asn Val Arg Asn Leu His Asp Gln Val Lys Arg Ala Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

Asn Asp Ser Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn His Glu

145 150 155 160

Asp Tyr Arg Glu Glu Ser Gln Leu Lys Arg Gln Glu Ile Glu Gly Ile

165 170 175

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

180 185 190

Cys Ile Ala Ser Ser Ile Val Leu Val Gly Leu Ile Leu Ala Phe Ile

195 200 205

Met Trp Ala Cys Ser Asn Gly Ser Cys Arg Phe Asn Val Cys Ile

210 215 220

<210> 82

<211> 180

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H1 stem domain

<400> 82

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser

20 25 30

Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile

35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Thr Val Ile Glu Lys Met Asn Ile Gln Phe Thr

50 55 60

Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu

65 70 75 80

Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp
100 105 110
Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn

115 120 125
Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
145 150 155 160
Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Lys Val Asp Gly Val
165 170 175
Lys Leu Glu Ser
180

<210> 83

<

211> 180

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H2 stem domain

<400> 83

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

Thr Asn Arg Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu
50 55 60
Ala Val Gly Lys Glu Phe Ser Asn Leu Glu Lys Arg Leu Glu Asn Leu
65 70 75 80
Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp

100 105 110

Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Arg Val Arg Met Gln Leu Arg Asp
115 120 125
Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asp Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
145 150 155 160
Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu Ile Lys Gly Val
165 170 175

Lys Leu Ser Asn
180

<210> 84
<211> 179
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H3 stem domain
<400> 84
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15
Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr
20 25 30
Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His
50 55 60
Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
65 70 75 80
Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu
115 120 125
Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp
145 150 155 160
Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val
165 170 175

Glu Leu Lys

<210> 85
<211> 179
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H4 stem domain
<400> 85
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly
1 5 10 15
Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Glu Gly Thr
20 25 30
Gly Thr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Asp Lys Tyr His
50 55 60
Gln Ile Glu Lys Glu Phe Glu Gln Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
65 70 75 80
Glu Asn Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Val Thr Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu
115 120 125
Asn Ala Glu Asp Lys Gly Asn Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Asn Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp
145 150 155 160
Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Ile Asn Asn Arg Phe Gln Ile Gln Gly Val
165 170 175

Lys Leu Thr

<210> 86
<211> 180
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H5 stem domain
<400> 86
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly
1 5 10 15
Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser
20 25 30
Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Ile
35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Arg Phe Glu
50 55 60
Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Val Glu Asn Leu
65 70 75 80
Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Val
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp

100 105 110

Ser Asn Val Asn Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Lys Asp
115 120 125
Asn Ala Arg Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
145 150 155 160
Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu Asn Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val
165 170 175

Lys Leu Glu Ser
180

<210> 87
<211> 180
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H6 stem domain
<400> 87
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly
1 5 10 15
Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Glu Asn Ser Gln Gly Ser
20 25 30
Gly Tyr Ala Ala Asp Arg Glu Ser Thr Gln Lys Ala Val Asp Gly Ile
35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu
50 55 60
Ala Val Asp His Glu Phe Ser Asn Leu Glu Arg Arg Ile Asp Asn Leu
65 70 75 80
Asn Lys Arg Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Leu His Asp

100 105 110

Ala Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Arg Val Lys Ser Gln Leu Arg Asp
115 120 125
Asn Ala Met Ile Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Trp His Lys Cys
130 135 140
Asp Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
145 150 155 160
Lys Tyr Gln Asp Glu Ser Lys Leu Asn Arg Gln Glu Ile Glu Ser Val
165 170 175

Lys Leu Glu Ser
180

<210> 88
<211> 179
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H7 stem domain
<400> 88
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15
Leu Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Glu
20 25 30
Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Thr Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Gln Gln Phe Glu
50 55 60
Leu Ile Asp Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu Lys Gln Ile Gly Asn Leu
65 70 75 80
Ile Asn Trp Thr Lys Asp Ser Ile Thr Glu Val Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Ile Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Ala Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Arg Leu Tyr Glu Arg Val Arg Lys Gln Leu Arg Glu
115 120 125
Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Lys Cys
130 135 140
Asp Asp Asp Cys Met Ala Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asp His Ser
145 150 155 160
Lys Tyr Arg Glu Glu Ala Met Gln Asn Arg Ile Gln Ile Asp Pro Val
165 170 175

Lys Leu Ser

<210> 89
<211> 180
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H8 stem domain
<400> 89
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Ser Gly
1 5 10 15
Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe His His Ser Asn Ser Glu Gly Thr
20 25 30
Gly Met Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asp Lys Ile
35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Lys Met Asn Arg Glu Phe Glu
50 55 60
Val Val Asn His Glu Phe Ser Glu Val Glu Lys Arg Ile Asn Met Ile
65 70 75 80
Asn Asp Lys Ile Asp Asp Gln Ile Glu Asp Leu Trp Ala Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp

100 105 110

Ser Asn Val Lys Asn Leu Phe Asp Glu Val Lys Arg Arg Leu Ser Ala
115 120 125
Asn Ala Ile Asp Ala Gly Asn Gly Cys Phe Asp Ile Leu His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Glu Cys Met Glu Thr Ile Lys Asn Gly Thr Tyr Asp His Lys
145 150 155 160
Glu Tyr Glu Glu Glu Ala Lys Leu Glu Arg Ser Lys Ile Asn Gly Val
165 170 175

Lys Leu Glu Glu
180

<210> 90
<211> 180
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H9 stem domain
<400> 90
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15
Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Ser Asn Asp Gln Gly Val
20 25 30
Gly Met Ala Ala Asp Lys Gly Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Lys Ile
35 40 45

Thr Ser Lys Val Asn Asn Ile Ile Asp Lys Met Asn Lys Gln Tyr Glu
50 55 60
Val Ile Asp His Glu Phe Asn Glu Leu Glu Ala Arg Leu Asn Met Ile
65 70 75 80
Asn Asn Lys Ile Asp Asp Gln Ile Gln Asp Ile Trp Ala Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp

100 105 110

Ala Asn Val Asn Asn Leu Tyr Asn Lys Val Lys Arg Ala Leu Gly Ser
115 120 125
Asn Ala Val Glu Asp Gly Asn Gly Cys Phe Glu Leu Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asp Gln Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Arg Gln
145 150 155 160
Lys Tyr Gln Glu Glu Ser Arg Leu Glu Arg Gln Lys Ile Glu Gly Val
165 170 175

Lys Leu Glu Ser
180

<210> 91
<211> 179
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H10 stem domain
<400> 91
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15
Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Thr
20 25 30
Gly Gln Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Thr Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Thr Glu Phe Glu
50 55 60
Ser Ile Glu Ser Glu Phe Ser Glu Thr Glu His Gln Ile Gly Asn Val
65 70 75 80
Ile Asn Trp Thr Lys Asp Ser Ile Thr Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Met Ala Asp

100 105 110

Ser Glu Met Leu Asn Leu Tyr Glu Arg Val Arg Lys Gln Leu Arg Gln
115 120 125
Asn Ala Glu Glu Asp Gly Lys Gly Cys Phe Glu Ile Tyr His Thr Cys
130 135 140
Asp Asp Ser Cys Met Glu Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asp His Ser
145 150 155 160
Gln Tyr Arg Glu Glu Ala Leu Leu Asn Arg Leu Asn Ile Asn Pro Val
165 170 175

Lys Leu Ser

<210> 92
<211> 181
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H11 stem domain
<400> 92
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15
Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Arg Asp Glu Glu Gly Thr
20 25 30
Gly Ile Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45

Thr Ser Lys Val Asn Asn Ile Val Asp Arg Met Asn Thr Asn Phe Glu
50 55 60
Ser Val Gln His Glu Phe Ser Glu Ile Glu Glu Arg Ile Asn Gln Leu
65 70 75 80
Ser Lys His Val Asp Asp Ser Val Val Asp Ile Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95
Gln Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Lys Thr Leu Asp Leu His Asp

100 105 110

Ser Asn Val Arg Asn Leu His Glu Lys Val Arg Arg Met Leu Lys Asp
115 120 125
Asn Ala Lys Asp Glu Gly Asn Gly Cys Phe Thr Phe Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Lys Cys Ile Glu Arg Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Lys
145 150 155 160
Glu Phe Glu Glu Glu Ser Lys Ile Asn Arg Gln Glu Ile Glu Gly Val
165 170 175

Lys Leu Asp Ser Ser
180

<210> 93
<211> 180
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H12 stem domain
<400> 93
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15
Leu Val Ala Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Gln Asn Ala Glu Gly Thr
20 25 30
Gly Ile Ala Ala Asp Arg Asp Ser Thr Gln Arg Ala Ile Asp Asn Met

35 40 45
Gln Asn Lys Leu Asn Asn Val Ile Asp Lys Met Asn Lys Gln Phe Glu
50 55 60
Val Val Asn His Glu Phe Ser Glu Val Glu Ser Arg Ile Asn Met Ile
65 70 75 80
Asn Ser Lys Ile Asp Asp Gln Ile Thr Asp Ile Trp Ala Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu His Asp

100 105 110

Ala Asn Val Arg Asn Leu His Asp Arg Val Arg Arg Val Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Ile Asp Thr Gly Asp Gly Cys Phe Glu Ile Leu His Lys Cys

130 135 140

Asp Asn Asn Cys Met Asp Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn His Lys

145 150 155 160

Glu Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Ile Glu Arg Gln Lys Val Asn Gly Val

165 170 175

Lys Leu Glu Glu

180

<210> 94

<211> 181

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H13 stem domain

<400> 94

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly

1 5 10 15

Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Gln Asn Glu Gln Gly Thr

20 25 30

Gly Ile Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ile Arg Gly Glu Phe Asn Gln Val Glu Lys Arg Ile Asn Met Leu

65 70 75 80

Ala Asp Arg Ile Asp Asp Ala Val Thr Asp Ile Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Lys Thr Leu Asp Met His Asp

100 105 110

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

165 170 175
Lys Leu Lys Ser Glu
180

<210> 95
<211> 179
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H14 stem domain
<400> 95
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly
1 5 10 15
Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Glu Gly Thr
20 25 30

Gly Thr Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
35 40 45
Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Tyr His
50 55 60
Gln Ile Glu Lys Glu Phe Glu Gln Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
65 70 75 80
Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Val Thr Asp
100 105 110
Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Glu Asp Gln Gly Asn Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Gln Cys

130 135 140

Asp Asn Asn Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asn

145 150 155 160

Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Ile Asn Asn Arg Ile Lys Ile Asn Pro Val

165 170 175

Thr Leu Thr

<210> 96

<211> 179

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H15 stem domain

<400> 96

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ala Gln Gly Gln

20 25 30

Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ile Asp Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu Gln Gln Ile Gly Asn Val

65 70 75 80

Ile Asn Trp Thr Arg Asp Ser Leu Thr Glu Ile Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Ala Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Tyr Glu Arg Val Arg Arg Gln Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu Ile Phe His Arg Cys
130 135 140
Asp Asp Gln Cys Met Glu Ser Ile Arg Asn Asn Thr Tyr Asn His Thr
145 150 155 160

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

<210> 97
<211> 181
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H16 stem domain
<400> 97
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15
Leu Ile Asn Gly Trp Tyr Gly Phe Gln His Gln Asn Glu Gln Gly Thr
20 25 30

Gly Ile Ala Ala Asp Lys Ala Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asn Glu Ile
35 40 45
Thr Thr Lys Ile Asn Asn Ile Ile Glu Lys Met Asn Gly Asn Tyr Asp
50 55 60
Ser Ile Arg Gly Glu Phe Asn Gln Val Glu Lys Arg Ile Asn Met Leu
65 70 75 80
Ala Asp Arg Val Asp Asp Ala Val Thr Asp Ile Trp Ser Tyr Asn Ala
85 90 95

Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Arg Thr Leu Asp Leu His Asp
100 105 110
Ala Asn Val Arg Asn Leu His Asp Gln Val Lys Arg Ala Leu Lys Ser
115 120 125
Asn Ala Ile Asp Glu Gly Asp Gly Cys Phe Asn Leu Leu His Lys Cys

130 135 140

Asn Asp Ser Cys Met Glu Thr Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn His Glu

145 150 155 160

Asp Tyr Arg Glu Glu Ser Gln Leu Lys Arg Gln Glu Ile Glu Gly Ile

165 170 175

Lys Leu Lys Thr Glu

180

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H1 Luminal domain

<400> 98

Met Gly Ile Tyr Gln

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H2 Luminal domain

<400> 99

Met Gly Val Tyr Gln

1 5

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H3 Luminal domain

<400> 100

Ser Gly Tyr Lys Asp

1 5

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H4 Luminal domain

<400> 101

Gln Gly Tyr Lys Asp

1 5

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H5 Luminal domain

<400> 102

Met Gly Val Tyr Gln

1 5

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H6 Luminal domain

<400> 103

Leu Gly Val Tyr Gln

1 5

<210> 104

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H7 Luminal domain

<400> 104

Ser Gly Tyr Lys Asp

1 5

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H8 Luminal domain

<400> 105

Asn Thr Thr Tyr Lys

1 5

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H9 Luminal domain

<400> 106

Glu Gly Thr Tyr Lys

1 5

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H10 Luminal domain

<400> 107

Ser Gly Tyr Lys Asp

1 5

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H11 Luminal domain

<400> 108

Gly Asn Val Tyr Lys

1 5

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H12 Luminal domain

<400> 109

Asn Ser Thr Tyr Lys

1 5

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H13 Luminal domain

<400> 110

Asp Asn Val Tyr Lys

1 5

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H14 Luminal domain

<400> 111

Met Gly Tyr Lys Asp

1 5

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H15 Luminal domain

<400> 112

Ser Gly Tyr Lys Asp
1 5

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H16 Luminal domain

<400> 113

Asp Asn Val Tyr Lys
1 5

<210> 114

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H1 transmembrane domain

<400> 114

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
1 5 10 15

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser
20 25

<210> 115

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H2 transmembrane domain

<400> 115

Ile Leu Ala Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ile
 1   5   10   15

Met Ile Ala Gly Ile Ser Leu Trp Met Cys Ser
            20   25

<210> 116

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H3 transmembrane domain

<400> 116

Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys Val
 1   5   10   15

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln
            20   25

<210> 117

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H4 transmembrane domain

<400> 117

Ile Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ser Ile Ser Cys Phe Leu Leu Val Ala
 1   5   10   15

Leu Leu Leu Ala Phe Ile Leu Trp Ala Cys Gln
            20   25

<210> 118

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H5 transmembrane domain

<400> 118

Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ile

1 5 10 15

Met Ile Ala Gly Leu Ser Phe Trp Met Cys Ser

20 25

<210> 119

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H6 transmembrane domain

<400> 119

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ser Ser Ser Leu Val Leu Val Gly

1 5 10 15

Leu Ile Ile Ala Val Gly Leu Trp Met Cys Ser

20 25

<210> 120

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H7 transmembrane domain

<400> 120

Val Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys Phe Leu Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ile Ala Met Gly Leu Val Phe Ile Cys Val Lys

20 25

<210> 121

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H8 transmembrane domain

<400> 121

Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ala Ser Leu Cys Leu Ala Ile
1 5 10 15
Leu Ile Ala Gly Gly Leu Ile Leu Gly Met Gln
20 25

<210> 122
<211> 27
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H9 transmembrane domain
<400> 122
Ile Leu Thr Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Ala Met
1 5 10 15
Gly Phe Ala Ala Phe Leu Phe Trp Ala Met Ser
20 25

<210> 123
<211> 27
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> influenza A HA2 domain subtype H10 transmembrane domain
<400> 123
Ile Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly Glu Ser Cys Phe Val Leu Leu Ala
1 5 10 15
Val Val Met Gly Leu Val Phe Phe Cys Leu Lys
20 25

<210> 124
<211> 27
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H11 transmembrane domain

<400> 124

Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Cys Ile Ala Ser Ser Leu Val Leu Ala Ala
 1   5   10   15

Leu Ile Met Gly Phe Met Phe Trp Ala Cys Ser
            20   25

<210> 125

<211> 28

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H12 transmembrane domain

<400> 125

Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Ser Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Leu
 1   5   10   15

Met Ile Ile Gly Gly Phe Ile Phe Gly Cys Gln Asn
            20   25

<210> 126

<211> 28

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H13 transmembrane domain

<400> 126

Ala Leu Ser Ile Tyr Ser Cys Ile Ala Ser Ser Val Val Leu Val Gly
 1   5   10   15

Leu Ile Leu Ser Phe Ile Met Trp Ala Cys Ser Ser
            20   25

<210> 127

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H14 transmembrane domain

<400> 127

Ile Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ser Met Ser Cys Phe Val Phe Val Ala
 1   5   10   15

Leu Ile Leu Gly Phe Val Leu Trp Ala Cys Gln
            20   25

<210> 128

<211> 28

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H15 transmembrane domain

<400> 128

Val Ile Leu Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys Val Met Leu Leu Ala

 1   5   10   15

Ile Ala Met Gly Leu Ile Phe Met Cys Val Lys Asn
            20   25

<210> 129

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H16 transmembrane domain

<400> 129

Val Leu Ser Ile Tyr Ser Cys Ile Ala Ser Ser Ile Val Leu Val Gly
 1   5   10   15

Leu Ile Leu Ala Phe Ile Met Trp Ala Cys Ser
            20   25

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H1 cytoplasmic domain

<400> 130

Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H2 cytoplasmic domain

<400> 131

Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H3 cytoplasmic domain

<400> 132

Arg Gly Asn Ile Arg Cys Asn Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H4 cytoplasmic domain

<400> 133

Asn Gly Asn Ile Arg Cys Gln Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H5 cytoplasmic domain

<400> 134

Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H6 cytoplasmic domain

<400> 135

Asn Gly Ser Met Gln Cys Arg Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H7 cytoplasmic domain

<400> 136

Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H8 cytoplasmic domain

<400> 137

Asn Gly Ser Cys Arg Cys Met Phe Cys Ile

1 5 10

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H9 cytoplasmic domain

<400> 138

Asn Gly Ser Cys Arg Cys Asn Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H10 cytoplasmic domain

<400> 139

Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H11 cytoplasmic domain

<400> 140

Asn Gly Ser Cys Arg Cys Thr Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H12 cytoplasmic domain

<400> 141

Gly Asn Val Arg Cys Thr Phe Cys Ile

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H13 cytoplasmic domain

<400> 142

Gly Asn Cys Arg Phe Asn Val Cys Ile

1 5

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H14 cytoplasmic domain

<400> 143

Asn Gly Asn Ile Arg Cys Gln Ile Cys Ile

1 5 10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H15 cytoplasmic domain

<400> 144

Gly Asn Leu Arg Cys Thr Ile Cys Ile

1 5

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> influenza A HA2 domain subtype H16 cytoplasmic domain

<400> 145

Asn Gly Ser Cys Arg Phe Asn Val Cys Ile

1 5 10

<210> 146

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> sequence of HA1 N-terminal stem segment

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Tyr or His

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = His, Leu or Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> 3.....20

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = any amino acid or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 21

<223> Xaa = any amino acid or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 23

<223> Xaa = His, Ser, Gln, Thr or Asn

<400> 146

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20

<210> 147

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of HA1 c-terminal stem segment

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Thr, Ser, Asn, Asp, Pro or Lys

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Leu, Met, Lys or Arg

<400> 147

Xaa Xaa

1

<210> 148

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of HA2 domain

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Val or Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Asp, Asn or Ala

<400> 148

Xaa Xaa Gly Trp

1

<210> 149

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of HA2 domain

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Lys, Gln, Arg, Leu or Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> 2, 3, 6, 10, 13, 17

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = Ile, Val or Met

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = Thr, Gln or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa = Val or Leu

<220>

<221> VARIANT

<222> 18

<223> Xaa = Val, Ile or Leu

<220><221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa = Val or Ile

<400> 149

Xaa Xaa Xaa Thr Gln Xaa Ala Ile Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Asn

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> Signal peptide of Influenza B HA construct variant Arg50-Ser277

<400> 150

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

1 5 10 15

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> Signal peptide of Influenza B HA construct variant Ala66-Trp271

<400> 151

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

1 5 10 15

<210> 152

<211> 15

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> Signal peptide of Influenza B HA construct variant Lys80-Ser277

<400> 152

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

1 5 10 15

<210> 153

<211> 15

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> Signal peptide of Influenza B HA construct variant Arg80-Ser277

<400> 153

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

1 5 10 15

<210> 154

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Arg50-Ser277

<400> 154

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val

1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Arg

50

<210> 155

<211> 66

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Ala66-Trp271

<400> 155

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val

1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Lys Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp

50 55 60

Val Ala

65

<210> 156

<211> 80

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Lys80-Ser277

<400> 156

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val

1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Lys Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp

50 55 60

Val Ala Leu Gly Arg Pro Lys Cys Thr Gly Lys Ile Pro Ser Ala Lys

65 70 75 80

<210> 157

<211> 80

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Arg80-Ser277

<400> 157

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val

1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Lys Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp

50 55 60

Val Ala Leu Gly Arg Pro Lys Cys Thr Gly Lys Ile Pro Ser Ala Arg

65 70 75 80

<210> 158

<211> 68

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 C-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Arg50-Ser277

<400> 158

Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile Gly Glu Ala Asp Cys

1 5 10 15

Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser Lys Pro Tyr Tyr Thr

20 25 30

Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro Ile Trp Val Lys Thr

35 40 45

Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg Pro Pro Ala Lys Leu

50 55 60

Leu Lys Glu Arg

65

<210> 159

<211> 74

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 C-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Ala66-Trp271

<400> 159

Trp Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu
1 5 10 15

Ile Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys
20 25 30

Ser Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys
35 40 45

Pro Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr
50 55 60

Arg Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg
65 70

<210> 160

<211> 223

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA2 Domain of Influenza B HA construct variant Arg50-Ser277 and
other variants listed in Table 3

<400> 160

Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Ala Gly Trp His Gly Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val
20 25 30

Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile
35 40 45

Thr Lys Asn Leu Asn Ser Leu Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln
50 55 60
Arg Leu Ser Gly Ala Met Asp Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu
65 70 75 80

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

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

Val Tyr Met Val Ser Arg Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
210 215 220
<210> 161
<211> 179
<212> PRT
<213> Influenza virus B
<220>
<223> Stem domain of Influenza B HA2 domain subtype HA2
<400> 161
Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15
Met Ile Ala Gly Trp His Gly Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val

20 25 30

Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile
35 40 45
Thr Lys Asn Leu Asn Ser Leu Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln
50 55 60
Arg Leu Ser Gly Ala Met Asp Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu
65 70 75 80
Asp Glu Lys Val Asp Asp Leu Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile
85 90 95

Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp
100 105 110
Glu His Leu Leu Ala Leu Glu Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro
115 120 125
Ser Ala Val Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys
130 135 140
Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asp Ala Gly
145 150 155 160

Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser
165 170 175
Leu Asn Asp

<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> Influenza virus B
<220>
<223> luminal domain of Influenza B HA2 domain subtype HA2
<400> 162
Asp Gly Leu Asp Asn
1 5
<210> 163
<211> 28

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> transmembrane domain of Influenza B HA2 domain subtype HA2

<400> 163

His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Val

1 5 10 15

Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Val Val Tyr Met Val

20 25

<210> 164

<211> 11

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> cytoplasmic domain of Influenza B HA2 domain subtype HA2

<400> 164

Ser Arg Asp Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu

1 5 10

<210> 165

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> turn loop linker sequence

<400> 165

Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val

1 5 10 15

Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala

20

<210> 166

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> His tag

<400> 166

His His His His His His

1 5

<210> 167

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> example of a foldon domain

<400> 167

Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val

1 5 10 15

Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

20 25

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> thrombin cleavage site

<400> 168

Leu Val Pro Arg Gly Ser Pro

1 5

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<400> 172

000

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys)
Short Stem Domain sequence

<400> 177

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu
35 40

<210> 178

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys-delta 1)
Short Stem Domain sequence

<400> 178

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu
35 40

<210> 179

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys-delta 3)
Short Stem Domain sequence

<400> 179

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys
35 40

<210> 180

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys)
Short Stem Domain sequence

<400> 180

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile

20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu

35 40

<210> 181

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 181

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile

20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu

35 40

<210> 182

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 182

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile

20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys

35 40

<210> 183

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys)
Short Stem Domain sequence

<400> 183

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
35 40 45

Gly Lys Ile
50

<210> 184

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys-delta 1)
Short Stem Domain sequence

<400> 184

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
35 40 45

Gly Lys Ile
50

<210> 185

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys-delta 3)
Short Stem Domain sequence

<400> 185

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
35 40 45

Gly Lys
50

<210> 186

<211> 47

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys)
Short Stem Domain sequence

<400> 186

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val

1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu
35 40 45

<210> 187

<211> 47

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 187

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu
35 40 45

<210> 188

<211> 46

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 188

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu
35 40 45

<210> 189

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 189

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu
35 40

<210> 190

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 190

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu
35 40

<210> 191

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 191

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys
35 40

<210> 192

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 192

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe
35 40

<210> 193

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 193

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe
35 40

<210> 194

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 194

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu
20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg
35 40

<210> 195

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 195

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile
35 40

<210> 196

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 196

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile
35 40

<210> 197

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 197

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys
35 40

<210> 198

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 198

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr

35 40

<210> 199

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 199

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu

20 25 30

Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr

35 40

<210> 200

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 200

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu

20 25 30

Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala

35 40

<210> 201

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 201

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu
35 40

<210> 202

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 202

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu
35 40

<210> 203

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 203

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met
35 40

<210> 204

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 204

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile
1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu
20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu
35 40

<210> 205

<211> 42

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 205

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile
1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu
20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu

35 40

<210> 206

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 206

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu

20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys

35 40

<210> 207

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 207

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe

35 40

<210> 208

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 208

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe
35 40

<210> 209

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 209

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser
35 40

<210> 210

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 210

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu
20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu
35 40

<210> 211

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 211

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu
20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu
35 40

<210> 212

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 212

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu
20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile

35 40

<210> 213

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 213

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr

35 40

<210> 214

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys-delta 1)

Short Stem Domain sequence

<400> 214

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr

35 40

<210> 215

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys-delta 3)

Short Stem Domain sequence

<400> 215

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Leu Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Ile Asp Leu
20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr
35 40

<210> 216

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 216

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

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

Glu Leu
50

<210> 217

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys-delta 1)
Short Stem Domain sequence

<400> 217

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

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

Glu Leu
50

<210> 218

<211> 49

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys-delta 3)
Short Stem Domain sequence

<400> 218

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

Val Glu Val Val Ser Ala Lys Glu Leu Val Glu Thr Asn His Thr Asp

35 40 45

Glu

<210> 219

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys)

Short Stem Domain sequence

<400> 219

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val
35 40

<210> 220

<211> 41

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys-delta 1)
Short Stem Domain sequence

<400> 220

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val
35 40

<210> 221

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys-delta 3)
Short Stem Domain sequence

<400> 221

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr

20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys
35 40

<210> 222
<211> 41
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys)
Short Stem Domain sequence
<400> 222

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15
Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30

Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr
35 40

<210> 223
<211> 41
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys-delta 1)
Short Stem Domain sequence
<400> 223

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15
Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30

Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr
35 40

<210> 224

<211> 40

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys-delta 3)
Short Stem Domain sequence

<400> 224

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30

Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr
35 40

<210> 225

<400> 225

000

<210> 226

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys)

<400> 226

Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro
1 5 10 15

Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val
20 25 30

Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ser
35 40 45

Ile Gln Ser Arg
50

<210> 227

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys-delta 1)

<400> 227

Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr
 1   5   10   15

Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg

            20   25   30

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

Gln Ser Arg
    50

<210> 228

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys-delta 3)

<400> 228

Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr Gln
 1   5   10   15

Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser

            20   25   30

Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln
        35   40   45

Ser Arg
    50

<210> 229

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys)

<400> 229

Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro

1 5 10 15

Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val

20 25 30

Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln

35 40 45

Ile Glu Ser Arg

50

<210> 230

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys-delta 1)

<400> 230

Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro Phe

1 5 10 15

His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys

20 25 30

Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile

35 40 45

Glu Ser Arg

50

<210> 231

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys-delta 3)

<400

> 231

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

<210> 232
<211> 52
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys)

<400> 232
Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro
1 5 10 15
Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val
20 25 30
Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu
35 40 45
Lys Gln Thr Arg
50

<210> 233
<211> 51
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220
>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys-delta 1)
<400> 233
Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe
1 5 10 15
Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys

20 25 30

Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Lys

35 40 45

Gln Thr Arg

50

<210> 234

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys-delta 3)

<400> 234

Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln

1 5 10 15

Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln

20 25 30

Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln

35 40 45

Thr Arg

50

<210> 235

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys)

<400> 235

Val Ser Lys Cys His Thr Asp Lys Gly Ser Leu Ser Thr Thr Lys Pro

1 5 10 15

Phe Gln Asn Ile Ser Arg Ile Ala Val Gly Asp Cys Pro Arg Tyr Val

20 25 30

Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Glu

35 40 45

Lys Ala Ser Arg
50

<210> 236
<211> 51
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys-delta 1)
<400> 236

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

35 40 45
Ala Ser Arg
50

<210> 237
<211> 50
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys-delta 3)
<400> 237

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

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

50

<210> 238

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys)

<400> 238

Asp Thr Lys Cys Gln Thr Pro Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro
1 5 10 15

Phe His Asn Ile His Pro His Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val
20 25 30

Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
35 40 45

Arg Lys Lys Arg
50

<210> 239

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys-delta 1)

<400> 239

Thr Lys Cys Gln Thr Pro Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe
1 5 10 15

His Asn Ile His Pro His Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys

20 25 30

Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Arg
35 40 45

Lys Lys Arg
50

<210> 240

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys-delta 3)

<400> 240

Lys Cys Gln Thr Pro Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His
 1   5   10   15

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

Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Arg Lys
        35   40   45

Lys Arg
    50

<210> 241

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys)

<400> 241

Asp Ala Thr Cys Gln Thr Val Ala Gly Val Leu Arg Thr Asn Lys Thr
 1   5   10   15

Phe Gln Asn Val Ser Pro Leu Trp Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val
            20   25   30

Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
        35   40   45

Ile Glu Thr Arg
    50

<210> 242

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys-delta 1)

<400> 242

Ala Thr Cys Gln Thr Val Ala Gly Val Leu Arg Thr Asn Lys Thr Phe

1 5 10 15

Gln Asn Val Ser Pro Leu Trp Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys

20 25 30

Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile

35 40 45

Glu Thr Arg

50

<210> 243

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys-delta 3)

<400

> 243

Thr Cys Gln Thr Val Ala Gly Val Leu Arg Thr Asn Lys Thr Phe Gln

1 5 10 15

Asn Val Ser Pro Leu Trp Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser

20 25 30

Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu

35 40 45

Thr Arg

50

<210> 244

<211> 56

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys)

<400> 244

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

<210> 245
<211> 55
<212> PRT

<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys-delta 1)
<400> 245
Gly Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe
1 5 10 15
Gln Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys
20 25 30
Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Pro
35 40 45

Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg
50 55

<210> 246
<211> 54
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys-delta 3)
<400> 246
Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe Gln
1 5 10 15
Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln

20 25 30

Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Pro Ser

35 40 45

Lys Lys Arg Lys Lys Arg

50

<210> 247

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys)

<400> 247

Asn Thr Lys Cys Gln Thr Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro

1 5 10 15

Phe Gln Asn Ala Ser Arg His Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val

20 25 30

Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser

35 40 45

Val Glu Pro Arg

50

<210> 248

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys-delta 1)

<400> 248

Thr Lys Cys Gln Thr Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro Phe

1 5 10 15

Gln Asn Ala Ser Arg His Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys

20 25 30

Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser Val

35 40 45

Glu Pro Arg

50

<210> 249

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys-delta 3)

<400> 249

Lys Cys Gln Thr Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro Phe Gln

1 5 10 15

Asn Ala Ser Arg His Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Lys

20 25 30

Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser Val Glu

35 40 45

Pro Arg

50

<210> 250

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys)

<400> 250

Val Val Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro

1 5 10 15

Phe His Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val

20 25 30

Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala

35 40 45

Val Ser Ser Arg

50

<210> 251

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys-delta 1)

<400> 251

Val Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro Phe

1 5 10 15

His Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly

20 25 30

Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val

35 40 45

Ser Ser Arg

50

<210> 252

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys-delta 3)

<400

> 252

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

1 5 10 15

Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val

20 25 30

Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val Ser

35 40 45

Ser Arg

50

<210> 253

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys)

<400> 253

Glu Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro
 1   5   10   15

Phe Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val
            20   25   30

Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu
        35   40   45

Val Val Gln Gly Arg
    50

<210> 254

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys-delta 1)

<400> 254

Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe
 1   5   10   15

Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn
            20   25   30

Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Val
        35   40   45

Val Gln Gly Arg

    50

<210> 255

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys-delta 3)

<400> 255

Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe Gln
 1   5   10   15

Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn Gln
            20   25   30

Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Val Val
        35   40   45

Gln Gly Arg
    50

<210> 256

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys)

<400> 256

Ser Thr Lys Cys Gln Thr Glu Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser
 1   5   10   15

Phe His Asn Val His Arg Asn Thr Ile Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Val
            20   25   30

Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg Asn Val Pro Ala

        35   40   45

Ile Ala Ser Arg
    50

<210> 257

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys-delta 1)

<400> 257

Thr Lys Cys Gln Thr Glu Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser Phe

1 5 10 15

His Asn Val His Arg Asn Thr Ile Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Arg

50

<210> 258

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys-delta 3)

<400> 258

Lys Cys Gln Thr Glu Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser Phe His

1 5 10 15

Asn Val His Arg Asn Thr Ile Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Val Asn Val

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg

50

<210> 259

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys)

<400> 259

Val Thr Glu Cys Gln Leu Asn Glu Gly Val Met Asn Thr Ser Lys Pro

1 5 10 15

Phe Gln Asn Thr Ser Lys His Tyr Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile

20 25 30

Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln

35 40 45

Val Gln Asp Arg

50

<210> 260

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys-delta 1)

<400> 260

Thr Glu Cys Gln Leu Asn Glu Gly Val Met Asn Thr Ser Lys Pro Phe

1 5 10 15

Gln Asn Thr Ser Lys His Tyr Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile Pro

20 25 30

Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Val

35 40 45

Gln Asp Arg

50

<210> 261

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys-delta 3)

<400> 261

Glu Cys Gln Leu Asn Glu Gly Val Met Asn Thr Ser Lys Pro Phe Gln

1 5 10 15

Asn Thr Ser Lys His Tyr Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile Pro Ser

20 25 30

Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Val Gln

35 40 45

Asp Arg

50

<210> 262

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys)

<400> 262

Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Val Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr

1 5 10 15

Phe Gln Asn Ile Asp Lys Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile

20 25 30

Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala

35 40 45

Ile Ser Asn Arg

50

<210> 263

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys-delta 1)

<400> 263

Thr Lys Cys Gln Thr Ser Val Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr Phe

1 5 10 15

Gln Asn Ile Asp Lys Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys

20 25 30

Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Ile

35 40 45

Ser Asn Arg

50

<210> 264

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223

> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys-delta 3)

<400> 264

Lys Cys Gln Thr Ser Val Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr Phe Gln

1 5 10 15

Asn Ile Asp Lys Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser

20 25 30

Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Ile Ser

35 40 45

Asn Arg

50

<210> 265

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys)

<400> 265

Thr Ser Pro Cys Leu Thr Asp Lys Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro

1 5 10 15

Phe Gln Asn Val Ser Arg Ile Ala Ile Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val

20 25 30

Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly

35 40 45

Lys Gln Ala Lys

50

<210> 266

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys-delta 1)

<400> 266

Ser Pro Cys Leu Thr Asp Lys Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe

1 5 10 15

Gln Asn Val Ser Arg Ile Ala Ile Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys

20 25 30

Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys

35 40 45

Gln Ala Lys

50

<210> 267

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys-delta 3)

<400> 267

Pro Cys Leu Thr Asp Lys Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe Gln

1 5 10 15

Asn Val Ser Arg Ile Ala Ile Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln

20 25 30

Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln

35 40 45

Ala Lys

50

<210> 268

<211> 53

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys)

<400> 268

Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu Pro
1 5 10 15

Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val
20 25 30

Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val Pro Glu
35 40 45

Lys Ile Arg Thr Arg
50

<210> 269

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys-delta 1)

<400> 269

Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu Pro Phe
1 5 10 15

Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys

20 25 30

Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Lys
35 40 45

Ile Arg Thr Arg
50

<210> 270

<211> 51

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys-delta 3)

<400> 270

Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu Pro Phe Gln

1 5 10 15

Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln
20 25 30
Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Lys Ile
35 40 45
Arg Thr Arg
50

<210> 271
<211> 52
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys)
<400> 271
Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Leu Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Thr

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

<210> 272
<211> 51
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys-delta 1)

<400> 272
Thr Lys Cys Gln Thr Ser Leu Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Thr Phe
1 5 10 15
Gln Asn Ile Glu Arg Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys

20 25 30

Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Ile

35 40 45

Gly Glu Arg

50

<210> 273

<211> 50

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223

> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys-delta 3)

<400> 273

Lys Cys Gln Thr Ser Leu Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Thr Phe Gln

1 5 10 15

Asn Ile Glu Arg Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser

20 25 30

Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Ile Gly

35 40 45

Glu Arg

50

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<211> 44

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(HK68-CON-A)

<400> 308

Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His His Ala Val Pro Asn Gly Thr
1 5 10 15

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

Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr Gly Lys Ile Cys
35 40

<210> 309

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(HK68-CON-B)

<400> 309

Cys Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
1 5 10 15

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg
20

<210> 310

<211> 97

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(HK68-CON-C)

<400> 310

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
35 40 45

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys
50 55 60

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln
65 70 75 80

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn
85 90 95

Cys

<210> 311

<211> 74

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(HK68-CON-C)

<400> 311

Ala Pro Arg Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met
 1   5   10   15

Ser Ser Asp Ala Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro
            20   25   30

Asn Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile
        35   40   45

Thr Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu
    50   55   60

Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Lys
65   70

<210> 312

<211> 46

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(HK68-CON-A)

<400> 312

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
 1   5   10   15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

            20   25   30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Cys
        35   40   45

<210> 313

<211> 52

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(HK68-CON-A)

<400> 313

Cys Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr
 1   5   10   15

Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg

            20   25   30

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

Gln Ser Arg Gly
    50

<210> 314

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(HK68-CON-B)

<400> 314

Cys Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn
 1   5   10   15

Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly
            20

<210> 315

<211> 94

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(HK68-CON-C)

<400> 315

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
 1   5   10   15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu
            20   25   30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala

35 40 45

Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Cys

85 90

<210> 316

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220

>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(HK68-CON-C)

<400> 316

Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn

1 5 10 15

Ala Ser Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala

20 25 30

Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly

35 40 45

Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly

50 55 60

Leu Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly

65 70 75

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210

> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H1

<400> 350

Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg

20 25

<210> 351

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H2

<400> 351

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Ser Arg

20 25

<210> 352

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H3

<400> 352

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

20 25

<210> 353

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H4

<400> 353

Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met

1 5 10 15

Arg Asn Ile Pro Glu Lys Ala Ser Arg

20 25

<210> 354

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H5

<400> 354

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg

20 25

<210> 355

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H6

<400> 355

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg

20 25

<210> 356

<211> 29

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H7

<400> 356

Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met

1 5 10 15

Lys Asn Val Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg

20 25

<210> 357

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H8

<400> 357

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu
1 5 10 15

Arg Asn Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg
20 25

<210> 358

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H9

<400> 358

Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu
1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Ala Val Ser Ser Arg
20 25

<210> 359

<211> 26

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H10

<400> 359

Cys Pro Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met
1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg

20 25

<210> 360

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H11

<400> 360

Cys Pro Lys Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg

20 25

<210> 361

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H12

<400> 361

Cys Pro Lys Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Gln Val Gln Asp Arg

20 25

<210> 362

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H13

<400> 362

Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg

20 25

<210> 363

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H14

<400> 363

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met

1 5 10 15

Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys

20 25

<210> 364

<211> 26

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H15

<400> 364

Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met

1 5 10 15

Lys Asn Val Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg

20 25

<210> 365

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal short stem segment of Influenza A HA subtype H16

<400> 365

Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu

1 5 10 15

Arg Asn Val Pro Ser Ile Gly Glu Arg

20 25

<210> 366

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys)

<400> 366

Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg

20

<210> 367

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys-delta 1)

<400> 367

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg

20

<210> 368

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H1(no Cys-delta 3)

<400> 368

Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn

1 5 10 15

Pro Ser Ile Gln Ser Arg

20

<210> 369

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys)

<400> 369

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Gln Ile Glu Ser Arg

20

<210> 370

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys-delta 1)

<400> 370

Lys Tyr Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Gln Ile Glu Ser Arg

20

<210> 371

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H2(no Cys-delta 3)

<400> 371

Tyr Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Gln Ile Glu Ser Arg

20

<210> 372

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys)

<400> 372

Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

20

<210> 373

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys-delta 1)

<400> 373

Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

20

<210> 374

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H3(no Cys-delta 3)

<400> 374

Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Glu Lys Gln Thr Arg

20

<210> 375

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys)

<400> 375

Pro Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg

1 5 10 15

Asn Ile Pro Glu Lys Ala Ser Arg

20

<210> 376

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys-delta 1)

<400> 376

Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn

1 5 10 15

Ile Pro Glu Lys Ala Ser Arg

20

<210> 377

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H4(no Cys-delta 3)

<400> 377

Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile

1 5 10 15

Pro Glu Lys Ala Ser Arg

20

<210> 378

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys)

<400> 378

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg

20

<210> 379

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys-delta 1)

<400> 379

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

1 5 10 15

Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg

20

<210> 380

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H5(no Cys-delta 3)

<400> 380

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

1 5 10 15

Pro Gln Arg Lys Lys Arg

20

<210> 381

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys)

<400> 381

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg

20

<210> 382

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys-delta 1)

<400> 382

Lys Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg

20

<210> 383

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H6(no Cys-delta 3)

<400> 383

Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Gln Ile Glu Thr Arg

20

<210> 384

<211> 28

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys)

<400> 384

Pro Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys

1 5 10 15

Asn Val Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg

20 25

<210> 385

<211> 27

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys-delta 1)

<400> 385

Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn

1 5 10 15

Val Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg

20 25

<210> 386

<211> 26

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H7(no Cys-delta 3)

<400> 386

Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val

1 5 10 15

Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg

20 25

<210> 387

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys)

<400> 387

Pro Lys Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg

20

<210> 388

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys-delta 1)

<400> 388

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

1 5 10 15

Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg

20

<210> 389

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H8(no Cys-delta 3)

<400> 389

Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr

1 5 10 15

Pro Ser Val Glu Pro Arg

20

<210> 390

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys)

<400> 390

Pro Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Ala Val Ser Ser Arg

20

<210> 391

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys-delta 1)

<400> 391

Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Ala Val Ser Ser Arg

20

<210> 392

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H9(no Cys-delta 3)

<400> 392

Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Ala Val Ser Ser Arg

20

<210> 393

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys)

<400> 393

Pro Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg

20 25

<210> 394

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys-delta 1)

<400> 394

Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg

20

<210> 395

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H10(no Cys-delta 3)

<400> 395

Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Glu Val Val Gln Gly Arg

20

<210> 396

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys)

<400> 396

Pro Lys Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg

20

<210> 397

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys-delta 1)

<400> 397

Lys Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg

20

<210> 398

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H11(no Cys-delta 3)

<400> 398

Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Ala Ile Ala Ser Arg

20

<210> 399

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys)

<400> 399

Pro Lys Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Gln Val Gln Asp Arg

20

<210> 400

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys-delta 1)

<400> 400

Lys Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Gln Val Gln Asp Arg

20

<210> 401

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H12(no Cys-delta 3)

<400> 401

Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Gln Val Gln Asp Arg

20

<210> 402

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys)

<400> 402

Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg

20

<210> 403

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys-delta 1)

<400> 403

Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg

20

<210> 404

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H13(no Cys-delta 3)

<400> 404

Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Ala Ile Ser Asn Arg

20

<210> 405

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys)

<400> 405

Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Arg

1 5 10 15

Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys

20

<210> 406

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys-delta 1)

<400> 406

Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn

1 5 10 15

Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys

20

<210> 407

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H14(no Cys-delta 3)

<400> 407

Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile

1 5 10 15

Pro Gly Lys Gln Ala Lys

20

<210> 408

<211> 25

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys)

<400> 408

Pro Arg Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys

1 5 10 15

Asn Val Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg

20 25

<210> 409

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys-delta 1)

<400> 409

Arg Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn

1 5 10 15

Val Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg

20

<210> 410

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H15(no Cys-delta 3)

<400> 410

Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val

1 5 10 15

Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg

20

<210> 411

<211> 24

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys)

<400> 411

Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg

1 5 10 15

Asn Val Pro Ser Ile Gly Glu Arg

20

<210> 412

<211> 23

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys-delta 1)

<400> 412

Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn

1 5 10 15

Val Pro Ser Ile Gly Glu Arg

20

<210> 413

<211> 22

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-terminal stem segment of Influenza A HA subtype H16(no Cys-delta 3)

<400> 413

Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val

1 5 10 15

Pro Ser Ile Gly Glu Arg

20

<210> 414

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1

<400> 414

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala

35 40 45

Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys

85 90

<210> 415

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2

<400> 415

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile

20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro

35 40 45

Pro Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
50 55 60
Pro Glu Cys Asp Arg Leu Leu Thr Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met
65 70 75 80
Glu Lys Glu Asn Pro Arg Asn Gly Leu Cys
85 90

<210> 416
<211> 97
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3
<400> 416
Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

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

65 70 75 80
Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn
85 90 95
Cys

<210> 417
<211> 93
<212> PRT
<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4

<400> 417

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
 1   5   10   15

Ala Asn Gly Thr Met Val Lys Thr Leu Ala Asp Asp Gln Val Glu Val

            20   25   30

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu Cys
        35   40   45

Pro Ser Pro Leu Arg Leu Val Asp Gly Gln Thr Cys Asp Ile Ile Asn
    50   55   60

Gly Ala Leu Gly Ser Pro Gly Cys Asp His Leu Asn Gly Ala Glu Trp
65   70   75   80

Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Asn Ala Val Asp Thr Cys

                85   90

<210> 418

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5

<400> 418

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
 1   5   10   15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile

            20   25   30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Ser Leu Asn Gly Val Lys

        35   40   45

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
    50   55   60

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Leu Pro Glu Trp Leu Tyr Ile Val
65   70   75   80

Glu Lys Asp Asn Pro Ile Asn Ser Leu Cys

85 90

<210> 419

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6

<400> 419

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu

20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys Lys Ile Leu Lys Lys Ala

35 40 45

Pro Leu Asp Leu Lys Gly Cys Thr Ile Glu Gly Trp Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Gln Cys Asp Leu Leu Leu Gly Asp Gln Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Thr Ala Gln Asn Gly Ile Cys

85 90

<210> 420

<211> 87

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7

<400> 420

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr

20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys Ser Lys Gly Lys Arg Thr
35 40 45
Thr Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Ile Thr Gly Pro Pro
50 55 60
Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg
65 70 75 80
Arg Glu Gly Asn Asp Val Cys
85

<210> 421
<211> 90
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8
<400> 421
Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15
Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu
20 25 30
Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr Cys Asn Thr Asp Leu Gly Ala
35 40 45

Pro Leu Glu Leu Arg Asp Cys Lys Ile Glu Ala Val Ile Tyr Gly Asn
50 55 60
Pro Lys Cys Asp Ile His Leu Lys Asp Gln Gly Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Pro Ser Ala Pro Glu Gly Met Cys
85 90

<210> 422
<211> 90
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9

<400> 422

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu

20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Asp Leu Gly His

35 40 45

Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Ile Tyr Gly Asn

50 55 60

Pro Ser Cys Asp Ile Leu Leu Gly Gly Lys Glu Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Ser Ser Ala Val Asn Gly Met Cys

85 90

<210> 423

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10

<400> 423

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu

20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu Cys Met Lys Gly Arg Ser

35 40 45

Tyr Lys Asp Leu Gly Asn Cys His Pro Val Gly Met Leu Ile Gly Thr

50 55 60

Pro Val Cys Asp Pro His Leu Thr Gly Thr Trp Asp Thr Leu Ile Glu

65 70 75 80

Arg Glu Asn Ala Ile Ala His Cys

85

<210> 424

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11

<400> 424

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe Cys Ser Ile Asn Gly Lys Gln
35 40 45

Pro Ile Ser Leu Gly Asp Cys Ser Phe Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Met Cys Asp Glu Leu Ile Gly Lys Thr Ser Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80

Glu Lys Pro Asn Pro Thr Asn Gly Ile Cys
85 90

<210> 425

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12

<400> 425

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu
20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu Cys Gly Thr Glu Leu Gly Ser
35 40 45

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

50 55 60

Pro Lys Cys Asp Leu Tyr Leu Asn Gly Arg Glu Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Lys Glu Met Glu Gly Val Cys

85 90

<210> 426

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13

<400> 426

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Val Ser

35 40 45

Pro Val His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn

50 55 60

Pro Ala Cys Thr Ser Asn Phe Gly Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile

65 70 75 80

Glu Asp Pro Ala Ala Pro His Gly Leu Cys

85 90

<210> 427

<211> 96

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14

<400> 427

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

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

Glu Leu Cys Pro Ser Pro Leu Lys Leu Val Asp Gly Gln Asp Cys His
50 55 60

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

Thr Thr Trp Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Thr Ala Val Asp Thr Cys
85 90 95

<210> 428

<211> 87

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15

<400> 428

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val Cys Thr Lys Gly Lys Lys Ala
35 40 45

Val Asp Leu Gly Ser Cys Gly Ile Leu Gly Thr Ile Ile Gly Pro Pro
50 55 60

Gln Cys Asp Leu His Leu Glu Phe Lys Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg
65 70 75 80

Arg Asn Ser Ser Asp Ile Cys
85

<210> 429

<211> 90

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16

<400> 429

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30

Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Ile Ser

35 40 45

Pro Ile His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn
50 55 60

Pro Ser Cys Ala Thr Asn Ile Asn Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile
65 70 75 80

Glu Asp Pro Asn Ala Pro Asn Lys Phe Cys
85 90

<210> 430

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1

<400> 430

Ala Pro Met Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile
1 5 10 15

Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr
20 25 30

Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro
35 40 45

Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg

50 55 60

Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg
65 70 75

<210> 431
<211> 78
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2
<400> 431

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

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

<210> 432
<211> 77
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3

<400> 432

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

35 40 45

Thr Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu

50 55 60

Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

65 70 75

<210> 433

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4

<400> 433

Ala Pro Arg Gly His Tyr Lys Leu Asn Asn Gln Lys Lys Ser Thr Ile

1 5 10 15

Leu Asn Thr Ala Ile Pro Ile Gly Ser Cys Val Ser Lys Cys His Thr

20 25 30

Asp Lys Gly Ser Leu Ser Thr Thr Lys Pro Phe Gln Asn Ile Ser Arg

35 40 45

Ile Ala Val Gly Asp Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75

<210> 434

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5

<400> 434

Ala Pro Arg Tyr Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile

1 5 10 15

Met Lys Ser Gly Leu Ala Tyr Gly Asn Cys Asp Thr Lys Cys Gln Thr

20 25 30

Pro Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro

35 40 45

His Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asp Arg Leu Val

50 55 60

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg

65 70 75

<210> 435

<211> 79

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6

<400> 435

Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Arg Phe Val Ser Thr Ser Asn Lys Gly Ala

1 5 10 15

Val Phe Lys Ser Asn Leu Pro Ile Glu Asn Cys Asp Ala Thr Cys Gln

20 25 30

Thr Val Ala Gly Val Leu Arg Thr Asn Lys Thr Phe Gln Asn Val Ser

35 40 45

Pro Leu Trp Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu

50 55 60

Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg

65 70 75

<210> 436

<211> 81

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7

<400> 436

Ala Pro Asn Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys Ser Met Gly Ile Gln

1 5 10 15

Ser Asp Val Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly Glu Cys Tyr His Ser

20 25 30

Gly Gly Thr Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asn Ser Arg

35 40 45

Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu

50 55 60

Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys

65 70 75 80

Arg

<210> 437

<211> 79

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8

<400> 437

Ala Pro Glu Phe Gly Tyr Leu Leu Lys Gly Glu Ser Tyr Gly Arg Ile

1 5 10 15

Ile Gln Asn Glu Asp Ile Pro Ile Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln

20 25 30

Thr Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro Phe Gln Asn Ala Ser

35 40 45

Arg His Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu

50 55 60

Arg Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg

65 70 75

<210> 438

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9

<400> 438

Ala Pro Trp Tyr Gly His Val Leu Thr Gly Glu Ser His Gly Arg Ile
1 5 10 15

Leu Lys Thr Asp Leu Asn Asn Gly Asn Cys Val Val Gln Cys Gln Thr
20 25 30

Glu Lys Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro Phe His Asn Ile Ser Lys
35 40 45

Tyr Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys
50 55 60

Leu Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val Ser Ser Arg
65 70 75

<210> 439

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10

<400> 439

Ala Pro Ser Arg Val Ser Lys Leu Thr Gly Arg Asp Leu Gly Ile Gln
1 5 10 15

Ser Glu Ala Leu Ile Asp Asn Ser Cys Glu Ser Lys Cys Phe Trp Arg
20 25 30

Gly Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe Gln Asn Leu Ser Pro Arg
35 40 45

Thr Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu
50 55 60

Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg
65 70 75

<210> 440

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11

<400> 440

Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Glu Ile Val Ser Val Gly Asn Gly Lys Leu
1 5 10 15

Phe Arg Ser Glu Leu Asn Ile Glu Ser Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr
20 25 30

Glu Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser Phe His Asn Val His Arg
35 40 45

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

Leu Ala Thr Gly Pro Arg Asn Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg
65 70 75

<210> 441

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12

<400> 441

Ala Pro Glu Tyr Gly His Leu Ile Thr Gly Lys Ser His Gly Arg Ile
1 5 10 15

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

Asn Glu Gly Val Met Asn Thr Ser Lys Pro Phe Gln Asn Thr Ser Lys
35 40 45

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

Leu Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Val Gln Asp Arg
65 70 75

<210> 442

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13

<400> 442

Ala Pro Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Glu Tyr Gly Lys Gly Arg Ile
1 5 10 15

Phe Gln Ser Arg Ile Arg Met Ser Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr
20 25 30

Ser Val Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr Phe Gln Asn Ile Asp Lys
35 40 45

Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys
50 55 60

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg
65 70 75

<210> 443

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14

<400> 443

Ala Pro Arg Gly His Tyr Lys Ile Ser Lys Ser Thr Lys Ser Thr Val
1 5 10 15

Leu Lys Ser Asp Lys Arg Ile Gly Ser Cys Thr Ser Pro Cys Leu Thr
20 25 30

Asp Lys Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Ser Arg
35 40 45

Ile Ala Ile Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met
50 55 60

Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys

65 70 75

<210> 444

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15

<400> 444

Ala Pro Asp Arg Ala Thr Phe Leu Arg Ser Asn Ala Pro Ser Gly Ile
1 5 10 15

Glu Tyr Asn Gly Lys Ser Leu Gly Ile Gln Ser Asp Ala Gln Ile Asp
20 25 30

Glu Ser Cys Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser
35 40 45

Pro Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro
50 55 60

Arg Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn
65 70 75 80

Val Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg
85

<210> 445

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16

<400> 445

Ala Pro Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Lys Tyr Gly Thr Gly Arg Ile
1 5 10 15

Phe Gln Ser Gly Val Arg Met Ala Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr
20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys

50 55 60

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Ile Gly Glu Arg

65 70 75

<210> 446

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220

>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1(No Cys, Ala)

<400> 446

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala

35 40 45

Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile

85

<210> 447

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 447

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala

35 40 45

Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile

85

<210> 448

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 448

Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu

20 25 30

Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala

35 40 45

Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly

85

<210> 449

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2(No Cys, Ala)

<400> 449

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile
20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro
35 40 45

Pro Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Glu Cys Asp Arg Leu Leu Thr Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met
65 70 75 80

Glu Lys Glu Asn Pro Arg Asn Gly Leu
85

<210> 450

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2(No Cys, Ala - Delta 1)

<400
> 450

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asn Ile
20 25 30

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro
35 40 45

Pro Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Glu Cys Asp Arg Leu Leu Thr Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met
65 70 75 80
Glu Lys Glu Asn Pro Arg Asn Gly Leu
85

<210> 451
<211> 88
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2(No Cys, Ala - Delta 3)
<400> 451
Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ser Asn Asn Ser Thr Glu Lys Val
1 5 10 15

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

Glu Lys Glu Asn Pro Arg Asn Gly
85

<210> 452
<211> 96
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3(No Cys, Ala)
<400> 452
Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15
His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr

35 40 45

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys

50 55 60

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln

65 70 75 80

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn

85 90 95

<210> 453

<211> 96

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 453

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr

35 40 45

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys

50 55 60

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln

65 70 75 80

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn

85 90 95

<210> 454

<211> 95

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 454

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
35 40 45

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys
50 55 60

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln
65 70 75 80

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser
85 90 95

<210> 455

<211> 92

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4(No Cys, Ala)

<400> 455

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu Cys
35 40 45

Pro Ser Pro Leu Arg Leu Val Asp Gly Gln Thr Cys Asp Ile Ile Asn
50 55 60

Gly Ala Leu Gly Ser Pro Gly Cys Asp His Leu Asn Gly Ala Glu Trp

65 70 75 80

Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Asn Ala Val Asp Thr
85 90

<210> 456

<211> 92

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 456

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu Cys
35 40 45

Pro Ser Pro Leu Arg Leu Val Asp Gly Gln Thr Cys Asp Ile Ile Asn
50 55 60

Gly Ala Leu Gly Ser Pro Gly Cys Asp His Leu Asn Gly Ala Glu Trp
65 70 75 80

Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Asn Ala Val Asp Thr
85 90

<210> 457

<

211> 91

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 457

Gln Asn Tyr Thr Gly Asn Pro Val Ile Cys Met Gly His His Ala Val
1 5 10 15

Ala Asn Gly Thr Met Val Lys Thr Leu Ala Asp Asp Gln Val Glu Val

20 25 30

Val Thr Ala Gln Glu Leu Val Glu Ser Gln Asn Leu Pro Glu Leu Cys

35 40 45

Pro Ser Pro Leu Arg Leu Val Asp Gly Gln Thr Cys Asp Ile Ile Asn

50 55 60

Gly Ala Leu Gly Ser Pro Gly Cys Asp His Leu Asn Gly Ala Glu Trp

65 70 75 80

Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Asn Ala Val Asp

85 90

<210> 458

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5(No Cys, Ala)

<400> 458

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val

1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile

20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Ser Leu Asn Gly Val Lys

35 40 45

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Leu Pro Glu Trp Leu Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Lys Asp Asn Pro Ile Asn Ser Leu

85

<210> 459

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 459

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Ser Leu Asn Gly Val Lys
35 40 45

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Leu Pro Glu Trp Leu Tyr Ile Val
65 70 75 80

Glu Lys Asp Asn Pro Ile Asn Ser Leu
85

<210> 460

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 460

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Lys Ser Thr Lys Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Ser Leu Asn Gly Val Lys
35 40 45

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Met Cys Asp Glu Phe Leu Asn Leu Pro Glu Trp Leu Tyr Ile Val
65 70 75 80

Glu Lys Asp Asn Pro Ile Asn Ser

85

<210> 461

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6(No Cys, Ala)

<400> 461

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu

20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys Lys Ile Leu Lys Lys Ala

35 40 45

Pro Leu Asp Leu Lys Gly Cys Thr Ile Glu Gly Trp Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Gln Cys Asp Leu Leu Leu Gly Asp Gln Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Thr Ala Gln Asn Gly Ile

85

<210> 462

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 462

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu

20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys Lys Ile Leu Lys Lys Ala

35 40 45

Pro Leu Asp Leu Lys Gly Cys Thr Ile Glu Gly Trp Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Gln Cys Asp Leu Leu Leu Gly Asp Gln Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Thr Ala Gln Asn Gly Ile

85

<210> 463

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 463

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Thr Gln Ile

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Glu Leu

20 25 30

Leu Glu Asn Gln Lys Glu Glu Arg Phe Cys Lys Ile Leu Lys Lys Ala

35 40 45

Pro Leu Asp Leu Lys Gly Cys Thr Ile Glu Gly Trp Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Pro Gln Cys Asp Leu Leu Leu Gly Asp Gln Ser Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Thr Ala Gln Asn Gly

85

<210> 464

<211> 86

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7(No Cys, Ala)

<400> 464

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys Ser Lys Gly Lys Arg Thr
35 40 45

Thr Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Ile Thr Gly Pro Pro
50 55 60

Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg
65 70 75 80

Arg Glu Gly Asn Asp Val
85

<210> 465

<211> 86

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 465

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys Ser Lys Gly Lys Arg Thr
35 40 45

Thr Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Ile Thr Gly Pro Pro
50 55 60

Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg

65 70 75 80

Arg Glu Gly Asn Asp Val

85

<210> 466

<211> 85

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 466

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Arg Thr Asn Ile Pro Lys Ile Cys Ser Lys Gly Lys Arg Thr
35 40 45

Thr Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Ile Thr Gly Pro Pro
50 55 60

Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg
65 70 75 80

Arg Glu Gly Asn Asp
85

<210> 467

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8(No Cys, Ala)

<400> 467

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr Cys Asn Thr Asp Leu Gly Ala
35 40 45

Pro Leu Glu Leu Arg Asp Cys Lys Ile Glu Ala Val Ile Tyr Gly Asn

50 55 60

Pro Lys Cys Asp Ile His Leu Lys Asp Gln Gly Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Ser Ala Pro Glu Gly Met

85

<210> 468

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 468

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu

20 25 30

Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr Cys Asn Thr Asp Leu Gly Ala

35 40 45

Pro Leu Glu Leu Arg Asp Cys Lys Ile Glu Ala Val Ile Tyr Gly Asn

50 55 60

Pro Lys Cys Asp Ile His Leu Lys Asp Gln Gly Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Ser Ala Pro Glu Gly Met

85

<210> 469

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 469

Asp Arg Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val
1 5 10 15
Asn Thr Leu Ile Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Thr Met Glu Leu

20 25 30
Val Glu Thr Glu Lys His Pro Ala Tyr Cys Asn Thr Asp Leu Gly Ala
35 40 45
Pro Leu Glu Leu Arg Asp Cys Lys Ile Glu Ala Val Ile Tyr Gly Asn
50 55 60
Pro Lys Cys Asp Ile His Leu Lys Asp Gln Gly Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Pro Ser Ala Pro Glu Gly
85

<210> 470
<211> 89
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9(No Cys, Ala)
<400> 470
Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15
Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu
20 25 30
Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Asp Leu Gly His
35 40 45

Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Ile Tyr Gly Asn
50 55 60
Pro Ser Cys Asp Ile Leu Leu Gly Gly Lys Glu Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Ser Ser Ala Val Asn Gly Met
85
<210> 471

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9(No Cys, Ala - Delta 1)

<400

> 471

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Asp Leu Gly His
35 40 45

Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Ile Tyr Gly Asn
50 55 60

Pro Ser Cys Asp Ile Leu Leu Gly Gly Lys Glu Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Ser Ser Ala Val Asn Gly Met
85

<210> 472

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 472

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Ser Thr Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Ser Asn Val Pro Val Thr His Thr Lys Glu Leu
20 25 30

Leu His Thr Glu His Asn Gly Met Leu Cys Ala Thr Asp Leu Gly His
35 40 45

Pro Leu Ile Leu Asp Thr Cys Thr Ile Glu Gly Leu Ile Tyr Gly Asn

50 55 60

Pro Ser Cys Asp Ile Leu Leu Gly Gly Lys Glu Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Ser Ser Ala Val Asn Gly

85

<210> 473

<211> 87

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10(No Cys, Ala)

<400> 473

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu

20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu Cys Met Lys Gly Arg Ser

35 40 45

Tyr Lys Asp Leu Gly Asn Cys His Pro Val Gly Met Leu Ile Gly Thr

50 55 60

Pro Val Cys Asp Pro His Leu Thr Gly Thr Trp Asp Thr Leu Ile Glu

65 70 75 80

Arg Glu Asn Ala Ile Ala His

85

<210> 474

<211> 87

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 474

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu

20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu Cys Met Lys Gly Arg Ser

35 40 45

Tyr Lys Asp Leu Gly Asn Cys His Pro Val Gly Met Leu Ile Gly Thr

50 55 60

Pro Val Cys Asp Pro His Leu Thr Gly Thr Trp Asp Thr Leu Ile Glu

65 70 75 80

Arg Glu Asn Ala Ile Ala His

85

<210> 475

<211> 86

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 475

Leu Asp Arg Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Ile

1 5 10 15

Val Lys Thr Leu Thr Asn Glu Gln Glu Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu

20 25 30

Thr Val Glu Ser Thr Asn Leu Asn Lys Leu Cys Met Lys Gly Arg Ser

35 40 45

Tyr Lys Asp Leu Gly Asn Cys His Pro Val Gly Met Leu Ile Gly Thr

50 55 60

Pro Val Cys Asp Pro His Leu Thr Gly Thr Trp Asp Thr Leu Ile Glu

65 70 75 80

Arg Glu Asn Ala Ile Ala

85

<210> 476

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11(No Cys, Ala)

<400> 476

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe Cys Ser Ile Asn Gly Lys Gln
35 40 45

Pro Ile Ser Leu Gly Asp Cys Ser Phe Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Met Cys Asp Glu Leu Ile Gly Lys Thr Ser Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80

Glu Lys Pro Asn Pro Thr Asn Gly Ile
85

<210> 477

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11(No Cys, Ala - Delta 1)

<400
> 477

Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Ile Glu Asn Asn Val Thr Val Thr Ser Ser Val Glu Leu
20 25 30

Val Glu Thr Glu His Thr Gly Ser Phe Cys Ser Ile Asn Gly Lys Gln
35 40 45

Pro Ile Ser Leu Gly Asp Cys Ser Phe Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Met Cys Asp Glu Leu Ile Gly Lys Thr Ser Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80
Glu Lys Pro Asn Pro Thr Asn Gly Ile
85

<210> 478
<211> 88
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11(No Cys, Ala - Delta 3)
<400> 478
Asp Glu Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Thr Asp Lys Val
1 5 10 15

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

Glu Lys Pro Asn Pro Thr Asn Gly
85

<210> 479
<211> 89
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12(No Cys, Ala)
<400> 479
Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15
Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu

20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu Cys Gly Thr Glu Leu Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Lys Cys Asp Leu Tyr Leu Asn Gly Arg Glu Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Lys Glu Met Glu Gly Val

85

<210> 480

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 480

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu

20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu Cys Gly Thr Glu Leu Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Lys Cys Asp Leu Tyr Leu Asn Gly Arg Glu Trp Ser Tyr Ile Val

65 70 75 80

Glu Arg Pro Lys Glu Met Glu Gly Val

85

<210> 481

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 481

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Gln Thr Asn Asn Ser Thr Glu Thr Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Ser Glu Gln Asn Val Pro Val Thr Gln Val Glu Glu Leu
20 25 30

Val His Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu Cys Gly Thr Glu Leu Gly Ser
35 40 45

Pro Leu Val Leu Asp Asp Cys Ser Leu Glu Gly Leu Ile Leu Gly Asn
50 55 60

Pro Lys Cys Asp Leu Tyr Leu Asn Gly Arg Glu Trp Ser Tyr Ile Val
65 70 75 80

Glu Arg Pro Lys Glu Met Glu Gly
85

<210> 482

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13(No Cys, Ala)

<400> 482

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Leu Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Ile Asp Leu
20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Val Ser
35 40 45

Pro Val His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn
50 55 60

Pro Ala Cys Thr Ser Asn Phe Gly Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile
65 70 75 80

Glu Asp Pro Ala Ala Pro His Gly Leu

85

<210> 483

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 483

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Val Ser

35 40 45

Pro Val His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn

50 55 60

Pro Ala Cys Thr Ser Asn Phe Gly Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile

65 70 75 80

Glu Asp Pro Ala Ala Pro His Gly Leu

85

<210> 484

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 484

Asp Arg Ile Cys Val Gly Tyr Leu Ser Thr Asn Ser Ser Glu Arg Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Val Ser

35 40 45

Pro Val His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn

50 55 60

Pro Ala Cys Thr Ser Asn Phe Gly Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile

65 70 75 80

Glu Asp Pro Ala Ala Pro His Gly

85

<210> 485

<211> 95

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14(No Cys, Ala)

<400> 485

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His

1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His

20 25 30

Val Glu Val Val Ser Ala Lys Glu Leu Val Glu Thr Asn His Thr Asp

35 40 45

Glu Leu Cys Pro Ser Pro Leu Lys Leu Val Asp Gly Gln Asp Cys His

50 55 60

Leu Ile Asn Gly Ala Leu Gly Ser Pro Gly Cys Asp Arg Leu Gln Asp

65 70 75 80

Thr Thr Trp Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Thr Ala Val Asp Thr

85 90 95

<210> 486

<211> 95

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 486

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

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

Glu Leu Cys Pro Ser Pro Leu Lys Leu Val Asp Gly Gln Asp Cys His
50 55 60

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

Thr Thr Trp Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Thr Ala Val Asp Thr
85 90 95

<210> 487

<211> 94

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 487

Gln Ile Thr Asn Gly Thr Thr Gly Asn Pro Ile Ile Cys Leu Gly His
1 5 10 15

His Ala Val Glu Asn Gly Thr Ser Val Lys Thr Leu Thr Asp Asn His
20 25 30

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

Glu Leu Cys Pro Ser Pro Leu Lys Leu Val Asp Gly Gln Asp Cys His
50 55 60

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

Thr Thr Trp Asp Val Phe Ile Glu Arg Pro Thr Ala Val Asp

85 90

<210> 488

<211> 86

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15(No Cys, Ala)

<400> 488

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val Cys Thr Lys Gly Lys Lys Ala
35 40 45

Val Asp Leu Gly Ser Cys Gly Ile Leu Gly Thr Ile Ile Gly Pro Pro
50 55 60

Gln Cys Asp Leu His Leu Glu Phe Lys Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg
65 70 75 80

Arg Asn Ser Ser Asp Ile
85

<210> 489

<211> 86

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 489

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr
20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val Cys Thr Lys Gly Lys Lys Ala

35 40 45

Val Asp Leu Gly Ser Cys Gly Ile Leu Gly Thr Ile Ile Gly Pro Pro

50 55 60

Gln Cys Asp Leu His Leu Glu Phe Lys Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg

65 70 75 80

Arg Asn Ser Ser Asp Ile

85

<210> 490

<211> 85

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 490

Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Lys Val

1 5 10 15

Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr Glu Thr

20 25 30

Val Glu Ile Thr Gly Ile Asp Lys Val Cys Thr Lys Gly Lys Lys Ala

35 40 45

Val Asp Leu Gly Ser Cys Gly Ile Leu Gly Thr Ile Ile Gly Pro Pro

50 55 60

Gln Cys Asp Leu His Leu Glu Phe Lys Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg

65 70 75 80

Arg Asn Ser Ser Asp

85

<210> 491

<211> 89

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16(No Cys, Ala)

<400> 491

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15
Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu

20 25 30
Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Ile Ser
35 40 45
Pro Ile His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn
50 55 60
Pro Ser Cys Ala Thr Asn Ile Asn Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile
65 70 75 80
Glu Asp Pro Asn Ala Pro Asn Lys Phe
85

<210> 492
<211> 89
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16(No Cys, Ala - Delta 1)
<400> 492
Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15
Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30
Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Ile Ser
35 40 45

Pro Ile His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn
50 55 60
Pro Ser Cys Ala Thr Asn Ile Asn Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile
65 70 75 80
Glu Asp Pro Asn Ala Pro Asn Lys Phe
85
<210> 493

<211> 88

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> N-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16(No Cys, Ala - Delta 3)

<400

> 493

Asp Lys Ile Cys Ile Gly Tyr Leu Ser Asn Asn Ser Ser Asp Thr Val
1 5 10 15

Asp Thr Leu Thr Glu Asn Gly Val Pro Val Thr Ser Ser Val Asp Leu
20 25 30

Val Glu Thr Asn His Thr Gly Thr Tyr Cys Ser Leu Asn Gly Ile Ser
35 40 45

Pro Ile His Leu Gly Asp Cys Ser Phe Glu Gly Trp Ile Val Gly Asn
50 55 60

Pro Ser Cys Ala Thr Asn Ile Asn Ile Arg Glu Trp Ser Tyr Leu Ile
65 70 75 80

Glu Asp Pro Asn Ala Pro Asn Lys
85

<210> 494

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1(No Cys, Ala)

<400> 494

Pro Met Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile
1 5 10 15

Thr Ser Asn Ala Ser Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro

20 25 30

Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val
35 40 45

Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met

50 55 60

Val Thr Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg

65 70 75

<210> 495

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<

223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 495

Met Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr

1 5 10 15

Ser Asn Ala Ser Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu

20 25 30

Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr

35 40 45

Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val

50 55 60

Thr Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg

65 70 75

<210> 496

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H1(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 496

Tyr Ala Phe Ala Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser

1 5 10 15

Asn Ala Ser Met His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly

20 25 30

Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile

35 40 45

Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr

50 55 60

Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ser Ile Gln Ser Arg

65 70 75

<210> 497

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2(No Cys, Ala)

<400> 497

Pro Glu Tyr Gly Phe Arg Ile Ser Lys Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met

1 5 10 15

Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro

20 25 30

Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro Phe His Asn Val His Pro Leu

35 40 45

Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu

50 55 60

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Ser Arg

65 70 75

<210> 498

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 498

Glu Tyr Gly Phe Arg Ile Ser Lys Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys

1 5 10 15

Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu

20 25 30

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

<210> 499
<211> 75
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H2(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 499
Tyr Gly Phe Arg Ile Ser Lys Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr
1 5 10 15
Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
20 25 30
Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile
35 40 45
Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Arg Leu Val Leu Ala Thr
50 55 60

Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Ser Arg
65 70 75

<210> 500
<211> 76
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3(No Cys, Ala)
<400> 500
Pro Arg Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Ser

1 5 10 15

Ser Asp Ala Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn

20 25 30

Gly Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr

35 40 45

Tyr Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala

50 55 60

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

65 70 75

<210> 501

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 501

Arg Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Ser Ser

1 5 10 15

Asp Ala Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly

20 25 30

Ser Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr

35 40 45

Gly Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr

50 55 60

Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

65 70 75

<210> 502

<211> 74

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H3(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 502

Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Ser Ser Asp
1 5 10 15

Ala Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser
20 25 30

Ile Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Ala Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly
50 55 60

Met Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg
65 70

<210> 503

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4(No Cys, Ala)

<400> 503

Pro Arg Gly His Tyr Lys Leu Asn Asn Gln Lys Lys Ser Thr Ile Leu
1 5 10 15

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

Lys Gly Ser Leu Ser Thr Thr Lys Pro Phe Gln Asn Ile Ser Arg Ile
35 40 45

Ala Val Gly Asp Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu
50 55 60

Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Glu Lys Ala Ser Arg
65 70 75

<210> 504

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 504

Arg Gly His Tyr Lys Leu Asn Asn Gln Lys Lys Ser Thr Ile Leu Asn
1 5 10 15

Thr Ala Ile Pro Ile Gly Ser Cys Val Ser Lys Cys His Thr Asp Lys
20 25 30

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

Val Gly Asp Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala
50 55 60

Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Glu Lys Ala Ser Arg
65 70 75

<210> 505

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H4(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 505

Gly His Tyr Lys Leu Asn Asn Gln Lys Lys Ser Thr Ile Leu Asn Thr
1 5 10 15

Ala Ile Pro Ile Gly Ser Cys Val Ser Lys Cys His Thr Asp Lys Gly
20 25 30

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

Gly Asp Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Lys Leu Ala Thr
50 55 60

Gly Met Arg Asn Ile Pro Glu Lys Ala Ser Arg
65 70 75

<210> 506

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5(No Cys, Ala)

<400> 506

Pro Arg Tyr Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met
1 5 10 15

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

Val Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro His
35 40 45

Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu
50 55 60

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg
65 70 75

<210> 507

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 507

Arg Tyr Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys
1 5 10 15

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

Gly Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro His Thr
35 40 45

Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala
50 55 60

Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg
65 70 75

<210> 508

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H5(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 508

Tyr Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser
1 5 10 15

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

Glu Ile Asn Ser Ser Met Pro Phe His Asn Ile His Pro His Thr Ile
35 40 45

Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Asp Arg Leu Val Leu Ala Thr
50 55 60

Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Arg Lys Lys Arg
65 70 75

<210> 509

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6(No Cys, Ala)

<400> 509

Pro Trp Tyr Ala Phe Arg Phe Val Ser Thr Ser Asn Lys Gly Ala Val
1 5 10 15

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

Val Ala Gly Val Leu Arg Thr Asn Lys Thr Phe Gln Asn Val Ser Pro
35 40 45

Leu Trp Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Ser Glu Ser Leu Arg
50 55 60

Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg
65 70 75

<210> 510
<211> 77
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6(No Cys, Ala - Delta 1)
<400> 510

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

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

<210> 511
<211> 76
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H6(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 511

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

50 55 60

Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Ile Glu Thr Arg
65 70 75

<210> 512

<211> 80

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7(No Cys, Ala)

<400> 512

Pro Asn Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys Ser Met Gly Ile Gln Ser
1 5 10 15

Asp Val Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly Glu Cys Tyr His Ser Gly
20 25 30

Gly Thr Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asn Ser Arg Ala
35 40 45

Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala
50 55 60

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

<210> 513

<211> 79

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 513

Asn Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys Ser Met Gly Ile Gln Ser Asp
1 5 10 15

Val Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly
20 25 30

Thr Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val

35 40 45

Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr

50 55 60

Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg

65 70 75

<210> 514

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H7(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 514

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

1 5 10 15

Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr

20 25 30

Ile Thr Ser Arg Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly

35 40 45

Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly

50 55 60

Met Lys Asn Val Pro Glu Pro Ser Lys Lys Arg Lys Lys Arg

65 70 75

<210> 515

<211> 78

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8(No Cys, Ala)

<400> 515

Pro Glu Phe Gly Tyr Leu Leu Lys Gly Glu Ser Tyr Gly Arg Ile Ile

1 5 10 15

Gln Asn Glu Asp Ile Pro Ile Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr

20 25 30

Tyr Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro Phe Gln Asn Ala Ser Arg

35 40 45

His Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg

50 55 60

Leu Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg

65 70 75

<210> 516

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 516

Glu Phe Gly Tyr Leu Leu Lys Gly Glu Ser Tyr Gly Arg Ile Ile Gln

1 5 10 15

Asn Glu Asp Ile Pro Ile Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Tyr

20 25 30

Ala Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro Phe Gln Asn Ala Ser Arg His

35 40 45

Tyr Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu

50 55 60

Ala Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg

65 70 75

<210> 517

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H8(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 517

Phe Gly Tyr Leu Leu Lys Gly Glu Ser Tyr Gly Arg Ile Ile Gln Asn

1 5 10 15

Glu Asp Ile Pro Ile Gly Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Tyr Ala

20 25 30

Gly Ala Ile Asn Ser Ser Lys Pro Phe Gln Asn Ala Ser Arg His Tyr

35 40 45

Met Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val Lys Lys Ala Ser Leu Arg Leu Ala

50 55 60

Val Gly Leu Arg Asn Thr Pro Ser Val Glu Pro Arg

65 70 75

<210> 518

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9(No Cys, Ala)

<400> 518

Pro Trp Tyr Gly His Val Leu Thr Gly Glu Ser His Gly Arg Ile Leu

1 5 10 15

Lys Thr Asp Leu Asn Asn Gly Asn Cys Val Val Gln Cys Gln Thr Glu

20 25 30

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

35 40 45

Ala Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu

50 55 60

Pro Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val Ser Ser Arg

65 70 75

<210> 519

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 519

Trp Tyr Gly His Val Leu Thr Gly Glu Ser His Gly Arg Ile Leu Lys
1 5 10 15

Thr Asp Leu Asn Asn Gly Asn Cys Val Val Gln Cys Gln Thr Glu Lys
20 25 30

Gly Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro Phe His Asn Ile Ser Lys Tyr Ala
35 40 45

Phe Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro
50 55 60

Val Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val Ser Ser Arg
65 70 75

<210> 520

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H9(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 520

Tyr Gly His Val Leu Thr Gly Glu Ser His Gly Arg Ile Leu Lys Thr
1 5 10 15

Asp Leu Asn Asn Gly Asn Cys Val Val Gln Cys Gln Thr Glu Lys Gly
20 25 30

Gly Leu Asn Thr Thr Leu Pro Phe His Asn Ile Ser Lys Tyr Ala Phe
35 40 45

Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Gly Val Lys Ser Leu Lys Leu Pro Val
50 55 60

Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Val Ser Ser Arg
65 70 75

<210> 521

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10(No Cys, Ala)

<400> 521

Pro Ser Arg Val Ser Lys Leu Thr Gly Arg Asp Leu Gly Ile Gln Ser
1 5 10 15

Glu Ala Leu Ile Asp Asn Ser Cys Glu Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly
20 25 30

Gly Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr
35 40 45

Val Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala
50 55 60

Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg
65 70 75

<210> 522

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 522

Ser Arg Val Ser Lys Leu Thr Gly Arg Asp Leu Gly Ile Gln Ser Glu
1 5 10 15

Ala Leu Ile Asp Asn Ser Cys Glu Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly
20 25 30

Ser Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val
35 40 45

Gly Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr
50 55 60

Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg
65 70 75

<210> 523

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H10(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 523

Arg Val Ser Lys Leu Thr Gly Arg Asp Leu Gly Ile Gln Ser Glu Ala
1 5 10 15

Leu Ile Asp Asn Ser Cys Glu Ser Lys Cys Phe Trp Arg Gly Gly Ser
20 25 30

Ile Asn Thr Lys Leu Pro Phe Gln Asn Leu Ser Pro Arg Thr Val Gly
35 40 45

Gln Cys Pro Lys Tyr Val Asn Gln Arg Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly
50 55 60

Met Arg Asn Val Pro Glu Val Val Gln Gly Arg
65 70 75

<210> 524

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11(No Cys, Ala)

<400> 524

Pro Arg Tyr Ala Phe Glu Ile Val Ser Val Gly Asn Gly Lys Leu Phe
1 5 10 15

Arg Ser Glu Leu Asn Ile Glu Ser Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Glu
20 25 30

Ile Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser Phe His Asn Val His Arg Asn
35 40 45

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

Ala Thr Gly Pro Arg Asn Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg
65 70 75

<210> 525

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 525

Arg Tyr Ala Phe Glu Ile Val Ser Val Gly Asn Gly Lys Leu Phe Arg
1 5 10 15

Ser Glu Leu Asn Ile Glu Ser Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Glu Ile
20 25 30

Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser Phe His Asn Val His Arg Asn Thr
35 40 45

Ile Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala
50 55 60

Thr Gly Pro Arg Asn Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg
65 70 75

<210> 526

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H11(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 526

Tyr Ala Phe Glu Ile Val Ser Val Gly Asn Gly Lys Leu Phe Arg Ser
1 5 10 15

Glu Leu Asn Ile Glu Ser Cys Ser Thr Lys Cys Gln Thr Glu Ile Gly
20 25 30

Gly Ile Asn Thr Asn Lys Ser Phe His Asn Val His Arg Asn Thr Ile
35 40 45

Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Val Asn Val Lys Ser Leu Lys Leu Ala Thr
50 55 60

Gly Pro Arg Asn Val Pro Ala Ile Ala Ser Arg

65 70 75

<210> 527

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12(No Cys, Ala)

<400> 527

Pro Glu Tyr Gly His Leu Ile Thr Gly Lys Ser His Gly Arg Ile Leu
1 5 10 15

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

Glu Gly Val Met Asn Thr Ser Lys Pro Phe Gln Asn Thr Ser Lys His
35 40 45

Tyr Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu
50 55 60

Ala Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Val Gln Asp Arg
65 70 75

<210> 528

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 528

Glu Tyr Gly His Leu Ile Thr Gly Lys Ser His Gly Arg Ile Leu Lys
1 5 10 15

Asn Asn Leu Pro Met Gly Gln Cys Val Thr Glu Cys Gln Leu Asn Glu
20 25 30

Gly Val Met Asn Thr Ser Lys Pro Phe Gln Asn Thr Ser Lys His Tyr
35 40 45

Ile Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala

50 55 60

Ile Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Val Gln Asp Arg

65 70 75

<210> 529

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H12(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 529

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

1 5 10 15

Asn Leu Pro Met Gly Gln Cys Val Thr Glu Cys Gln Leu Asn Glu Gly

20 25 30

Val Met Asn Thr Ser Lys Pro Phe Gln Asn Thr Ser Lys His Tyr Ile

35 40 45

Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile Pro Ser Gly Ser Leu Lys Leu Ala Ile

50 55 60

Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln Val Gln Asp Arg

65 70 75

<210> 530

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13(No Cys, Ala)

<400> 530

Pro Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Glu Tyr Gly Lys Gly Arg Ile Phe

1 5 10 15

Gln Ser Arg Ile Arg Met Ser Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser

20 25 30

Val Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr Phe Gln Asn Ile Asp Lys Asn

35 40 45

Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu

50 55 60

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg

65 70 75

<210> 531

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 531

Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Glu Tyr Gly Lys Gly Arg Ile Phe Gln

1 5 10 15

Ser Arg Ile Arg Met Ser Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Val

20 25 30

Gly Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr Phe Gln Asn Ile Asp Lys Asn Ala

35 40 45

Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala

50 55 60

Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg

65 70 75

<210> 532

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H13(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 532

Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Glu Tyr Gly Lys Gly Arg Ile Phe Gln Ser

1 5 10 15

Arg Ile Arg Met Ser Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Val Gly

20 25 30

Gly Ile Asn Thr Asn Arg Thr Phe Gln Asn Ile Asp Lys Asn Ala Leu
35 40 45
Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr
50 55 60
Gly Leu Arg Asn Val Pro Ala Ile Ser Asn Arg
65 70 75

<210> 533
<211> 77
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14(No Cys, Ala)

<400> 533
Pro Arg Gly His Tyr Lys Ile Ser Lys Ser Thr Lys Ser Thr Val Leu
1 5 10 15
Lys Ser Asp Lys Arg Ile Gly Ser Cys Thr Ser Pro Cys Leu Thr Asp
20 25 30
Lys Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Ser Arg Ile
35 40 45
Ala Ile Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu
50 55 60

Ala Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys
65 70 75

<210> 534
<211> 76
<212> PRT
<213> Influenza virus A
<220>
<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14(No Cys, Ala - Delta 1)
<400> 534
Arg Gly His Tyr Lys Ile Ser Lys Ser Thr Lys Ser Thr Val Leu Lys

1 5 10 15

Ser Asp Lys Arg Ile Gly Ser Cys Thr Ser Pro Cys Leu Thr Asp Lys

20 25 30

Gly Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Ser Arg Ile Ala

35 40 45

Ile Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala

50 55 60

Thr Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys

65 70 75

<210> 535

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H14(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 535

Gly His Tyr Lys Ile Ser Lys Ser Thr Lys Ser Thr Val Leu Lys Ser

1 5 10 15

Asp Lys Arg Ile Gly Ser Cys Thr Ser Pro Cys Leu Thr Asp Lys Gly

20 25 30

Ser Ile Gln Ser Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Ser Arg Ile Ala Ile

35 40 45

Gly Asn Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Gly Ser Leu Met Leu Ala Thr

50 55 60

Gly Met Arg Asn Ile Pro Gly Lys Gln Ala Lys

65 70 75

<210> 536

<211> 87

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15(No Cys, Ala)

<400> 536

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

Tyr Asn Gly Lys Ser Leu Gly Ile Gln Ser Asp Ala Gln Ile Asp Glu
20 25 30

Ser Cys Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro
35 40 45

Leu Pro Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg
50 55 60

Tyr Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val
65 70 75 80

Pro Glu Lys Ile Arg Thr Arg
85

<210> 537

<211> 86

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 537

Asp Arg Ala Thr Phe Leu Arg Ser Asn Ala Pro Ser Gly Ile Glu Tyr
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Leu Gly Ile Gln Ser Asp Ala Gln Ile Asp Glu Ser
20 25 30

Cys Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu
35 40 45

Pro Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr
50 55 60

Val Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val Pro
65 70 75 80

Glu Lys Ile Arg Thr Arg
85

<210> 538

<211> 85

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H15(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 538

Arg Ala Thr Phe Leu Arg Ser Asn Ala Pro Ser Gly Ile Glu Tyr Asn

1 5 10 15

Gly Lys Ser Leu Gly Ile Gln Ser Asp Ala Gln Ile Asp Glu Ser Cys

20 25 30

Glu Gly Glu Cys Phe Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Asn Ser Pro Leu Pro

35 40 45

Phe Gln Asn Ile Asp Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val

50 55 60

Lys Gln Ser Ser Leu Pro Leu Ala Leu Gly Met Lys Asn Val Pro Glu

65 70 75 80

Lys Ile Arg Thr Arg

85

<210> 539

<211> 77

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16(No Cys, Ala)

<400> 539

Pro Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Lys Tyr Gly Thr Gly Arg Ile Phe

1 5 10 15

Gln Ser Gly Val Arg Met Ala Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu

50 55 60

Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Ile Gly Glu Arg

65 70 75

<210> 540

<211> 76

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16(No Cys, Ala - Delta 1)

<400> 540

Arg Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Lys Tyr Gly Thr Gly Arg Ile Phe Gln

1 5 10 15

Ser Gly Val Arg Met Ala Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Leu

20 25 30

Gly Gly Ile Asn Thr Asn Lys Thr Phe Gln Asn Ile Glu Arg Asn Ala

35 40 45

Leu Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala

50 55 60

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

65 70 75

<210> 541

<211> 75

<212> PRT

<213> Influenza virus A

<220>

<223> C-termianl long stem domain segment of Influenza A HA subtype H16(No Cys, Ala - Delta 3)

<400> 541

Tyr Gly Tyr Ile Ile Glu Lys Tyr Gly Thr Gly Arg Ile Phe Gln Ser

1 5 10 15

Gly Val Arg Met Ala Arg Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Ser Leu Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Cys Pro Lys Tyr Ile Lys Ser Gly Gln Leu Lys Leu Ala Thr

50 55 60

Gly Leu Arg Asn Val Pro Ser Ile Gly Glu Arg

65 70 75

<210> 542

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker sequence

<400> 542

Lys Leu Asn Gly Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn

1 5 10 15

<210> 543

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker sequence

<400> 543

Asn Asn Ile Asp Thr

1 5

<210> 544

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of influenza HA polypeptide

<400> 544

Thr Gly Leu Arg Asn

1 5

<210> 545

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of influenza HA polypeptide

<400

> 545

Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys

1 5 10

<210> 546

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker sequence

<400> 546

Asn Asn Ile Asp Thr

1 5

<210> 547

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of influenza HA polypeptide

<400> 547

Thr Gly Met Arg Asn

1 5

<210> 548

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of influenza HA polypeptide

<400> 548

Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys

1 5 10

<210> 549

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sequence of influenza HA polypeptide

<400> 549

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

1 5 10

<210> 550

<211> 94

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Cys94-Cys143

<400> 550

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val

1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

Thr Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Gln

35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Ser Ile Leu His Glu Val Lys Pro Val Thr Ser Gly Cys

85 90

<210> 551

<211> 178

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Cys178-Cys272

<400> 551

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val
1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

Thr Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Gln
35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp
50 55 60

Val Ala Leu Gly Arg Pro Lys Cys Met Gly Thr Ile Pro Ser Ala Lys
65 70 75 80

Ala Ser Ile Leu His Glu Val Lys Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro

85 90 95

Ile Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg
100 105 110

Gly Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Ala Arg Asn Val Thr Asn Ala Glu
115 120 125

Thr Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Ile Val Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro
130 135 140

Asn Val Thr Asn Gly Asn Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val

145 150 155 160

Pro Lys Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro Tyr
165 170 175

Ile Cys

<210> 552

<211> 54

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Cys54-Cys272

<400> 552

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val

1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu

20 25 30

Thr Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Gln

35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys

50

<210> 553

<211> 200

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 C-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Cys94-Cys143

<400> 553

Cys Pro Asn Val Thr Asn Gly Asn Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp

1 5 10 15

Ala Val Pro Lys Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val

20 25 30

Pro Tyr Ile Cys Thr Lys Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe

35 40 45

His Ser Asp Asp Glu Thr Gln Met Val Lys Leu Tyr Gly Asp Ser Lys

50 55 60

Pro Gln Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val

65 70 75 80

Ser Gln Ile Gly Gly Phe Pro Asn Gln Ala Glu Asp Glu Gly Leu Pro

85 90 95

Gln Ser Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Pro Gly Lys

100 105 110

Thr Gly Thr Ile Ala Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val
115 120 125

Trp Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu

130 135 140

Ile Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys
145 150 155 160

Ser Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys
165 170 175

Pro Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr
180 185 190

Arg Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys
195 200

<210> 554
<211> 71
<212> PRT
<213> Influenza virus B
<220>
<223> HA1 C-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant Cys178-Cys272
<400> 554

Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile
1 5 10 15

Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser
20 25 30

Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro
35 40 45

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

50 55 60

Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys
65 70

<210> 555
<211> 94
<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 N-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant
Cys94-Cys143-Cys178-Cys272

<400> 555

Asp Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val
1 5 10 15

Lys Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu
20 25 30

Thr Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Gln
35 40 45

Thr Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp
50 55 60

Val Ala Leu Gly Arg Pro Lys Cys Met Gly Thr Ile Pro Ser Ala Lys
65 70 75 80

Ala Ser Ile Leu His Glu Val Lys Pro Val Thr Ser Gly Cys
85 90

<210> 556

<211> 36

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 intermediate Segment of Influenza B HA construct variant
Cys94-Cys143-Cys178-Cys272

<400> 556

Cys Pro Asn Val Thr Asn Gly Asn Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp
1 5 10 15

Ala Val Pro Lys Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val
20 25 30

Pro Tyr Ile Cys
35

<210> 557

<211> 71

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> HA1 C-terminal Stem Segment of Influenza B HA construct variant
Cys94-Cys143-Cys178-Cys272

<400> 557

Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile
1 5 10 15

Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser
20 25 30

Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro

35 40 45

Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg
50 55 60

Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys
65 70

<210> 558

<211> 585

<212> PRT

<213> Influenza virus B

<220>

<223> representative sequence of influenza virus B hemagglutinin (in Fig. 2)

<400> 558

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

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

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

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

Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Glu Arg Lys Leu Lys Lys
530 535 540
Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Thr
545 550 555 560
Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg Ile Ala Ala Gly Thr

565 570 575

Phe Asp Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro

580 585

<210> 559

<211> 16

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> linker sequence

<400> 559

Lys Leu Asn Gly Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn

1 5 10 15