



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617407-8 A2**

(22) Data de Depósito: 17/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) Int.Cl.:
A61K 39/145 2006.01
C07K 14/11 2006.01
C12N 7/00 2006.01
C12N 7/04 2006.01

(54) Título: **VÍRUS INFLUENZA CANINO, PROTEÍNAS HA, NM, NP, M1, NS1, PA, PB1 E PB2, ÁCIDOS NUCLEICOS QUE AS CODIFICAM, COMPOSIÇÕES CONTENDO AS REFERIDAS PROTEÍNAS, OS REFERIDOS VÍRUS OU OS REFERIDOS ÁCIDOS NUCLEICOS, BEM COMO USOS**

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2006 US 11/539,123,
18/10/2005 US 60/727,808

(73) Titular(es): Iowa State University Researc Foundation, Inc.

(72) Inventor(es): Kyoung-Jin Yoon, Vickie Cooper

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006060025 de 17/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/048086de 26/04/2007

(57) Resumo: VÍRUS INFLUENZA CANINO, PROTEÍNAS HA, NM, NP, MI, NSI, PA, PBI E PB2, ACIDOS NUCLEICOS QUE AS CODIFICAM, COMPOSIÇÕES CONTENDO AS REFERIDAS PROTEÍNAS, OS REFERIDOS VÍRUS OU OS REFERIDOS ÁCIDOS NUCLEICOS, BEM COMO USOS A presente invenção refere-se a um vírus influenza canino isolado do subtipo H3N8 que compreende uma HA que tem SEQ ID NO: 4 ou uma sequência de aminoácido que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 4, com a condição de que os aminoácidos nas posições 94 e 233 são idênticos a SEQ ID NO: 4; uma composição que compreende um vírus atenuado ou inativado; proteínas HA, NM, NP, MI, NSI, PA, PB1 e PB2 isoladas ou purificadas e fragmentos das mesmas e composições que compreendem as mesmas ou ácidos nucleicos, opcionalmente como parte de um vetor, que codificam as mesmas; e um método de induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino em um animal que compreende administrar ao animal uma composição mencionada acima.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"VÍRUS INFLUENZA CANINO, PROTEÍNAS HA, NM, NP, M1, NS1, PA, PB1 E PB2, ÁCIDOS NUCLEICOS QUE AS CODIFICAM, COMPOSIÇÕES CONTENDO AS REFERIDAS PROTEÍNAS, OS REFERIDOS VÍRUS OU OS REFERIDOS ÁCIDOS NUCLEICOS, BEM COMO USOS"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Esse pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/727.808, depositado em 18 de outubro de 2005, e do Pedido de Patente de Utilidade U.S. Nº 11/539.123, depositado em 5 de outubro de 2006, cujos conteúdos estão incorporados nesse por referência em suas totalidades.

CAMPO TÉCNICO DE INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos campos da virologia, biologia molecular e imunologia. Em particular, a presente invenção refere-se ao vírus influenza canino, assim como a composições relacionadas e métodos de uso na indução de uma resposta imune em animais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O vírus influenza é um vírus de RNA que pertence a família Orthomyxoviridae. O RNA viral consiste em oito segmentos independentes, que facilmente se recombina entre vírus influenza para produzir novos subtipos.

A nucleoproteína (NP), que é o componente primário do nucleocapsídeo, é codificada no quinto segmento. A NP e a proteína de matriz são usadas para classificar o vírus influenza em grupo A, B ou C. Como NP é uma proteína interna, ela não está sujeita a pressão de seleção pelo sistema imune de um hospedeiro. Ela se liga ao RNA, é parte do complexo da transcriptase e está envolvida no transporte nuclear-citoplasmático de RNA viral (vRNA).

A neuraminidase (NM), que rompe a ligação α -ceto que une um ácido siálico terminal ao próximo resíduo de açúcar, assim permitindo a liberação da progênie viral das células infectadas, é codificada pelo sexto segmento. Nove subtipos (N1-N9) dessa enzima foram identificados. Todos os subtipos têm duas regiões estruturais – uma base e uma cabeça. Todas as proteínas N8 têm 470 aminoácidos, dos quais os primeiros oito são altamen-

te conservados. A região seguinte é rica em aminoácidos hidrofóbicos e é considerada o domínio transmembrana. Os próximos 51 aminoácidos constituem a região de base e a região da cabeça começa em Cys91. A última região contém o sítio catalítico da enzima. Resíduos de cisteína na região da
 5 cabeça e na base tendem a ser altamente conservados. Existem 6-8 supostos sítios de N-glicosilação.

Hemaglutinina (HA), que é uma glicoproteína de membrana responsável pela adsorção do vírus na célula hospedeira, é o antígeno principal para o qual os anticorpos neutralizantes são direcionados. Sua variação anti-
 10 gênica é a principal causa de epidemias de influenza. Ela é codificada pelo quarto segmento. Dezesesseis subtipos diferentes (H1-H16) foram identificados. HA tem um peptídeo de sinal de 16 aminoácidos e dois polipeptídeos (HA1 e HA2) ligados por pontes de dissulfeto. HA1 tem a extremidade amino terminal, enquanto que HA2 tem a extremidade carboxi terminal. Uma região
 15 hidrofóbica em HA2 ancora HA à membrana viral. Resíduos de cisteína tendem a ser altamente conservados. Há seis supostos sítios de glicosilação, que possibilitam ao vírus mascarar seus sítios antigênicos (Skehel *et al.*, PNAS USA 81: 1779 (1984)).

Outras proteínas incluem a matriz (M ou M1 e M2), não estrutural (NS ou NS1 e NS2), PA, PB1 e PB2. A proteína M1 é o componente principal do vírion que se liga à membrana plasmática das células infectadas por meio de duas regiões hidrofóbicas na terminação N da proteína, enquanto que M2 é um canal de íon e, portanto, uma proteína de membrana integral. A proteína NS1 é encontrada no núcleo e afeta o transporte, splicing e tra-
 25 dução de RNA celular. A proteína NS2 é encontrada no núcleo e no citoplasma e tem função desconhecida. A proteína PA é uma transcriptase e pode ter atividade de protease, enquanto que a proteína PB1 funciona no alongamento da transcrição e a proteína PB2 funciona na ligação do cap de transcrição.

30 Mundialmente, a influenza é a doença respiratória mais significativa economicamente em seres humanos, porcos, cavalos e aves de criação Wright *et al.*, Orthomyxoviruses. In: Fields Virology. Knipe *et al.*, eds. Lippin-

cott Williams & Wilkins, Filadélfia, 2001. pp. 1533-1579.). O vírus da influenza é conhecido por suas alterações genéticas e antigênicas contínuas, que impedem o controle eficaz do vírus (Wright *et al.* (2001), *supra*; Webster *et al.*, Microbiol. Rev. 56: 152-179 (1992)). De preocupação particular para a

5 prevenção de epidemias e pandemias é a emergência de um novo subtipo do vírus por rearranjo genético ou transmissão interespecie (Wright *et al.* (2001), *supra*).

Recentemente, surtos de influenza ocorreram em espécies, por exemplo, felina e canina, que historicamente não carregam o vírus da influenza (Keawcharoen *et al.*, Emerg. Infect. Dis. 10: 2189-2191 (2004); Crawford *et al.*, Science 310: 398-485 (October 21, 2005; publicado on-line em 29

10 de Setembro 2005); Dubovi *et al.*, Isolation of equine influenza virus from racing greyhounds with fatal hemorrhagic pneumonia. *In*: Proceedings of the 47th Annual Meeting of American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Greensboro, NC, Outubro de 2005. p. 158; e Yoon *et al.*, Emerg. Infect. Dis. 11(12): 1974-1976 (Dezembro de 2005)). Portanto, a variação de hospedeiro do vírus da influenza está se expandindo.

Surtos de doença respiratória em galgos de corrida causados pela infecção com vírus da influenza ocorreram na Flórida em 2004, no leste

20 e oeste de Iowa em abril de 2005 e no Texas em 2005. A doença era caracterizada por início súbito com febre e tosse, respiração rápida e descarga nasal hemorrágica. A morbidade era de quase 100% em ambas as pistas de corrida em Iowa, embora a mortalidade fosse menor do que 5%. Apesar de um grande percentual de cães afetados terem se recuperado, muitos sucumbiram a pneumonia hemorrágica. A administração terapêutica de antibió-

25 ticos de largo espectro reduziu a severidade da doença, mas não pôde controlá-la.

Em vista do acima, é um objetivo da presente invenção fornecer o vírus da influenza que afeta os caninos. É outro objetivo da presente invenção fornecer materiais e métodos para induzir uma resposta imune ao

30 vírus da influenza em caninos. Esses e outros objetivos e vantagens, assim como aspectos adicionais da invenção, se tornarão claros a partir da descri-

ção detalhada fornecida aqui.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um vírus influenza canino isolado de subtipo H3N8 que compreende uma HA que tem a SEQ ID NO: 4 ou uma
5 sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 4, com a condição de que os aminoácidos nas posições 94 e 233 sejam idênticos a SEQ ID NO: 4. Em particular, a presente invenção fornece um vírus influenza canino isolado do subtipo H3N8 depositado na American Type Culture Collection (Manassas, VA) em 29 de junho de 2006, como Depósito de
10 Patente Nº PTA-7694. Conseqüentemente, a presente invenção também fornece uma composição que compreende um vírus atenuado assim como uma composição que compreende um vírus inativado.

A presente invenção também fornece proteínas isoladas ou purificadas. Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma HA isolada
15 ou purificada, que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a de SEQ ID NO: 4 nas posições de aminoácidos 94 e 233 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos
20 quais é idêntico ao aminoácido na posição 94 ou 233 de SEQ ID NO: 4.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma NM isolada ou purificada, que (i) compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que compreende uma
25 sequência de aminoácidos que mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 2, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica a SEQ ID NO: 2 em aminoácidos nas posições 68 e 134, ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 68 ou 134 de SEQ ID NO: 2.

30 Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece uma NP isolada ou purificada, que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de

aminoácidos que mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 6, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 6 na posição do aminoácido 402 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 402 de SEQ ID NO: 6.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece uma M1 isolada ou purificada, que (i) tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma seqüência de aminoácidos que mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 8, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 8 na posição do aminoácido 111 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 111 de SEQ ID NO: 8.

Uma NS1 isolada ou purificada que tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 também é fornecida.

Também é fornecida uma proteína PA isolada ou purificada, que (i) tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma seqüência de aminoácidos que mais do que 98% (ou 99%) idêntica a SEQ ID NO: 12, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 12 na posição dos aminoácidos 233, 256, 327 e 561 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 233, 256, 327 e 561 de SEQ ID NO: 12.

Ainda é fornecida uma PB1 isolada ou purificada, que (i) tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma seqüência de aminoácidos que mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 14, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 14 na posição de aminoácido 200 e 213 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo

menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 200 ou 213 de SEQ ID NO: 14.

Ainda é fornecida uma PB2 isolada ou purificada, que (i) tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma seqüência de aminoácidos que mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 16, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 16 nas posições dos aminoácidos 107, 221, 292 e 661 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico aos aminoácidos nas posições 107, 221, 292 e 661 de SEQ ID NO: 16.

Em vista do acima, a presente invenção ainda fornece uma composição que compreende uma proteína acima descrita, tal como HA ou NM ou um fragmento dessas, em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune em um animal e um veículo biologicamente aceitável.

Também em vista do acima, a presente invenção fornece um método para induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino em um animal. O método compreende administrar ao animal a composição que compreende uma proteína ou um fragmento desta.

Um ácido nucléico isolado ou purificado que codifica a proteína acima descrita ou um fragmento desta, opcionalmente como parte de um vetor, também é fornecido, assim como uma composição que compreende o ácido nucléico isolado ou purificado, que expressa a proteína, tal como HA ou NM ou um fragmento destas, em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune em um animal e um veículo biologicamente aceitável.

Conseqüentemente, a presente invenção também fornece outro método de induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino em um animal. O método compreende administrar ao animal a composição que compreende um ácido nucléico.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é a seqüência de nucleotídeos parcial (SEQ ID NO: 1; vide também GenBank Ac. Nº DQI 46420) da seqüência de domínio codifi-

cante (CDS) do gene de NM do subtipo H3N8 de vírus influenza canino. De acordo com a convenção, a seqüência é apresentada da esquerda para direita e de cima para baixo.

5 A Figura 2 é a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 2; vide também GenBank Ac. Nº DQ146420) codificada por SEQ ID NO: 1. De acordo com a convenção, a seqüência é apresentada no formato de uma letra da esquerda para direita e de cima para baixo.

10 A Figura 3 é a seqüência de nucleotídeos completa (SEQ ID NO: 3; vide também GenBank Ac. Nº DQ146419) da CDS do gene de HA do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

A Figura 4 é a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 4; vide também GenBank Ac. Nº DQ14619) codificada por SEQ ID NO: 3.

A Figura 5 é a seqüência de nucleotídeos completa (SEQ ID NO: 5) da CDS do gene de NP do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

15 A Figura 6 é a seqüência de aminoácidos deduzida (SEQ ID NO: 6) codificada por SEQ ID NO: 5.

A Figura 7 é a seqüência de nucleotídeos completa (SEQ ID NO: 7) da CDS do gene da proteína M1 do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

20 A Figura 8 é a seqüência de aminoácidos deduzida (SEQ ID NO: 8) codificada por SEQ ID NO: 7.

A Figura 9 é a seqüência de nucleotídeos completa (SEQ ID NO: 9) da CDS do gene da proteína NS1 do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

25 A Figura 10 é a seqüência de aminoácidos deduzida (SEQ ID NO: 10) codificada por SEQ ID NO: 9.

A Figura 11 é a seqüência de nucleotídeos completa (SEQ ID NO: 11) da CDS do gene da proteína PA do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

30 A Figura 12 é a seqüência de aminoácidos deduzida (SEQ ID NO: 12) codificada por SEQ ID NO: 11.

A Figura 13 é a seqüência de nucleotídeos completa (SEQ ID

NO: 13) da CDS do gene da proteína PB1 do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

A Figura 14 é a sequência de aminoácidos deduzida (SEQ ID NO: 14) codificada por SEQ ID NO: 13.

5 A Figura 15 é a sequência de nucleotídeos completa (SEQ ID NO: 15) da CDS do gene da proteína PB2 do subtipo H3N8 de vírus influenza canino.

A Figura 16 é a sequência de aminoácidos deduzida (SEQ ID NO: 16) codificada por SEQ ID NO: 15.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada com a descoberta de uma cepa de vírus influenza em caninos. A cepa foi isolada de galgos de corrida no leste e oeste de Iowa. A cepa foi classificada como um subtipo de H3N8 e foi designada A/canino/iowa/13628/2005. Conseqüentemente, a presente

15 invenção fornece um vírus que compreende uma HA que tem a SEQ ID NO: 4 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 4, com a condição de que os aminoácidos nas posições 94 e 233 sejam idênticos a SEQ ID NO: 4. O vírus pode compreender ainda uma NM que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 ou uma se-

20 quência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 2, com a condição de que os aminoácidos nas posições 68 e 134 sejam idênticos a SEQ ID NO: 2. O vírus que compreende a HA mencionada acima, sozinha ou em combinação com a NM mencionada acima, pode compreender ainda pelo menos um dos seguintes: uma NP que tem a sequência de ami-

25 noácidos de SEQ ID NO: 6 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 6, com a condição de que o aminoácido 402 seja idêntico àquele de SEQ ID NO: 6; uma M1 que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 8, com a condição de que o aminoácido

30 111 seja idêntico àquele de SEQ ID NO: 8; uma NS1 que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; uma proteína PA que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 ou uma sequência de aminoácidos que é

mais do que 98% (ou 99%) idêntica a SEQ ID NO: 12, com a condição de que os aminoácidos 233, 256, 327 e 561 sejam idênticos àqueles de SEQ ID NO: 12; uma PB1 que tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 ou uma seqüência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 14, com a condição de que os aminoácidos 200 e 213 sejam idênticos àqueles de SEQ ID NO: 14; e/ou uma PB2 que tem a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 ou uma seqüência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 16, com a condição de que os aminoácidos 107, 221, 292 e 661 sejam idênticos aos da SEQ ID NO: 16. Em particular, a presente invenção fornece um vírus influenza canino isolado de subtipo H3N8 depositado na American Type Culture Collection 10801 University Blvd., Manassas, VA 21110-2209, EUA em 29 de junho de 2006, como Depósito de Patente Nº PTA-7694.

O vírus influenza pode ser precipitado por submeter o vírus em meio aquoso a uma ou mais etapas de insolubilização induzidas pela presença de até 5% em peso de polietileno glicol (PEG) que tem um peso molecular entre 3000 e 20.000 ou outro polímero filamentar linear não carregado em uma quantidade equivalente ao poder de solubilização de PEG, separar uma fração insolubilizada de uma fração não insolubilizada e recuperar o vírus de uma das frações (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 3.989.818). Preferivelmente, a temperatura não excede 35°C, o pH está entre 6 e 9 e a força iônica do meio aquoso está abaixo do ponto de dessalificação para o vírus. A concentração do vírus no meio aquoso antes da insolubilização corresponde a um título de hemaglutinação de pelo menos 1 em 32. Partículas virais agregadas são obtidas, que se acredita que forneçam um melhor efeito antigênico devido a liberação lenta das partículas virais após vacinação. Se, entretanto, partículas não agregadas ou menos agregadas forem desejadas, elas podem ser dissociadas usando qualquer método adequado, tal como a sonicação.

O vírus pode ser atenuado pela passagem em um sistema celular até que o vírus tenha perdido sua habilidade de produzir doença, enquanto retém totalmente seu caráter imunogênico. Por exemplo, o vírus pode ser

passado serialmente em uma cultura de células que se origina de uma espécie canina ou outra espécie adequada em uma temperatura de cerca de 37°C. A cada passagem, o vírus é coletado de uma cultura e inoculado em um meio contendo nova cultura celular de acordo com os métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o vírus pode ser coletado de fluidos de cultura celular de tecido e/ou células. Opcionalmente, durante a coleta a cultura celular pode ser sonicada para promover a liberação do vírus. Vide, por exemplo, Patente U.S. Nos. 5.698.433 e 6.455.298.

Se desejado, uma cepa de influenza pode ser passada pelo menos uma vez na cavidade alantóide de ovos embrionados, tais como ovos de galinha, na presença de soro, para se obter vírus resistentes a soro (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 3.953.592; Kilbourne *et al.*, J.Exp. Med. 111: 387 (1960); Kilbourne, Science 160: 74-75 (abril de 1968); e Laver *et al.*, Virology 30: 493-501 (1966)). Vacina de influenza de alta potência com baixa pirogenicidade e baixa endotoxicidade pode ser obtida pelo tratamento do fluido alantóide concentrado que contem o vírus atenuado seqüencialmente com acetato de butila e acetato de etila, seguido por evaporação rápida (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 4.000.257). Tal vírus pode ser administrado intranasalmente como uma vacina.

Uma vez inoculado no hospedeiro, o vírus se multiplica em alguma proporção tal que apenas um pequeno inóculo inicial seja necessário. O vírus deve ser inócuo e a infecção de contatos suscetíveis deve ser mantida em um mínimo.

Alternativamente, o vírus pode ser inativado pela abolição da replicação e virulência. Isso pode ser feito por meios químicos ou físicos. A inativação química pode ser realizada pelo tratamento do vírus com uma enzima, formaldeído, β -propiolactona ou derivados desta, etilenoimina ou derivado desta, um solvente orgânico (por exemplo, hidrocarboneto halogenado) e/ou um detergente (por exemplo, Tween®, Triton X®, desoxicolato de sódio, sulfobetaína ou sais de cetiltrimetilamônio). Se necessário, composições ativadas quimicamente podem ser neutralizadas. Por exemplo, se formaldeído é usado para desativar a composição, a composição pode ser neu-

tralizada com tio-sulfato. Se necessário, o pH pode subsequente-
mente ser retornado para um valor de cerca de 7. Alternativamente, o vírus pode ser
extraído com uma mistura de éter e etanol, as fases aquosa e orgânica po-
dem ser separadas e o éter residual pode ser removido da suspensão viral
5 sob pressão reduzida (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 4.431.633). A ina-
tivação física pode ser realizada vantajosamente por submeter o vírus a ra-
dição rica em energia, tal como luz ultra-violeta, radiação γ ou raios X. As
formas inativadas requerem uma quantidade relativamente alta de inóculo e,
portanto uma quantidade correspondentemente grande de material antigêni-
co, que tem que ser produzido, testado e distribuído.
10

Tendo em vista o exposto acima, a presente invenção também
fornece uma composição que compreende um vírus atenuado ou inativado.
O vírus deve estar presente em uma quantidade suficiente para induzir uma
resposta imune e, desejavelmente, deve fornecer proteção mediante desafio.
15 Geralmente, um adjuvante, tal como Tween®, Span®, adjuvante completo
de Freund, saponina, *Corynebacterium parvum* (Coparvax®), fosfato de a-
lúminio, hidróxido de alumínio ou uma mistura desses, é adicionado à com-
posição, particularmente se a composição compreender vírus inativados.
Hidrolisados de proteínas e/ou aminoácidos podem ser adicionados para
20 estabilizar a composição (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 4.537.769).
Alternativamente, a composição pode ser formulada como uma emulsão ó-
leo-em-água usando óleos tais como Marcol e/ou Arlacel.

Cepas recombinantes de influenza também podem ser prepara-
das, tal como a combinação de uma cepa parental de influenza A, por e-
xemplo A2, "superatenuada" (isto é, o número de passagens para atenuação
25 é substancialmente maior do que é normalmente requerido para remover a
patogenicidade), com uma cepa de influenza virulento como fornecida aqui
(vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 3.991.179; vide, também, Patente U.S.
Nº 4.009.258; 4.278.662; 4.318.903; 4.338.296; e 4.693.893). Uma cepa re-
combinante preferivelmente tem as características de crescimento de uma
30 cepa superatenuada acoplada com propriedades antigênicas, por exemplo,
as proteínas HA e NM, da cepa virulenta. A seleção de cepas de vírus influ-

enza para formulação de vacina é descrita na Patente U.S. Nº 5.162.112. Cepas recombinantes podem ser formuladas como composições para induzir uma resposta imune.

5 Sacarose, monocloreto de arginina, o monoidrato monossódico de ácido glutâmico e hidrolisado de gelatina podem ser usados para estabilizar uma composição de vírus influenza para armazenamento em um refrigerador. Vide, por exemplo, Pedido de Patente Publicado U.S. Nº 2006/0110406.

10 Tendo em vista o exposto acima, a presente invenção também fornece uma HA isolada ou purificada. A HA tem a seqüência de aminoácido de SEQ ID NO: 4 ou é derivada de um vírus influenza e tem uma seqüência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 4, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela da SEQ ID NO: 4 nas posições dos aminoácidos 94 e 233. Um fragmento de HA que
15 compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos (tais como 9, 12, 15, 18, 21 ou 24), pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 94 ou 233 de SEQ ID NO: 4, também é fornecido.

Uma NM isolada ou purificada também é fornecida. A NM compreende a seqüência de aminoácido de SEQ ID NO: 2 ou é derivada de um
20 vírus influenza e tem uma seqüência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 2, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 2 nas posições dos aminoácidos 68 e 134. Um fragmento de NM que compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na
25 posição 68 ou 134 de SEQ ID NO: 2, também é fornecido.

Ainda é fornecida uma NP isolada ou purificada. A NP tem a seqüência de aminoácido de SEQ ID NO: 6 ou é derivada de um vírus influenza e tem uma seqüência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 6, com a condição de que a seqüência de aminoácidos seja
30 idêntica àquela da SEQ ID NO: 6 na posição do aminoácido 402. Um fragmento de NP que compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 402 de SEQ

ID NO: 6, também é fornecido.

Ainda é fornecida uma M1 isolada ou purificada. A M1 tem a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 8 ou é derivada de um vírus influenza e tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a
5 SEQ ID NO: 8, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela da SEQ ID NO: 8 na posição de aminoácido 111. Um fragmento de M1 que compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 111 de SEQ ID NO: 8, também é fornecido.

10 Ainda é fornecida uma NS1 isolada ou purificada, que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 10.

Uma PA isolada ou purificada também é fornecida. A PA tem a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 12 ou é derivada de um vírus influenza e tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 98% (ou
15 99%) idêntica a SEQ ID NO: 12, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela da SEQ ID NO: 12 nas posições dos aminoácidos 233, 256, 327 e 561. Um fragmento de PA que compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 233, 256, 327 ou 561 de SEQ ID NO: 12, também é
20 fornecido.

Uma PB1 isolada ou purificada também é fornecida. A PB1 tem a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14 ou é derivada de um vírus influenza e tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 14, com a condição de que a sequência de aminoácidos
25 dos seja idêntica àquela da SEQ ID NO: 14 nas posições dos aminoácidos 200 e 213. Um fragmento de PB1 que compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 200 ou 213 de SEQ ID NO: 14, também é fornecido.

Uma PB2 isolada ou purificada também é fornecida. A PB2 tem
30 a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 16 ou é derivada de um vírus da influenza e tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 16, com a condição de que a sequência de aminoácidos

dos seja idêntica àquela da SEQ ID NO: 16 nas posições de aminoácido 107, 221, 292, e 661. Um fragmento de PB2 que compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 107, 221, 292, ou 661 de SEQ ID NO: 16, também é fornecido.

As proteínas acima e os fragmentos dessas podem ser purificadas (acopladas com fragmentação química ou física para gerar fragmentos) ou sintetizadas de acordo com métodos conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, Meienhofer, *Hormonal Proteins and Peptides* 2: 46, Academic Press, NY (1973), para síntese de proteína em fase sólida, e Schroder *et al.*, *The Peptides*, vol. 1, Academic Press, NY (1965), para síntese de proteína em fase de solução. Sistemas automatizados podem ser usados para realizar tais técnicas de acordo com as instruções do fabricante. Quantidades terapêuticas podem ser produzidas e purificadas recombinantemente.

Alternativamente, proteínas, em particular HA e NM, podem ser isoladas por solubilização seletiva, embora deixando partículas subvirais residuais que consistem na membrana de lipídio/proteína intacta que encerra todos os outros componentes virais não essenciais. A diferença em tamanho/densidade das proteínas solubilizadas e das partículas subvirais residuais permite a separação com base nas diferenças em propriedades físicas por gradiente de centrifugação e fracionamento, sedimentação, cromatografia de peneira molecular ou peletização em uma ultracentrífuga. A solubilização seletiva de HA e NM pode ser obtida pelo tratamento do vírus com um detergente catiônico (vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº 4.140.762; a patente '762). O fluido contendo o vírus inteiro obtido da cultura celular pode ser tratado com uma enzima de digestão de DNA seguido pela adição de um detergente catiônico e isolamento de proteínas de antígeno de superfície (vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº 5.948.410). O fluido pode ser submetido a várias etapas de ultracentrifugação ou o vírus pode ser fragmentado na presença de um detergente anfifílico não iônico seguido por filtração para remover substâncias indesejáveis (vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº 6.048.537). Alternativamente, filtração em membrana e separação química

podem ser usadas para se obter uma proteína viral (vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº 4.327.182). Outros procedimentos estão descritos nas Patente U.S. Nos. 4.064.232 e 4.057.626. Preferivelmente, o vírus é multiplicado antes do tratamento como exemplificado na patente '762 (col. 2, 11. 10 *et seq.*)

O mapeamento pode ser conduzido para identificar um epitopo indutor de resposta imune de uma proteína viral, isto é "mapeamento de epitopo". Tal mapeamento envolve a fragmentação de uma proteína em peptídeos superpostos (tal como peptídeos que compreendem 9, 12, 15, 18, 21 ou 24 aminoácidos). A proteína pode ser fragmentada com uma enzima proteolítica. Os peptídeos individuais são então testados quanto a sua habilidade de se ligar a um anticorpo criado pela proteína nativa ou de induzir ativação de célula T ou célula B. Alternativamente, regiões hidrofílicas da proteína podem ser selecionadas, já que resíduos hidrofílicos estão freqüentemente sobre a superfície da proteína e, portanto, são acessíveis ao anticorpo. A análise cristalográfica por raio X do complexo antígeno-anticorpo também pode ser realizada. Motivos potenciais de ligação de âncora de HLA, que são seqüências de peptídeos que são conhecidas por estarem aptas a se ligar a moléculas de MHC, podem ser identificados a partir da seqüência de aminoácidos de uma proteína. Preferivelmente, o epitopo selecionado é um que partilha pouca ou nenhuma identidade de seqüência com seqüências amplamente encontradas no animal ao qual uma composição que compreende ou expressa um fragmento de proteína será administrada.

Um ácido nucléico isolado ou purificado que codifica uma proteína acima descrita ou fragmento dessa, opcionalmente como parte de um vetor, também é fornecido. O ácido nucléico que codifica a HA pode compreender a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 3 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove (9, 12, 15, 18, 21 ou 24) aminoácidos contíguos. Se desejado, uma vacina trivalente baseada em HA pode ser preparada, em que uma das HAs compreende a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (vide, por exemplo, Patente U.S. Nos. 5.762.939 e 6.245.532; vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº 6.740.325 para uma vacina

tetravalente). O ácido nucléico que codifica NM pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 1 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 6.605.457 e Ped. Patente Pub. U.S. Nº 2003/0129197), enquanto que o ácido nucléico que codifica NP pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO:5 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos, o ácido nucléico que codifica a proteína M1 pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO:7 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos, o ácido nucléico que codifica a proteína NS1 pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 9, o ácido nucléico que codifica PA pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 11 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos, o ácido nucléico que codifica PB1 pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO:13 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos e o ácido nucléico que codifica PB2 pode ter a seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 15 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos. Uma pessoa versada na técnica perceberá, entretanto, que devido a degeneração do código genético, há várias outras seqüências de nucleotídeos que podem codificar tais seqüências de aminoácidos.

Os ácidos nucléicos acima, que podem ser DNA ou RNA e fragmentos desses podem ser sintetizados (vide, por exemplo, Oligonucleotide Synthesis, Gait, ed., 1984). Tais moléculas podem incluir nucleotídeos/bases que não ocorrem naturalmente que codificam a seqüência de aminoácidos desejada. Por exemplo, a base ou açúcar podem ser metilados. Além disso, a estrutura principal da molécula de ácido nucléico pode ser modificado, por exemplo, uma estrutura principal de fosforotioato, metilfosfonato, metilfosforotioato, fosforoditioato e combinações desses.

Alternativamente, vRNA isolado pode ser submetido a transcriptase reversa para produzir um híbrido de RNA/DNA, a partir do qual o RNA é digerido e o DNA residual é tratado para produzir um dsDNA que tem uma terminação em alça, que é tratado com uma nuclease fita-simples-específica

para produzir uma cópia bimolecular de dupla fita do vRNA (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 4.357.421). Vide, por exemplo, Ped. Patente Pub. U.S. Nº 2006/0166321 para o uso de cassetes de transcrição em tandem para a preparação de influenza na ausência de vírus auxiliar.

5 O ácido nucléico é, opcionalmente, parte de um vetor de DNA que compreende pelo menos um promotor, em cujo caso cada seqüência de nucleotídeos está operativamente ligada a um promotor, que pode ser o mesmo ou diferente. Além dos promotores, outras seqüências de controle, tais como sinais de terminação e semelhantes, podem ser parte do vetor de
10 DNA.

Por exemplo, o ácido nucléico pode ser introduzido em um vetor de expressão recombinante adequado, tais como aqueles adaptados para bactérias, tais como *E. coli* e *Salmonella typhi*, levedura, tais como *Saccharomyces cerevisiae* ou *Pichia pastoris* ou fungos filamentosos tal como *Aspergillus nidulans*. As bactérias, leveduras e fungos podem ser cultivados em
15 cultura contínua. O polipeptídeo que é produzido durante a cultura pode então ser isolado e purificado. Alternativamente, a molécula de ácido nucléico pode ser introduzida em Poxviridae (por exemplo, vetores baseados em vírus da bouba aviária), Herpesviridae (por exemplo, vetores baseados em
20 vírus da pseudo-raiva, vetores baseados no vírus do herpes de peru, vetores baseados no vírus do herpes de felinos, vetores baseados no vírus da laringotraqueíte infecciosa, vetores baseados no vírus do herpes de bovino), Adenoviridae (por exemplo, adenovírus bovino (por exemplo, sorotipo 3), adenovírus humano (por exemplo, sorotipo 4 ou 7) e adenovírus canino (por exemplo, sorotipo 2; CAV2; vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 6.090.393) ou
25 um vetor de expressão de vírus de inseto, tal como baculovírus recombinante (por exemplo, vírus da poliídrose nuclear de *Autographa californica* (AcNPV)), que, por sua vez, pode ser usado para infectar células SF9 cultivadas suscetíveis, que são derivadas do inseto *Spodoptera frugiperda*. Outros
30 vetores virais incluem vírus da vacínia (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 4.722.848), adenovírus, vírus adeno-semelhante, vírus adeno-associado, retrovírus e pox (vide, por exemplo, Hruby, Vet. Parasitol. 29: 281-282

(1988); Uiu, "AIDS Research Reviews," Dekker, Inc., 1991, 1: 403-416), que podem ser administrados por uma abrasão da pele ou por injeção, opcionalmente como uma formulação lipossomal. Outros vetores incluem o Bacilo de Calmette-Guerin (BCG, Stover *et al.*, Nature 351: 456-460 (1991)), vetores da toxina do antraz detoxificada e similares. Células de mamíferos, tais como células de ovário de hamster chinês (CHO) e até mesmo células de plantas podem ser usadas para expressar o polipeptídeo a partir do construto apropriado. O versado na técnica observará que a escolha da célula hospedeira afetará a natureza do processamento pós-traducional (por exemplo, glicosilação, enovelamento e similares), que, por sua vez, pode causar impacto na imunogenicidade do polipeptídeo e técnicas de purificação subsequentes.

A expressão pode ser obtida em qualquer célula hospedeira apropriada transformada/transfectada com o vetor de expressão. Exemplos de células hospedeiras adequadas incluem, mas não são limitadas às aquelas descritas acima. Assim, a presente invenção também fornece uma célula hospedeira transformada/transfectada com um vetor de expressão.

Sobrenadantes de sistemas hospedeiro/vetor que secretam a proteína ou fragmento dessa no meio de cultura podem ser aplicados a uma matriz de purificação tal como uma coluna de afinidade ou uma coluna de troca de íon. Uma ou mais etapas de HPLC de fase reversa podem ser empregadas para purificar mais a proteína recombinante ou fragmento dessa.

A produção de uma proteína ou fragmento dessa como uma proteína de fusão pode estabilizar a produção. Isso pode ser obtido pela ligação de seqüências de polinucleotídeos que codificam duas ou mais proteínas (ou fragmentos dessas) em um vetor de expressão apropriado com ou sem um ligante peptídico. Desejavelmente, as fases de leitura das seqüências de polinucleotídeos estão em fase, tal que uma única proteína de fusão que retém a atividade biológica de cada proteína (ou fragmento dessa) é produzida. Um ligante peptídico de 1 a cerca de 50 aminoácidos pode ser usado para separar as proteínas resultantes (ou fragmentos dessas) a fim de garantir que cada proteína (ou fragmento dessa) se envolve apropriadamente

em suas estruturas secundária, terciária ou quaternária (vide, por exemplo, Maratea *et al*, Gene 49: 39-46 (1985); Murphy *et al.*, PNAS USA 83: 8258-8262 (1986); Patente U.S. Nº 4.935.233; e Patente U.S. Nº 4.751.180). A habilidade de adotar uma conformação estendida flexível, a incapacidade de
5 adotar uma estrutura secundária que poderia interagir com aminoácidos funcionais em uma ou as proteínas e a ausência de resíduos hidrofóbicos ou carregados que poderiam reagir com uma ou as proteínas são fatores que são levados em consideração na seleção de um ligante peptídico. Ligantes não são necessários quando as terminações das proteínas a serem unidas
10 não contêm regiões essenciais, tal que as terminações podem ser usadas para separar domínios funcionais e evitar interferência estérica. Sequências ligantes de peptídeo preferidas contêm resíduos de Gli, Asn e Ser. Outros resíduos neutros próximos, tais como Thr e Ala, também podem ser usados.

Outra(s) seqüência(s) de aminoácidos adicional(ais) podem ser
15 selecionadas para aumentar a expressão e/ou imunogenicidade da proteína ou fragmento dessa. Por exemplo, a proteína ou fragmento dessa pode ser fundida a cadeia pesada de imunoglobulina G (IgG) ou uma proteína de ligação a uma célula apresentadora de antígeno (APC) ou uma proteína de ligação a uma célula dendrítica, tal como IL-D, GM-CSF, IL-I , TNF, IL-4, CD40L,
20 CTLA4, CD28, ou ligante FLT-3. Técnicas, tais como o uso de agentes desidratantes, por exemplo, dicicloexilcarbodiimida (DCCI) ou a criação de ligações entre grupos sulfidril, grupos épsilon amino, grupos carboxila e similares, podem ser usados. Se desejado, um sítio de clivagem pode ser introduzido na proteína de fusão para permitir a separação da proteína (ou fragmento dessa) da(s) seqüência(s) que não ocorre(m) naturalmente. Exemplos
25 de sítios de clivagem incluem uma seqüência alvo para uma enzima proteolítica ou, se a metionina não estiver presente na proteína (ou fragmento dessa), metionina que por sua vez é clivada pelo brometo de cianogênio. Tais métodos são conhecidos na técnica. A proteína ou fragmento dessa pode
30 ser modificada por glicosilação ou outra derivatização (por exemplo, acetilação ou carboxilação), também de acordo com métodos conhecidos na técnica.

A proteína (ou fragmento dessa) pode ser expressa *in situ* a partir de um sistema de expressão adequado. Qualquer construto de DNA, que é eficaz na produção da proteína codificada ou fragmento dessa no ambiente desejado, pode ser usado para expressar a proteína ou fragmento dessa como descrito acima.

Alternativamente, a molécula de ácido nucléico pode se comportar como um sistema de expressão eficaz *in situ* quando injetada em um animal como "DNA nu" (vide, por exemplo, Ulmer *et al.*, Science 259: 1745-1749 (1993); e Cohen, Science 259: 1691-1692 (1993)). A liberação de DNA pode ser facilitada também através do uso de bupivacaína, polímeros e peptídeos; alternativamente, complexos catiônicos lipídicos, partículas ou pressão (vide, por exemplo, Patente U.S. No.5.922.687) podem ser usados.

Exemplos de seqüências de aminoácidos que são pelo menos cerca de ou mais do que 95% idênticas, tal como cerca de 96%, 97%, 98%, ou 99% idênticas a SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, ou 16 incluem seqüências de aminoácidos que contêm uma ou mais substituições, inserções, adições e/ou deleções. A identidade de seqüência pode ser determinada pelo alinhamento de seqüências de polipeptídeo e aplicação de algoritmos computadorizados disponíveis publicamente, tal como BLASTP (Pearson *et al.*, PNAS USA 85: 2444-2448 (1988); Pearson, Methods Enzymol. 183: 63-98 (1990); e Altschul *et al.*, Nucl. Acids Res. 25: 3389-3402 (1997)). O programa BLASTP está disponível no servidor FTP do National Center for Biotechnology Information (NCBI) ou NCBI, National Library of Medicine, Edifício 38A, Sala 8N8O5, Bethesda, MD 20894. Uma vez que as seqüências de polipeptídeos estejam alinhadas, o número de aminoácidos idênticos sobre as porções alinhadas é identificado, o número de aminoácidos idênticos é dividido pelo número total de aminoácidos do polipeptídeo de interesse e o resultado é multiplicado por 100 para determinar o percentual de identidade de seqüência.

Com relação a isso, uma pessoa versada na técnica observará que um fragmento de uma dada seqüência de aminoácidos pode ser pelo menos cerca de ou mais do que 95% idêntica, tal como 96%, 97%, 98% ou

99% idêntica à seqüência de aminoácidos. Assim, fragmentos são pretendidos por ser abrangidos por "uma seqüência de aminoácidos que é pelo menos cerca de ou mais do que 95% (ou 96%, 97%, 98% ou 99%) idêntica a SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, ou 16." Tais fragmentos retêm desejavelmente a imunogenicidade da proteína de extensão completa. Fragmentos funcionais podem ser gerados por análise mutacional do ácido nucléico que codifica a proteína e subsequente expressão da proteína mutante resultante ou por digestão química/enzimática da proteína em si.

Modificações, tais como substituições, inserções, adições e/ou deleções, podem ser introduzidas no ácido nucléico ou na proteína (ou fragmento dessa) de acordo com métodos conhecidos na técnica (vide, por exemplo, Adelman *et al.*, DNA 2: 183 (1983), para mutagênese sítio-específica direcionada por oligonucleotídeo). Desejavelmente, a modificação não diminui substancialmente a imunogenicidade do fragmento de proteína; ao invés disso, é preferido que a imunogenicidade permaneça substancialmente à mesma ou aumente em relação a proteína não modificada.

Uma "substituição conservativa" é uma na qual um aminoácido é substituído por outro aminoácido que tem propriedades similares, isto é, estrutura secundária similar e natureza hidropática. Substituições de aminoácidos podem ser feitas com base na similaridade em polaridade, carga, solubilidade, hidrofobicidade, hidrofiliidade e/ou natureza anfipática dos resíduos. Por exemplo, aminoácidos carregados negativamente, tais como ácido aspártico e ácido glutâmico, podem ser trocados, enquanto que aminoácidos carregados positivamente, tais como lisina e arginina, podem ser trocados e aminoácidos com grupos de cabeça polar não-carregados que tem valores de hidrofiliidade similares podem ser trocados. Com relação a isso, leucina, isoleucina e valina podem ser trocados, glicina e alanina podem ser trocados, asparaginase e glutamina podem ser trocados e serina, treonina, fenilalanina e tirosina podem ser trocados. Outros grupos de aminoácidos que podem ser trocados incluem: (1) ala, pro, gli, glu, asp, gln, asn, ser e thr; (2) cys, ser, tir e thr; (3) val, ile, leu, met, ala e phe; (4) lis, arg e his; e (5) phe, tir, trp, e his.

Tendo em vista o exposto acima, uma composição que compreende a proteína/ácido nucléico isolado ou purificado ou fragmento de qualquer um dos anteriores e um veículo biologicamente aceitável também é fornecida. O ácido nucléico ou fragmento desse pode ser parte de um vetor.

5 Vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 4.029.763, que está direcionada para uma vacina de influenza que compreende, como um ingrediente ativo, NM e Patente U.S. Nº 4.140.762 que está direcionada para uma vacina de influenza que compreende como ingredientes ativos, HA e NM. A Patente U.S. Nº 4.826.687 descreve a adição do dipeptídeo muramil a uma vacina que com-

10 preende HA e NM. Se desejado, polipeptídeos que correspondem substancialmente aos aminoácidos 148-162, 163-166, e/ou 215-239 de M1 podem ser adicionados a uma composição de um polinucleotídeo/ácido nucléico ou fragmento desse (vide, por exemplo, Patente U.S. Nos. 5.136.019; 5.616.327; e 5.741.493). Qualquer veículo biologicamente aceitável adequa-

15 do pode ser usado na composição. Por exemplo, a(s) proteína(s)/ácido(s) nucléico(s)/fragmento(s) desse(s) podem ser ressuspensos em um diluente, por exemplo, solução de cloreto de sódio 0,9%, que é opcionalmente tampoadada com, por exemplo, tampão fosfato. Qualquer sacarose que permaneça da purificação do vírus pode ser reduzida por diálise. Diálise em cromatogra-

20 fia em gel pode ser usada para remover qualquer detergente catiônico remanescente. Preferivelmente, a proteína ou fragmento dessa está presente em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune (isto é, celular ou humoral) em um animal. Um veículo freqüentemente selecionado para fármacos e antígenos é poli(d,l-lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA). PLGA é um

25 poliéster biodegradável e pode ser usado para a liberação controlada de antígeno (Eldridge *et al.*, Curr. Topics Micro. Immuno. 146: 59-66 (1989); vide também Patente U.S. No 6.090.393). A captura de antígenos em microesferas de PLGA de 1-10 μ de diâmetro tem mostrado ter um efeito adjuvante notável quando administradas oralmente.

30 Se desejado, um agente conservante ou um agente inativante, tal como formaldeído, pode ser adicionado. Uma quantidade convencional de agente conservante/inativante é de 1 parte por 10.000 partes.

Se desejado, uma ou mais proteínas (ou fragmentos imunogênicos dessas), tal como HA descrita acima, podem ser combinadas com proteossomos. Vide, por exemplo, Patente U.S. No 6.743.900 e Ped. Patente Pub. U.S. Nº 2004/0156867.

5 A imunogenicidade pode ser melhorada pela inclusão de adjuvantes imunológicos convencionais, tais como hidróxido de alumínio (por exemplo, cerca de 0,2%) ou fosfato de alumínio, alumínio (vide, por exemplo, Patente U.S. Nos. 6.372.223. 6.635.246. 6.861.244 e 7.052.701 e Ped. Patente Pub. U.S. Nos. 2004/0096464 e 2006/0147468), quitosana (vide, por
10 exemplo, Patente U.S. Nos. 6.136.606 e 6.534.065), alume, tal como na forma de hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e óxido de alumínio, óleos minerais (por exemplo, Bayol F® e Marcol 52®), adjuvante completo de Freund, adjuvante incompleto de Freund, dipeptídeo de muramil, monofosforil lipídio A, e saponinas incluindo o componente Quil A. A imunogenicidade
15 também pode ser melhorada pela adição de uma citocina, tal como uma interleucina ou pela conjugação de proteínas ou fragmentos dessas. Preferivelmente, a proteína ou fragmento dessa é conjugada com um veículo macromolecular, tal como uma proteína (por exemplo, albumina sérica, hemocianina do molusco *keyhole limpet* (KLH), imunoglobulina, tiroglobulina e al-
20 bumina do ovo), polissacarídeo (por exemplo, sefarose funcionalizada em látex, agarose, esferas de celulose e similares), fosfolipídio, aminoácidos poliméricos (por exemplo, ácido poliglutâmico, polilisina e similares) ou copolímeros de aminoácidos (vide, por exemplo, Patente U.S. Nos. 5.136.019 e 5.612.037). Alternativamente, a proteína ou fragmento dessa pode ser en-
25 capsulada com um proteolipossoma ou vesícula lipídica.

A composição, que pode induzir uma resposta imune, pode ser preparada na forma de uma suspensão ou pode ser liofilizada. Se liofilizada, é preferível adicionar um ou mais estabilizadores. Estabilizadores adequados são, por exemplo, sacarose, fosfato, glutamato e albumina (SPGA; Bo-
30 varnick, J. Bacteriol. 59: 509 (1950)), carboidratos (por exemplo, sorbitol, manitol, amido, dextran e glicose), proteínas (por exemplo, albumina e caseína) ou produtos de degradação desses, agentes que contêm proteínas (por

exemplo, soro bovino ou leite desnatado) e tampões (por exemplo, fosfatos de metal alcalino).

Alternativamente, a composição pode ser formulada como uma composição de liberação controlada. O vírus atenuado/inativado ou vetor
5 recombinante pode ser microencapsulado com polímeros, tais como policarbonatos, poliésteres, poliuretanos, poliortoésteres e poliamidas. O polímero particular selecionado depende de vários fatores incluindo a reprodutibilidade da síntese do polímero e microencapsulação, custo de materiais e processo, perfil toxicológico, necessidades de cinética de liberação variável e
10 compatibilidade físico-química do polímero e do vírus/vetor.

As composições descritas aqui podem ser usadas sozinhas ou em combinação com outros ingredientes/composições ativas. Exemplos incluem composições, que podem induzir uma resposta imune contra cinomose canina, hepatite canina infecciosa (CAV-1 e CAV-2), raiva, parainfluenza,
15 coronavírus canino, sarampo, leptospirose e Bordetella. Foi descrito que polifenóis inibem a infecção por influenza em seres humanos (vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 5.173.922; a patente '922). Conseqüentemente, a adição de um polifenol, tal como galato de epigallocatequina, galato de epicatequina, epigallocatequina, epicatequina, teaflavina livre, monogalato de teaflavina A, monogalato de teaflavina B e/ou digalato de teaflavina podem ser
20 benéficos (vide a patente '922). Inibidores de NM são descritos na Patente U.S. Nº 5.453.533. O uso de citocinas como imunopotencializadores e a encapsulação lipossomal são descritos na Patente U.S. Nº 5.919.480.

A quantidade de ácido nucléico na composição pode variar amplamente.
25 Por exemplo, a concentração pode variar de menos do que cerca de 0,1% até cerca de 20-50% ou mais em peso, geralmente pelo menos cerca de 2%. A concentração de proteína na composição também pode variar amplamente. Por exemplo, a concentração pode variar entre menos do que cerca de 0,1% até cerca de 20-50% ou mais em peso, geralmente pelo menos
30 cerca de 2%. O volume e a viscosidade do fluido são levados em consideração quando se determinar a concentração final.

Conseqüentemente, um método de induzir uma resposta imune

ao vírus influenza canino também é fornecido. A suscetibilidade de um animal à infecção pode ser avaliada usando o teste de neutralização por redução em placas (Patente U.S. Nº 4.315.073) ou teste de hemaglutinação. O método compreende administrar ao animal uma composição acima mencionada que compreende uma proteína/ácido nucléico isolado ou purificado ou
5 fragmento desses. Se a composição compreende um ácido nucléico (ou fragmento desse) como parte de um vetor, preferivelmente a proteína (ou fragmento dessa) é expressa em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune em um animal. Por exemplo, uma dose única de cerca
10 de 9 a cerca de 43 unidades internacionais por kg de peso corporal do animal pode ser administrada. Para mamíferos maiores, uma dose única pode compreender de cerca de 600 a cerca de 3000 unidades internacionais por kg de peso corporal. Para composições de vacina preparadas pelo cultivo de vírus na cavidade alantóide de ovos férteis, coleta do vírus e, se desejado,
15 estabilização do vírus coletado com um estabilizante, tal como uma peptona ou sacarose, e então distribuição em frascos de vidro para subsequente liofilização, uma unidade de dosagem de vacina eficaz pode conter pelo menos 10^7 EID₅₀ (50% dose infectante de ovo) de vírus. Na última situação, a vacina liofilizada é reconstituída pela adição de água ou outro diluente farmaceticamente aceitável antes da administração, tal como na forma de um spray
20 nasal ou gotas nasais. Se desejado, a vacina pode ser administrada em duas dosagens sucessivas em um intervalo de uma semana.

A composição pode ser administrada a filhotes como dose única na idade de 12 semanas ou repetidamente começando na idade de 6 semanas
25 (por exemplo, 6, 9 e 12 semanas) ou semanalmente a partir de 4 semanas. A dosagem eficaz e a via de administração são determinadas pela natureza da composição, natureza do produto de expressão, LD₅₀ e, se o vetor recombinante é usado, do nível de expressão do vetor, assim como da raça do cão e sua idade, sexo, peso e condição. Dosagens de produto expresso
30 podem variar de algumas a poucas centenas de microgramas, por exemplo, 5-500 µg. Dosagens preferidas de vírus ou vetor recombinante podem variar de cerca de 10^3 a cerca de 10^6 pfu. A dose para a cepa viva atenuada pode

ser de pelo menos cerca de 10^3 TCID₅₀.

As composições podem ser administradas parenteralmente (isto é, por injeção (por exemplo, intradérmica, subcutânea ou intramuscular) ou pela via da infecção, nasalmente) ou enteralmente (isto é, por administração oral). O uso de um agente gelificante e um muco- ou bioadesivo para intensificar a resposta imune contra uma composição imunogênica administrada intradermicamente está descrito no Ped. Patente Pub. U.S. Nº 2005/0255121. Se desejado, a composição para indução de resposta imune pode ser administrada através de água ou xarope de acordo com Chu *et al.* (Ped. Patente Pub. U.S. Nº 2006/0171960, que foi publicado em 3 de agosto de 2006). A administração oral é vantajosa à medida que ela evita injeção intramuscular demorada e trabalhosa que, por sua vez pode criar estresse para o animal e desconforto. O desconforto, por sua vez, pode afetar o desempenho de cães de corrida. Alternativamente, a composição que compreende um vetor recombinante que expressa pelo menos um epitopo indutor de resposta imune pode ser aplicado diretamente à pele para expressão localizada e indução de resposta imune.

A eficácia da composição, que pode induzir uma resposta imune, pode ser demonstrada pela exposição de filhotes a uma cepa virulenta de vírus influenza canino. Cães não tratados devem desenvolver sinais clínicos característicos de infecção viral por influenza canina enquanto que cães tratados não devem.

Os vetores recombinantes e produtos expressos a partir deles podem ser usados para produzir anticorpos, tais como anticorpos policlonais (pAb) e anticorpos monoclonais (mAb), de acordo com métodos conhecidos na técnica (Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1988); Harlow & Lane, *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (1998), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1998); Shepherd & Dean, *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach*, Oxford University Press, U.S.A. (2000)); e Harris & Adair, *Antibody Therapeutics*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL (1997)). Os anticorpos, em particular mAbs, podem ser usados em ensaios

de ligação e kits/testes de diagnóstico para determinar a presença/ausência de um vírus influenza canino ou se uma resposta imune ao vírus foi ou não estimulada. Os anticorpos também podem ser usados para recuperar material por cromatografia de imunoabsorção.

5 Anticorpos também podem fornecer imunização passiva. Por exemplo, soros imunes parcialmente purificados de animais hospedeiros ou de linhagens celulares de hibridoma podem ser injetados em um animal. Os anticorpos fornecem um efeito terapêutico pela ligação e neutralização de vírus de influenza infeccioso.

10 Uma composição que compreende um anticorpo antiidiotípico que tem uma imagem interna de um epítipo de uma proteína descrita acima, tal como uma proteína que consiste na seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 3, também é fornecida.

 Uma pessoa versada na técnica apreciará que um anticorpo antiidiotípico que tem uma imagem interna de um epítipo, tal como aqueles descritos aqui, pode ser preparado. Vide, por exemplo, Herlyn *et al.*, Science 232: 100-102 (1986)). Métodos de preparação de anticorpos monoclonais e policlonais antiidiotípicos, que tem a imagem interna do polipeptídeo, estão descritos na Patente U.S. Nº 5.053.224, por exemplo. Resumidamente, anti-

15 corpos policlonais antiidiotípicos podem ser produzidos por imunizar animais com anticorpos monoclonais idiotípicos surgidos contra o polipeptídeo e rastreados quanto a reatividade com o polipeptídeo e rastrear por anti-soros, que reagem com anticorpos idiotípicos ao polipeptídeo. Anticorpos monoclonais (mAbs) também podem ser preparados a partir de tais animais usando

20 técnicas padronizadas de imortalização de células que secretam anticorpos do animal e rastreamento de culturas com anticorpos idiotípicos em competição com o polipeptídeo. Apesar de mAbs serem preferidos, anticorpos policlonais (pAbs), que são preparados em uma variedade de sistemas de mamíferos, também podem ser usados.

30 Outro método para indução de uma resposta imune a CIV em um canino também é fornecido. Esse método compreende administrar ao canino uma quantidade eficaz de uma composição que compreende um an-

ticorpo antiidiotípico como descrito acima.

As moléculas de ácido nucléico isoladas ou purificadas ou vetores que as compreendem podem ser usadas para gerar sondas/iniciadores de DNA, que podem ser usados para detectar a presença ou ausência de DNA hibridizável ou amplificar DNA, tal como cDNA.

Proteínas marcadas ou fragmentos dessas, assim como ácidos nucléicos marcados ou fragmentos desses, podem ser usados em ensaios. Métodos de ensaio incluem fluoro-imunoensaios (Smith *et al.*, Ann. Clin. Biochem. 18: 253-275 (1981)), radioimunoensaios (RIA), ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (ELISA) e técnica de imunoensaio multiplicado por enzima (EMIT; vide *Enzyme Immunoassay*, Maggio, ed., CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1980. pp. 141-150; 234-235, e 242-243). Tais métodos podem ser usados para detectar a presença do vírus e para diagnosticar o estado de infecção.

O próprio vírus pode ser usado como um vetor. O uso de vírus como vetores está dentro da técnica.

EXEMPLO

O seguinte exemplo serve para ilustrar a presente invenção. O exemplo não pretende limitar o escopo da invenção de modo algum. O exemplo descreve a identificação e caracterização parcial de um vírus influenza canino.

Surtos de doença respiratória aguda, caracterizados por tosse, febre, respiração rápida e descarga nasal hemorrágica, ocorreram entre galgos de duas pistas de corrida no leste e oeste de Iowa em abril de 2005. Apesar de um grande percentual de cães ter se recuperado, muitos sucumbiram à pneumonia hemorrágica.

Pulmões de cães afetados exibiram extensa descoloração de vermelho a preto avermelhado com firmeza palpável de moderada a acentuada e pleurite fibrinosa leve. Seções de pulmão foram caracterizadas por hemorragia intersticial severa à pneumonia broncointersticial. Alteração intersticial desigual com espessamento septal alveolar, coágulos de resíduos nos alvéolos e atelectasia associada foram evidentes. Pneumonia broncoin-

tersticial piogranulomatosa focalmente extensa com dilatação de vias aéreas por células degeneradas e resíduos foi observada. Vasculite dispersa e trombos vasculares eram aparentes.

Testes microbiológicos para agentes virais e bacterianos convencionais não revelaram quaisquer patógenos significativos exceto *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, que estava presente em tecidos pulmonares de todos os animais examinados. Duas das quatro amostras de pulmão testadas foram positivas para vírus da influenza usando a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR; Harmon *et al.*, Development of a PCR-based differential test for H1N1 and H3N2 swine influenza viruses. *In: Proceedings of the 42nd Annual Meeting of American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*. San Diego, CA. outubro de 1999. p. 44.). Imunohistoquímica usando anticorpo monoclonal (mAb) específico para NP de vírus influenza (Vincent *et al.*, J. Vet. Diagn. Invest. 9: 191-195 (1997)) também foi positiva dentro de lesões pneumônicas virais em ambos os pulmões assim como o teste ELISA de captura de antígeno (Directgen® Flu A, Becton/Dickinson, Sparks, MD) das amostras. Amostras de lavagem broncoalveolar de dois pulmões positivos foram testadas para o vírus da influenza por PCR.

O isolamento do vírus foi tentado por que a detecção de vírus influenza em pulmões de caninos era uma observação inesperada, já que existia apenas um único relato de infecção por vírus da influenza em caninos (Dubovi *et al.*, Isolation of equine influenza virus from racing greyhounds with fatal hemorrhagic pneumonia. *In: Proceedings of the 47th Annual Meeting of American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*. Greensboro, NC. Outubro de 2004. p. 158.). Um vírus que era capaz de aglutinar células sangüíneas vermelhas de galo foi isolado em células de rim canino Madin-Darby (MDCK) a partir do pulmão e fluido de lavagem broncoalveolar de um dos dois animais nos quais o vírus influenza foi detectado por ensaio de imunohistoquímica (IHC) e PCR. O isolado foi determinado por PCR como sendo o vírus influenza do subtipo H3. O vírus isolado foi subtipado como H3N8 usando ensaios de inibição de HA e inibição de NM. O isolado de ví-

rus foi reconhecido por anti-soros surgidos contra vários vírus influenza H3 de eqüino, incluindo Miami ((A/Eq/MI/1/63-H3N8) 640-1280), AK((A/Eq/AK/29759/91-H3N8) 320-640), e Kentucky ((A/Eq/Kentucky/81-H3N8) 160- 320).

- 5 O seqüenciamento dos genes de HA e NA de ambos os isolados revelou 100% e 99,8% de identidade, respectivamente, entre os dois isolados. Filogeneticamente, o gene de HA dos isolados era geneticamente próximo (96-98% de homologia de nucleotídeo) ao gene de HA dos vírus influenza H3N8 de eqüino recentes (Macken *et al.*, The value of a database in surveillance and vaccine selection. *In*: Options for the. Control of Influenza IV. Osterhaus *et al.*, eds. Elsevier Science, Amsterdam. 2001. pp. 103-106.).
- 10 O gene de NA dos isolados também mostrou 96-98% de homologia com o gene de NA de vírus influenza H3N8 de eqüino recentes. Já que galgos de duas pistas de corrida diferentes, que estão em áreas geograficamente re-
- 15 motas em Iowa, sucumbiram simultaneamente à doença sem o envolvimento de cavalos doentes, demonstra-se que o isolado do vírus influenza é uma cepa adaptada a caninos que pode se perpetuar e disseminar entre cães. *S. zooepidemicus*, que tem sido implicado na doença respiratória e problemas associados a septicemia em várias espécies de animais diferentes (Wood *et al.*, J. Clin. Microbiol. 43: 120-126 (2005); e Gillespie *et al.*, The General Sta-
- 20 phylococcus and Streptococcus. *In*: Hagan and Bruner's Infectious Diseases of Domestic Animals. 7ª ed. Comstock/Cornell University Press. Ithaca, NY. 1981. pp. 164-180)), provavelmente contribuiu para a severidade da doença.

- 25 Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patente e patentes, citadas aqui estão incorporadas por referência na mesma extensão como se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada por ser incorporada por referência e fossem descritas aqui em sua totalidade.

- 30 O uso dos termos "um", "uma", "a", "o" e referências similares no contexto da descrição da invenção (especialmente no contexto das seguintes reivindicações) deve ser considerado como cobrindo tanto a forma no singular como no plural, a menos que indicado aqui de outra maneira ou cla-

ramente contradito pelo contexto. A recitação de faixas de valores pretende meramente servir como método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado que cai dentro da média, a menos que indicado de outra maneira, e cada valor separado está incorporado no pedido como se tivesse sido individualmente citado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que indicado aqui de outra maneira ou a menos que contradito claramente pelo contexto. O uso de qualquer um e de todos os exemplos, ou da linguagem exemplar (por exemplo, "tal como") fornecidos aqui, pretende meramente esclarecer melhor a invenção e não impõe uma limitação ao escopo da invenção a menos que reivindicado de outra maneira. Nenhuma linguagem no pedido deve ser considerada como indicando qualquer elemento não reivindicado como essencial para a prática da invenção.

As modalidades preferidas dessa invenção estão descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores de realizar a invenção. Deve ficar compreendido que as modalidades ilustradas são apenas exemplares e não devem ser tomadas como limitantes do escopo da invenção.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> DEPOSITANTE: Iowa State University Research Foundatin, Inc.
 <120> TÍTULO DA INVENÇÃO: VÍRUS INFLUENZA E COMPOSIÇÕES RELACIONADAS E USO
 <130> REFERÊNCIA: 42885-104201
 <140> NÚMERO DO PEDIDO ATUAL: PCT/US06/60025
 <141> DATA DO PEDIDO ATUAL: 2006-10-17
 <150> NÚMERO DO PEDIDO PRIORITÁRIO: US 60/727,808
 <151> DATA DE DEPÓSITO PRIORITÁRIO: 2005-10-18
 <150> NÚMERO DO PEDIDO PRIORITÁRIO: US 11/539,123
 <151> DATA DE DEPÓSITO PRIORITÁRIO: 2006-10-05
 <160> NÚMERO DE SEQ ID NOS: 16
 <170> SOFTWARE: PatentIn versão 3.3
 <210> SEQ ID NO 1
 <211> TAMANHO: 1450
 <212> TIPO: DNA
 <213> ORGANISMO: vírus Influenza A
 <220> CARACTERÍSTICA:
 <221> NOME/CHAVE: CDS
 <222> LOCALIZAÇÃO: (9) .. (1418)
 <400> SEQUÊNCIA: 1
 agtttaaa atg aat cca aat caa aag ata ata gca att gga ttt gca tca
 Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Phe Ala Ser
 1 5 10
 ttg ggg ata tta atc att aat gtc att ctc cat gta gtc agc att ata
 Leu Gly Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile
 15 20 25 30
 gta aca gta ctg gtc ctc aat aac aat aga aca gat ctg aac tgc aaa
 Val Thr Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys
 35 40 45
 ggg acg atc ata aga gaa tac aat gaa aca gta aga gta gaa aaa ctt
 Gly Thr Ile Ile Arg Glu Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Leu
 50 55 60
 act caa tgg tat aat acc agt aca att aag tac ata gag aga cct tca
 Thr Gln Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser
 65 70 75
 aat gaa tac tac atg aat aac act gaa cca ctt tgt gag gcc caa ggc
 Asn Glu Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly
 80 85 90
 ttt gca cca ttt tcc aaa gat aat gga ata cga att ggg tcg aga ggc
 Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly
 95 100 105 110
 cat gtt ttt gtg ata aga gaa cct ttt gta tca tgt tcg ccc tca gaa
 His Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu
 115 120 125
 tgt aga acc ttt ttc ctc aca cag ggc tca tta ctc aat gac aaa cat
 Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His
 130 135 140
 tct aac ggc aca ata aag gat cga agc ccg tat agg act ttg atg agt
 Ser Asn Gly Thr Ile Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser
 145 150 155
 gtc aaa ata ggg caa tca ccc aat gta tat caa gct agg ttt gaa tcg

```

Val Lys Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser
160                               165                               170
gtg gca tgg tca gca aca gca tgc cat gat gga aaa aaa tgg atg aca
Val Ala Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr
175                               180                               185                               190
gtt gga gtc aca ggg ccc gac aat caa gca att gca gta gtg aac tat
Val Gly Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr
195                               200                               205
gga ggt gtt ccg gtt gat act att aat tca tgg gca ggg gat att tta
Gly Gly Val Pro Val Asp Thr Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu
210                               215                               220
aga acc caa gaa tca tca tgc acc tgc att aaa gga gac tgt tat tgg
Arg Thr Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp
225                               230                               235
gta atg act gat gga ccg gca aat agg caa gct aaa tat agg ata ttc
Val Met Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe
240                               245                               250
aaa gca aaa gat gga aga gta att gga caa act gat ata agt ttc aat
Lys Ala Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn
255                               260                               265                               270
ggg gga cac ata gag gag tgt tct tgt tac ccc aat gaa ggg aag gtg
Gly Gly His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val
275                               280                               285
gaa tgc ata tgc agg gac aat tgg act gga aca aat aga cca att ctg
Glu Cys Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu
290                               295                               300
gta ata tct tct gat cta tcg tac aca gtt gga tat ttg tgt gct ggc
Val Ile Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly
305                               310                               315
att ccc act gac act cct agg gga gag gat agt caa ttc aca ggc tca
Ile Pro Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser
320                               325                               330
tgt aca agt cct ttg gga aat aaa gga tac ggt gta aaa ggc ttc ggg
Cys Thr Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly
335                               340                               345                               350
ttt cga caa gga act gac gta tgg gcc gga agg aca att agt agg act
Phe Arg Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr
355                               360                               365
tca aga tca gga ttc gaa ata ata aaa atc agg aat ggt tgg aca cag
Ser Arg Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln
370                               375                               380
aac agt aag gac caa atc agg agg caa gtg att atc gat gac cca aat
Asn Ser Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn
385                               390                               395
tgg tca gga tat agc ggt tct ttc aca ttg ccg gtt gaa ctg aca aaa
Trp Ser Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys
400                               405                               410
aag gga tgt ttg gtc ccc tgt ttc tgg gtt gaa atg att aga ggt aaa
Lys Gly Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys
415                               420                               425                               430
cct gaa gaa aca aca ata tgg acc tct agc tcc att gtg atg tgt
Pro Glu Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ser Ile Val Met Cys
435                               440                               445
gga gta gat cat aaa att gcc agt tgg tca tgg cac gat gga gct att
Gly Val Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile
450                               455                               460
ctt ccc ttt gac atc gat aag atg taatttacga aaaaaactcc ttgtttctac
Leu Pro Phe Asp Ile Asp Lys Met
465                               470
ta

```

```

<210> SEQ ID NO 2
<211> TAMANHO: 470
<212> TIPO: PRT
<213> ORGANISMO: Influenza A virus
<400> SEQUÊNCIA: 2

```

```

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly
1      5      10      15
Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
      20      25      30
Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr
      35      40      45
Ile Ile Arg Glu Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Leu Thr Gln
      50      55      60
Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu
      65      70      75      80
Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala
      85      90      95
Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly His Val
      100      105      110
Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu Cys Arg
      115      120      125
Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn
      130      135      140
Gly Thr Ile Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser Val Lys
      145      150      155      160
Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser Val Ala
      165      170      175
Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr Val Gly
      180      185      190
Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr Gly Gly
      195      200      205
Val Pro Val Asp Thr Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu Arg Thr
      210      215      220
Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp Val Met
      225      230      235      240
Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe Lys Ala
      245      250      255
Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly
      260      265      270
His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys
      275      280      285
Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile
      290      295      300
Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro
      305      310      315      320
Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr
      325      330      335
Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg
      340      345      350
Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg
      355      360      365
Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser
      370      375      380
Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser
      385      390      395      400
Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly
      405      410      415
Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys Pro Glu
      420      425      430
Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ile Val Met Cys Gly Val
      435      440      445
Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile Leu Pro
      450      455      460
Phe Asp Ile Asp Lys Met
      465      470

```

<210> SEQ ID NO 3

<211> TAMANHO: 1762

<212> TIPO: DNA

<213> ORGANISMO: Influenza A Virus

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: CDS

<222> LOCALIZAÇÃO:(30)..(1724)

<400> SEQUÊNCIA: 3

```

agcaaaagca ggggatatatt ctgtcaatc atg aag aca acc att att tta ata
                                Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile
                                1           5
cta ctg acc cat tgg gcc tac agt caa aac cca atc agt ggc aat aac
Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn
10           15           20
aca gcc aca ctg tgt ctg gga cac cat gca gta gca aat gga aca ttg
Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu
25           30           35           40
gta aaa aca atg agt gat gat caa att gag gtg aca aat gct aca gaa
Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu
45           50           55
tta gtt cag agc att tca atg ggg aaa ata tgc aac aaa tca tat aga
Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg
60           65           70
att cta gat gga aga aat tgc aca tta ata gat gca atg cta gga gac
Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp
75           80           85
ccc cac tgt gac gcc ctt cag tat gag agt tgg gac ctc ttt ata gaa
Pro His Cys Asp Ala Leu Gln Tyr Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu
90           95           100
aga agc agc gct ttc agc aat tgc tac cca tat gac atc cct gac tat
Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr
105          110          115          120
gca tcg ctc cga tcc att gta gca tcc tca gga aca gtt gaa ttc aca
Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala Ser Ser Gly Thr Val Glu Phe Thr
125          130          135
gca gag gga ttc aca tgg aca ggt gta act caa aac gga aga agt gga
Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly
140          145          150
gcc tgc aaa agg gga tca gcc gat agt ttc ttt agc cga ctg aat tgg
Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp
155          160          165
cta aca aaa tct gga agc tct tac ccc aca ttg aat gtg aca atg cct
Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro
170          175          180
aac aat aaa aat ttc gac aag cta tac atc tgg ggg att cat cac ccg
Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro
185          190          195          200
agc tca aat caa gag cag aca aaa ttg tac atc caa gaa tca gga cga
Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg
205          210          215
gta aca gtc tca aca aaa aga agt caa caa aca ata atc cct aac atc
Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile
220          225          230
gaa tct aga ccg ttg gtc aga ggt caa tca ggc agg ata agc ata tac
Glu Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr
235          240          245
tgg acc att gta aaa cct gga gat atc cta atg ata aac agt aat ggc
Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly
250          255          260
aac tta gtt gca ccg cgg gga tat ttt aaa ttg aac aca ggg aaa agc
Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr Phe Lys Leu Asn Thr Gly Lys Ser
265          270          275          280
tct gta atg aga tcc gat gta ccc ata gac att tgt gtg tct gaa tgt
Ser Val Met Arg Ser Asp Val Pro Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys
285          290          295
att aca cca aat gga agc atc tcc aac gac aag cca ttc caa aat gtg
Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val
300          305          310
aac aaa gtt aca tat gga aaa tgc ccc aag tat atc agg caa aac act
Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr

```

```

      315      320      325
tta aag ctg gcc act ggg atg agg aat gta cca gaa aag caa acc aga 1'
Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg
      330      335      340
gga atc ttt gga gca ata gcg gga ttc atc gaa aac ggc tgg gaa gga 1
Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
345      350      355      360
atg gtt gat ggg tgg tat ggg ttc cga tat caa aac tct gaa gga aca 1
Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr
      365      370      375
ggg caa gct gca gat cta aag agc act caa gca gcc att gac cag att 1.
Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile
      380      385      390
aat gga aag tta aac aga gtg att gaa aga acc aat gag aaa ttc cat 1.
Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His
      395      400      405
caa ata gag aag gaa ttc tca gaa gta gaa gga aga att cag gac ttg 1
Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu
410      415      420
gag aaa tat gta gaa gac acc aaa ata gac cta tgg tcc tac aat gca 1
Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala
425      430      435      440
gaa ttg ctg gtg gct cta gaa aat caa cat aca att gac tta aca gat 1.
Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp
      445      450      455
gca gaa atg aat aaa tta ttt gag aag act aga cgc cag tta aga gaa 1
Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu
460      465      470
aac gca gaa gac atg gga ggt gga tgt ttc aag att tac cac aaa tgt 1
Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys
475      480      485
gat aat gca tgc att gaa tca ata aga act ggg aca tat gac cat tac 1
Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr
490      495      500
ata tac aga gat gaa gca tta aac aac cga ttt cag atc aaa ggt gta 1
Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val
505      510      515      520
gag ttg aaa tca ggc tac aaa gat tgg ata ctg tgg att tca ttc gcc 1
Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala
      525      530      535
ata tca tgc ttc tta att tgc gtt gtt cta ttg ggt ttc att atg tgg 1
Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp
540      545      550
gct tgc caa aaa ggc aac atc aga tgc aac att tgc att tgagtaaact 1'
Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile Arg Cys Asn Ile Cys Ile
555      560      565
gatagttaaa aacacccttg ttttact 1'
<210> SEQ ID NO 4
<211> TAMANHO: 565
<212> TIPO: PRT
<213> ORGANISMO: Influenza A Virus
<400> SEQUÊNCIA: 4
Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser
1 5 10 15
Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His
20 25 30
His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln
35 40 45
Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly
50 55 60
Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr
65 70 75 80
Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Leu Gln Tyr
85 90 95
Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys

```

```
<210> SEQ ID NO 5
<211> TAMANHO: 1585
<212> TIPO: DNA
<213> ORGANISMO: Influenza A Virus
<220> CARACTERISTICA:
<221> NOME/CHAVE: CDS
```

<222> LOCALIZAÇÃO: (51) .. (1544)

<400> SEQUÊNCIA: 5

cagggagcaa aagcagggta gataatcact cactgagtga catcaaagtc atg gcg
 Met Ala
 1
 tct caa ggc acc aaa cga tcc tat gaa cag atg gaa act gat ggg gaa
 Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp Gly Glu
 5 10 15
 cgc cag aat gca act gaa atc aga gca tct gtc gga agg atg gtg gga
 Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met Val Gly
 20 25 30
 gga atc gga cgg ttt tat gtc cag atg tgt act gag ctt aaa cta aac
 Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys Leu Asn
 35 40 45 50
 gac cat gaa ggg cgg ctg att cag aac agc ata aca ata gaa agg atg
 Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu Arg Met
 55 60 65
 gta ctt tca gca ttc gac gaa aga aga aac aag tat ctc gag gag cat
 Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu Glu His
 70 75 80
 ccc agt gct ggg aaa gac cct aag aaa acg gga ggc ccg ata tac aga
 Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile Tyr Arg
 85 90 95
 aga aaa gat ggg aaa tgg atg agg gaa ctc atc ctc cat gat aaa gaa
 Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp Lys Glu
 100 105 110
 gaa atc atg aga atc tgg cgt cag gcc aac aat ggt gaa gac gct act
 Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp Ala Thr
 115 120 125 130
 gct ggt ctt act cat atg atg atc tgg cac tcc aat ctc aat gac acc
 Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn Asp Thr
 135 140 145
 aca tac caa aga aca agg gct ctt gtt cgg act ggg atg gat ccc aga
 Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp Pro Arg
 150 155 160
 atg tgc tct ctg atg caa ggc tca acc ctc cca cgg aga tct gga gcc
 Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser Gly Ala
 165 170 175
 gct ggt gct gca gta aaa ggt gtt gga aca atg gta atg gaa ctc atc
 Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu Leu Ile
 180 185 190
 agg atg atc aaa cgc gga ata aat gat cgg aat ttc tgg aga ggt gaa
 Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg Gly Glu
 195 200 205 210
 aat ggt cga aga acc aga att gct tat gaa aga atg tgc aat atc ctc
 Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn Ile Leu
 215 220 225
 aaa ggg aaa ttt cag aca gca gca caa cgg gct atg atg gac cag gtg
 Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp Gln Val
 230 235 240
 agg gaa ggc cgc aat cct gga aac gct gag att gag gat ctc att ttc
 Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu Ile Phe
 245 250 255
 ttg gca cga tca gca ctt att ttg aga gga tca gta gcc cat aaa tca
 Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys Ser
 260 265 270
 tgc cta cct gcc tgt gtt tat ggc ctt gca gta acc agt ggg tat gac
 Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Thr Ser Gly Tyr Asp
 275 280 285 290
 ttt gag aag gaa gga tac tct ctg gtt gga att gat cct ttc aaa cta
 Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe Lys Leu
 295 300 305
 ctc cag aac agt caa att ttc agt cta atc aga cca aaa gaa aac cca
 Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu Asn Pro
 310 315 320

```

gca cac aaa agc cag ttg gtg tgg atg gca tgc cat tct gca gca ttt 1
Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala Ala Phe
325 330 335
gag gat ctg aga gtt tta aat ttc att aga gga acc aaa gta atc cca 1
Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val Ile Pro
340 345 350
aga gga cag tta aca acc aga gga gtt caa att gct tca aat gaa aac 1
Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn Glu Asn
355 360 365
atg gag aca ata aat tct agc aca ctt gaa ctg aga agc aaa tat tgg 1
Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys Tyr Trp
375 380 385
gca ata agg acc aga agc gga gga aac acc agt caa cag aga gca ttt 1
Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg Ala Phe
390 395 400
gca gga cag ata agt gtg caa cct act ttc tca gta cag aga aat ctt 1
Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg Asn Leu
405 410 415
ccc ttt gag aga gca acc att atg gct gca ttc act ggt aac act gaa 1
Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn Thr Glu
420 425 430
ggg agg act tcc gac atg aga acg gaa atc ata agg atg atg gaa aat 1
Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met Glu Asn
435 440 445
gcc aaa tca gaa gat gtg tct ttc cag ggg cgg gga gtc ttc gag ctc 1
Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe Glu Leu
455 460 465
tcg gac gaa aag gca acg aac ccg atc gtg cct tcc ttt gac atg agc 1
Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp Met Ser
470 475 480
aat gaa ggg tct tat ttc ttc gga gac aat gct gag gag ttt gac agt 1
Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe Asp Ser
485 490 495
taaagaaaaa tacccttggt tctactaata cgagacgata t 1

```

<210> SEO ID NO 6

<211> TAMANHO:498

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Influenza A Virus

<400> SEQUÊNCIA: 6

```

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

```

Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220
 Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
 225 230 235 240
 Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270
 Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Thr Ser Gly
 275 280 285
 Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300
 Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu
 305 310 315 320
 Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335
 Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350
 Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365
 Glu Asn Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys
 370 375 380
 Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg
 385 390 395 400
 Ala Phe Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415
 Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430
 Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445
 Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460
 Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480
 Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe
 485 490 495

Asp Ser

<210> SEQ ID NO 7
 <211> TAMANHO: 1056
 <212> TIPO: DNA
 <213> ORGANISMO: Influenza A virus
 <220> CARACTERÍSTICA:
 <221> NOME/CHAVE: CDS
 <222> LOCALIZAÇÃO:(40)..(795)
 <400> SEQUÊNCIA: 7

tattcgtctc agggagcaaa agcaggtaga tatttaaag atg agt ctt cta acc
 Met Ser Leu Leu Thr
 1 5
 gag gtc gaa acg tac gtt ctc tct atc gta cca tca ggc ccc ctc aaa
 Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro Ser Gly Pro Leu Lys
 10 15 20
 gcc gag atc gcg cag aga ctt gaa gat gtc ttt gcg gga aag aac acc
 Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe Ala Gly Lys Asn Thr
 25 30 35
 gat ctt gag gca ctc atg gaa tgg cta aag aca aga cca atc ctg tca
 Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr Arg Pro Ile Leu Ser
 40 45 50
 cct ctg act aaa ggg att tta gga ttt gta ttc acg ctc acc gtg ccc
 Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr Val Pro
 55 60 65
 agt gag cga gga ctg cag cgt aga cgc ttt gtc caa aat gcc ctt agt
 Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val Gln Asn Ala Leu Ser
 70 75 80 85
 gga aac gga gat cca aac aac atg gac aga gca gta aaa ctg tac agg
 Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala Val Lys Leu Tyr Arg

```

          90          95          100
aag ctt aaa aga gaa ata aca ttc cat gag gca aaa gag gtg gca ctc
Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Glu Ala Lys Glu Val Ala Leu
          105          110          115
agc tat tcc act ggt gca cta gcc agc tgc atg gga ctc ata tac aac
Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met Gly Leu Ile Tyr Asn
          120          125          130
aga atg gga act gtt aca acc gaa gtg gca ttt ggc ctg gta tgc gcc
Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe Gly Leu Val Cys Ala
          135          140          145
aca tgt gaa cag att gct gat tcc cag cat cga tct cac agg cag atg
Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg Ser His Arg Gln Met
          150          155          160          165
gtg aca aca acc aac cca tta atc aga cat gaa aac aga atg gta tta
Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu Asn Arg Met Val Leu
          170          175          180
gcc agt acc acg gct aaa gcc atg gaa cag atg gca gga tgc agt gag
Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met Ala Gly Ser Ser Glu
          185          190          195
cag gca gca gag gcc atg gag gtt gct agt agg gct agg cag atg gta
Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg Ala Arg Gln Met Val
          200          205          210
cag gca atg aga acc att ggg acc cac cct agc tcc agt gcc ggt ttg
Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser Ser Ser Ala Gly Leu
          215          220          225
aaa gat gat ctc ctt gaa aat tta cag gcc tac cag aaa cgg atg gga
Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Gln Lys Arg Met Gly
          230          235          240          245
gtg caa atg cag cga ttc aag tgatcctctc gttattgcag caagtatcat
Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
          250

```

```

tggaatcttg cacttgatat tgtggattct tgatcgtctt ttcttcaaat tcatttatcg
tcgccttaaa tacgggttga aaagagggcc ttctacggaa ggagtacctg agtctatgag
ggaagaatat cggcaggaac agcagaatgc tgtggatggt gacgatggtc attttgtcaa
catagagctg gagtaaaaaa ctaccttggt tctactaata cgagacgata t

```

<210> SEQ ID NO 8

<211> TAMANHO: 252

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<400> SEQUÊNCIA: 8

```

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

```

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

<210> SEQ ID NO 9

<211> TAMANHO: 870

<212> TIPO: DNA

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: CDS

<222> LOCALIZAÇÃO: (29) .. (718)

<400> SEQUÊNCIA: 9

```

ggagcaaaag cagggtgaca aaaacata atg gat tcc aac act gtg tca agc
Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser
1 5
ttt cag gta gac tgt ttt ctt tgg cat gtc cgc aaa cga ttc gca gac
Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp
10 15 20
caa gaa ctg ggt gat gcc cca ttc ctt gac cgg ctt cgc cga gac cag
Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln
25 30 35 40
aag tcc cta agg gga aga ggt agc act ctt ggt ctg gac atc gaa aca
Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr
45 50 55
gcc act cat gca gga aag cag ata gtg gag cag att ctg gaa aag gaa
Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu
60 65 70
tca gat gag gca ctt aaa atg acc att gcc tct gtt cct gct tca cgc
Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr Ile Ala Ser Val Pro Ala Ser Arg
75 80 85
tac tta act gac atg act ctt gat gag atg tca aga gac tgg ttc atg
Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met
90 95 100
ctc atg ccc aag caa aaa gta aca ggc tcc cta tgt ata aga atg gac
Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp
105 110 115 120
caa gca atc atg gat aag aac atc ata ctt aaa gca aac ttt agt gtg
Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val
125 130 135
att ttc gaa agg ctg gaa aca cta ata cta ctt aga gcc ttc acc gaa
Ile Phe Glu Arg Leu Glu Thr Leu Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu
140 145 150
gaa gga gca gtc gtt ggc gaa att tca cca tta cct tct ctt cca gga
Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly
155 160 165
cat act aat gag gat gtc aaa aat gca att ggg gtc ctc atc gga gga
His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly
170 175 180
ctt aaa tgg aat gat aat acg gtt aga atc tct gaa act cta cag aga
Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg
185 190 195 200
ttc gct tgg aga agc agt cat gaa aat ggg aga cct tca ttc cct tca
Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser
205 210 215
aag cag aaa cga aaa atg gag aga aca att aag cca gaa att
Lys Gln Lys Arg Lys Met Glu Arg Thr Ile Lys Pro Glu Ile
220 225 230
tgaagaaata agatggttga ttgaagaagt ggcacataga ttgaaaaata cagaaaatag
ttttgaacaa ataacattta tgcaagcctt acaactattg cttgaagtag aacaagagat
aagaacttgc tcgtttcagc ttattttaatg at

```

<210> SEQ ID NO 10

<211> TAMANHO: 230

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<400> SEQUÊNCIA: 10

```

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

```

<210> SEQ ID NO 11

<211> TAMANHO: 2191

<212> TIPO: DNA

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: CDS

<222> LOCALIZAÇÃO(4)..(2151)

<400> SEQUÊNCIA: 11

```

taa atg gaa gac ttt gtg cga cag tgc ttc aat cca atg atc gtc gag
Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu
1          5          10          15
ctt gcg gaa aag gca atg aaa gaa tat gga gag aac ccg aaa atc gaa
Leu Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu
          20          25          30
aca aac aaa ttt gca gca ata tgc act cac ttg gaa gtc tgc ttc atg
Thr Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met
          35          40          45
tac tcg gat ttc cac ttt ata aat gaa ctg ggt gag tca gtg gtc ata
Tyr Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile
          50          55          60
gag tct ggt gac cca aat gct ctt ttg aaa cac aga ttt gaa atc att
Glu Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile
          65          70          75
gag ggg aga gat cga aca atg gca tgg aca gta gta aac agc atc tgc
Glu Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys
80          85          90          95
aac acc aca aga gct gaa aaa cct aaa ttt ctt cca gat tta tac gac
Asn Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp
          100         105         110
tat aag gag aac aga ttt gtt gaa att ggt gtg aca agg aga gaa gtt
Tyr Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val
          115         120         125

```

cat	ata	tac	tac	ctg	gag	aaa	gcc	aac	ata	aag	tct	gag	aaa	aca	
His	Ile	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Lys	Ala	Asn	Lys	Ile	Lys	Ser	Glu	Lys	Thr
	130						135					140			
cat	atc	cac	att	ttc	tca	ttt	aca	gga	gaa	gaa	atg	gct	aca	aaa	gcg
His	Ile	His	Ile	Phe	Ser	Phe	Thr	Gly	Glu	Glu	Met	Ala	Thr	Lys	Ala
	145						150				155				
gac	tat	act	ctt	gat	gaa	gag	agt	aga	gcc	agg	atc	aag	acc	aga	cta
Asp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Glu	Glu	Ser	Arg	Ala	Arg	Ile	Lys	Thr	Arg	Leu
	160						165			170					175
ttc	act	ata	aga	caa	gaa	atg	gcc	agt	aga	ggc	ctc	tgg	gat	tcc	ttt
Phe	Thr	Ile	Arg	Gln	Glu	Met	Ala	Ser	Arg	Gly	Leu	Trp	Asp	Ser	Phe
				180					185					190	
cgt	cag	tcc	gag	aga	ggc	gaa	gag	aca	att	gaa	gaa	aga	ttt	gaa	atc
Arg	Gln	Ser	Glu	Arg	Gly	Glu	Glu	Thr	Ile	Glu	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile
		195						200					205		
aca	gga	acg	atg	cgc	aag	ctt	gcc	aat	tac	agt	ctc	cca	ccg	aac	ttc
Thr	Gly	Thr	Met	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Tyr	Ser	Leu	Pro	Pro	Asn	Phe
	210						215					220			
tcc	agc	ctt	gaa	aat	ttt	aga	gtc	tat	ata	gat	gga	ttc	gaa	ccg	aac
Ser	Ser	Leu	Glu	Asn	Phe	Arg	Val	Tyr	Ile	Asp	Gly	Phe	Glu	Pro	Asn
	225					230					235				
ggc	tgc	att	gag	agt	aag	ctt	tct	caa	atg	tcc	aaa	gaa	gta	aat	gcc
Gly	Cys	Ile	Glu	Ser	Lys	Leu	Ser	Gln	Met	Ser	Lys	Glu	Val	Asn	Ala
	240					245				250					255
aaa	atc	gaa	cca	ttt	tca	aag	aca	aca	ccc	cga	cca	ctc	aaa	atg	cca
Lys	Ile	Glu	Pro	Phe	Ser	Lys	Thr	Thr	Pro	Arg	Pro	Leu	Lys	Met	Pro
			260						265					270	
ggt	ggt	cca	ccc	tgc	cat	cag	cga	tcc	aaa	ttc	ttg	cta	atg	gat	gct
Gly	Gly	Pro	Pro	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Lys	Phe	Leu	Leu	Met	Asp	Ala
		275					280						285		
ctg	aaa	ctg	agc	att	gag	gac	cca	agt	cac	gag	gga	gag	ggg	ata	cca
Leu	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Asp	Pro	Ser	His	Glu	Gly	Glu	Gly	Ile	Pro
		290					295					300			
cta	tat	gat	gca	atc	aaa	tgc	atg	aaa	act	ttc	ttt	gga	tgg	aaa	gag
Leu	Tyr	Asp	Ala	Ile	Lys	Cys	Met	Lys	Thr	Phe	Phe	Gly	Trp	Lys	Glu
	305					310					315				
ccc	agt	att	gtt	aaa	cca	cat	aaa	aag	ggt	ata	aac	ccg	aac	tat	ctc
Pro	Ser	Ile	Val	Lys	Pro	His	Lys	Lys	Gly	Ile	Asn	Pro	Asn	Tyr	Leu
	320				325				330						335
caa	act	tgg	aag	caa	gta	tta	gaa	gaa	ata	caa	gac	ctt	gag	aac	gaa
Gln	Thr	Trp	Lys	Gln	Val	Leu	Glu	Glu	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Asn	Glu
			340						345				</		

```

465          470          475
ttt caa tta att ccg atg ata agt aaa tgc agg acc aaa gaa ggg aga 1.
Phe Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg
480          485          490          495
agg aaa aca aat tta tat gga ttc ata ata aag gga agg tcc cat tta 1
Arg Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu
500          505          510
aga aat gat act gac gtg gtg aac ttt gta agt atg gaa ttt tct ctc 1
Arg Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu
515          520          525
act gat cca aga ttt gag cca cac aaa tgg gaa aaa tac tgc gtt cta 1
Thr Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu
530          535          540
gaa att gga gac atg ctt cta aga act gct gta ggt caa gtg tca aga 1
Glu Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg
545          550          555
ccc ata ttt ttg tat gta agg aca aat gga acc tct aaa att aaa atg 1
Pro Ile Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met
560          565          570          575
aaa tgg gga atg gaa atg aga cgc tgc ctc ctt cag tct ctg caa cag 1
Lys Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln
580          585          590
att gaa agc atg atc gaa gct gag tcc tca gtc aaa gaa aag gac atg 1
Ile Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met
595          600          605
acc aaa gaa ttt ttt gag aac aaa tca gag aca tgg cct ata gga gag 1
Thr Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu
610          615          620
tcc ccc aaa gga gtg gaa gag ggc tca atc ggg aag gtt tgc agg acc 1
Ser Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr
625          630          635
tta tta gca aaa tct gtg ttt aac agt tta tat gca tct cca caa ctg 1
Leu Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu
640          645          650          655
gaa gga ttt tca gct gaa tct agg aaa tta ctt ctc att gtt cag gct 2
Glu Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala
660          665          670
ctt aga gat gac ctg gaa cct gga acc ttt gat att ggg ggg tta tat 2
Leu Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr
675          680          685
gaa tca att gag gag tgc ctg att aat gat ccc tgg gtt ttg ctt aat 2
Glu Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn
690          695          700
gca tct tgg ttc aac tcc ttc ctc aca cat gca ctg aag tagttgtggc 2
Ala Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
705          710          715
aatgctacta ttgttatcc atactgtcca 2

```

<210> SEQ ID NO 12

<211> TAMANHO: 716

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<400> SEQUÊNCIA: 12

```

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

```

	100		105		110										
Lys	Glu	Asn	Arg	Phe	Val	Glu	Ile	Gly	Val	Thr	Arg	Arg	Glu	Val	His
	115						120						125		
Ile	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Lys	Ala	Asn	Lys	Ile	Lys	Ser	Glu	Lys	Thr	His
	130						135					140			
Ile	His	Ile	Phe	Ser	Phe	Thr	Gly	Glu	Glu	Met	Ala	Thr	Lys	Ala	Asp
145					150					155					160
Tyr	Thr	Leu	Asp	Glu	Glu	Ser	Arg	Ala	Arg	Ile	Lys	Thr	Arg	Leu	Phe
			165						170					175	
Thr	Ile	Arg	Gln	Glu	Met	Ala	Ser	Arg	Gly	Leu	Trp	Asp	Ser	Phe	Arg
			180						185				190		
Gln	Ser	Glu	Arg	Gly	Glu	Glu	Thr	Ile	Glu	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Thr
	195						200						205		
Gly	Thr	Met	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Tyr	Ser	Leu	Pro	Pro	Asn	Phe	Ser
	210					215					220				
Ser	Leu	Glu	Asn	Phe	Arg	Val	Tyr	Ile	Asp	Gly	Phe	Glu	Pro	Asn	Gly
225					230					235					240
Cys	Ile	Glu	Ser	Lys	Leu	Ser	Gln	Met	Ser	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Lys
			245						250					255	
Ile	Glu	Pro	Phe	Ser	Lys	Thr	Thr	Pro	Arg	Pro	Leu	Lys	Met	Pro	Gly
			260						265					270	
Gly	Pro	Pro	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Lys	Phe	Leu	Leu	Met	Asp	Ala	Leu
	275						280						285		
Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Asp	Pro	Ser	His	Glu	Gly	Glu	Gly	Ile	Pro	Leu
	290					295					300				
Tyr	Asp	Ala	Ile	Lys	Cys	Met	Lys	Thr	Phe	Phe	Gly	Trp	Lys	Glu	Pro
305					310					315					320
Ser	Ile	Val	Lys	Pro	His	Lys	Lys	Gly	Ile	Asn	Pro	Asn	Tyr	Leu	Gln
			325						330					335	
Thr	Trp	Lys	Gln	Val	Leu	Glu	Glu	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Asn	Glu	Glu
			340					345					350		
Arg	Thr	Pro	Lys	Thr	Lys	Asn	Met	Lys	Lys	Thr	Ser	Gln	Leu	Lys	Trp
	355						360						365		
Ala	Leu	Gly	Glu	Asn	Met	Ala	Pro	Glu	Lys	Val	Asp	Phe	Glu	Asp	Cys
	370					375					380				
Lys	Asp	Ile	Asn	Asp	Leu	Lys	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asp	Glu	Pro	Glu	Ala
385					390					395					400
Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Trp	Ile	Gln	Ser	Glu	Phe	Asn	Lys	Ala	Cys	Glu
			405						410					415	
Leu	Thr	Asp	Ser	Ser	Trp	Ile	Glu	Leu	Asp	Glu	Ile	Gly	Glu	Asp	Val
			420					425					430		
Ala	Pro	Ile	Glu	Tyr	Ile	Ala	Ser	Met	Arg	Arg	Asn	Tyr	Phe	Thr	Ala
	435					440						445			
Glu	Ile	Ser	His	Cys	Arg	Ala	Thr	Glu	Tyr	Ile	Met	Lys	Gly	Val	Tyr
	450					455					460				
Ile	Asn	Thr	Ala	Leu	Leu	Asn	Ala	Ser	Cys	Ala	Ala	Met	Asp	Glu	Phe
465					470					475					480
Gln	Leu	Ile	Pro	Met	Ile	Ser	Lys	Cys	Arg	Thr	Lys	Glu	Gly	Arg	Arg
			485						490					495	
Lys	Thr	Asn	Leu	Tyr	Gly	Phe	Ile	Ile	Lys	Gly	Arg	Ser	His	Leu	Arg
			500					505					510		
Asn	Asp	Thr	Asp	Val	Val	Asn	Phe	Val	Ser	Met	Glu	Phe	Ser	Leu	Thr
	515					520						525			
Asp	Pro	Arg	Phe	Glu	Pro	His	Lys	Trp	Glu	Lys	Tyr	Cys	Val	Leu	Glu
	530					535					540				
Ile	Gly	Asp	Met	Leu	Leu	Arg	Thr	Ala	Val	Gly	Gln	Val	Ser	Arg	Pro
545					550					555					560
Ile	Phe	Leu	Tyr	Val	Arg	Thr	Asn	Gly	Thr	Ser	Lys	Ile	Lys	Met	Lys
			565						570					575	
Trp	Gly	Met	Glu	Met	Arg	Arg	Cys	Leu	Leu	Gln	Ser	Leu	Gln	Gln	Ile
			580					585					590		
Glu	Ser	Met	Ile	Glu	Ala	Glu	Ser	Ser	Val	Lys	Glu	Lys	Asp	Met	Thr
	595						600					605			
Lys	Glu	Phe	Phe	Glu	Asn	Lys	Ser	Glu	Thr	Trp	Pro	Ile	Gly	Glu	Ser
	610					615					620				

```

Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
625                               630                               635                               640
Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
                               645                               650                               655
Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
                               660                               665                               670
Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
                               675                               680                               685
Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
690                               695                               700
Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
705                               710                               715

```

<210> SEQ ID NO 13

<211> TAMANHO: 2299

<212> TIPO: DNA

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: CDS

<222> LOCAÇÃO: (22)..(2292)

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: misc feature

<222> LOCAÇÃO: (547)..(547)

<223> OUTRAS INFORMAÇÕES: Xaa stands for Ala or Val

<400> SEQUÊNCIA: 13

```

gaaagcaggc aaaccatttg a atg gat gtc aat ccg act cta ctt ttc tta
                               Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu
                               1                               5                               10
aag gtg cca gcg caa aat gct ata agc aca aca ttc cct tat act gga
Lys Val Pro Ala Gln Asn Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly
                               15                               20                               25
gat cct ccc tac agt cat gga aca ggg aca gga tac acc atg gat act
Asp Pro Pro Tyr Ser His Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr
                               30                               35                               40
gtc aac aga aca cac caa tat tca gaa aaa ggg aaa tgg aca aca aac
Val Asn Arg Thr His Gln Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn
                               45                               50                               55
act gag att gga gca cca caa ctt aat cca atc gat gga cca ctt cct
Thr Gln Ile Gly Ala Pro Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro
60                               65                               70
gaa gac aat gaa cca agt ggg tac gcc caa aca gat tgt gta ttg gaa
Glu Asp Asn Glu Pro Ser Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu
75                               80                               85                               90
gca atg gct ttc ctt gaa gaa tcc cat ccc gga atc ttt gaa aat tcg
Ala Met Ala Phe Leu Glu Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser
                               95                               100                               105
tgt ctt gaa acg atg gag gtg att cag cag aca aga gtg gac aaa cta
Cys Leu Glu Thr Met Glu Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu
110                               115                               120
aca caa ggc cga caa act tat gat tgg acc ttg aat agg aat caa cct
Thr Gln Gly Arg Gln Thr Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro
125                               130                               135
gcc gca aca gca ctt gct aat acg att gaa gta ttc aga tca aat ggt
Ala Ala Thr Ala Leu Ala Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly
140                               145                               150
ctg act tcc aat gaa tcg ggg aga ttg atg gac ttc ctc aaa gat gtc
Leu Thr Ser Asn Glu Ser Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val
155                               160                               165                               170
atg gag tcc atg aac aag gag gaa atg gaa ata aca aca cac ttc caa
Met Glu Ser Met Asn Lys Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln
175                               180                               185
cgg aag aga aga gta aga gac aac atg aca aag aga atg ata aca cag
Arg Lys Arg Arg Val Arg Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Ile Thr Gln
190                               195                               200
aga acc ata ggg aag aaa aaa caa cga tta agc aga aag agc tat cta
Arg Thr Ile Gly Lys Lys Lys Gln Arg Leu Ser Arg Lys Ser Tyr Leu

```

205					210					215					
atc	aga	aca	tta	acc	cta	aac	aca	atg	acc	aag	gac	gct	gaa	aga	ggg
Ile	Arg	Thr	Leu	Thr	Leu	Asn	Thr	Met	Thr	Lys	Asp	Ala	Glu	Arg	Gly
220					225					230					
aaa	ttg	aaa	cga	cga	gca	atc	gct	acc	cca	ggg	atg	cag	ata	aga	gga
Lys	Leu	Lys	Arg	Arg	Ala	Ile	Ala	Thr	Pro	Gly	Met	Gln	Ile	Arg	Gly
235					240					245					250
ttt	gta	tat	ttt	gtt	gaa	aca	cta	gct	cga	aga	ata	tgt	gaa	aag	ctt
Phe	Val	Tyr	Phe	Val	Glu	Thr	Leu	Ala	Arg	Arg	Ile	Cys	Glu	Lys	Leu
255					260					265					
gaa	caa	tca	gga	ttg	cca	gtt	ggc	ggt	aat	gag	aaa	aag	gcc	aaa	ctg
Glu	Gln	Ser	Gly	Leu	Pro	Val	Gly	Asn	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Leu	
270					275					280					
gct	aat	gtc	gtc	aga	aaa	atg	atg	act	aat	tcc	caa	gac	act	gaa	ctc
Ala	Asn	Val	Val	Arg	Lys	Met	Met	Thr	Asn	Ser	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu
285					290					295					
tcc	ttc	acc	atc	act	ggg	gac	aat	acc	aaa	tgg	aat	gaa	aat	cag	aac
Ser	Phe	Thr	Ile	Thr	Gly	Asp	Asn	Thr	Lys	Trp	Asn	Glu	Asn	Gln	Asn
300					305					310					
cca	cgc	ata	ttc	ctg	gca	atg	atc	aca	tac	ata	act	aga	aat	cag	cca
Pro	Arg	Ile	Phe	Leu	Ala	Met	Ile	Thr	Tyr	Ile	Thr	Arg	Asn	Gln	Pro
315					320					325					330
gaa	tgg	ttc	aga	aat	gtt	cta	agc	att	gca	ccg	att	atg	ttc	tca	aat
Glu	Trp	Phe	Arg	Asn	Val	Leu	Ser	Ile	Ala	Pro	Ile	Met	Phe	Ser	Asn
335					340					345					
aaa	atg	gca	aga	ctg	ggg	aaa	gga	tat	atg	ttt	gaa	agc	aaa	agt	atg
Lys	Met	Ala	Arg	Leu	Gly	Lys	Gly	Tyr	Met	Phe	Glu	Ser	Lys	Ser	Met
350					355					360					
aaa	ttg	aga	act	caa	ata	cca	gca	gaa	atg	cta	gca	agc	att	gac	cta
Lys	Leu	Arg	Thr	Gln	Ile	Pro	Ala	Glu	Met	Leu	Ala	Ser	Ile	Asp	Leu
365					370					375					
aaa	tat	ttc	aat	gat	tca	aca	aaa	aag	aaa	att	gaa	aag	ata	cga	cca
Lys	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Ile	Glu	Lys	Ile	Arg	Pro
380					385					390					
ctc	ctg	gtt	gac	ggg	act	gct	tca	ctg	agt	cct	ggc	atg	atg	atg	gga
Leu	Leu	Val	Asp	Gly	Thr	Ala	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Met	Met	Met	Gly
395					400					405					410
atg	ttc	aac	atg	ttg	agc	act	gtg	ctg	ggt	gta	tcc	ata	tta	aac	ctg
Met	Phe	Asn	Met	Leu	Ser	Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Asn	Leu
415					420					425					
ggc	cag	agg	aaa	tat	aca	aag	acc	aca	tac	tgg	tgg	gat	ggt	ctg	caa
Gly	Gln	Arg	Lys	Tyr	Thr	Lys	Thr	Thr	Tyr	Trp	Trp	Asp	Gly	Leu	Gln
430					435					440					
tca	tcc	gat	gac	ttt	gct	ttg	ata	gtg	aat	gcg	cct	aat	cat	gaa	gga
Ser	Ser	Asp	Phe	Ala	Leu	Ile	Val	Asn	Ala	Pro	Asn	His	Glu	Gly	
445					450					455					
ata	caa	gct	gga	gta	gac	aga	ttc	tat	aga	act	tgc	aaa	ctg	gtc	ggg
Ile	Gln	Ala	Gly	Val	Asp	Arg	Phe	Tyr	Arg	Thr	Cys	Lys	Leu	Val	Gly
460					465					470					
atc	aac	atg	agc	aaa	aag	aag	tcc	tac	ata	aat	aga	act	gga	aca	ttc
Ile	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Arg	Thr	Gly	Thr	Phe
475					480					485					490
gaa	ttc	aca	agc	ttt	ttc	tac	cgg	tat	ggt	ttt	gta	gcc	aat	ttc	agc
Glu	Phe	Thr	Ser	Phe	Phe	Tyr	Arg	Tyr	Gly	Phe	Val	Ala	Asn	Phe	Ser
495					500					505					
atg	gaa	cta	ccc	agt	ttt	ggg	gtt	tcc	gga	ata	aat	gaa	tct	gca	gac
Met	Glu	Leu	Pro	Ser	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Ala	Asp
510					515					520					
atg	agc	att	gga	gtg	aca	gtc	atc	aaa	aac	aac	atg	ata	aat	aat	gat
Met	Ser	Ile	Gly	Val	Thr	Val	Ile	Lys	Asn	Asn	Met	Ile	Asn	Asn	Asp
525					530					535					
ctc	ggt	cct	gcc	acg	gca	caa	atg	gaa	ctc	caa	ctc	ttc	att	aag	gat
Leu	Gly	Pro	Ala	Thr	Ala	Gln	Met	Xaa	Leu	Gln	Leu	Phe	Ile	Lys	Asp
540					545					550					
tat	cgg	tac	aca	tac	cgg	tg	cat	aga	ggt	gat	acc	cag	ata	caa	acc

```

Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr
555                               560                               570
aga aga tct ttt gag ttg aag aaa ctg tgg gaa cag act cga tca aag 1
Arg Arg Ser Phe Glu Leu Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys
                               575                               580                               585
act ggt cta ctg gta tca gat ggg ggt cca aac cta tat aac atc aga 1
Thr Gly Leu Leu Val Ser Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg
                               590                               595                               600
aac cta cac atc ccg gaa gtc tgt tta aaa tgg gag cta atg gat gaa 1
Asn Leu His Ile Pro Glu Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu
                               605                               610                               615
gat tat aag ggg agg cta tgc aat cca ttg aat cct ttc gtt agt cac 1
Asp Tyr Lys Gly Arg Leu Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His
                               620                               625                               630
aaa gaa att gaa tca gtc aac agt gca gta gta atg cct gcg cat ggc 1
Lys Glu Ile Glu Ser Val Asn Ser Ala Val Val Met Pro Ala His Gly
635                               640                               645                               650
cct gcc aaa agc atg gag tat gat gct gtt gca aca aca cat tct tgg 2
Pro Ala Lys Ser Met Glu Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp
                               655                               660                               665
atc ccc aag agg aac cgg tcc ata ttg aac aca agc caa agg gga ata 2
Ile Pro Lys Arg Asn Arg Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile
670                               675                               680
cta gaa gat gag cag atg tat cag aaa tgc tgc aac ctg ttt gaa aaa 2
Leu Glu Asp Glu Gln Met Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys
685                               690                               695
ttc ttc ccc agc agc tca tac aga aga cca gtc gga att tct agt atg 2
Phe Phe Pro Ser Ser Ser Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met
700                               705                               710
gtt gag gcc atg gta tcc agg gcc cgc att gat gca cga att gac ttc 2
Val Glu Ala Met Val Ser Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe
715                               720                               725                               730
gaa tct gga cgg ata aag aag gat gag ttc gct gag atc atg aag atc 2
Glu Ser Gly Arg Ile Lys Lys Asp Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile
735                               740                               745
tgt tcc acc att gaa gag ctc aga cgg caa aaa tagtgaa 2
Cys Ser Thr Ile Glu Glu Leu Arg Arg Gln Lys
750                               755

```

<210> SEQ ID NO 14

<211> TAMANHO: 757

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: misc_feature

<222> LOCALIZAÇÃO: (547)..(547)

<223> OUTRA INFORMAÇÃO: The 'Xaa' at location 547 stands for Ala, or Val.

<400> SEQUÊNCIA: 14

```

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

```

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser
 145 150 155 160
 Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys
 165 170 175
 Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
 180 185 190
 Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Ile Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
 195 200 205
 Lys Gln Arg Leu Ser Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu
 210 215 220
 Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
 225 230 235 240
 Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
 245 250 255
 Thr Leu Ala Arg Arg Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
 260 265 270
 Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
 275 280 285
 Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
 290 295 300
 Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala
 305 310 315 320
 Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
 325 330 335
 Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
 340 345 350
 Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
 355 360 365
 Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Asp Ser
 370 375 380
 Thr Lys Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Val Asp Gly Thr
 385 390 395 400
 Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
 405 410 415
 Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Arg Lys Tyr Thr
 420 425 430
 Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
 435 440 445
 Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
 450 455 460
 Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
 465 470 475 480
 Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
 485 490 495
 Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
 500 505 510
 Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
 515 520 525
 Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
 530 535 540
 Gln Met Xaa Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
 545 550 555 560
 Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
 565 570 575
 Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Thr Gly Leu Leu Val Ser
 580 585 590
 Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
 595 600 605
 Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Lys Gly Arg Leu
 610 615 620
 Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val
 625 630 635 640
 Asn Ser Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
 645 650 655
 Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg

	660		665		670										
Ser	Ile	Leu	Asn	Thr	Ser	Gln	Arg	Gly	Ile	Leu	Glu	Asp	Glu	Gln	Met
	675						680					685			
Tyr	Gln	Lys	Cys	Cys	Asn	Leu	Phe	Glu	Lys	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Ser
	690					695						700			
Tyr	Arg	Arg	Pro	Val	Gly	Ile	Ser	Ser	Met	Val	Glu	Ala	Met	Val	Ser
705					710					715					720
Arg	Ala	Arg	Ile	Asp	Ala	Arg	Ile	Asp	Phe	Glu	Ser	Gly	Arg	Ile	Lys
			725					730					735		
Lys	Asp	Glu	Phe	Ala	Glu	Ile	Met	Lys	Ile	Cys	Ser	Thr	Ile	Glu	Glu
		740						745					750		
Leu	Arg	Arg	Gln	Lys											
		755													

<210> SEQ ID NO 15

<211> TAMANHO: 2370

<212> TIPO: DNA

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOME/CHAVE: CDS

<222> LOCALIZAÇÃO(42)..(2318)

<400> SEQUÊNCIA: 15

tattggtctc agggagcgaa agcaggtcaa atatattcaa t atg gag aga ata aaa
Met Glu Arg Ile Lys
1 5

gaa ctg aga gat ctg atg tta caa tcc cgc acc cgc gag ata cta aca
Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr Arg Glu Ile Leu Thr
10 15 20

aaa act act gtg gac cac atg gcc ata atc aag aaa tac aca tca gga
Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Ser Gly
25 30 35

aga caa gag aag aac cct gca ctt agg atg aaa tgg atg atg gca atg
Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys Trp Met Met Ala Met
40 45 50

aaa tac cca att aca gca gat aag agg ata atg gag atg att cct gag
Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met Glu Met Ile Pro Glu
55 60 65

aga aat gaa cag gga caa acc ctt tgg agc aaa acg aac gat gct ggc
Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys Thr Asn Asp Ala Gly
70 75 80 85

tca gac cgc gta atg gta tca cct ctg gca gtg aca tgg tgg aat agg
Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val Thr Trp Trp Asn Arg
90 95 100

aat gga cca aca acg aac aca att cat tat ccg aaa gtc tac aaa act
Asn Gly Pro Thr Thr Asn Thr Ile His Tyr Pro Lys Val Tyr Lys Thr
105 110 115

tat ttt gaa aag gtt gaa aga ttg aaa cac gga acc ttt ggc ccc gtt
Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly Thr Phe Gly Pro Val
120 125 130

cat ttt agg aat caa gtc aag ata aga cga aga gtt gat gta aac cct
His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg Val Asp Val Asn Pro
135 140 145

ggt cac gcg gac ctc agt gct aaa gaa gca caa gat gtg atc atg gaa
Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln Asp Val Ile Met Glu
150 155 160 165

gtt gtt ttc cca aat gaa gtg gga gcc aga att cta aca tca gaa tca
Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile Leu Thr Ser Glu Ser
170 175 180

caa cta aca ata acc aaa gag aaa aag gaa gaa ctt cag gac tgc aaa
Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu Leu Gln Asp Cys Lys
185 190 195

att gct ccc ttg atg gta gca tac atg cta gaa aga gag ttg gtc cga
Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu Arg Glu Leu Val Arg
200 205 210

aaa aca agg ttc ctc cca gta gga ggc gga aca agc agt gta tac att
Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Val Gly Gly Thr Ser Ser Val Tyr Ile

215	220	225	
gaa gtg ttg cat ctg act	cag gga aca tgc tgg gag caa atg tac acc		
Glu Val Leu His Leu Thr	Gln Gly Thr Cys Trp Glu Gln Met Tyr Thr		
230	235	240	245
cca gga gga gaa gtt aga aac gat gat att gat caa agt tta att att			
Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp Gln Ser Leu Ile Ile			
250	255	260	
gca gcc cgg aac ata gtg aga aga gca aca gta tca gca gat cca cta			
Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Thr Val Ser Ala Asp Pro Leu			
265	270	275	
gca tcc cta ctg gaa atg tgc cac agt aca cag att ggt gga aca agg			
Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln Ile Gly Gly Thr Arg			
280	285	290	
atg gta gac atc ctt aag cag aac cca aca gag gaa caa gct gtg gat			
Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu Glu Gln Ala Val Asp			
295	300	305	
ata tgc aaa gca gca atg gga ttg aga att agc tca tca ttc agc ttt			1
Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser Ser Ser Phe Ser Phe			
310	315	320	325
ggt gga ttc acc ttc aaa agg aca agt gga tca tca gtc aag aga gaa			1
Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser Ser Val Lys Arg Glu			
330	335	340	
gaa gaa atg ctt acg ggc aac ctt caa aca ttg aaa ata aga gtg cat			1
Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu Lys Ile Arg Val His			
345	350	355	
gag ggc tat gaa gaa ttc aca atg gtc gga aga aga gca aca gcc att			1
Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg Arg Ala Thr Ala Ile			
360	365	370	
atc aga aag gca acc aga aga ttg att caa ttg ata gta agt ggg aga			1
Ile Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu Ile Val Ser Gly Arg			
375	380	385	
gat gaa caa tca att gct gaa gca ata att gta gcc atg gtg ttt tgc			1
Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val Ala Met Val Phe Ser			
390	395	400	405
caa gaa gat tgc atg ata aaa gca gtt cga ggc gat ttg aac ttt gtt			1
Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly Asp Leu Asn Phe Val			
410	415	420	
aat aga gca aat cag cgt ttg aac ccc atg cat caa ctc ttg agg cat			1
Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His Gln Leu Leu Arg His			
425	430	435	
ttc caa aaa gat gca aaa gtg ctt ttc caa aat tgg gga att gaa ccc			1
Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn Trp Gly Ile Glu Pro			
440	445	450	
atc gac aat gta atg ggg atg att gga ata ttg cct gac atg acc cca			1
Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu Pro Asp Met Thr Pro			
455	460	465	
agc acc gag atg tca ttg aga gga gtg aga gtc agc aaa atg gga gtg			1
Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val Ser Lys Met Gly Val			
470	475	480	485
gat gag tac tcc agc act gag aga gtg gtg gtg agc att gac cgt ttt			1
Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val Ser Ile Asp Arg Phe			
490	495	500	
tta aga gtt cgg gat caa agg gga aac ata cta ctg tcc cct gaa gaa			1
Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu Leu Ser Pro Glu Glu			
505	510	515	
gtc agt gaa aca caa gga acg gaa aag ctg aca ata att tat tgc tca			1
Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr Ile Ile Tyr Ser Ser			
520	525	530	
tca atg atg tgg gag att aat ggt ccc gaa tca gtg ttg gtc aat act			1
Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser Val Leu Val Asn Thr			
535	540	545	
tat caa tgg atc atc aga aac tgg gaa att gta aaa att cag tgg tca			1
Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val Lys Ile Gln Trp Ser			
550	555	560	565
cag gac ccc aca atg tta tac aat aag ata gaa ttt gaa cca ttc caa			1

Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu Phe Glu Pro Phe Gln
 570 575 580
 tcc ctg gtc cct agg gcc acc aga agc caa tac agc ggt ttc gta aga 1
 Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr Ser Gly Phe Val Arg
 585 590 595
 acc ctg ttt cag caa atg cga gat gta ctt gga aca ttt gat act gct 1
 Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly Thr Phe Asp Thr Ala
 600 605 610
 caa ata ata aaa ctc ctc cct ttt gcc gct gct cct ccg gaa cag agt 1
 Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala Pro Glu Gln Ser
 615 620 625
 agg atg cag ttc tct tct ttg act gtt aat gta aga ggt tcg gga atg 1
 Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val Arg Gly Ser Gly Met
 630 635 640 645
 agg ata ctt gta aga ggc aat tcc ccg gtg ttc aac tac aat aaa gtc 2
 Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe Asn Tyr Asn Lys Val
 650 655 660
 act aaa agg ctc aca gtc ctc gga aag gat gca ggt gcg ctt act gag 2
 Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala Gly Ala Leu Thr Glu
 665 670 675
 gac cca gat gaa ggt acg gct gga gta gaa tct gct gtt cta aga ggg 2
 Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser Ala Val Leu Arg Gly
 680 685 690
 ttt ctc att tta ggt aaa gaa aac aag aga tat ggc cca gca cta agc 2
 Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr Gly Pro Ala Leu Ser
 695 700 705
 atc aat gaa ctt agc aaa ctt gca aaa ggg gag aaa gcc aat gta cta 2
 Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu Lys Ala Asn Val Leu
 710 715 720 725
 att ggg caa ggg gac gta gtg ttg gta atg aaa cgg aaa cgt gac tct 2
 Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys Arg Lys Arg Asp Ser
 730 735 740
 agc ata ctt act gac agc cag aca gcg acc aaa agg att cgg atg gcc 2
 Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys Arg Ile Arg Met Ala
 745 750 755
 atc aat tagtgttgaa ttgtttaaaa acgaccttgt ttctactaat acgagaccat at 2
 Ile Asn

<210> SEQ ID NO 16

<211> TAMANHO: 759

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Influenza A virus

<400> SEQUÊNCIA: 16

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

180	185	190
Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala	Pro Leu Met Val Ala	Tyr Met Leu Glu
195	200	205
Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr	Arg Phe Leu Pro Val	Val Gly Gly Thr
210	215	220
Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val	Leu His Leu Thr	Gln Gly Thr Cys Trp
225	230	235
Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly	Gly Glu Val Arg	Asn Asp Asp Ile Asp
245	250	255
Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala	Arg Asn Ile Val	Arg Arg Ala Thr Val
260	265	270
Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser	Leu Leu Glu Met	Cys His Ser Thr Gln
275	280	285
Ile Gly Gly Thr Arg Met Val	Asp Ile Leu Lys	Gln Asn Pro Thr Glu
290	295	300
Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys	Lys Ala Ala Met	Gly Leu Arg Ile Ser
305	310	315
Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly	Phe Thr Phe Lys	Arg Thr Ser Gly Ser
325	330	335
Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu	Met Leu Thr Gly	Asn Leu Gln Thr Leu
340	345	350
Lys Ile Arg Val His Glu Gly	Tyr Glu Glu Phe	Thr Met Val Gly Arg
355	360	365
Arg Ala Thr Ala Ile Ile Arg	Lys Ala Thr Arg	Arg Leu Ile Gln Leu
370	375	380
Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu	Gln Ser Ile Ala	Glu Ala Ile Ile Val
385	390	395
Ala Met Val Phe Ser Gln Glu	Asp Cys Met Ile	Lys Ala Val Arg Gly
405	410	415
Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg	Ala Asn Gln Arg	Leu Asn Pro Met His
420	425	430
Gln Leu Leu Arg His Phe Gln	Lys Asp Ala Lys	Val Leu Phe Gln Asn
435	440	445
Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp	Asn Val Met Gly	Met Ile Gly Ile Leu
450	455	460
Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr	Glu Met Ser Leu	Arg Gly Val Arg Val
465	470	475
Ser Lys Met Gly Val Asp Glu	Tyr Ser Ser Thr	Glu Arg Val Val Val
485	490	495
Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg	Val Arg Asp Gln	Arg Gly Asn Ile Leu
500	505	510
Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser	Glu Thr Gln Gly	Thr Glu Lys Leu Thr
515	520	525
Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met	Met Trp Glu Ile	Asn Gly Pro Glu Ser
530	535	540
Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln	Trp Ile Ile Arg	Asn Trp Glu Ile Val
545	550	555
Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp	Pro Thr Met Leu	Tyr Asn Lys Ile Glu
565	570	575
Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu	Val Pro Arg Ala	Thr Arg Ser Gln Tyr
580	585	590
Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu	Phe Gln Gln Met	Arg Asp Val Leu Gly
595	600	605
Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile	Ile Lys Leu Leu	Pro Phe Ala Ala Ala
610	615	620
Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met	Gln Phe Ser Ser	Leu Thr Val Asn Val
625	630	635
Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile	Leu Val Arg Gly	Asn Ser Pro Val Phe
645	650	655
Asn Tyr Asn Lys Val Thr Lys	Arg Leu Thr Val	Leu Gly Lys Asp Ala
660	665	670
Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro	Asp Glu Gly Thr	Ala Gly Val Glu Ser
675	680	685
Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu	Ile Leu Gly Lys	Glu Asn Lys Arg Tyr
690	695	700

[illegible]

REIVINDICAÇÕES

1. Vírus influenza canino isolado de subtipo H3N8 caracterizado pelo fato de que compreende uma hemaglutinina (HA) que tem a SEQ ID NO: 4 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a
5 SEQ ID NO: 4, com a condição de que os aminoácidos nas posições 94 e 233 sejam idênticos a SEQ ID NO: 4.

2. Vírus influenza canino isolado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende uma neuraminidase (NM) que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 2, com a
10 condição de que os aminoácidos nas posições 68 e 134 sejam idênticos a SEQ ID NO: 2.

3. Vírus influenza canino isolado de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos um
15 dos seguintes: uma nucleoproteína (NP) que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 6, com a condição de que o aminoácido 402 seja idêntico àquele da SEQ ID NO: 6; uma proteína de matriz 1 (M1) que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 ou uma sequência de amino-
20 ácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 8, com a condição de que o aminoácido 111 seja idêntico àquele da SEQ ID NO: 8; uma proteína não estrutural 1 (NS1) que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; uma proteína PA que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 98% idêntica a
25 SEQ ID NO: 12, com a condição de que os aminoácidos 233, 256, 327, e 561 sejam idênticos àqueles da SEQ ID NO: 12; uma PB1 que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 14, com a condição de que os aminoácidos 200 e 213 sejam idênticos àqueles da SEQ ID NO: 14;
30 e/ou PB2 que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 ou uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 16, com a condição de que os aminoácidos 107, 221, 292 e 661 sejam idên-

tigos àqueles da SEQ ID NO: 16.

4. Vírus influenza canino isolado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está atenuado.

5. Composição caracterizada pelo fato de que compreende o vírus influenza canino isolado como definido na reivindicação 4 em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune.

6. Vírus influenza canino isolado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está inativado.

7. Composição caracterizada pelo fato de que compreende o vírus influenza canino isolado como definido na reivindicação 6 em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune.

8. Vírus influenza canino isolado de subtipo H3N8 caracterizado pelo fato de que está depositado na American Type Culture Collection como Depósito de Patente Nº PTA-7694.

9. HA isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 4, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 4 nas posições 94 e 233 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido 94 ou 233 de SEQ ID NO: 4.

10. Composição caracterizada pelo fato de que compreende a HA isolada ou purificada ou um fragmento da mesma como definidos na reivindicação 9 em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune em um animal e um veículo biologicamente aceitável.

11. Uso da HA isolada ou purificada como definida na reivindicação 9, ou um fragmento da mesma caracterizado pelo fato de que é para preparar uma composição para induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino.

12. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a HA, ou um fragmento da mesma, como definida na reivin-

dicação 9, opcionalmente como parte de um vetor.

13. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a HA tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 3 ou um fragmento da
5 mesma que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

14. Composição caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucléico isolado ou purificado como definido na reivindicação 12 ou 13, que expressa HA ou um fragmento da mesma em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune em um animal e um veículo biologicamente
10 aceitável.

15. Uso do ácido nucleico isolado ou purificado como definido na reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que é para a preparar de uma composição para induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino.

16. NM isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i)
15 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que compreende uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 2, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 2 nas posições 68 e 134, ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compre-
20 ende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 68 ou 134 de SEQ ID NO: 2.

17. Composição caracterizada pelo fato de que compreende a NM isolada ou purificada ou um fragmento da mesma como definida na reivindicação 16, em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta i-
25 mune em um animal e um veículo biologicamente aceitável.

18. Uso da NM isolada ou purificada como definida na reivindicação 16 ou um fragmento da mesma, caracterizado pelo fato de que é para preparar uma composição para induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino.

19. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato
30 de que codifica a NM ou um fragmento da mesma como definida na reivindicação 16, opcionalmente como parte de um vetor.

20. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a NM compreende a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 1 ou um fragmento da mesma que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

5 21. Composição caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucléico isolado ou purificado como definido na reivindicação 19 ou 20, que expressa NM ou um fragmento da mesma em uma quantidade suficiente para induzir uma resposta imune, e um veículo biologicamente aceitável.

10 22. Uso do ácido nucleico isolado ou purificado como definido na reivindicação 19 ou 20 ou um fragmento do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para preparar uma composição para induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino.

15 23. NP isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 6, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 6 na posição de aminoácido 402 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 402 de SEQ ID NO: 6.

24. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a NP ou um fragmento da mesma como definida na reivindicação 23, opcionalmente como parte de um vetor.

25 25. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a NP tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 5 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

30 26. M1 isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 ou (ii) é derivada de um vírus da influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 8, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 8 na posição de aminoáci-

do 111, ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 111 de SEQ ID NO: 8.

27. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a M1 ou um fragmento da mesma como definidos na reivindicação 26, opcionalmente como parte de um vetor.

28. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a M1 tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 7 ou um fragmento dessa que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

29. NS1 isolada ou purificada, caracterizado pelo fato de que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

30. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a NS1 como definida na reivindicação 29, opcionalmente como parte de um vetor.

31. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a NS1 tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 9.

32. Proteína PA isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 98% idêntica a SEQ ID NO: 12, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 12 nas posições de aminoácido 233, 256, 327 e 561 ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 233, 256, 327 e 561 de SEQ ID NO: 12.

33. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a PA ou um fragmento da mesma como definidos na reivindicação 32, opcionalmente como parte de um vetor.

34. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a

PA tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 11 ou um fragmento da mesma que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

35. PB1 isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 14, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 14 nas posições de aminoácido 200 e 213, ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 200 ou 213 de SEQ ID NO: 14.

36. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a PB1 ou um fragmento da mesma como definidos na reivindicação 35, opcionalmente como parte de um vetor.

37. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a PB1 tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 13 ou um fragmento da mesma que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

38. PB2 isolada ou purificada, caracterizada pelo fato de que (i) tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 ou (ii) é derivada de um vírus influenza e que tem uma sequência de aminoácidos que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 16, com a condição de que a sequência de aminoácidos seja idêntica àquela de SEQ ID NO: 16 nas posições de aminoácido 107, 221, 292, e 661, ou um fragmento de (i) ou (ii), em que o fragmento compreende pelo menos nove aminoácidos contíguos, pelo menos um dos quais é idêntico ao aminoácido na posição 107, 221, 292, ou 661 de SEQ ID NO: 16.

39. Ácido nucléico isolado ou purificado caracterizado pelo fato de que codifica a PB2 ou um fragmento da mesma como definidos na reivindicação 38, opcionalmente como parte de um vetor.

40. Ácido nucléico isolado ou purificado de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o ácido nucléico que codifica a PB2 tem a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 15 ou um fragmento da mesma que codifica pelo menos nove aminoácidos contíguos.

NM

AGTTTAAAATGAATCCAAATCAAAAGATAATAGCAATTGGATTGTCATCATTGGG
GATATTAATCATTAAATGTCATTCTCCATGTAGTCAGCATTATAGTAACAGTACTG
GTCCTCAATAACAATAGAACAGATCTGAACTGCAAAGGGACGATCATAAGAGAA
TACAATGAAACAGTAAGAGTAGAAAACTTACTCAATGGTATAATACCAGTACA
ATTAAGTACATAGAGAGACCTTCAAATGAATACTACATGAATAACACTGAACCA
CTTTGTGAGGCCCAAGGCTTTGCACCATTTTCCAAAGATAATGGAATACGAATTG
GGTCGAGAGGCCATGTTTTTGTGATAAGAGAACCCTTTGTATCATGTTCGCCCTC
AGAATGTAGAACCCTTTTCCTCACACAGGGCTCATTACTCAATGACAAACATTCT
AACGGCACAATAAAGGATCGAAGCCCGTATAGGACTTTGATGAGTGTCAAAATA
GGGCAATCACCCAATGTATATCAAGCTAGGTTTGAATCGGTGGCATGGTCAGCA
ACAGCATGCCATGATGGAAAAAATGGATGACAGTTGGAGTCACAGGGCCCGAC
AATCAAGCAATTGCAGTAGTGAACATGAGGTTGTTCCGGTTGATACTATTAATT
CATGGGCAGGGGATATTTTAAGAACCCAAGAATCATCATGCACCTGCATTAAAG
GAGACTGTTATTGGGTAATGACTGATGGACCGGCAAATAGGCAAGCTAAATATA
GGATATTCAAAGCAAAAGATGGAAGAGTAATTGGACAAACTGATATAAGTTTCA
ATGGGGGACACATAGAGGAGTGTTCTTGTTACCCCAATGAAGGGAAGGTGGAAT
GCATATGCAGGGACAATTGGACTGGAACAAATAGACCAATTCTGGTAATATCTTC
TGATCTATCGTACACAGTTGGATATTTGTGTGCTGGCATTCCCCTGACACTCCTA
GGGGAGAGGATAGTCAATTCACAGGCTCATGTACAAGTCCTTTGGGAAATAAAG
GATACGGTGTAAGGCTTCGGGTTTCGACAAGGAACTGACGTATGGGCCGGAA
GGACAATTAGTAGGACTTCAAGATCAGGATTCGAAATAATAAAAAATCAGGAATG
GTTGGACACAGAACAGTAAGGACCAAATCAGGAGGCAAGTGATTATCGATGACC
CAAATTGGTCAGGATATAGCGGTTCTTTCACATTGCCGGTTGAACTGACAAAAAA
GGGATGTTTGGTCCCCTGTTTCTGGGTTGAAATGATTAGAGGTAAACCTGAAGAA
ACAACAATATGGACCTCTAGCAGCTCCATTGTGATGTGTGGAGTAGATCATAAAA
TTGCCAGTTGGTCATGGCACGATGGAGCTATTCTTCCCTTTGACATCGATAAGAT
GTAATTTACGAAAAAACTCCTTGTTTCTACTA (SEQ ID NO: 1)

FIG. 1

NM - Amino

MNPNQKILAIGFASLGILINVLHVVSIIIVTVLVLNNNRDTDLNCKGTIIREYNETVRVEK
LTQWYNTSTIKYIERPSNEYYMNNTEPLCEAQGFAPFSKDNIGIRIGSRGHV FVIREPFV
SCSPSECR TFFLTQGSLLNDKHSNGTIKDRSPYRTLMSVKIGQSPNVYQARFESVAWS
ATACHDGKKWMTVGVTGPDNQAI AVVNYGGVPVDTINSWAGDILRTQESSCTCIKG
DCYWVMTDGPANRQAKYRIFKAKDGRVIGQTDISFNGGHIEECSCYPNEGKVEICR
DNWTGTNR PILVISSDLSYTVGYLCAGIPTDTPRGEDSQFTGSCTSPLGNKGYGVKGF
GFRQGTDVWAGRTISRTSRSGFEIKIRNGWTQNSKDQIRRQVIIDDPNWSGYSGSFTL
PVELTKKGCLVPCFWVEMIRGKPEETTIWTSSSSIVMCGVDHKIASWSWHDGAILPF
DIDKM (SEQ ID NO: 2)

FIG. 2

HA:

AGCAAAAGCAGGGGATATTTCTGTCAATCATGAAGACAACCATTATTTTAATACT
 ACTGACCCATTGGGCCTACAGTCAAAACCCAATCAGTGGCAATAACACAGCCAC
 ACTGTGTCTGGGACACCATGCAGTAGCAAATGGAACATTGGTAAAAACAATGAG
 TGATGATCAAATTGAGGTGACAAATGCTACAGAATTAGTTCAGAGCATTTCATG
 GGGAAAATATGCAACAAATCATATAGAATTCTAGATGGAAGAAATTGCACATTA
 ATAGATGCAATGCTAGGAGACCCCCACTGTGACGCCCTTCAGTATGAGAGTTGG
 GACCTCTTTATAGAAAGAAGCAGCGCTTTCAGCAATTGCTACCCATATGACATCC
 CTGACTATGCATCGCTCCGATCCATTGTAGCATCCTCAGGAACAGTTGAATTCAC
 AGCAGAGGGATTACATGGACAGGTGTAACCTCAAAACGGAAGAAGTGGAGCCTG
 CaaAAGGGGATCAGCCGATAGTTTCTTTAGCCGACTGAATTGGCTAACAAAATCT
 GGAAGCTCTTACCCCAACATTGAATGTGACAATGCCTAACAATAAAAAATTTGACA
 AGCTATACATCTGGGGGATTCAATCACCCGAGCTCAAATCAAGAGCAGACAAAAT
 TGTACATCCAAGAATCAGGACGAGTAACAGTCTCAACAAAAAGAAGTCAACAAA
 CAATAATCCCTAACATCGAATCTAGACCGTTGGTCAGAGGTCAATCAGGCAGGA
 TAAGCATATACTGGACCATTGTAAAACCTGGAGATATCCTAATGATAAACAGTA
 ATGGCAACTTAGTTGCACCGCGGGGATATTTTAAATTGAACACAGGGAAAAGCT
 CTGTAATGAGATCCGATGTACCCATAGACATTTGTGTGTCTGAATGTATTACACC
 AAATGGAAGCATCTCCAACGACAAGCCATTCCAAAATGTGAACAAAGTTACATA
 TGGAAAATGCCCAAGTATATCAGGCAAAACACTTTAAAGCTGGCCACTGGGAT
 GAGGAATGTACCAGAAAAGCAAACCAGAGGAATCTTTGGAGCAATAGCGGGATT
 CATCGAAAACGGCTGGGAAGGAATGTTGATGGGTGGTATGGGTTCCGATATCA
 AACTCTGAAGGAACAGGGCAAGCTGCAGATCTAAAGAGCACTCAAGCAGCCAT
 TGACCAGATTAATGGAAAGTTAAACAGAGTGATTGAAAGAACCAATGAGAAATT
 CCATCAAATAGAGAAGGAATTCTCAGAAGTAGAAGGAAGAATTCAGGACTTGGA
 GAAATATGTAGAAGACACCAAAATAGACCTATGGTCCTACAATGCAGAATTGCT
 GGTGGCTCTAGAAAATCAACATACAATTGACTTAACAGATGCAGAAATGAATAA
 ATTATTTGAGAAGACTAGACGCCAGTTAAGAGAAAACGCAGAAGACATGGGAGG
 TGGATGTTTCAAGATTTACCACAAATGTGATAATGCATGCATTGAATCAATAAGA
 ACTGGGACATATGACCATTACATATACAGAGATGAAGCATTAAACAACCGATT
 CAGATCAAAGGTGTAGAGTTGAAATCAGGCTACAAAGATTGGATACTGTGGATT
 TCATTCGCCATATCATGCTTCTTAATTTGCGTTGTTCTATTGGGTTTCATTATGTGG
 GCTTGCCAAAAAGGCAACATCAGATGCAACATTTGCATTTGAGTAAACTGATAGT
 TAAAAACACCCTTGTTTCTACT (SEQ ID NO:3)

FIG. 3

HA - Amino

MKTTIILLTHWAYSQNPISGNNTATLCLGHHAVANGTLVKTMSDDQIEVTNATEL
VQSISMGKICNKSYRILDGRNCTLIDAMLGDPHCDALQYESWDLFIERSSAFSNCYPY
DIPDYASLRISIVASSGTVEFTAEGFTWTGVTQNGRSGACKRGSADSFRLNWLTKS
GSSYPTLNVTMPNNKNFDKLYIWGIHPSSNQEQTCLYIQESGRVTVSTKRSQQTIIP
NIESRPLVRGQSGRISYWTIVKPGDILMINSNGNLVAPRGYFKLNTGKSSVMRSDVPI
DICVSECITPNGSISNDKPFQNVNKKVTYGKCPKYIRQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIF
GAIAGFIENGWEGMVDGWYGFRYQNSEGTGQAADLKSTQAADQINGKLNRVIERT
NEKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDAEMN
KLFKTRRQLRENAEDMGGGCFKIYHKCDNACIESIRTGTYDHYIYRDEALNNRFQI
KGVELKSGYKDWILWISFAISCFLICVLLGFIMWACQKGNIRCNICI (SEQ ID NO: 4)

FIG. 4

NP

CAGGGAGCAAAAGCAGGGTAGATAATCACTCACTGAGTGACATCAAAGTCATGG
CGTCTCAAGGCACCAAACGATCCTATGAACAGATGGAAACTGATGGGGAACGCC
AGAATGCAACTGAAATCAGAGCATCTGTCTGGAAGGATGGTGGGAGGAATCGGAC
GGTTTTATGTCCAGATGTGTACTGAGCTTAAACTAAACGACCATGAAGGGCGGCT
GATTCAGAACAGCATAACAATAGAAAGGATGGTACTTTCAGCATTTCGACGAAAG
AAGAAACAAGTATCTCGAGGAGCATCCCAGTGCTGGGAAAGACCCTAAGAAAAC
GGGAGGCCCCGATATACAGAAGAAAAGATGGGAAATGGATGAGGGAACTCATCC
TCCATGATAAAGAAGAAATCATGAGAATCTGGCGTCAGGCCAACAAATGGTGAAG
ACGCTACTGCTGGTCTTACTCATATGATGATCTGGCACTCCAATCTCAATGACAC
CACATACCAAAGAACAAGGGCTCTTGTTCTGGACTGGGATGGATCCCAGAATGTG
CTCTCTGATGCAAGGCTCAACCCTCCCACGGAGATCTGGAGCCGCTGGTGCTGCA
GTAAAAGGTGTTGGAACAATGGTAATGGAATCATCAGGATGATCAAACGCGGA
ATAAATGATCGGAATTTCTGGAGAGGTGAAAATGGTCTGAAGAACCAGAATTGCT
TATGAAAGAATGTGCAATATCCTCAAAGGGAAATTTTCAGACAGCAGCACAACGG
GCTATGATGGACCAGGTGAGGGAAGGCCGCAATCCTGGAAACGCTGAGATTGAG
GATCTCATTTTCTTGGCACGATCAGCACTTATTTTGAGAGGATCAGTAGCCATA
AATCATGCCTACCTGCCTGTGTTTATGGCCTTGCAGTAACCAGTGGGTATGACTTT
GAGAAGGAAGGATACTCTCTGGTTGGAATTGATCCTTTCAAACCTACTCCAGAACA
GTCAAATTTTCAGTCTAATCAGACCAAAAGAAAACCCAGCACACAAAAGCCAGT
TGGTGTGGATGGCATGCCATTCTGCAGCATTGAGGATCTGAGAGTTTTAAATTT
CATTAGAGGAACCAAAGTAATCCCAAGAGGACAGTTAACAACCAGAGGAGTTCA
AATTGCTTCAAATGAAAACATGGAGACAATAAATTCTAGCACACTTGAAGTGAAG
AAGCAAATATTGGGCAATAAGGACCAGAAGCGGAGGAAACACCAGTCAACAGA
GAGCATTTGCAGGACAGATAAGTGTGCAACCTACTTTCTCAGTACAGAGAAATCT
TCCCTTTGAGAGAGCAACCATTATGGCTGCATTCACTGGTAACACTGAAGGGAGG
ACTTCCGACATGAGAACGGAAATCATAAGGATGATGGAAAATGCCAAATCAGAA
GATGTGTCTTTCCAGGGGCGGGGAGTCTTCGAGCTCTCGGACGAAAAGGCAACG
AACCCGATCGTGCCTTCCTTTGACATGAGCAATGAAGGGTCTTATTTCTTCGGAG
ACAATGCTGAGGAGTTTGACAGTTAAAGAAAAATACCCTTGTTTCTACTAATACG
AGACGATAT (SEQ ID NO: 5)

FIG. 5

NP - Amino

MASQGTKRSYEQMETDGERQNATEIRASVGRMVGGIGRFYVQMCTELKLNDHEGR
LIQNSITIERMVLSAFDERRNKYLEEHPSAGKDPKKTGGPIYRRKD GKWMRELILHD
KEEIMRIWRQANNGEDATAGLTHMMIWHSNLNDTTYQRTRALVRTGMDPRMCSL
MQGSTLPRRSGAAGAAVKGVGTMMVMEIIRMIKRGINDRNFWRGENGRRTRIAYER
MCNILKGKFQTAAQRAMMDQVREGRNPGNAEIEDLIFLARSALILRGSVAHKSCLPA
CVYGLAVTSGYDFEKEGYSLVGIDPFKLLQNSQIFSLIRPKENPAHKSQLVWMACHS
AAFEDLRVLNFIRGTKVIPRGQLTTRGVQIASNENMETINSSTLELR SKYWAIRTRSG
GNTSQQRAFAGQISVQPTFSVQRNLPFERATIMAAFTGNTEGRTSDMRTEIIRMMEN
AKSEDVSFQGRGVFELSDEKATNPVPSFDMSNEGSYFFGDNAEEFDS (SEQ ID NO:
6)

FIG. 6

M1

TATTCGTCTCAGGGAGCAAAAGCAGGTAGATATTTAAAGATGAGTCTTCTAACCG
 AGGTCGAAACGTACGTTCTCTCTATCGTACCATCAGGCCCCCTCAAAGCCGAGAT
 CGCGCAGAGACTTGAAGATGTCTTTGCGGGAAAGAACACCGATCTTGAGGCACT
 CATGGAATGGCTAAAGACAAGACCAATCCTGTACCTCTGACTAAAGGGATTTTA
 GGATTTGTATTACGCTCACCGTGCCCAAGTGAGCGAGGACTGCAGCGTAGACGCT
 TTGTCCAAAATGCCCTTAGTGGAACCGGAGATCCAAACAACATGGACAGAGCAG
 TAAAACCTGTACAGGAAGCTTAAAAGAGAAATAACATTCCATGAGGCAAAAGAGG
 TGGCACTCAGCTATTCCACTGGTGCCTAGCCAGCTGCATGGGACTCATATACAA
 CAGAATGGGAACCTGTTACAACCGAAGTGGCATTGTCCTTGGTATGCGCCACATGT
 GAACAGATTGCTGATTCCCAGCATCGATCTCACAGGCAGATGGTGACAACAACC
 AACCCATTAATCAGACATGAAAACAGAATGGTATTAGCCAGTACCACGGCTAAA
 GCCATGGAACAGATGGCAGGATCGAGTGAGCAGGCAGCAGAGGCCATGGAGGT
 TGCTAGTAGGGCTAGGCAGATGGTACAGGCAATGAGAACCATTGGGACCCACCC
 TAGCTCCAGTGCCGGTTTGAAAGATGATCTCCTTGAAAATTTACAGGCCTACCAG
 AAACGGATGGGAGTGCAAATGCAGCGATTCAAGTGATCCTCTCGTTATTGCAGC
 AAGTATCATTGGAATCTTGCACTTGATATTGTGGATTCTTGATCGTCTTTTCTTCA
 AATTCATTTATCGTCGCCTTAAATACGGGTTGAAAAGAGGGCCTTCTACGGAAGG
 AGTACCTGAGTCTATGAGGGAAGAATATCGGCAGGAACAGCAGAATGCTGTGGA
 TGTTGACGATGGTCATTTTGTCAACATAGAGCTGGAGTAAAAAACTACCTTGTTT
 CTACTAATACGAGACGATAT (SEQ ID NO: 7)

FIG. 7

M1 - Amino

MSLLTEVETYVLSIVPSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLEALMEWLKTRPILSPLTKG
 ILGFVFTLTVPSEGLQRRRFVQNALSGNGDPNNMDRAVKLYRKLKREITFHEAKEV
 ALSYSTGALASCMGLIYNRMGTVTTEVAFGLVCATCEQLADSQHRSHRQMVTTTNP
 LIRHENRMVLASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMEVASRARQMVQAMRTIGTHPSSS
 AGLKDDLENLQAYQKRMGVQMQRFK (SEQ ID NO: 8)

FIG. 8

NS1

GGAGCAAAAGCAGGGTGACAAAAACATAATGGATTCCAACACTGTGTCAAGCTT
TCAGGTAGACTGTTTTCTTTGGCATGTCCGCAAACGATTTCGCAGACCAAGAACTG
GGTGATGCCCCATTCTTGACCGGCTTCGCCGAGACCAGAAGTCCCTAAGGGGA
AGAGGTAGCACTCTTGGTCTGGACATCGAAACAGCCACTCATGCAGGAAAGCAG
ATAGTGGAGCAGATTCTGGAAAAGGAATCAGATGAGGCACTTAAAATGACCATT
GCCTCTGTTCTGCTTCACGCTACTTAACTGACATGACTCTTGATGAGATGTCAAG
AGACTGGTTCATGCTCATGCCCAAGCAAAAAGTAACAGGCTCCCTATGTATAAG
AATGGACCAAGCAATCATGGATAAGAACATCATACTTAAAGCAAACCTTTAGTGT
GATTTTCGAAAGGCTGGAAACACTAATACTACTTAGAGCCTTCACCGAAGAAGG
AGCAGTCGTTGGCGAAATTTACCATTAACCTTCTCTTCCAGGACATACTAATGAG
GATGTCAAAAATGCAATTGGGGTCCTCATCGGAGGACTTAAATGGAATGATAAT
ACGGTTAGAATCTCTGAAACTCTACAGAGATTTCGCTTGGAGAAGCAGTCATGAA
AATGGGAGACCTTCATTCCCTTCAAAGCAGAAACGAAAAATGGAGAGAACAATT
AAGCCAGAAATTTGAAGAAATAAGATGGTTGATTGAAGAAGTGCGACATAGATT
GAAAAATACAGAAAATAGTTTTGAACAAATAACATTTATGCAAGCCTTACAAC
ATTGCTTGAAGTAGAACAAGAGATAAGAACTTTCTCGTTTCAGCTTATTTAATGA
T (SEQ ID NO: 9)

FIG. 9

NS1 - Amino

MDSNTVSSFQVDCFLWHVRKRFADQELGDAPFLDRLRRDQKSLRGRGSTLGLDIET
ATHAGKQIVEQILEKESDEALKMTIASVPASRYLTDMTLDEMSRDWFMLMPKQKVT
GSLCIRMDQAIMDKNIIKANFSVIFERLETLILLRAFTEEGAVVGEISPLPSLPGHTNE
DVKNAIGVLIGGLKWNDNTVRISETLQRFAWRSSHENGRPSFPSKQKRKMERTIKPEI
(SEQ ID NO: 10)

FIG. 10

PA

TAAATGGAAGACTTTGTGCGACAGTGCTTCAATCCAATGATCGTCGAGCTTGCGG
 AAAAGGCAATGAAAGAATATGGAGAGAACCCGAAAATCGAAACAAACAAATTT
 GCAGCAATATGCACTCACTTGGAAGTCTGCTTCATGTACTCGGATTTCCACTTTAT
 AAATGAACTGGGTGAGTCAGTGGTCATAGAGTCTGGTGACCCAAATGCTCTTTTG
 AAACACAGATTTGAAATCATTGAGGGGAGAGATCGAACAATGGCATGGACAGTA
 GTAAACAGCATCTGCAACACCACAAGAGCTGAAAAACCTAAATTTCTTCCAGATT
 TATACGACTATAAGGAGAACAGATTTGTTGAAATTGGTGTGACAAGGAGAGAAG
 TTCACATATACTACCTGGAGAAAGCCAACAAAATAAAGTCTGAGAAAACACATA
 TCCACATTTTCTCATTTACAGGAGAAGAAATGGCTACAAAAGCGGACTATACTCT
 TGATGAAGAGAGTAGAGCCAGGATCAAGACCAGACTATTCCTATAAGACAAGA
 AATGGCCAGTAGAGGCCTCTGGGATTCTTTTCGTCAGTCCGAGAGAGGCGAAGA
 GACAATTGAAGAAAGATTTGAAATCACAGGAACGATGCGCAAGCTTGCCAATTA
 CAGTCTCCCAACCGAAGTCTCCAGCCTTGAAAATTTTAGAGTCTATATAGATGGA
 TTCGAACCGAACGGCTGCATTGAGAGTAAGCTTTCTCAAATGTCCAAAGAAGTA
 AATGCCAAAATCGAACCATTTTCAAAGACAACACCCCGACCACTCAAATGCCA
 GGTGGTCCACCCTGCCATCAGCGATCCAAATTTCTGCTAATGGATGCTCTGAACT
 GAGCATTGAGGACCCAAGTCACGAGGGAGAGGGGATACCACTATATGATGCAAT
 CAAATGCATGAAAACCTTTCTTTGGATGGAAAGAGCCCAGTATTGTTAAACCACAT
 AAAAAGGGTATAAACCCGAAGTATCTCCAACTTGGAAGCAAGTATTAGAAGAA
 ATACAAGACCTTGAGAACGAAGAAAGGACCCCAAGACCAAGAATATGAAAAA
 AACAAGCCAATTGAAATGGGCACTAGGTGAAAATATGGCACCAGAGAAAGTGG
 ATTTTGAGGATTGTAAAGACATCAATGATTTAAAACAATATGACAGTGATGAGCC
 AGAAGCAAGGTCTCTTGCAAGTTGGATTCAAAGTGAGTTCAACAAGGCTTGTGA
 GCTGACAGATTCAAGCTGGATAGAGCTCGATGAAATTGGGGAGGATGTCGCCCC
 AATAGAATACATTGCGAGCATGAGGAGAAATTATTTTACTGCTGAGATTTCCCAT
 TGTAGAGCAACAGAATATATAATGAAAGGAGTATACATCAACACTGCTCTACTC
 AATGCATCCTGTGCTGCGATGGATGAATTTCAATTAATTCCGATGATAAGTAAAT
 GCAGGACCAAGAAGGGAGAAGGAAAACAAATTTATATGGATTCATAATAAAG
 GGAAGGTCCCATTTAAGAAATGATACTGACGTGGTGAACCTTTGTAAGTATGGAAT
 TTTCTCTCACTGATCCAAGATTTGAGCCACACAAATGGGAAAAATACTGCGTTCT
 AGAAATTGGAGACATGCTTCTAAGAACTGCTGTAGGTCAAGTGTCAAGACCCAT
 ATTTTGTATGTAAGGACAAATGGAACCTCTAAAATTAATAATGAAATGGGGAAT
 GGAATGAGACGCTGCCTCCTTCAGTCTCTGCAACAGATTGAAAGCATGATCGA
 AGCTGAGTCCTCAGTCAAAGAAAAGGACATGACCAAAGAATTTTTTGAGAACAA
 ATCAGAGACATGGCCTATAGGAGAGTCCCCCAAAGGAGTGGAAGAGGGGCTCAAT
 CGGGAAGGTTTGAGGACCTTATTAGCAAAATCTGTGTTTAACAGTTTATATGCA
 TCTCCACAACCTGGAAGGATTTTCAGCTGAATCTAGGAAATTACTTCTCATTGTTT
 AGGCTCTTAGAGATGACCTGGAACCTGGAACCTTTGATATTGGGGGGTTATATGA
 ATCAATTGAGGAGTGCCTGATTAATGATCCCTGGGTTTTGCTTAATGCATCTTGGT
 TCAACTCCTTCCTCACACATGCACTGAAGTAGTTGTGGCAATGCTACTATTTGTTA
 TCCATACTGTCCA (SEQ ID NO: 11)

FIG. 11

PA - Amino

MEDFVRQCFNPMIVELAEKAMKEYGENPKIETNKFAAICTHLEVCFMYSDHFHFINEL
GESVVIESGDPNALLKHRFEIEGRDRTMAWTVVNSICNTTRAETPKFLPDLYDYKEN
RFVEIGVTRREVHIYYLEKANKIKSEKTHIHIFSFTGEEMATKADYTLDEESRARIKTR
LFTIRQEMASRGLWDSFRQSERGEETIEERFEITGTMRKLANYSLPPNFSSLENFRVYI
DGFEPNGCIESKLSQMSKEVNAKIEPFSKTTTPRPLKMPGGPPCHQRSKFLMDALKLS
IEDPSHEGEGIPLYDAIKCMKTFFGWKEPSIVKPHKKGINPNYLQTWKQVLEEIQDLE
NEERTPKTKNMKKTSQLKWALGENMAPEKVDKFEDCKDINDLKQYDSDEPEARSLAS
WIQSEFNKACELTDSSWIELDEIGEDVAPIEYIASMRNYFTAESHCRATEYIMKGVY
INTALLNASCAAMDEFQLIPMISKCRTKEGRRKTNLYGFIKGRSHLRNDTDVVNFVS
MEFSLTDPRFEPHKWEKYCVLEIGDMLLRTAVGQVSRPIFLYVRTNGTSKIKMKWG
MEMRRCLLQSLQQIESMIEAESSVKEKDMTKEFFENKSETWPIGESPKGVEEGSIGKV
CRTLLAKSVFNSLYASPQLEGFSAESRKLILLIVQALRDDLEPGTFDIGGLYESIEECLIN
DPWVLLNASWFNSFLTHALK (SEQ ID NO: 12)

FIG. 12

PB1

GAAAGCAGGCAAACCATTTGAATGGATGTCAATCCGACTCTACTTTTCTTAAAGG
 TGCCAGCGCAAAATGCTATAAGCACAAACATTCCCTTATACTGGAGATCCTCCCTA
 CAGTCATGGAACAGGGACAGGATACACCATGGATACTGTCAACAGAACACACCA
 ATATTCAGAAAAAGGGAAATGGACAACAAACACTGAGATTGGAGCACCACAACCT
 TAATCCAATCGATGGACCACTTCCTGAAGACAATGAACCAAGTGGGTACGCCCA
 AACAGATTGTGTATTGGAAGCAATGGCTTTCCTTGAAGAATCCCATCCCGGAATC
 TTTGAAAATTCGTGTCTTGAAACGATGGAGGTGATTGAGCAGACAAGAGTGGAC
 AAATAACACAAGGCCGACAACTTATGATTGGACCTTGAATAGGAATCAACCT
 GCCGCAACAGCACTTGCTAATACGATTGAAGTATTGAGATCAAATGGTCTGACTT
 CCAATGAATCGGGGAGATTGATGGACTTCCTCAAAGATGTCATGGAGTCCATGA
 ACAAGGAGGAAATGGAAATAACAACACACTTCCAACGGAAGAGAAGAGTAAGA
 GACAACATGACAAAGAGAATGATAACACAGAGAACCATAGGGAAGAAAAAACA
 ACGATTAAGCAGAAAGAGCTATCTAATCAGAACATTAACCCTAAACACAATGAC
 CAAGGACGCTGAAAGAGGGGAAATTGAAACGACGAGCAATCGCTACCCCAAGGA
 TGCAGATAAGAGGATTTGTATATTTTGTGAAACACTAGCTCGAAGAATATGTGA
 AAAGCTTGAACAATCAGGATTGCCAGTTGGCGGTAATGAGAAAAAGGCCAACT
 GGCTAATGTCGTCAGAAAAATGATGACTAATTCCCAAGACACTGAACTCTCCTTC
 ACCATCACTGGGGACAATACCAAATGGAATGAAAATCAGAACCCACGCATATTC
 CTGGCAATGATCACATACATACTAGAAATCAGCCAGAATGGTTCAGAAATGTT
 CTAAGCATTGCACCGATTATGTTCTCAAATAAAATGGCAAGACTGGGGAAAGGA
 TATATGTTTGAAAGCAAAAGTATGAAATTGAGAACTCAAATACCAGCAGAAATG
 CTAGCAAGCATTGACCTAAAATATTTCAATGATTCAACAAAAAAGAAAATTGAA
 AAGATACGACCACTCCTGGTTGACGGGACTGCTTCACTGAGTCCTGGCATGATGA
 TGGGAATGTTCAACATGTTGAGCACTGTGCTGGGTGTATCCATATTAACCTGGG
 CCAGAGGAAATATACAAAGACCACATACTGGTGGGATGGTCTGCAATCATCCGA
 TGACTTTGCTTTGATAGTGAATGCGCCTAATCATGAAGGAATACAAGCTGGAGTA
 GACAGATTCTATAGAACTTGCAAACCTGGTCGGGATCAACATGAGCAAAAAGAAG
 TCCTACATAAATAGAACTGGAACATTCGAATTCACAAGCTTTTTCTACCGGTATG
 GTTTTGTAGCCAATTTGAGCATGGAACCTACCCAGTTTTGGGGTTTCCGGAATAAA
 TGAATCTGCAGACATGAGCATTGGAGTGACAGTCATCAAAAACAACATGATAAA
 TAATGATCTCGGTCTGCCACGGCACAAATGGYACTCCAACCTTTCATTAAGGAT
 TATCGGTACACATACCGGTGCCATAGAGGTGATACCCAGATACAAACCAGAAGA
 TCTTTTGAGTTGAAGAACTGTGGGAACAGACTCGATCAAAGACTGGTCTACTGG
 TATCAGATGGGGGTCCAAACCTATATAACATCAGAAACCTACACATCCCGGAAG
 TCTGTTTAAAATGGGAGCTAATGGATGAAGATTATAAGGGGAGGCTATGCAATC
 CATTGAATCCTTTTCGTTAGTCACAAAGAAATTGAATCAGTCAACAGTGCAGTAGT
 AATGCCTGCGCATGGCCCTGCCAAAAGCATGGAGTATGATGCTGTGCAACAACA
 CATTCTTGATCCCAAGAGGAACCGGTCCATATTGAACACAAGCCAAAGGGGA
 AACTAGAAGATGAGCAGATGTATCAGAAATGCTGCAACCTGTTTGAAAAATTCT
 TCCCAGCAGCTCATAAGAGACAGTCGGAATTTCTAGTATGGTTGAGGCCAT
 GGTATCCAGGGCCCGCATTGATGCACGAATTGACTTCGAATCTGGACGGATAAA
 GAAGGATGAGTTCGCTGAGATCATGAAGATCTGTTCCACCATTGAAGAGCTCAG
 ACGGCAAAAATAGTGAA (SEQ ID NO: 13)

FIG. 13

PB1 - Amino

MDVNP TLLFLKVPAQNAISTTFPYTGDPYPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKGKWT
TNTEIGAPQLNPIDGPLPEDNEPSGYAQTD CVLEAMAFLEESH PGIFENSCLETMEVIQ
QTRV DKL TQGRQTYDWTLNRNQPAATALANTIEVFRSNGLT SNESGRLMDFLKDV
MESMNKEEMEITTHFQRKRRVRDNMTKRMITQRTIGKKKQRLSRKSYLIRTLTLNT
MTKDAERGK LKRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARRICEKLEQSGLPVGGNEKKAKL
ANVVRKMMTNSQDTELSFTITGDNTKWNENQNPRIFLAMITYTTRNQPEWFRNVLSI
APIMFSNKMARLGKGYMFESKSMKLRTQIPAEMLASIDLKYFNDSTKKKIEKIRPLL
DGTASLSPGMMMGMFNMLSTVLGV SILNLGQRKYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVN
APNHEGIQAGVDRFYRTCKLVGINMSKKKSYINRTGTFEFTSFFYRYGFVANFSMELP
SFGVSGINESADMSIGVTVIKNNMINNDLGPATAQMXLQLFIKDYRYTYRCHRGDTQ
IQTRRSFELKKLWEQTRSKTGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPEVCLKWELMDDEDYKGRL
CNPLNPFVSHKEIESVNSAVVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWIPKRNR SILNTSQRGI
LEDEQMYQKCCNLFEKFFPSSSYRRPVGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKDEF
AEIMKICSTIEELRRQK (SEQ ID NO: 14)

FIG. 14

PB2

TATTGGTCTCAGGGAGCGAAAGCAGGTCAAATATATTCAATATGGAGAGAATAA
 AAGAACTGAGAGATCTGATGTTACAATCCCGCACCCGCGAGATACTAACAAAAA
 CTACTGTGGACCACATGGCCATAATCAAGAAATACACATCAGGAAGACAAGAGA
 AGAACCTGCACTTAGGATGAAATGGATGATGGCAATGAAATACCCAATTACAG
 CAGATAAGAGGATAATGGAGATGATTCTTGAGAGAAATGAACAGGGACAAACC
 CTTTGGAGCAAAACGAACGATGCTGGCTCAGACCGCGTAATGGTATCACCTCTGG
 CAGTGACATGGTGGAATAGGAATGGACCAACAACGAACACAATTCATTATCCGA
 AAGTCTACAAAACCTTATTTTGAAAAGGTTGAAAGATTGAAACACGGAACCTTTG
 GCCCGTTTCATTTTAGGAATCAAGTCAAGATAAGACGAAGAGTTGATGTAAACC
 CTGGTCACGCGGACCTCAGTGCTAAAGAAGCACAAGATGTGATCATGGAAGTTG
 TTTCCCAAATGAAGTGGGAGCCAGAATTCTAACATCAGAATCACAATAACAAT
 AACCAAAGAGAAAAAGGAAGAACTTCAGGACTGCAAAATTGCTCCCTTGATGGT
 AGCATACATGCTAGAAAGAGAGTTGGTCCGAAAAACAAGGTTCTCCAGTAGT
 AGGCGGAACAAGCAGTGTATACATTGAAGTGTTCATCTGACTCAGGGAACATG
 CTGGGAGCAAATGTACACCCAGGAGGAGAAGTTAGAAACGATGATATTGATCA
 AAGTTTAATTATTGCAGCCCGGAACATAGTGAGAAGAGCAACAGTATCAGCAGA
 TCCACTAGCATCCCTACTGGAAATGTGCCACAGTACACAGATTGGTGGAACAAG
 GATGGTAGACATCCTTAAGCAGAACCCAACAGAGGAACAAGCTGTGGATATATG
 CAAAGCAGCAATGGGATTGAGAATTAGCTCATCATTTCAGCTTTGGTGGAATTCACC
 TTCAAAGGACAAGTGGATCATCAGTCAAGAGAGAAGAAGAAATGCTTACGGGC
 AACCTTCAAACATTGAAAATAAGAGTGCATGAGGGCTATGAAGAATTCACAATG
 GTCGGAAGAAGAGCAACAGCCATTATCAGAAAGGCAACCAGAAGATTGATTCAA
 TTGATAGTAAGTGGGAGAGATGAACAATCAATTGCTGAAGCAATAATTGTAGCC
 ATGGTGTTCGCAAGAAGATTGCATGATAAAAGCAGTTCGAGGCGATTTGAACT
 TTGTTAATAGAGCAAATCAGCGTTTGAACCCCATGCATCAACTCTTGAGGCATTT
 CCAAAAAGATGCAAAAGTGCTTTTCCAAAATTGGGGAATTGAACCCATCGACAA
 TGTAATGGGGATGATTGGAATATTGCCTGACATGACCCCAAGCACCGAGATGTC
 ATTGAGAGGAGTGAGAGTCAGCAAAATGGGAGTGGATGAGTACTCCAGCACTGA
 GAGAGTGGTGGTGAGCATTGACCGTTTTTTAAGAGTTTCGGGATCAAAGGGGAAA
 CATACTACTGTCCCCTGAAGAAAGTCAGTGAAACACAAGGAACGGAAAAGCTGAC
 AATAATTTATTCGTCATCAATGATGTGGGAGATTAATGGTCCCGAATCAGTGTG
 GTCAATACTTATCAATGGATCATCAGAACTGGGAAATTGTAAAAATTCAGTGGT
 CACAGGACCCCACAATGTTATACAATAAGATAGAATTTGAACCATTCGAATCCCT
 GGTCCCTAGGGCCACCAGAAGCCAATACAGCGGTTTCGTAAGAACCCTGTTTCAG
 CAAATGCGAGATGTACTTGGAACATTTGATACTGCTCAAATAATAAACTCCTCC
 CTTTGGCCGCTGCTCCTCCGGAACAGAGTAGGATGCAGTTCTCTTCTTTGACTGTT
 AATGTAAGAGGTTTCGGGAATGAGGATACTTGTAAGAGGCAATTCCCCGGTGTTT
 AACTACAATAAAGTCACTAAAAGGCTCACAGTCCTCGGAAAGGATGCAGGTGCG
 CTTACTGAGGACCCAGATGAAGGTACGGCTGGAGTAGAATCTGCTGTTCTAAGA
 GGGTTTCTCATTTTAGGTAAAGAAAACAAGAGATATGGCCCAGCACTAAGCATC
 AATGAACTTAGCAAACCTTGCAAAAGGGGAGAAAGCCAATGTACTAATTGGGCAA
 GGGGACGTAGTGTTGGTAATGAAACGGAAACGTGACTCTAGCATACTTACTGAC
 AGCCAGACAGCGACCAAAAGGATTTCGGATGGCCATCAATTAGTGTTGAATTGTTT
 AAAAACGACCTTGTTTCTACTAATACGAGACCATAT (SEQ ID NO: 15)

FIG. 15

PB2 - Amino

MERIKELRDLMLQSRTREILTKTTVDHMAIIKKYTSGRQEKNPALRMKWMMAMKY
PITADKRIMEMIPERNEQGQTLWSKTNDAGSDRVMVSPLAVTWWNRRNGPTTNTIHY
PKVYKTYFEKVERLKHGTFGPVHFRNQVKIRRRVDVNPGHADLSAKEAQDVIMEVV
FPNEVGARILTSESQLTITKEKKEELQDCKIAPLMVAYMLERELVRKTRFLPVVGGTS
SVYIEVLHLTQGTCWEQMYTPGGEVRNDDIDQSLIIAARNIVRRATVSADPLASLLE
MCHSTQIGGTRMVDILKQNPTEEQAVDICKAAMGLRISSSFSFGGFTFKRTSGSSVKR
EEEMLTGNLQTLKIRVHEGYEEFTMVGRRATAIIRKATRRLIQLIVSGRDEQSIAEAI
VAMVFSQEDCMIKAVRGDLNLFVNRRANQRLNPMHQLLRHFQKDAKVLQFNWGIPI
DNVMGMIGILPDMTPSTEMSLRGVRVSKMGVDEYSSTERVVVSIDRFLRVRDQRGNI
LLSPEEVSETQGTEKLTIYSSSMMWEINGPESVLVNTYQWIIRNWEIVKIQWSQDPT
MLYNKIEFEPFQSLVPRATRSQYSGFVRTLFQQMRDVLGTFTAQIIKLLPFAAAPPE
QSRMQFSSLTVNVRGSGMRILVRGNSPVFNYNKVTKRLLTVLGKDAGALTEDPDEGT
AGVESAVLRGFLILGKENKRYGPALSINELSKLAKGEKANVLIGQGDVVLVMKRKR
DSSILTDSQTATKRIRMAIN (SEQ ID NO: 16)

FIG. 16

RESUMO

Patente de Invenção: "VÍRUS INFLUENZA CANINO, PROTEÍNAS HA, NM, NP, M1, NS1, PA, PB1 E PB2, ÁCIDOS NUCLEICOS QUE AS CODIFICAM, COMPOSIÇÕES CONTENDO AS REFERIDAS PROTEÍNAS, OS REFERIDOS VÍRUS OU OS REFERIDOS ÁCIDOS NUCLEICOS, BEM COMO USOS".

A presente invenção refere-se a um vírus influenza canino isolado do subtipo H3N8 que compreende uma HA que tem SEQ ID NO: 4 ou uma sequência de aminoácido que é mais do que 99% idêntica a SEQ ID NO: 4, com a condição de que os aminoácidos nas posições 94 e 233 são idênticos a SEQ ID NO: 4; uma composição que compreende um vírus atenuado ou inativado; proteínas HA, NM, NP, M1, NS1, PA, PB1 e PB2 isoladas ou purificadas e fragmentos das mesmas e composições que compreendem as mesmas ou ácidos nucleicos, opcionalmente como parte de um vetor, que codificam as mesmas; e um método de induzir uma resposta imune ao vírus influenza canino em um animal que compreende administrar ao animal uma composição mencionada acima.