



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020010799-9 A2



(22) Data do Depósito: 30/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/11/2020

(54) **Título:** PROTEÍNAS VP1 MODIFICADAS DE NOROVÍRUS E VLPS QUE COMPREENDEM PROTEÍNAS VP1 MODIFICADAS DE NOROVÍRUS

(51) **Int. Cl.:** C12N 15/40; A01H 5/00; A61K 39/12; A61P 31/14; A61P 37/04; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 30/11/2017 US 62/593,006; 31/07/2018 US 62/712,744.

(71) **Depositante(es):** MEDICAGO INC..

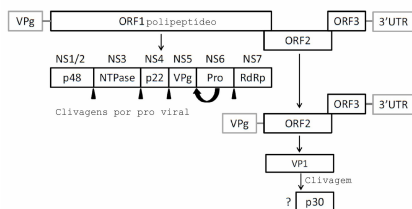
(72) **Inventor(es):** PIERRE-OLIVIER LAVOIE; MARC-ANDRE D'AOUST.

(86) **Pedido PCT:** PCT CA2018051530 de 30/11/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/104439 de 06/06/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 28/05/2020

(57) **Resumo:** São fornecidos ácidos nucleicos que codificam proteínas VP1 modificadas de norovírus e VLPs compreendendo uma ou mais das proteínas VP1 modificadas de norovírus. Também são descritos métodos para a proteína VP1 modificada de norovírus e VLP de norovírus, produção em plantas, partes da planta ou célula vegetal.



**PROTEÍNAS VP1 MODIFICADAS DE NOROVÍRUS E VLPS QUE
COMPREENDEM PROTEÍNAS VP1 MODIFICADAS DE NOROVÍRUS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a proteínas VP1 modificadas de norovírus, VLPs compreendendo proteínas VP1 modificadas de norovírus e métodos de produção das mesmas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A carga global de doenças atribuída à infecção por norovírus é alta, sendo associada a uma estimativa de 20% de todos os casos diarreicos em todo o mundo e causando mais de 200.000 mortes anualmente. Os norovírus são a principal causa de surtos de doenças transmitidas por alimentos na América do Norte e são o agente causador da maioria dos surtos associados à saúde entre os idosos. As cepas de norovírus também são reconhecidas como a principal causa de doença gastrointestinal pediátrica em todo o mundo.

[0003] Os norovírus compreendem um de um número de gêneros da família *Caliciviridae*. O genoma do norovírus humano é uma molécula de RNA de sentido positivo de fita única que codifica três fases de leituras abertas (ORFs) e capeados em sua extremidade 5' por uma proteína VPg. ORF1 codifica seis proteínas virais não estruturais, incluindo VPg, uma RNA polimerase dependente de RNA e uma protease viral. ORF2 codifica a principal proteína do capsídeo estrutural (VP1). ORF3 codifica uma proteína do capsídeo menor (VP2).

[0004] O VP1 é composto por 2 domínios: um domínio *shell* (S) e um domínio *protuding* (P). O domínio S, por exemplo das cepas GI.1, compreende os primeiros 225

aminoácidos N-terminais e contém elementos estruturais necessários para a montagem do capsídeo e a formação do icosaedro viral. O domínio P compreende o restante da proteína VP1 e é ainda composto por um subdomínio P1 e um subdomínio P2. O subdomínio P2 é referido como domínio hipervariável e acredita-se que desempenhe um papel importante na ligação ao receptor e na reatividade imunológica.

[0005] As proteínas VP1 formam dímeros por meio de interações proteicas mediadas pelo domínio P. A dimerização aumenta a estabilidade do vírion capsídeo e resulta na formação das saliências que se estendem a partir da base central da partícula de norovírus formada pelos domínios S. Quando expressas, as proteínas VP1 do norovírus podem se montar automaticamente para formar duas estruturas de vírion: uma estrutura de capsídeo 180-mer com simetria icosaédrica $T = 3$ com um diâmetro de 38-40 nm; e uma estrutura de capsídeo 60-mer com simetria icosaédrica $T = 1$ com um diâmetro de 23 nm.

[0006] VP2, a menor proteína estrutural, tem um peso molecular (PM) de aproximadamente 21-24 kDa. Estudos sugerem que VP2 é altamente básico e localizado dentro do capsídeo. A função do VP2 ainda não está totalmente esclarecida, mas geralmente acredita-se desempenhar um papel na estabilidade do capsídeo, protegendo os vírions da desmontagem e degradação (Bertolotti-Ciarlet A., Crawford S.E., Hutson A.M., Estes M.K. 2003, J. Virol. 77: 11603-11615). VP2 também pode ter uma função durante o empacotamento do genoma de RNA. A quantidade de proteína estrutural menor VP2 nos

víriões é relativamente baixa, com 1,5 a 8 cópias incorporadas no vírion maduro. Bertolotti-Ciarlet et. al. (2003) relatam que em células de insetos e mamíferos, as VLPs compostas por VP1/VP2 são mais resistentes à clivagem de proteases do que aquelas com apenas VP1, e que a expressão de VP2 em *cis* resulta em um aumento na produção da proteína VP1. Além disso, a presença da 3'UTR a jusante do gene da ORF2 aumenta os níveis no estado estacionário do mRNA NV ORF2. O maior aumento na expressão de VP1 foi observado quando ORF2 + ORF3 + 3'UTR, residindo na mesma construção e sob regulação de um promotor, foi expresso. A expressão de VP2 em *trans* não resultou em qualquer aumento na expressão de VP1, indicando que a organização subgenômica de ORF2-ORF2-3'UTR foi necessária para o aumento observado na produção de VP1.

[0007] Os norovírus são classificados de acordo com seu agrupamento filogenético da sequência de aminoácidos VP1. Sete genogrupos foram classificados até agora (GI a GVII), apenas com genogrupos GI, GII e GIV conhecidos por infectar seres humanos. Dos 32 genótipos específicos atualmente associados a infecções humanas, os norovírus GII.4 têm sido responsáveis pela maioria dos recentes surtos de norovírus. Novas cepas de GII.4 surgem a cada dois a três anos, evoluindo por um processo impulsionado por mutações nas regiões determinantes do epítipo do domínio P2 hipervariável de VP1. Esse processo permite o norovírus escapar das respostas imunes humorais adquiridas pela exposição prévia às cepas anteriores.

[0008] Embora confrontado com a dificuldade de cepas

de norovírus em rápida evolução e geneticamente diversas, o desenvolvimento de vacinas eficazes contra norovírus foi exacerbado por desafios adicionais. Por exemplo, até recentemente, o norovírus humano não podia ser cultivado em cultura de células e, mesmo agora, sistemas robustos de cultura de células para VLPs e norovírus vivos atenuados estão faltando.

[0009] Um desafio adicional no desenvolvimento de vacinas é que a imunidade à infecção por norovírus é específica da cepa e do genótipo, com imunidade cruzada mínima conferida contra outros genogrupos. Além disso, a imunidade a uma cepa de norovírus não é vitalícia e estima-se que persista entre seis meses e nove anos.

[0010] Várias abordagens foram adotadas para desenvolver uma vacina adequada contra a infecção por norovírus, incluindo a produção de proteínas recombinantes de norovírus em sistemas de expressão de insetos e plantas.

[0011] Huo et al. (Virus Research, 2015, 204: 1-5) demonstrou que uma proteína do capsídeo mutante M27G, de VLP de VP1 de norovírus produzida em células SF9 de inseto, resultou na produção de VLPs de 38 nm e 21 nm, compreendendo proteínas de 58 kDa e 55 kDa. A proteína de 55 kDa foi um resultado da degradação ou clivagem da proteína do capsídeo P1 de comprimento completo, em oposição ao produto traduzido de um *start* códon de interno. Os mutantes da deleção do N-terminal compreendendo 26 ou 38 resíduos de aminoácidos deletados da proteína VP1, resultaram na produção de VLPs de 21 nm. Os 26 mutantes de deleção de aminoácidos produziram baixos números de VLPs de 38 nm, enquanto 38 mutantes de

deleção de aminoácidos não resultaram na formação de VLPs de 38 nm.

[0012] O documento U.S. 2013/0273105 ensina a produção de formulações de norovírus compreendendo peptídeos antigênicos, proteínas ou VLPs derivados do genogrupo I (GI), genogrupo II (GII) ou sequências virais de consenso. Os antígenos do norovírus podem incluir variantes das proteínas do capsídeo expressas nas VLPs.

[0013] O documento U.S. 2015/0023995 fornece uma formulação de vacina compreendendo VLPs produzidas em células Sf9 de inseto, as VLPs compreendendo uma sequência de aminoácidos composta derivada de pelo menos duas sequências de proteínas virais. Por exemplo, uma VLP VP1 de GII.4 composta, compreendendo uma sequência de VP1 das cepas de norovírus GII.4 Minerva 2006-a e GII.4 Laurens 2006-b e GII.4 Houston 2002, é descrito. Sequências compostas derivadas de GII.1, GII.2 *Snow Mountain* e GII.3, bem como, sequências compostas GI derivadas de *Norwalk* GI.1, *Southampton* GI.1 e *Chiba* GI.1 são também descritas.

[0014] Mason *et al.* (*Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93 (11): 5335-40) ensinam o uso de plantas de tabaco e tubérculos de batata geneticamente modificados para expressar VLPs de norovírus GI.1 a partir da proteína VP1 nativa. As VLPs de norovírus produzidas pela planta são morfologicamente e fisicamente semelhantes às VLPs *Norwalk* de 38 nm produzidas em células de insetos. A administração oral de VLPs *Norwalk* purificadas produzidas por tabaco a partir de proteína do capsídeo nativa ou tubérculos de batata expressando proteína do capsídeo GI.1 induziu uma resposta

imune humoral em camundongos e humanos (Tacket *et al.*, J. Infect. Dis., 2000, 182(1): 302-5).

[0015] Huang *et al.* (*Biotechnol. Bioeng.*, 2009, 103 (4): 706-14) descrevem um vetor de replicon de DNA derivado de geminivírus para produção de VLP de norovírus GI.1 em plantas. A co-entrega do vetor derivado do *bean yellow dwarf virus* e do vetor fornecedor de Rep/RepA em *Nicotiana benthamiana* resultou na produção de proteína rápida e robusta.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0016] A presente invenção refere-se a proteínas modificadas de norovírus, partículas semelhantes a vírus (VLPs) compreendendo proteínas modificadas de norovírus e métodos de produção de proteínas de norovírus e partículas semelhantes a vírus (VLPs) compreendendo proteínas modificadas de norovírus.

[0017] É um objetivo da invenção produzir proteínas modificadas de norovírus, VLPs compreendendo proteínas modificadas de norovírus, e produzir VLPs compreendendo proteínas modificadas de norovírus em plantas.

[0018] Como descrito aqui, é fornecido um polinucleotídeo recombinante compreendendo uma sequência de nucleotídeos que codifica uma proteína VP1 modificada de norovírus, em que a proteína VP1 modificada de norovírus compreende uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação em:

um aminoácido selecionado a partir de posições em alinhamento de sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1,

uma deleção de um fragmento peptídico em alinhamento de sequência com os aminoácidos 39-46 da VP1 de norovírus genótipo GI.1,

os aminoácidos correspondentes às posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 são mutados para a sequência SSTAVATA, ou

uma combinação dos mesmos, e

a sequência nucleotídica não é derivada de uma VP1 de norovírus genótipo GI.1.

[0019] Também é fornecido o polinucleotídeo recombinante como descrito acima, em que a sequência nucleotídica é derivada de uma VP1 de norovírus selecionada de um grupo que consiste nos genótipos GI.2, GI.3, GI.5, GI.7, GII.2, GII.3, GII.4, GII.6, GII.12 e GII.17. Por exemplo, que não deve ser considerado limitativo, a sequência nucleotídica pode ser derivada do grupo que compreende GI.2/Leuven/2003/BEL GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden, GI.5/Siklos-HUN5407/2013/HUN, GI.7/USA/2014/GA5043, GII.2/CGMH47/2011/TW; GII.3/ Jingzhou/2013402/CHN, GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU, GII.6/Ohio/490/2012/USA, GII.12/HS206/2010/USA e GII.17_Kawa_2014_A0A077KVU6.

[0020] O polinucleotídeo recombinante descrito acima pode compreender substituições, modificações ou mutações específicas, selecionadas independentemente dentre as seguintes:

uma substituição, modificação ou mutação na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 43 da VP1 genótipo GI.1 para valina, isoleucina, leucina, metionina, treonina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina,

lisina ou histidina;

uma substituição, modificação ou mutação na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 57 da VP1 genótipo GI.1 para isoleucina, leucina, valina, alanina, glicina, serina, treonina, asparagina, glutamina, lisina ou histidina;

uma substituição, modificação ou mutação na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 84 da VP1 genótipo GI.1 para serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina; e

uma substituição, modificação ou mutação na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 94 da VP1 genótipo GI.1 para leucina, isoleucina, metionina, valina, treonina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina.

[0021] Qualquer um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima também pode ser otimizado para uso de códons humanos, conteúdo aumentado de GC ou uma combinação dos mesmos.

[0022] Uma proteína VP1 modificada de norovírus codificada por qualquer um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima também é aqui descrita. Além disso, uma VLP compreendendo a proteína VP1 modificada de norovírus codificada por qualquer um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima, também é divulgada. A VLP compreendendo a proteína VP1 do norovírus codificada por qualquer um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima, pode ainda compreender uma proteína VP2 do norovírus.

[0023] Um método para produzir uma VP1 modificada de

norovírus em uma planta, porção de uma planta ou célula vegetal também é fornecido aqui. VP1 modificada de norovírus pode ser codificada por qualquer um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima. O método compreende introduzir um ou mais de um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima na planta, a porção da planta ou a célula vegetal, e incubar a planta, a porção da planta ou a célula vegetal sob condições que permitam a expressão da uma ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus. O método aqui fornecido pode ainda compreender uma etapa de colheita da planta, porção da planta ou célula vegetal. Além disso, o método pode compreender uma etapa de extração, purificação ou extração e purificação de uma ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus a partir da planta, porção da planta ou da célula vegetal. Além disso, na etapa de introdução, o método pode compreender ainda a introdução de uma segunda sequência de ácido nucleico que codifica uma proteína VP2 do norovírus na planta, na porção da planta ou na célula vegetal e, na etapa de incubação, as condições permitem co-expressão e co-produção de uma ou mais de uma proteína VP1 modificada do norovírus e a proteína VP2 do norovírus na planta, porção da planta ou célula vegetal.

[0024] Também é descrito um método para produzir uma partícula semelhante ao vírus norovírus (VLP) em uma planta, porção de uma planta ou célula vegetal, em que a VLP compreende uma ou mais de uma das proteínas VP1 modificadas do norovírus codificadas por uma ou mais dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima. O método compreende introduzir de um ou mais de um dos polinucleotídeos

recombinantes descritos acima na planta, porção da planta ou célula vegetal, e incubar a planta, a porção da planta ou a célula vegetal sob condições que permitam a expressão de uma ou mais de uma proteína VP1 modificada do norovírus, produzindo assim a VLP do norovírus. O método aqui fornecido pode ainda compreender uma etapa de colheita da planta, porção da planta ou célula vegetal. Adicionalmente, o método pode compreender uma etapa de extração, purificação ou extração e purificação da VLP do norovírus a partir da planta, porção da planta ou célula vegetal. Além disso, na etapa de introdução, o método pode compreender ainda a introdução de uma segunda sequência de ácido nucleico que codifica uma proteína VP2 de norovírus na planta, na porção da planta ou na célula vegetal e, na etapa de incubação, as condições permitem co-expressão e co-produção da proteína VP1 modificada do norovírus e da proteína VP2 do norovírus na planta, porção da planta ou na célula vegetal, produzindo desse modo a VLP do norovírus. A VLP do norovírus produzida pelo método aqui descrito pode ter um diâmetro de cerca de 15 nm a 50 nm. Alternativamente, a VLP pode ter um diâmetro de cerca de 23 nm (para $T = 1$ simetria icosaédrica) ou cerca de 38 nm (para $T = 3$ simetria icosaédrica).

[0025] Um método de produção de um anticorpo ou fragmento de anticorpo é aqui fornecido, em que o método compreende a administração de uma ou mais de uma das proteínas VP1 modificadas de norovírus codificadas por um ou mais de um polinucleotídeo recombinante descrito acima, ou a VLP do norovírus compreendendo um ou mais do que uma proteína VP1 modificada do norovírus, para um sujeito ou um

animal hospedeiro, produzindo desse modo o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

[0026] Também é aqui fornecida uma planta, porção da planta ou célula vegetal compreendendo o polinucleotídeo recombinante descrito acima, a VP1 modificada do norovírus codificada por um ou mais de um polinucleotídeo recombinante ou o VLP de norovírus compreendendo um ou mais de uma proteína VP1 modificada do norovírus.

[0027] Uma composição para induzir uma resposta imune também é descrita aqui. A composição compreende uma dose eficaz de uma ou mais de uma proteína VP1 modificada do norovírus codificada por um ou mais de um polinucleotídeo recombinante descrito acima, ou a VLP do norovírus compreendendo um ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus, e um transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0028] A presente divulgação também fornece uma vacina para induzir uma resposta imune, em que a vacina compreende uma dose eficaz de uma ou mais de uma das proteínas VP1 modificadas do norovírus codificadas por um ou mais de um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima, ou a VLP compreendendo um ou mais de uma das proteínas VP1 modificadas do norovírus.

[0029] Várias cepas de Norovírus têm sido caracterizadas, e as cepas de norovírus podem evoluir ao longo do tempo. Portanto, a presente divulgação também é direcionada a proteínas VP1 e VP2 de norovírus que exibem de cerca de 30 a 100% ou qualquer quantidade entre elas, identidade de sequência de aminoácidos, à proteína VP1,

proteína VP2 ou ambas as proteínas VP1 e VP2, de qualquer uma das cepas de norovírus listadas nas Figuras 2A e 2B, desde que a proteína VP1 possa ser expressa em uma planta e que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus em um sujeito, quando a proteína VP1 é administrada ao sujeito. Por exemplo, cepas de norovírus incluem cepas com 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100% ou qualquer quantidade entre eles, identidade de sequência de aminoácidos (similaridade de sequência; porcentagem de identidade; porcentagem de similaridade) à proteína VP1, a proteína VP2 ou ambas as proteínas VP1 e VP2, com qualquer uma das cepas listadas nas Figuras 2A e 2B, desde que a proteína VP1 possa ser expressa em uma planta e a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus em um sujeito, quando a proteína VP1 é administrada ao sujeito.

[0030] Um anticorpo ou fragmento de anticorpo é aqui fornecido, em que o anticorpo ou fragmento de anticorpo é preparado pela administração de uma ou mais de uma das VP1 modificadas de norovírus codificadas por um ou mais de um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima ou a VLP de norovírus compreendendo uma ou mais de uma das VP1 modificadas de norovírus, a um sujeito ou animal hospedeiro.

[0031] Também aqui é descrito um método para induzir imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito, em que o método compreende administrar uma ou mais de uma proteína VP1 modificadas de norovírus codificada por um ou mais de um dos polinucleotídeos recombinantes descritos acima, ou a VLP

do norovírus compreendendo uma ou mais de uma das proteínas norovírus modificadas VP1. A uma ou mais de uma proteína VP1 modificada do norovírus ou VLP do norovírus pode ser administrada ao sujeito por via oral, intranasal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa subcutânea, retal ou intravaginal.

[0032] Este sumário da invenção não descreve necessariamente todas as características da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0033] Estas e outras características da invenção se tornarão mais evidentes a partir da descrição a seguir, na qual é feita referência aos desenhos anexos, em que:

[0034] A FIGURA 1A mostra uma representação esquemática da estrutura linear do genoma do norovírus e a poliproteína e proteínas traduzidas a partir dele. A FIGURA 1B mostra uma representação em diagrama de fita da estrutura tridimensional da proteína VP1 do norovírus compreendendo um domínio de *shell* (S), um subdomínio P1 (P1) e um subdomínio P2 (P2). A FIGURA 1C mostra uma representação em diagrama de fita da estrutura tridimensional de um dímero da proteína VP1 do norovírus compreendendo dois domínios S (S), dois subdomínios P1 (P1) e dois subdomínios P2 (P2).

[0035] A FIGURA 2A mostra referências do Uniprot e NCBI para várias proteínas VP1 do norovírus (painel superior) e VP2 (painel inferior). A FIGURA 2B mostra referências do NCBI para várias sequências de ácidos nucleicos de VP1 (painel superior) e VP2 (painel inferior) do norovírus. A FIGURA 2C mostra um alinhamento de vários domínios S das proteínas VP1 do norovírus. A sequência GI.1 do norovírus

(SEQ ID NO: 1) é usada como uma sequência de referência à que as outras sequências VP1 do norovírus (GI.2, SEQ ID NO: 4; GI.3, SEQ ID NO: 6; GI.5 , SEQ ID NO: 12; GI.7 SEQ ID NO: 101; GII.1. SEQ ID NO: 13; GII.2. SEQ ID NO: 14; GII.3, SEQ ID NO: 15; GII.4, SEQ ID NO: 16; GII.5, SEQ ID NO: 17; GII.6, SEQ ID NO: 20; GII.7, SEQ ID NO: 18; GII.12, SEQ ID NO: 19; GII.13, SEQ ID NO: 22; GII.14, SEQ ID NO: 32; GII.17, SEQ ID NO: 24; e GII.21, SEQ ID NO: 26) estão alinhadas. As sequências de aminoácidos VP1 para a família "GII" de proteínas VP1 compreendem uma deleção de 3 aminoácidos nos aminoácidos 14-16 e uma deleção de um aminoácido na posição 26, isso resulta em um deslocamento de alinhamento entre as sequências VP1 GII e as sequências VP1 GI por 4 aminoácidos.

[0036] A FIGURA 3A mostra um SDS-PAGE corado por Coomassie de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *Nicotiana benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) com painel esquerdo: VP1 tipo selvagem (wt) GI.1 códon humano otimizada (hCod)/VP1 United States/Norwalk/1968 (Construção#: 2724; SEQ ID NO: 3 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 1 (aminoácido)) e VP1 GI.5 hCod (Construção#: 3980; SEQ ID NO: 33 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 12 (aminoácido)); painel central: VP1 GI.1 tipo selvagem e GII.12 hCod/United States/HS206/2010 (Construção#: 3995; SEQ ID NO: 87 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 19 (aminoácido)); e painel direito: VP1 GI.1 tipo selvagem e GII.4 wt hCod/Sydney/NSW0514/2012 (Construção#: 3760; SEQ ID NO: 52 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 16 (aminoácido)) Seta: proteína VP1 de norovírus. Primeira lane em cada um dos painéis dos extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de

N. benthamiana infiltradas *mock*. A FIGURA 3B no painel superior mostra a expressão da proteína de norovírus e a montagem de VLP usando a análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações a partir de uma separação de gradiente de densidade de iodixanol dos extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod VP1 GI.1/United States/Norwalk/1968 (construção# 2724), ou VP1 wt hCod VP1 (construção#2724) e co-expressa com VP2 wt hCod (construção#2725). O painel inferior mostra micrografias eletrônicas de VLPs do norovírus purificadas a partir de frações de gradiente de iodixanol a 33% de VP1 ou co-expressão de proteínas VP1 e VP2. Uma micrografia eletrônica da VLP do norovírus nativo é mostrada para comparação. A FIGURA 3C mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando painel esquerdo: VP1 wt hCod GI.5/Hungria/Siklos/HUN5407/2013 (construção#: 3980; SEQ ID NO: 33 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 12 (aminoácido)); painel direito: VP1 GII.12/United States/HS206/2010 (construção#: 3995; SEQ ID NO: 87 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 19 (aminoácido)). A FIGURA 3D mostra títulos de IgG total VLP GI.1 específica medidos em amostras de soro de animais após imunização IM com uma dose (dia 21) e duas doses (dia 42) de 1 µg ou 10 µg de cada formulação. Títulos de IgG total foram medidos por ELISA usando placas revestidas por VLP GI.1 (LOQ = 100. Títulos de IgG total por grupo de tratamento (n = 8 animais/grupo) são representados pelo título médio geométrico (GMT) com um intervalo de confiança de 95 %. A

mesma letra (A, B, C, D): sem diferença significativa detectada entre os grupos de tratamento ($p > 0,05$).

[0037] A FIGURA 4A mostra uma análise de SDS-PAGE corada com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GI.2 (construção#: 3300; SEQ ID NO: 5 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 4 (aminoácido)). A FIGURA 4B mostra micrografias eletrônicas de VLPs de norovírus purificadas a partir de frações do gradiente de iodixanol 29-35% de VP1.

[0038] A FIGURA 5A mostra um SDS-PAGE corado por Coomassie de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) VP1 wt hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 3979; SEQ ID NO: 7 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 6 (aminoácido)), VP1 mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden_S94L (construção#: 4141; SEQ ID NO: 9 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 8 (aminoácido)) ou VP1 mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden_Q84S+S94L (construção#: 4142; SEQ ID NO: 11 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 10 (aminoácido)), com e sem VP2 wt hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 3303; SEQ ID NO: 95 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 94 (aminoácido)). Primeira lane: extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* infiltradas mock. A FIGURA 5B mostra uma análise SDS-PAGE corada com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 3979, painel esquerdo), VP1_S94L mut

hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 4141, painel do meio) ou VP1_Q84S+S94L mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 4142, painel direito). A FIGURA 5C mostra micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas a partir de frações do gradiente de iodixanol 31-35% de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* que expressam VP1 wt hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 3979, painel esquerdo; frações F2+F3, F6+F7 da Figura 5B), VP1_S94L mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 4141, painel do meio; frações F2 - F6 da Figura 5B) ou VP1_Q84S+S94L mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden (construção#: 4142, painel direito; frações F2 - F6 da Figura 5B). Ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm. A FIGURA 5D mostra um SDS-PAGE corado com Coomassie de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) com VP1 mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden_M57I+S94L (construção#: 4180; SEQ ID NO: 171 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 172 (aminoácido)). A FIGURA 5E mostra micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações do gradiente de iodixanol de 31-35% de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 mut hCod GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden_M57I+S94L (construção#: 4180); Ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm. A FIGURA 5F mostra o rendimento relativo de VLPs compreendendo VP1 GI.3 não nativa com substituições na posição do

aminoácido 94, em comparação com o rendimento VLP de GI.3 tipo selvagem (GI.3 S94; definido como "*Fold Change*" de 1): C#: número da construção.

[0039] A FIGURA 6A mostra um SDS-PAGE corado por Coomassie de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) com VP1 wt hCOD GI.1/United States/Norwalk/1968 (construção#: 2724; SEQ ID NO: 3 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 1 (aminoácido)), VP1 wt hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN (construção#: 3980; SEQ ID NO: 33 (nucleotídeo) ; SEQ ID NO: 12 (aminoácido)), VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_Q84S (construção#: 4130; SEQ ID NO: 35 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 34 (aminoácido)), VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_A94L (construção#: 4131; SEQ ID NO: 37 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 36 (aminoácido)) ou VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_Q84S+A94L (construção#: 4132; SEQ ID NO: 39 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 38 (aminoácido)). Seta: proteína VP1 de norovírus; Primeira lane = extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* infiltradas mock. A FIGURA 6B mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando, da esquerda para a direita, VP1 wt hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN (construção#3980), VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_Q84S (construção#: 4130, painel esquerdo), VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_A94L (construção#: 4131, painel do meio) ou VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/

HUN_Q84S+A94L (construção#: 4132, painel direito). A FIGURA 6C mostra micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas a partir de frações do gradiente de iodixanol 31-35% de extratos brutos de proteínas preparadas a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando, da esquerda para a direita, VP1 wt hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN (construção# 3980), VP1 wt hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_Q84S (construção#: 4130, painel esquerdo), VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_A94L (construção#: 4131, painel do meio) ou VP1 mut hCod GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN_Q84S + A94L (construção#: 4132, painel direito). Ampliação de 15.000X; barra de escala = 200 nm. A FIGURA 6D mostra uma análise SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando, da esquerda para a direita, VP1 wt hCod GI.7/GA5043/USA/2014 (construção#4209; SEQ ID NO: 101 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 204 (aminoácido)), mut hCod GI.7/GA5043/USA/2014_R84S (construção#4210; SEQ ID NO: 176 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 177 (aminoácido)), mut de hCod GI.7/GA5043/USA/2014_M57I (construção 4217; SEQ ID NO: 178 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 179 (aminoácido)), mut de hCod GI.7/GA5043/USA/2014_M57I+R84S construto # 4218; SEQ ID NO: 180 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 181 (aminoácido)). * amostras obtidas para análise com TEM (ver a Figura 6E). A FIGURA 6E mostra micrografias de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas a partir de frações do gradiente de iodixanol 31-35% de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana*

expressando, superior esquerdo: VP1 wt hCod GI.7/GA5043/USA/2014 (construção # 4209), superior direito: mut hCod GI.7/GA5043/USA/2014_R84S (construção#4210); inferior esquerdo: mut hCod GI.7/GA5043/USA/2014_M57I (Construção 4217); inferior direito mut hCod GI.7/GA5043/USA/2014_M57I + R84S construção#4218). Ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm. A FIGURA 6F mostra o rendimento relativo de VLPs compreendendo VP1 GI.7 não nativa com substituições na posição de aminoácido 57, em comparação com o rendimento VLP GI.7 de tipo selvagem (GI.7 M57; definido como "Fold Change" de 1): C#: número da construção.

[0040] A FIGURA 7A mostra um SDS-PAGE corado por Coomassie de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) com VP1 wt hCod GII.2/CGMH47/2011/TW (construção#: 3982 ; SEQ ID NO: 40 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 14 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW_E80S (construção#: 4143; SEQ ID NO: 86 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 85 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW _A90L (construção#: 4144; SEQ ID NO: 42 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 41 (aminoácido)) ou VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW _E80S+A90L (construção#: 4145; SEQ ID NO: 44 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 43 (aminoácido)). Seta: proteína VP1 de norovírus; Primeira lane = extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* infiltradas mock. A FIGURA 7B mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando, da esquerda para a direita, VP1 wt

hCod GII.2/CGMH47/2011/TW (construção# 3982), VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW_E80S (construção#4143), mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW _A90L (construção#: 4144) ou VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW _E80S + A90L (construção#: 4145). A FIGURA 7C mostra a análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* (parte superior de cada painel) e micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas frações do gradiente de iodixanol de 29 -35% de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* (parte inferior de cada painel), expressando: painel superior esquerdo: VP1 wt hCod GII.2/CGMH47/2011/TW (construção#3982), painel superior direito VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW_E80S+A90L (construção # 4145); painel inferior esquerdo: VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW_A39V+E80S+A90L (construção#4182; SEQ ID NO: 183 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 182 (aminoácido)); painel inferior direito: VP1 mut hCod GII.2/CGMH47/2011/TW_M53I+E80S+A90L (construção#4183 SEQ ID NO: 185 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 184 (aminoácido)); Ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm.

[0041] A FIGURA 8A mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando, da esquerda para a direita, VP1 wt hCod GII.3/Jingzhou/2013402/ CHN (construção#:3983; SEQ ID NO: 45 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 15 (aminoácido; primeiro painel)), VP1 mut hCod GII.3/

Jingzhou/2013402/CHN_E80S (construção#: 4146; SEQ ID NO: 47 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 46 (aminoácido; segundo painel)), VP1 mut hCod GII.3/Jingzhou/2013402/CHN_A90L (construção#: 4147; SEQ ID NO: 49 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 48 (aminoácido; terceiro painel)) ou VP1 mut hCod GII.3/Jingzhou/2013402/CHN_E80S+A90L (construção#:4148, SEQ ID NO: 51 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 50 (aminoácido; quarto painel)). A FIGURA 8B mostra micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas a partir de frações do gradiente de iodixanol 31-35% de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (construção#3983, primeiro painel) ou VP1 mut hCod GII.3/Jingzhou/2013402/CHN_E80S (construção#: 4146, segundo painel). Ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm.

[0042] A FIGURA 9A mostra um SDS-PAGE corado por Coomassie de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) com VP1 wt GI.1/United States/Norwalk/1968 (construção#: 2724; SEQ ID NO: 3 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 1 (aminoácido)), VP1 wt hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (construção#:3760; SEQ ID NO: 52 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 16 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_A39V (construção#: 4155; SEQ ID NO: 54 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 53 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_V47P (construção#: 4156; SEQ ID NO: 56 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 55 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_R53I (construção#: 4157;

SEQ ID NO: 58 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 57 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S (construção#: 4133; SEQ ID NO: 60 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 59 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_S90L (construção#: 4134; SEQ ID NO: 62 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 61 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_Δ35-42 (construção#: 4158; SEQ ID NO: 64 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 63 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_SSTAVATA (construção#: 4159; SEQ ID NO: 66 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 65 (aminoácido)),
 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+A39V (construção#: 4165; SEQ ID NO: 68 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 67 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+V47P (construção #: 4166; SEQ ID NO: 70 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 69 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+R53I (construção#: 4167; SEQ ID NO: 72 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 71 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+S90L (construção#: 4135; SEQ ID NO: 74 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 73 (aminoácido)),
 VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+Δ35-42 (construção#: 4168; SEQ ID NO: 76 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 75 (aminoácido)) ou VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+SSTAVATA (construção#: 4169; SEQ ID NO: 78 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 77 (aminoácido)). Seta: proteína VP1 de norovírus; Primeira lane = extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* infiltradas mock. A FIGURA 9B mostra

uma análise de SDS-PAGE corada com Coomassie (painel superior) e micrografias eletrônicas de transmissão (TEM; painel inferior; ampliação de 15.000X; barra de escala = 200 nm) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações do gradiente de densidade de iodixanol dos extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (construção#: 3760), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S (construção#: 4133), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_S90L (construção#: 4134), VP1 GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S + S90L (construção#: 4135). A FIGURA 9C mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie (painel superior) e micrografias eletrônicas de transmissão (TEM; painel inferior; ampliação de 15.000X; barra de escala = 200 nm) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas a partir de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (construção#: 3760), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S (construção#: 4133), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_A39V (construção#: 4155), mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+A39V (construção#: 4165), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_Δ35-42 (construção#: 4158), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+Δ35-42 (construção#: 4168). A FIGURA 9D mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie (painel superior) e micrografias eletrônicas de transmissão (TEM; painel inferior; ampliação de 15.000X;

barra de escala = 200 nm) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (construção#: 3760), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S (construção#: 4133), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_R53I (construção#: 4157), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_R53I+P80S (construção#: 4167). A FIGURA 9E mostra uma análise de SDS-PAGE corada por Coomassie de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações de gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (construção #: 3760), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S (construção#: 4133), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_V47P (construção#: 4156), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S+V47P (construção#: 4166). A FIGURA 9F mostra uma análise de SDS-PAGE corado por Coomassie de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (construção#: 3760), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_P80S (construção#: 4133), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_SSTAVATA (construção#: 4159), VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_SSTAVATA+P80S (construção#: 4169). A FIGURA 9G mostra a análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol

dos extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* (painel superior) e das micrografias de eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações do gradiente de iodixanol 31-35% dos extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* (painel inferior), expressando: painel esquerdo: VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_R53I+P80S (construção# 4167); painel direito VP1 mut hCod GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU_A39V+R53I+P80S (construção# 4186; SEQ ID NO: 191 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 190 (aminoácido)); ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm. A FIGURA 9H mostra o rendimento relativo de VLPs compreendendo VP1 GII.4/2012 não nativo com substituições na posição de aminoácidos 80, em comparação com o rendimento VLP de GII.4/2012 tipo selvagem (nativo) (GII.4/2012 P80 definido como "Fold Change" de 1; C#: número da construção. A FIGURA 9I mostra o rendimento relativo de VLPs compreendendo VP1 GII.4/2012 (P80S) com uma substituição adicional na posição de aminoácido 39, em comparação com o rendimento VLP de GII.4/2012 (P80S) compreendendo A39.GII.4/2012 (P80S) A39 definido como "Fold Change" de 1; C#: número da construção.

[0043] A FIGURA 10A mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.6/Ohio/490/2012/USA (construção#:3993; SEQ ID NO: 21 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 20 (aminoácido)) e VP2 wt hCod

GII.6/HS245/2010/USA (construção#: 3307; SEQ ID NO: 97 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 96 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.6/Ohio/490/2012/ USA_E80S (construção#: 4149; SEQ ID NO: 80 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 79 (aminoácido)) e VP2 wt hCod GII.6/HS245/2010/USA (construção#: 3307), VP1 mut hCod GII.6/Ohio/490/2012/USA_S90L (construção#: 4150; SEQ ID NO: 82 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 81 (aminoácido))) e VP2 wt hCod GII.6/HS245/2010/USA (construção#3307) ou VP1 mut hCod GII.6/Ohio/490/2012/ USA_E80S+S90L VP1 (construção #: 4151; SEQ ID NO: 84 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 83 (aminoácido)) e VP2 wt hCod GII.6/HS245/2010/ USA (construção#: 3307). A FIGURA 10B mostra micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações do gradiente de iodixanol 31-35% de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt hCod GII.6/Ohio/490/2012/USA (construção#:3993) e VP2 wt hCod GII.6/HS245/2010/USA (construção#:3307), VP1 mut hCod GII.6/Ohio/490/2012/USA_S90L (construção#:4150) e VP2 wt hCod GII.6/HS245/2010/ USA (construção#:3307). Ampliação de 15.000X; barra de escala = 200 nm.

[0044] A FIGURA 11A mostra um SDS-PAGE corado por Coomassie de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* agroinfiltradas, 9 dias após a infiltração (DPI) com VP1 wt hCod GI.1/United States/Norwalk/1968 (construção#:2724; SEQ ID NO: 3 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 1 (aminoácido)), VP1 wt hCod GII.12/HS206/2010/USA (construção#: 3995; SEQ ID NO: 87 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 19 (aminoácido)), VP1 mut hCod

GII.12/HS206/2010/USA_E80S (construção#: 4136; SEQ ID NO: 89 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 88 (aminoácido)), VP1 mut hCod GII.12/HS206/2010/USA_A90L (Construção#:4137; SEQ ID NO: 91 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 90 (aminoácido)) ou VP1 mut hCod GII.12/HS206/2010/USA_E80S+A90L (construção#: 4138; SEQ ID NO: 93 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 92 (aminoácido)). Primeira lane = extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* infiltradas mock. A FIGURA 11B mostra uma análise de SDS-PAGE corado com Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol de extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt GII.12/HS206/2010/USA (construção#:3995), VP1 GII.12/HS206/2010/USA_E80S (construção#:4136), VP1 GII.12/HS206/2010/USA_A90L (construção#: 4137) ou VP1 GII.12/HS206/2010/USA_E80S+A90L (construção#:4138). A FIGURA 11C mostra micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas a partir de frações do gradiente de iodixanol 31-35% de extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* expressando VP1 wt GII.12 / HS206 / 2010 / USA (construção#:3995, primeiro painel VP1 GII.12/HS206/2010/USA_P80S (construção#:4136, segundo painel), VP1 GII.12/HS206/2010/USA_S90L (construção#: 4137, terceiro painel) ou VP1 GII.12/HS206/2010/USA_P80S+S90L (construção#: 4138, quarto painel). Ampliação 15.000X; barra de escala = 500 nm. A FIGURA 11D mostra a análise de SDS-PAGE corado por Coomassie de frações do gradiente de densidade de iodixanol dos extratos brutos de proteína preparados a partir de folhas de

N. benthamiana (parte superior de cada painel) e micrografias eletrônicas de transmissão (TEM) de partículas semelhantes a vírus (VLPs) purificadas de frações de gradiente de iodixanol dos extratos brutos de proteínas preparados a partir de folhas de *N. benthamiana* (parte inferior de cada painel), expressando: painel superior esquerdo: wt hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6VP1 (construção#3998; SEQ ID NO: 25 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 24 (aminoácido)), painel superior direito VP1 mut hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A90L (construção#4232; SEQ ID NO: 197 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 196 (aminoácido)); painel inferior esquerdo: VP1 mut hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A39V (construção#4234; SEQ ID NO: 193 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 192 (aminoácido)); Painel inferior direito: VP1 mut hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_R53I (construção#4235; SEQ ID NO: 195 (nucleotídeo); SEQ ID NO: 194 (aminoácido)); ampliação de 15.000X; barra de escala = 500 nm.

[0045] A FIGURA 12A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.1 United States Norwalk 1968 (SEQ ID NO: 1); a FIGURA 12B mostra a sequência de ácidos nucleicos da VP1 GI.1 do tipo selvagem United States Norwalk 1968 (SEQ ID NO: 2); a FIGURA 12C mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GI.1 United States Norwalk 1968 (SEQ ID NO: 3).

[0046] A FIGURA 13A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 G1.2 Leuven 2003 D2DEL3 (SEQ ID NO: 4); a FIGURA 13B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod G1.2 Leuven 2003 D2DEL3 (SEQ ID NO: 5).

[0047] A FIGURA 14A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.3 LillaEdet 2008 H2DG70 (SEQ ID NO: 6); a FIGURA

14B mostra a sequência de ácidos nucleicos de hCod GI.3 LillaEdet 2008 H2DG70 (SEQ ID NO: 7).

[0048] A FIGURA 15A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.5 Siklos HUN5407 2013 HUN AHW99832 (SEQ ID NO: 12). A FIGURA 15B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GI.5 Siklos HUN5407 2013 HUN AHW99832 (SEQ ID NO: 33).

[0049] A FIGURA 16A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.7/GA5043/USA/2014 (SEQ ID NO: 101). A FIGURA 16B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 GI.7/GA5043/USA/2014 (SEQ ID NO: 175). A FIGURA 16C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.1 Ascension208 2010 USA AFA55174 (SEQ ID NO: 13).

[0050] A FIGURA 17A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.2 CGMH47 2011 TW AGT39206 (SEQ ID NO: 14). A FIGURA 17B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.2 CGMH47 2011 TW AGT39206 (SEQ ID NO: 40).

[0051] A FIGURA 18A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.3 Jingzhou 2013402 CHN AGX01095 (SEQ ID NO: 15). A Figura 18B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.3 Jingzhou 2013402 CHN AGX01095 (SEQ ID NO: 45).

[0052] A FIGURA 19A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4 Sydney NSW0514 2012 (SEQ ID NO: 16). A FIGURA 19B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4 Sydney NSW0514 2012 (SEQ ID NO: 52). A FIGURA 19C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 US96: GII.4 Dresden174 1997 DE AY741811 (SEQ ID NO: 27). A FIGURA 19D mostra a sequência de aminoácidos de VP1 FH02: GII.4 FarmingtonHills 2002 US AY502023 (SEQ ID NO: 28). A FIGURA 19E mostra a sequência de

aminoácidos de VP1 Hnt04: GII.4 Hunter-NSW504D 2004 AU DQ078814 (SEQ ID NO: 29). A FIGURA 19F mostra a sequência de aminoácidos de VP1 2006b: GII.4 Shellharbour-NSW696T 2006 AU EF684915 (SEQ ID NO: 30). A FIGURA 19G mostra a sequência de aminoácidos de VP1NO09: GII.4 Orange-NSW001P 2008 AU GQ845367 (SEQ ID NO: 31).

[0053] A FIGURA 20 mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.5 Alberta 2013 CA ALT54485 (SEQ ID NO: 17).

[0054] A FIGURA 21A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.6 Ohio 2012 M9T020 (SEQ ID NO: 20). A FIGURA 21B mostra a sequência de ácidos nucleicos da VP1 otimizada para hCod GII.6 Ohio 2012 M9T020 (SEQ ID NO: 21);

[0055] A FIGURA 22 mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.7 Musa 2010 AII73774 (SEQ ID NO: 18).

[0056] A FIGURA 23A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.12_HS206_2010_USA_AEI29586 (SEQ ID NO: 19); a FIGURA 23B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.12_HS206_2010_USA AEI29586 (SEQ ID NO: 87).

[0057] A FIGURA 24A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.13 VA173 2010 H9AWU4 (SEQ ID NO: 22). A FIGURA 24B mostra a sequência de ácidos nucleicos da VP1 otimizada para códon humano GII.13 VA173 2010 H9AWU4 otimizada (SEQ ID NO: 23).

[0058] A FIGURA 25 mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.14 Saga 2008 JPN ADE28701 (SEQ ID NO: 32).

[0059] A FIGURA 26A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6 (SEQ ID NO: 24). A FIGURA 26B mostra a sequência de ácidos nucleicos da VP1 otimizada para códon humano GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6 (SEQ ID NO:

25).

[0060] A FIGURA 27 mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.21 Sali 2011 USA AFC89665 (SEQ ID NO: 26).

[0061] A FIGURA 28A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 modificada GI.3_Lil08_Q84S (SEQ ID NO: 98). A FIGURA 28B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 GI.3_Lil08_Q84S (SEQ ID NO: 167). A FIGURA 28C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.3 Lil08_S94L (SEQ ID NO: 8). A FIGURA 28D mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GI.3 Lil08_S94L (SEQ ID NO: 9). A FIGURA 28E mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.3 Lil08_Q84S+S94L (SEQ ID NO: 10). A FIGURA 28F mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GI.3 Lil08_Q84S+S94L (SEQ ID NO: 11). A FIGURA 28G mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.3 Lil08_A43V+S94L (SEQ ID NO: 170). A FIGURA 28H mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GI.3 Lil08_A43V+S94L (SEQ ID NO: 169). A FIGURA 28I mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.3 Lil08_M57I+S94L (SEQ ID NO: 172). A FIGURA 28J mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GI.3 Lil08_M57I+S94L (SEQ ID NO: 171). A FIGURA 28K mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.3 Lil08_A43V+M57I+S94L (SEQ ID NO: 174). A FIGURA 28L mostra a sequência de ácido nucleico de VP1 hCod GI.3 Lil08_A43V+M57I+S94L (SEQ ID NO: 173). A FIGURA 28M mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_S94X (SEQ ID NO: 292); em que X é selecionado dentre V, I M, T, E, D, N, Q, K ou H. A FIGURA 28N mostra a sequência otimizada para códon humano de VP1_GI.3_Lil08_S94X (SEQ ID NO: 293); em que X é selecionado a partir de um códon que codifica V (por

exemplo, XXX = GTG), I (por exemplo, XXX = ATC), M (por exemplo, XXX = ATG), T (por exemplo, XXX = ACC), E (por exemplo, XXX = GAG), D (por exemplo, XXX = GAC), N (por exemplo, XXX = AAC), Q (por exemplo, XXX = CAG), K (por exemplo, XXX = AAG) ou H (por exemplo, XXX = CAC).

[0062] A FIGURA 29A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 modificada GI.5 Siklos Q84S (SEQ ID NO: 34). A FIGURA 29B mostra a sequência de ácidos nucleicos VP1 modificada GI.5 Siklos Q84S (SEQ ID NO: 35). A FIGURA 29C mostra a sequência de aminoácidos VP1 GI.5 Siklos A94L (SEQ ID NO: 36). A FIGURA 29D mostra a sequência de ácido nucleico VP1 hCod GI.5 Siklos A94L (SEQ ID NO: 37). A FIGURA 29E mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GI.5 Siklos Q84S+A94L (SEQ ID NO: 38). A FIGURA 29F mostra a sequência de ácido nucleico de VP1 hCod GI.5 Siklos Q84S+A94L (SEQ ID NO: 39). A FIGURA 29G mostra a sequência de aminoácidos de VP1 modificada GI.7/GA5043/USA/2014_R84S (SEQ ID NO: 177). A FIGURA 29H mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 modificada hCod GI.7/GA5043/USA/2014_R84S (SEQ ID NO: 176). A FIGURA 29I mostra a sequência de aminoácidos de VP1 modificada GI.7/GA5043/USA/2014_M57I (SEQ ID NO: 179). A FIGURA 29J mostra a sequência de ácidos nucleicos da VP1 modificada hCod GI.7/GA5043/USA/2014_M57I (SEQ ID NO: 178). A FIGURA 29K mostra a sequência de aminoácidos de VP1 modificada GI.7/GA5043/USA/2014_M57I+R84S (SEQ ID NO: 181). A FIGURA 29L mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 modificada hCod GI.7/GA5043/USA/2014_M57I+R84S (SEQ ID NO: 180). A FIGURA 29M mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GI.7/GA5043/USA/2014_M57X (SEQ ID NO: 290); em que X é

selecionado dentre L, G, S, T, N, Q, K ou H. A FIGURA 29N mostra VP1_GI.7/GA5043/USA/2014_M57X otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 291); em que X é selecionado a partir de um códon que codifica L (por exemplo, XXX = CTG), G (por exemplo, XXX = GGC), S (por exemplo, XXX = AGC), T (por exemplo, XXX = ACC), N (por exemplo, XXX = AAC), Q (por exemplo, XXX = CAG), K (por exemplo, XXX = AAG) ou H (por exemplo, XXX = CAC).

[0063] A FIGURA 30A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.2 CGMH47 E80S (SEQ ID NO: 85). A FIGURA 30B mostra a sequência de ácido nucleico de VP1 hCod GII.2 CGMH47 E80S (SEQ ID NO: 86). A FIGURA 30C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.2 CGMH47 A90L (SEQ ID NO: 41); A FIGURA 30D mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.2 CGMH47 A90L (SEQ ID NO: 42). A FIGURA 30E mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_E80S+A90L (SEQ ID NO: 43). A FIGURA 30F mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_E80S+A90L hCod (SEQ ID NO: 44). A FIGURA 30G mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+E80S+A90L (SEQ ID NO: 182). A FIGURA 30H mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+E80S+A90L hCod (SEQ ID NO: 183). A FIGURA 30I mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_R53I+E80S+A90L (SEQ ID NO: 184). A FIGURA 30J mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_R53I+E80S+A90L hCod (SEQ ID NO: 185). A FIGURA 30K mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+R53I+E80S+A90L (SEQ ID NO: 186). A FIGURA 30L mostra a sequência de ácidos nucleicos de

VP1_GII.2_CGMH47_ A39V+R53I+E80S+A90L hCod (SEQ ID NO: 187).

[0064] A FIGURA 31A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.3_Jing_E80S (SEQ ID NO: 46). A FIGURA 31B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 GII.3_Jing_E80S hCod (SEQ ID NO: 47). FIGURA 31C a sequência de aminoácidos de VP1 GII.3_Jing_A90L (SEQ ID NO: 48). A FIGURA 31D mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.3_Jing_A90L (SEQ ID NO: 49). FIGURA 31E a sequência de aminoácidos de VP1 GII.3_Jing_E80S+A90L (SEQ ID NO: 50). A FIGURA 31F mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 GII.3_Jing_E80S+A90L hCod (SEQ ID NO: 51).

[0065] A FIGURA 32A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_A39V (SEQ ID NO: 53). A FIGURA 32B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_A39V (SEQ ID NO: 54). A FIGURA 32C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_V47P (SEQ ID NO: 55). A FIGURA 32D mostra a sequência de ácido nucleico de VP1 hCod GII.4_Syd12_V47P (SEQ ID NO: 56). A FIGURA 32E mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_R53I (SEQ ID NO: 57). A FIGURA 32F mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_R53I (SEQ ID NO: 58). A FIGURA 32G mostra a sequência de aminoácidos de VP1; GII.4_Syd12_P80S (SEQ ID NO: 59). A FIGURA 32H mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S (SEQ IDNO: 60). A FIGURA 32I mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_S90L (SEQ ID NO: 61). A FIGURA 32J mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_S90L (SEQ ID NO: 62). A FIGURA 32K mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_Δ35-42 (SEQ ID NO: 63). A

FIGURA 32L mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1GII.4_Syd12_Δ35-42 hCod (SEQ ID NO: 64). A FIGURA 32M mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_SSTAVATA (SEQ ID NO: 65). A FIGURA 32N mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_SSTAVATA (SEQ ID NO: 66). A FIGURA 32O mostra a sequência de aminoácidos de VP1GII.4_Syd12_P80S+A39V (SEQ ID NO: 67). A FIGURA 32P mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S+A39V (SEQ ID NO: 68). A FIGURA 32Q mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_P80S+V47P (SEQ ID NO: 69). A FIGURA 32R mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S+V47P (SEQ ID NO: 70). A FIGURA 32S mostra a sequência de aminoácidos de VP1GII.4_Syd12_P80S+R53I (SEQ ID NO: 71). A FIGURA 32T mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S+R53I (SEQ ID NO: 72). A FIGURA 32U mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_P80S+S90L (SEQ ID NO: 73). A FIGURA 32V mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S+S90L (SEQ ID NO: 74). A FIGURA 32W mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_P80S+ Δ35-42 (SEQ ID NO: 75). A FIGURA 32X mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S+Δ35-42 (SEQ ID NO: 76). A FIGURA 32Y mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_P80S+SSTAVATA (SEQ ID NO: 77). A FIGURA 32Z mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_P80S+SSTAVATA (SEQ ID NO: 78). A FIGURA 32AA mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_A39V+R53I (SEQ ID NO: 188). A FIGURA 32BB mostra a sequência

de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_A39V+R53I (SEQ ID NO: 189). A FIGURA 32CC mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Syd12_A39V+R53I+P80S (SEQ ID NO: 190). A FIGURA 32DD mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.4_Syd12_A39V+R53I+P80S (SEQ ID NO: 191). A FIGURA 32EE mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GII.4_Syd12_P80X (SEQ ID NO: 287); em que X é selecionado a partir de um códon que codifica A (por exemplo, XXX = GCC), N (por exemplo, XXX = AAC), K (por exemplo, XXX = AAG) ou H (por exemplo, XXX = CAC). A FIGURA 32FF mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80X (SEQ ID NO: 286); em que X é selecionado de A, N, K ou H. A FIGURA 32GG mostra a sequência de ácidos nucleicos da sequência de otimizada para códon humano de VP1 GII.4_Syd12_P80S+A39X (SEQ ID NO: 289); em que X é selecionado a partir de um códon que codifica I (por exemplo, XXX = ATC), M (por exemplo, XXX = ATG), G (por exemplo, XXX = GGC), S (por exemplo, XXX = AGC), E (por exemplo, XXX = GAG), D (por exemplo, XXX = GAC), N (por exemplo, XXX = AAC), Q (por exemplo, XXX = CAG), K (por exemplo, XXX = AAG) ou H (por exemplo, XXX = CAC). A FIGURA 32HH mostra a sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+A39X (SEQ ID NO: 288); em que X é selecionado dentre I, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H.

[0066] A FIGURA 33A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.6_Ohio_E80S (SEQ ID NO: 79). A FIGURA 33B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.6_Ohio_E80S (SEQ ID NO: 80). A FIGURA 33C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.6_Ohio_S90L (SEQ ID NO: 81). A FIGURA 33D mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod

GII.6_Ohio_S90L (SEQ ID NO: 82). A FIGURA 33E mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.6_Ohio_E80S+S90L (SEQ ID NO: 83). A FIGURA 33F mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.6_Ohio_E80S+S90L (SEQ ID NO: 84).

[0067] A FIGURA 34A mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.12_HS10_E80S (SEQ ID NO: 88). A FIGURA 34B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.12_HS10_E80S (SEQ ID NO: 89). A FIGURA 34C mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.12_HS10_A90L (SEQ ID NO: 90). A FIGURA 34D mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.12_HS10_A90L (SEQ ID NO: 91). A FIGURA 34E mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.12_HS10_E80S+A90L (SEQ ID NO: 92); A FIGURA 34F mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.12_HS10_E80S+A90L (SEQ ID NO: 93). A FIGURA 34G mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A39V (SEQ ID NO: 192). A FIGURA 34H mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A39V (SEQ ID NO: 193). A FIGURA 34I mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_R53I (SEQ ID NO: 194). A FIGURA 34J mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_R53I (SEQ ID NO: 195). A FIGURA 34K mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A90L (SEQ ID NO: 196). A FIGURA 34L mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A90L (SEQ ID NO: 197). A FIGURA 34M mostra a sequência de aminoácidos de VP1 GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_A39V+M53I (SEQ ID NO: 198). A FIGURA 34N mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014

A0A077KVU6_A39V+M53I (SEQ ID NO: 199). A FIGURA 34O mostra a sequência de aminoácidos de VP1GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_E80S+A90L (SEQ ID NO: 200). A FIGURA 34P mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014 A0A077KVU6_E80S+A90L (SEQ ID NO: 201);

[0068] A FIGURA 35A mostra a sequência de aminoácidos de VP2_GI.1_Norwalk (SEQ ID NO: 99). A FIGURA 35B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP.2_GI1_Norwalk otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 100).

[0069] A FIGURA 36A mostra a sequência de aminoácidos de VP2_GI.3_Lil108 (SEQ ID NO: 94). A FIGURA 36B mostra a sequência de ácidos nucleicos do VP2_GI.3_Lil108 otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 95).

[0070] A FIGURA 37A mostra a sequência de aminoácidos de VP2_GII.6_HS10 (SEQ ID NO: 96). A FIGURA 37B mostra a sequência de ácidos nucleicos de VP2_GII6_HS10 otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 97).

[0071] A FIGURA 38A mostra o vetor de clonagem 1190 do T-DNA da esquerda para a direita (SEQ ID NO: 162). A FIGURA 38B mostra a construção 2724 do promotor 2X35S ao terminador NOS (SEQ ID NO: 163). A FIGURA 38C mostra o vetor de clonagem 3677 do T-DNA da esquerda para a direita (SEQ ID NO: 164). A FIGURA 38D mostra a construção 4133 do promotor 2X35S ao terminador NOS (SEQ ID NO: 165). A FIGURA 38E mostra a construção 4135 do promotor 2X35S ao terminador NOS (SEQ ID NO: 166).

[0072] A FIGURA 39A mostra uma representação esquemática da construção 2724 (VP1 Wt GI.1 hCod). A FIGURA 39B mostra uma representação esquemática da construção 3300

(VP1 Wt GI.2 hCod). A FIGURA 39C mostra uma representação esquemática da construção 3979 (VP1 Wt GI.3 hCod).

[0073] A FIGURA 40A mostra uma representação esquemática da construção 4140 (VP1 GI.3_Q84S hCod). A FIGURA 40B mostra uma representação esquemática da construção 4141 (VP1 GI.3_S94L hCod). A FIGURA 40C mostra uma representação esquemática da construção 4142 (VP1 GI.3_P84S+S94L hCod). A FIGURA 40D mostra uma representação esquemática da construção 4179 (VP1 GI.3_A43V+S94L hCod). A FIGURA 40E mostra uma representação esquemática da construção 4180 (VP1 GI.3_M57I+S94L hCod). A FIGURA 40F mostra uma representação esquemática da construção 4181 (VP1 GI.3_A43V+M57I+S94L hCod).

[0074] A FIGURA 41A mostra uma representação esquemática da construção 3980 (VP1 Wt GI.5 hCod (Wt GI.5 hCod). A FIGURA 41B mostra uma representação esquemática da construção 4130 (VP1 GI.5_Q84S). A FIGURA 41C mostra uma representação esquemática da construção 4131 (VP1 GI.5_A94L hCod). A FIGURA 41D mostra uma representação esquemática da construção 4132 (VP1 GI.5_Q84S+A94L hCod). A FIGURA 41E mostra uma representação esquemática da construção 4210 (VP1 GI.7_R84S hCod). A FIGURA 41F mostra uma representação esquemática da construção 4217 (VP1 GI.7_M57I hCod) A FIGURA 41G mostra uma representação esquemática da construção 4218 (VP1 GI.7_M57I + R84S hCod).

[0075] A FIGURA 42A mostra uma representação esquemática da construção 3982 (Wt VP1 GII.2 hCod). A FIGURA 42B mostra uma representação esquemática da construção 4143 (VP1 GII.2_E80S). A FIGURA 42C mostra uma representação

esquemática da construção 4144 (VP1 GII.2_A90L hCod). A FIGURA 42D mostra uma representação esquemática da construção 4145 (VP1 GII.2_E80S+A90L hCod). A FIGURA 42E mostra uma representação esquemática da construção 4182 (VP1 GII.2_A39V+E80S+A90L hCod). A FIGURA 42F mostra uma representação esquemática da construção 4183 (VP1 GII.2_R53I+E80S+A90L hCod). A FIGURA 42G mostra uma representação esquemática da construção 4184 (VP1 GII.2_A39V+R53I+E80S+A90L hCod).

[0076] A FIGURA 43A mostra uma representação esquemática da construção 3983 (Wt VP1 GII.3 hCod). A FIGURA 43B mostra uma representação esquemática da construção 4146 (VP1 GII.3_E80S hCod). A FIGURA 43C mostra uma representação esquemática da construção 4147 (VP1 GII.3_A90L hCod). A FIGURA 43D mostra uma representação esquemática da construção 4148 (VP1 GII.3_E80S+A90L).

[0077] A FIGURA 44A mostra uma representação esquemática da construção 3760 (Wt VP1 GII.4 hCod). A FIGURA 44B mostra uma representação esquemática da construção 4155 (VP1 GII.4_A39V hCod). A FIGURA 44C mostra uma representação esquemática da construção 4156 (VP1 GII.4_V47P hCod). A FIGURA 44D mostra uma representação esquemática da construção 4157 (VP1 GII.4_R53I hCod). A FIGURA 44E mostra uma representação esquemática da construção 4133 (VP1 GII.4_P80S hCod). A FIGURA 44F mostra uma representação esquemática da construção 4134 (VP1 GII.4_S90L hCod). A FIGURA 44G mostra uma representação esquemática da construção 4158 (VP1 GII.4_Δ35-42 hCod). A FIGURA 44H mostra uma representação esquemática da construção 4159 (VP1

GII.4_SSTAVATA hCod). A FIGURA 44I mostra uma representação esquemática da construção 4165 (VP1 GII.4_A39V+P80S hCod). A FIGURA 44J mostra uma representação esquemática da construção 4166 (VP1 GII.4_V47P+P80S hCod). A FIGURA 44K mostra uma representação esquemática da construção 4167 (VP1 GII.4_R53I+P80S hCod). A FIGURA 44L mostra uma representação esquemática da construção 4135 (VP1 GII.4_P80S+S90L hCod). A FIGURA 44M mostra uma representação esquemática da construção 4168 (GII.4_P80S+Δ35-42 hCod). A FIGURA 44N mostra uma representação esquemática da construção 4169 (VP1 GII.4_P80S+SSTAVATA hCod). A FIGURA 44O mostra uma representação esquemática da construção 4185 (VP1 GII.4_A39V+R53I hCod). A FIGURA 44P mostra uma representação esquemática da construção 4186 (VP1 GII.4_A39V+R53I+P80S hCod).

[0078] A FIGURA 45A mostra uma representação esquemática da construção 3993 (Wt VP1 GII.6 hCod). A FIGURA 45B mostra uma representação esquemática da construção 4149 (VP1 GII.6_E80S hCod). A FIGURA 45C mostra uma representação esquemática da construção 4150 (VP1 GII.6_S90L hCod). A FIGURA 45D mostra uma representação esquemática da construção 4151 (VP1 GII.6_E80S + S90L).

[0079] A FIGURA 46A mostra uma representação esquemática da construção 3995 (Wt VP1 GII.12 hCod). A FIGURA 46B mostra uma representação esquemática da construção 4136 (VP1 GII.12_E80S hCod). A FIGURA 46C mostra uma representação esquemática da construção 4137 (VP1 GII.12_A90L hCod). A FIGURA 46D mostra uma representação esquemática da construção 4138 (VP1 GII.12_E80S + A90L). A FIGURA 46E mostra

uma representação esquemática da construção 4234 (VP1 GII.17_A39V). A FIGURA 46F mostra uma representação esquemática da construção 4235 (VP1 GII.17_R53I). A FIGURA 46G mostra uma representação esquemática da construção 4232 (VP1 GII.17_A90L). A FIGURA 46H mostra uma representação esquemática da construção 4236 (VP1 GII.17_A39V+R53I). A FIGURA 46I mostra uma representação esquemática da construção 4233 (VP1 GII.17_E80S+A90L).

[0080] A FIGURA 47A mostra uma representação esquemática da construção 2725 (Wt VP2 GI.1). A FIGURA 47B mostra uma representação esquemática da construção 3303 (Wt VP2 GI.3 hCod). A FIGURA 47C mostra uma representação esquemática da construção 3307 (Wt VP2 GII.6).

[0081] A FIGURA 48 mostra uma representação esquemática da construção 1190 (vetor de clonagem 1190).

[0082] A FIGURA 49 mostra uma representação esquemática da construção 3677 (vetor de clonagem 3677).

[0083] A FIGURA 50A mostra uma representação esquemática das construções GII.4 P80X (vetores de clonagem), em que X é selecionado dentre: A (construção 4281); N (construção 4285); K (construção 4286); ou H (construção 4287). A FIGURA 50B mostra uma representação esquemática das construções GII.4 P80s+A39X (vetores de clonagem), em que X é selecionado a partir de I (construção 4256); M (construção 4257); G (construção 4258); S (construção 4259); E (construção 4260); D (construção 4261); N (construção 4262); Q (construção 4263); construção K (4264); ou H (construção 4265).

[0084] A FIGURA 51 mostra uma representação

esquemática das construções GI.7 M57X (vetores de clonagem), em que X é selecionado dentre: L (construção 4266); G (construção 4268); S (construção 4269); T (construção 4270); N (construção 4273); Q (construção 4274); K (construção 4275); ou H (construção 4276).

[0085] [0084] A FIGURA 52 mostra uma representação esquemática das construções GI.3 S94X (vetores de clonagem), em que X é selecionado dentre: V (construção 4288); I (construção 4289); M (construção 4290); T (construção 4292); E (construção 4293); D (construção 4294); N (construção 4295); Q (construção 4296); K (construção 4297); ou H (construção 4298).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0086] A descrição a seguir é de uma concretização preferida.

[0087] Conforme usado neste documento, os termos "compreendendo", "tendo", "incluindo" e "contendo" e variações gramaticais dos mesmos são inclusivos ou abertos e não excluem elementos adicionais não mencionados e/ou etapas de métodos. O termo "consistindo essencialmente em" quando usado aqui em conexão com um uso ou método, indica que elementos adicionais e/ou etapas do método podem estar presentes, mas que essas adições não afetam materialmente a maneira pela qual o método ou uso recitado funciona. O termo "consistindo em" quando usado aqui em conexão com um uso ou método, exclui a presença de elementos adicionais e/ou etapas do método. Um uso ou método descrito aqui como compreendendo certos elementos e/ou etapas pode também, em certas concretizações, consistir essencialmente naqueles elementos

e/ou etapas, e em outras concretizações consistir naqueles elementos e/ou etapas, se ou não essas concretizações são especificamente referidas. Além disso, o uso do singular inclui o plural, e "ou" significa "e/ou", a menos que indicado de outra forma. O termo "pluralidade", conforme usado aqui, significa mais de um, por exemplo, dois ou mais, três ou mais, quatro ou mais e similares. A menos que aqui definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que geralmente é entendido por um técnico versado no assunto. Conforme usado aqui, o termo "cerca de" refere-se a uma variação de aproximadamente $\pm 10\%$ de um determinado valor. Deve ser entendido que essa variação é sempre incluída em qualquer determinado valor fornecido aqui, se ou não for especificamente referido. O uso da palavra "um/uma" ou "uns/umas" quando usado aqui em conjunto com o termo "compreendendo" pode significar "um (1)", mas também é consistente com o significado de "um ou mais", "pelo menos um" e "um ou mais de um."

[0088] O termo "planta", "parte de uma planta", "parte da planta", "material da planta", "matéria vegetal", "biomassa vegetal", "material vegetal", "extrato vegetal" ou "folhas da planta", conforme aqui utilizado, pode compreender uma planta inteira, tecido, células ou qualquer fração da mesma, componentes intracelulares da planta, componentes extracelulares da planta, extratos líquidos ou sólidos de plantas ou uma combinação dos mesmos, capazes de fornecer a maquinaria transcricional, traducional e pós-traducional para expressão de um ou mais de um ácido nucleico

aqui descrito e/ou a partir do qual uma proteína ou VLP expressa pode ser extraída e purificada. As plantas podem incluir, mas não estão limitadas a, plantações agrícolas, incluindo, por exemplo, canola, *Brassica spp.*, milho (*mayze*), *Nicotiana spp.*, (tabaco) por exemplo, *Nicotiana benthamiana*, *Nicotiana rustica*, *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana alata*, *Arabidopsis thaliana*, alfafa, batata, batata doce (*Ipomoea batatus*), ginseng, ervilha, aveia, arroz, soja, trigo, cevada, girassol, algodão, milho (*corn*), centeio (*Secale cereale*), sorgo (*Sorghum bicolor*, *Sorghum vulgare*), cártamo (*Carthamus tinctorius*) .

[0089] O termo "parte da planta", como aqui utilizado, refere-se a qualquer parte da planta incluindo mas não se limitando a folhas, caule, raiz, flores, frutos, uma célula vegetal obtida de folhas, caule, raiz, flores, frutos, um extrato vegetal obtido de folhas, caule, raiz, flores, frutos ou uma combinação dos mesmos. O termo "extrato vegetal", como usado aqui, refere-se a um produto derivado de planta que é obtido após o tratamento de uma planta, uma parte de uma planta, uma célula vegetal ou uma combinação dos mesmos, fisicamente (por exemplo, por congelamento seguido de extração em um tampão adequado), mecanicamente (por exemplo, por trituração ou homogeneização da planta ou parte da planta seguida de extração em um tampão adequado), enzimaticamente (por exemplo, usando enzimas de degradação da parede celular), quimicamente (por exemplo, usando um ou mais quelantes ou tampões) ou uma combinação dos mesmos. Um extrato de planta pode ser ainda processado para remover componentes indesejados da planta, por exemplo, debris da

parede celular. Um extrato vegetal pode ser obtido para auxiliar na recuperação de um ou mais componentes da planta, parte da planta ou célula vegetal, por exemplo, uma proteína (incluindo complexos de proteínas, supraestruturas de proteínas e/ou VLPs), um ácido nucleico, um lipídio, um carboidrato ou uma combinação dos mesmos da planta, parte da planta ou célula vegetal. Se o extrato vegetal compreender proteínas, poderá ser chamado de extrato proteico. Um extrato proteico pode ser um extrato bruto de planta, um extrato de planta ou proteína parcialmente purificado ou um produto purificado que compreende uma ou mais proteínas, complexos de proteínas, supraestruturas de proteínas e/ou VLPs do tecido vegetal. Se desejado, um extrato proteico, ou um extrato vegetal, pode ser parcialmente purificado usando técnicas conhecidas por um técnico versado no assunto, por exemplo, o extrato pode ser sujeito a precipitação de sal ou pH, centrifugação, centrifugação de densidade de gradiente, filtração, cromatografia, por exemplo, cromatografia de exclusão por tamanho, cromatografia de troca iônica, cromatografia de afinidade ou uma combinação dos mesmos. Um extrato proteico também pode ser purificado, utilizando técnicas que são conhecidas por um técnico versado no assunto.

[0090] O termo "segmento de ácido nucleico", conforme aqui utilizado, refere-se a uma sequência de ácidos nucleicos que codifica uma proteína de interesse. Além da sequência de ácidos nucleicos, o segmento de ácido nucleico compreende uma região reguladora e um terminador que estão operacionalmente ligados à sequência de ácidos nucleicos. A

região reguladora pode, por exemplo, compreender um promotor e, opcionalmente, um elemento potencializador (*enhancer*) operacionalmente ligado ao promotor.

[0091] O termo "complexo de ácido nucleico", conforme aqui utilizado, refere-se a uma combinação de dois ou mais de dois segmentos de ácido nucleico. Os dois ou mais de dois segmentos de ácido nucleico podem estar presentes em um único ácido nucleico, de modo que o complexo de ácido nucleico compreenda dois ou mais de dois segmentos de ácidos nucleicos, com cada segmento de ácido nucleico sob o controle de uma região reguladora e um terminador. Alternativamente, o complexo de ácido nucleico pode compreender dois ou mais ácidos nucleicos separados, cada um dos ácidos nucleicos compreendendo um ou mais de um segmento de ácido nucleico, em que cada segmento de ácido nucleico está sob o controle de uma região reguladora e um terminador. Por exemplo, um complexo de ácido nucleico pode compreender um ácido nucleico que compreende dois segmentos de ácido nucleico, um complexo de ácido nucleico pode compreender dois ácidos nucleicos, cada ácido nucleico compreendendo um segmento de ácido nucleico ou um complexo de ácido nucleico pode compreender dois ou mais de dois ácidos nucleicos, com cada ácido nucleico compreendendo um ou mais de um segmento de ácido nucleico.

[0092] O termo "vetor" ou "vetor de expressão", como aqui utilizado, refere-se a um ácido nucleico recombinante para transferir sequências de ácidos nucleicos exógenas para células hospedeiras (por exemplo, células vegetais) e direcionar a expressão das sequências de ácidos nucleicos

exógenas nas células hospedeiras. "Cassete de expressão" refere-se a uma sequência de nucleotídeos que compreende um ácido nucleico de interesse sob o controle de, e operacionalmente (ou operativamente) ligado a um promotor apropriado ou outros elementos reguladores para a transcrição do ácido nucleico de interesse em uma célula hospedeira. Como um técnico versado no assunto apreciaria, o cassete de expressão pode compreender uma sequência de terminação (terminador) que é qualquer sequência que está ativa na planta hospedeira. Por exemplo, a sequência de terminação pode ser derivada do segmento do genoma do RNA-2 de um vírus de RNA bipartite, por exemplo, um como vírus, a sequência de terminação pode ser um terminador NOS ou a sequência terminadora pode ser obtida a partir do 3'UTR do gene plastocianina da alfafa.

[0093] As construções da presente divulgação podem ainda compreender uma região 3' não traduzida (UTR). Uma região 3' não traduzida contém um sinal de poliadenilação e quaisquer outros sinais regulatórios capazes de efetuar o processamento de mRNA ou a expressão gênica. O sinal de poliadenilação é geralmente caracterizado por efetuar a adição de faixas de ácido poliadenílico na extremidade 3' do precursor do mRNA. Sinais de poliadenilação são comumente reconhecidos pela presença de homologia com a forma canônica 5'AATAAA-3', embora as variações não sejam incomuns. Exemplos não limitativos de regiões 3' não traduzidas adequadas são as regiões 3' não traduzidas transcritas contendo um sinal de poliadenilação dos genes do plasmídeo (Ti) indutor de tumor de *Agrobacterium*, como a nopalina

sintase (gene Nos) e genes de plantas, como os genes de proteínas de armazenamento de soja, a pequena subunidade do gene da ribulose-1, 5-bifosfato carboxilase (ssRUBISCO; documento US 4,962,028; que é aqui incorporado por referência), o promotor usado na regulação da expressão de plastocianina.

[0094] Por "região reguladora" "elemento regulador" ou "promotor" significa uma porção de ácido nucleico tipicamente, mas nem sempre, a montante da região de codificante da proteína de um gene, que pode ser composta de DNA ou RNA, ou ambos, DNA e RNA. Quando uma região reguladora está ativa e em associação operativa, ou operacionalmente ligada, com uma sequência nucleotídica de interesse, isso pode resultar na expressão da sequência nucleotídica de interesse. Um elemento regulador pode ser capaz de mediar a especificidade de um órgão ou controlar a ativação de genes no desenvolvimento ou no tempo. Uma "região reguladora" inclui elementos promotores, elementos promotores centrais exibindo uma atividade promotora basal, elementos que são induzíveis em resposta a um estímulo externo, elementos que mediam a atividade promotora, tal como, elementos reguladores negativos ou potenciadores transcricionais. "Região reguladora", como aqui utilizado, também inclui elementos que são ativos após a transcrição, por exemplo, elementos reguladores que modulam a expressão gênica, como potenciadores traducionais e transcricionais, repressores traducionais e transcricionais, sequências ativadoras a montante e determinantes de instabilidade do mRNA. Vários destes últimos elementos podem estar localizados

proximalmente à região codificante.

[0095] No contexto desta divulgação, o termo "elemento regulador" ou "região reguladora" refere-se tipicamente a uma sequência de DNA, geralmente, mas nem sempre, a montante (5') da sequência codificante de um gene estrutural, que controla a expressão da região codificante fornecendo o reconhecimento da RNA polimerase e/ou outros fatores necessários para a transcrição começar em um sítio específico. No entanto, deve ser entendido que outras sequências nucleotídicas, localizadas dentro de íntrons ou 3' da sequência também podem contribuir para a regulação da expressão de uma região codificante de interesse. Um exemplo de um elemento regulador que fornece o reconhecimento para a RNA polimerase ou outros fatores de transcrição para garantir a iniciação em um sítio específico é um elemento promotor. A maioria, mas não todos, os elementos promotores eucarióticos, contém uma região TATA, uma sequência de ácido nucleico conservada composta por pares das bases nucleotídicas adenosina e timidina, geralmente situados aproximadamente 25 pares de bases a montante de um sítio de início de transcrição. Um elemento promotor pode compreender um elemento promotor basal, responsável pelo início da transcrição, bem como outros elementos reguladores que modificam a expressão gênica.

[0096] Existem vários tipos de regiões reguladoras, incluindo aquelas que são reguladas pelo desenvolvimento, indutíveis ou constitutivas. Uma região reguladora que é regulada pelo desenvolvimento ou controla a expressão diferencial de um gene sob seu controle é ativada dentro de

certos órgãos ou tecidos de um órgão em momentos específicos durante o desenvolvimento desse órgão ou tecido. No entanto, algumas regiões reguladoras reguladas pelo desenvolvimento podem ser preferencialmente ativas dentro de certos órgãos ou tecidos em estágios de desenvolvimento específicos, elas também podem estar ativas de uma maneira regulada pelo desenvolvimento ou no nível basal em outros órgãos ou tecidos dentro da planta também. Exemplos de regiões reguladoras tecido-específicas, por exemplo, uma região reguladora específica de *ver*, incluem o promotor de *napina* e o promotor de *cruciferina* (Rask et al., 1998, *J. Plant Physiol.* 152: 595-599; Bilodeau et al., 1994, *Plant Cell* 14: 125-130). Um exemplo de um promotor folha-específico inclui o promotor de *plastocianina* (ver o documento US 7,125,978, que é aqui incorporado por referência).

[0097] Uma região reguladora indutível é aquela que é capaz de ativar a transcrição, direta ou indiretamente, de uma ou mais sequências de DNA ou gene em resposta a um indutor. Na ausência de um indutor, as sequências de DNA ou genes não serão transcritos. Tipicamente, o fator proteico que se liga especificamente a uma região reguladora indutível para ativar a transcrição pode estar presente em uma forma inativa, que é então direta ou indiretamente convertida em forma ativa pelo indutor. No entanto, o fator proteico também pode estar ausente. O indutor pode ser um agente químico, tal como, uma proteína, metabólito, regulador de crescimento, herbicida ou composto fenólico ou um estresse fisiológico imposto diretamente por calor, frio, sal ou elementos tóxicos ou indiretamente pela ação de um patógeno

ou agente de doença, tal como, um vírus. Uma célula vegetal contendo uma região reguladora indutível pode ser exposta a um indutor aplicando externamente o indutor à célula ou planta, tal como, por pulverização, rega, aquecimento ou métodos semelhantes. Os elementos reguladores induzíveis podem ser derivados de genes vegetais ou não vegetais (por exemplo, Gatz, C. e Lenk, I.R.P., 1998, *Trends Plant Sci.* 3, 352-358). Exemplos de potenciais promotores induzíveis incluem, mas não se limitam a, promotor induzível à tetraciclina (Gatz, C., 1997, *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 48, 89-108), promotor indutível a esteróides (Aoyama, T. e Chua, N.H., 1997, *Plant J.* 2, 397-404) e promotor induzível ao etanol (Salter, M.G., et al., 1998, *Plant Journal* 16, 127-132; Caddick, M.X., et al., 1998, 16, 177-180) genes IB6 e CKI1 indutíveis por citocinina (Brandstatter, I. e Kieber, J.J., 1998, *Plant Cell* 10, 1009-1019; Kakimoto, T., 1996, *Science* 274, 982-985) e o elemento indutível por auxina, DR5 (Ulmasov, T., et al., 1997, *Plant Cell* 9, 1963-1971).

[0098] Uma região reguladora constitutiva direciona a expressão de um gene através das várias partes de uma planta e continuamente ao longo do desenvolvimento da planta. Exemplos de elementos reguladores constitutivos conhecidos incluem promotores associados ao transcrito CaMV 35S. (p35S; Odell et al., 1985, *Nature*, 313: 810-812; que é aqui incorporada por referência), a actina 1 de arroz (Zhang et al, 1991, *Plant Cell*, 3: 1155-1165), actina 2 (An et al., 1996, *Plant J.*, 10: 107-121) ou tms 2 (documento US 5,428,147) e genes da triosefosfato isomerase 1 (Xu et al.,

1994, *Plant Physiol.* 106: 459-467), o gene da ubiquitina 1 do milho (Cornejo et al., 1993, *Plant Mol. Biol.* 29: 637-646), os genes da ubiquitina 1 e 6 de *Arabidopsis* (Holtorf et al., 1995, *Plant Mol. Biol.* 29: 637-646), o gene do fator de iniciação traducional 4A da do tabaco (Mandel et al, 1995 *Plant Mol. Biol.* 29: 995-1004); o promotor do vírus do mosaico da nervura da mandioca (*Cassava Vein Mosaic Virus*), pCAS (Verdaguer et al., 1996); o promotor da subunidade menor da ribulose bifosfato carboxilase, pRbcS: (Outchkourov et al., 2003), o pUbi (para monocotiledôneas e dicotiledôneas).

[0099] O termo "constitutivo", conforme usado aqui, não indica necessariamente que uma sequência de nucleotídeos sob controle da região reguladora constitutiva é expressa no mesmo nível em todos os tipos de células, mas que a sequência é expressa em uma ampla variedade de tipos de células mesmo que a variação na abundância seja frequentemente observada.

[0100] As construções de expressão como descritas acima podem estar presentes em um vetor. O vetor pode compreender sequências de borda que permitem a transferência e integração do cassete de expressão no genoma do organismo ou hospedeiro. A construção pode ser um vetor binário de planta, por exemplo, um vetor de transformação binário baseado em pPZP (Hajdukiewicz, et al. 1994). Outros exemplos de construções incluem pBin19 (ver Frisch, D. A., L. W. Harris-Haller, et al. 1995, *Plant Molecular Biology* 27: 405-409).

[0101] O termo "nativo", "proteína nativa" ou "domínio nativo", como aqui utilizado, refere-se a uma proteína ou domínio com uma sequência primária de aminoácidos

idêntica ao tipo selvagem. As proteínas ou domínios nativos podem ser codificados por sequências nucleotídicas possuindo uma sequência com 100% de similaridade com a sequência do tipo selvagem. Uma sequência de aminoácidos nativa também pode ser codificada por uma sequência nucleotídica otimizada para códon humano (hCod) ou uma sequência nucleotídica compreendendo um conteúdo aumentado de GC quando comparado à sequência nucleotídica do tipo selvagem, desde que a sequência de aminoácidos codificada pela sequência nucleotídica hCod exiba sequência com 100% de identidade com a sequência de aminoácidos nativa.

[0102] Por uma sequência nucleotídica que é "otimizada para códon humano" ou uma sequência nucleotídica "hCod", entende-se a seleção de nucleotídeos de DNA apropriados para a síntese de uma sequência oligonucleotídica ou fragmento do mesmo que se aproxima do uso de códon geralmente encontrado dentro de uma sequência oligonucleotídica de uma sequência nucleotídica humana. Por "conteúdo aumentado de GC", entende-se a seleção de nucleotídeos de DNA apropriados para a síntese de uma sequência oligonucleotídica ou fragmento do mesmo, a fim de aproximar o uso de códons que, quando comparado à sequência oligonucleotídica nativa correspondente, compreende um aumento do conteúdo GC, por exemplo, de cerca de 1 a cerca de 30%, ou qualquer quantidade entre elas, ao longo do comprimento da porção codificante da sequência de oligonucleotídeos. Por exemplo, de cerca de 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30% ou qualquer quantidade entre elas, ao longo do comprimento da porção

codificante da sequência oligonucleotídica. Como descrito abaixo, uma sequência nucleotídica otimizada para códon humano, ou uma sequência nucleotídica compreendendo um conteúdo aumentado de GC (quando comparada à sequência nucleotídica do tipo selvagem) exibe expressão aumentada dentro de uma planta, parte de uma planta ou célula vegetal, quando comparada a expressão da sequência nucleotídica otimizada para não humano (ou com menor conteúdo de GC).

[0103] As proteínas mutantes VP1 do norovírus (também denominadas proteína VP1 modificada ou proteína VP1 modificada do norovírus) e métodos de produção de proteínas mutantes VP1 do norovírus em plantas são aqui descritos. Várias das proteínas VP1 modificadas do norovírus compreendem substituições, modificações ou mutações específicas no domínio S de VP1s não GI.1, nos aminoácidos correspondentes que são encontrados nos domínios S de GI.1. Foi observado que, em certos genótipos de norovírus, a mutação de aminoácidos específicos nos aminoácidos correspondentes encontrados em VP1s GI.1, resulta em características de VP1 e/ou VLP semelhantes ou aprimoradas em comparação com o VP1 e/ou VLP do tipo selvagem (não GI.1). Exemplos de características aprimoradas da VP1 e/ou VLP incluem:

- rendimento da proteína VP1 aumentada quando expressa em células vegetais em comparação com o rendimento de VP1 do tipo selvagem do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões);

- densidade aumentada de VLPs composta pelas proteínas VP1 modificadas (por exemplo, como determinadas utilizando

separação por gradiente de densidade e, opcionalmente, análise de SDS-PAGE e/ou *Western*) em comparação com a densidade de VLPs compreendendo VP1 do tipo selvagem do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação (ões);

- integridade, estabilidade ou integridade e estabilidade aprimoradas das VLPs que são compostas pelas proteínas VP1 modificadas em comparação com a integridade, estabilidade ou ambas de VLPs que compreendem VP1 do tipo selvagem do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões);

- rendimento de VLP aumentado quando expresso em células vegetais em comparação com o nível do tipo selvagem da produção de VLP do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões);

- acumulação melhorada de VLPs que são compostas pelas proteínas VP1 modificadas em comparação com a acumulação de VLPs compreendendo VP1 do tipo selvagem do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões);

- uma proporção maior de VLPs que se agrupam em VLPs de 38 nm, em oposição a VLPs de 23 nm, em comparação com o VP1 do tipo selvagem do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões); e

- uma combinação dos mesmos.

[0104] Por exemplo, a proteína VP1 modificada do norovírus e métodos para produzir a proteína VP1 modificada do norovírus, podem incluir uma sequência nucleotídica que codifica uma proteína VP1 compreendendo uma substituição,

mutação ou modificação no domínio S, em qualquer um ou mais aminoácidos em alinhamento de sequência com as posições 43, 57, 84 e 94 de VP1 genótipo GI.1 do norovírus (SEQ ID NO: 1; ver Figura 2C) ou uma deleção de um fragmento de peptídeo no alinhamento de sequência com os aminoácidos 39 a 46 de VP1 genótipo GI.1 do norovírus (SEQ ID NO: 1) ou uma combinação dos mesmos. A sequência que codifica a proteína mutante VP1 do norovírus pode ser otimizada para uso em códons humanos, para aumento do conteúdo de GC ou uma combinação dos mesmos.

[0105] Com referência às sequências mostradas na Figura 2C, a sequência GI.1 do norovírus (SEQ ID NO: 1) é usada como uma sequência de referência contra a qual as outras sequências VP1 do norovírus podem ser alinhadas. As sequências de aminoácidos de VP1 para a família "GII" de proteínas VP1 compreendem uma deleção de 4 aminoácidos em relação à sequência GI.1, compreendendo uma deleção de 3 aminoácidos nas posições 14-16 e uma deleção de um aminoácido na posição 26. Como um resultado, os alinhamentos entre as sequências de VP1 GII e as sequências de VP1 GI são deslocados por 3 aminoácidos após o aminoácido 13 e 4 aminoácidos após a posição 26. Por exemplo, o aminoácido 84 de GI.1 alinha-se com o aminoácido 80 do GII.4 (ver Figura 2C). A referência a uma substituição, modificação ou mutação na posição 84 (GI.1) e 80 (GII.4) refere-se, portanto, aos mesmos aminoácidos alinhados:

<u>Cepa</u>		<u>alinhamento de aminoácido.</u>			
GI:	39-46	43	57	84	94
GII:	35-42	39	53	80	90

[0106] Também são aqui fornecidos métodos para

aumentar a produção de VLPs compreendendo proteínas VP1 de modificadas norovírus, em plantas. Por exemplo, um método pode envolver a introdução de um ácido nucleico que codifica uma proteína VP1 mutante do norovírus, como aqui descrito, na planta, parte da planta ou célula vegetal. Uma ou mais de uma proteína mutante de norovírus pode ser expressa em uma planta, parte da planta ou célula vegetal, a fim de produzir uma VLP compreendendo uma ou mais de uma proteína modificada de norovírus. Alternativamente, o método pode compreender fornecer uma planta, parte da planta ou célula vegetal que compreende o ácido nucleico que codifica a proteína VP1 do modificada de norovírus, como descrito aqui, e expressar o ácido nucleico que codifica a proteína VP1 modificada do norovírus, a fim de produzir uma VLP compreendendo a uma ou mais de uma proteína modificada de norovírus.

[0107] Os métodos de produção de uma VLP compreendendo uma proteína VP1 mutante também podem compreender uma etapa de co-expressão de uma sequência de ácido nucleico que codifica uma proteína VP2 na planta, parte da planta ou célula vegetal.

[0108] O termo "construção única" ou "construções únicas", como aqui utilizado, refere-se a vetores de ácidos nucleicos compreendendo uma sequência de ácidos nucleicos única. O termo "construção dupla" ou "construções duplas", como aqui utilizado, refere-se a um vetor de ácido nucleico compreendendo duas sequências de ácidos nucleicos.

[0109] Por co-expressão, entende-se a introdução e expressão de duas ou mais sequências nucleotídicas, cada uma das duas ou mais sequências nucleotídicas codificando uma

proteína de interesse ou um fragmento de uma proteína de interesse dentro de uma planta, parte de uma planta ou célula vegetal. As duas ou mais sequências nucleotídicas podem ser introduzidas na planta, parte da planta ou célula vegetal dentro de um vetor, de modo que cada uma das duas ou mais sequências nucleotídicas esteja sob o controle de uma região reguladora separada (por exemplo, compreendendo uma construção dupla). Alternativamente, as duas ou mais sequências nucleotídicas podem ser introduzidas na planta, parte da planta ou célula vegetal dentro de vetores separados (por exemplo, compreendendo construções únicas) e cada vetor compreendendo regiões reguladoras apropriadas para a expressão do ácido nucleico correspondente. Por exemplo, duas sequências de nucleotídeos, cada uma em um vetor separado e introduzidas em hospedeiros separados de *Agrobacterium tumefaciens*, podem ser co-expressas misturando suspensões de cada hospedeiro de *A. tumefaciens* em um volume desejado (por exemplo, um volume igual ou as proporções de cada hospedeiro *A. tumefaciens* podem ser alteradas) antes da infiltração a vácuo. Deste modo, a co-infiltração de múltiplas suspensões de *A. tumifaciens* permite a co-expressão de múltiplos transgenes.

[0110] O ácido nucleico que compreende codificar uma proteína VP1 mutante de norovírus, como aqui descrito, pode ainda compreender sequências que aumentam a expressão da proteína VP1 mutante de norovírus na planta, parte da planta ou célula vegetal. As sequências que aumentam a expressão podem incluir, um elemento potencializador de CPMV ou um potencializador de expressão derivado de planta, em

associação operativa com o ácido nucleico que codifica a proteína VP1 mutante do norovírus. A sequência que codifica a proteína VP1 mutante também pode ser otimizada para uso de códons humanos, maior conteúdo de GC ou uma combinação dos mesmos. Além disso, um ácido nucleico que codifica VP2 pode ser co-expresso juntamente com a sequência que codifica a proteína VP1 mutante. A co-expressão de um ácido nucleico que codifica VP2 pode levar a um rendimento aumentado, densidade aumentada, integridade aumentada ou combinação dos mesmos de VLPs que compreendem o um ou mais de um tipo de proteína VP1 mutante.

[0111] O termo "elemento potencializador de CPMV", como usado aqui, refere-se a uma sequência de nucleotídeos que codifica o 5'UTR que regula o polipeptídeo do RNA2 do vírus do mosaico do caupi (*Cowpea Mosaic Virus* - CPMV) ou uma sequência de CPMV modificada, como é conhecido no estado da técnica. Por exemplo, um elemento potencializador de CPMV ou um potencializador de expressão de CPMV inclui uma sequência de nucleotídeos como descrito em WO2015/14367; WO2015/103704; WO2007/135480; WO2009/087391; Sainsbury F. e Lomonossoff G.P. (2008, *Plant Physiol.* 148: pp. 1212-1218), cada um dos quais é incorporado aqui por referência. Uma sequência potencializadora de CPMV pode melhorar a expressão de uma fase de leitura aberta (ORF) heteróloga a jusante à qual estão ligadas. O potencializador de expressão de CPMV pode incluir CPMV HT, CPMVX (onde X = 160, 155, 150, 114), por exemplo CPMV 160, CPMVX+ (onde X = 160, 155, 150, 114), por exemplo CPMV 160+, CPMV- HT+, CPMV HT+[WT115] ou CPMV HT+[511] (WO2015/143567; WO2015/103704 que são aqui

incorporados por referência). O potencializador de expressão de CPMV pode ser usado dentro de um sistema de expressão de plantas compreendendo uma região reguladora que está operacionalmente ligada à sequência de potencializador de expressão de CPMV e uma sequência de nucleotídeos de interesse. O termo "5'UTR" ou "região não traduzida 5'" ou "sequência líder 5'" refere-se a regiões de um mRNA que não são traduzidas. A 5'UTR normalmente começa no sítio de início da transcrição e termina logo antes do sítio de início da tradução ou do códon de início (*start códon*) da região codificante. A UTR 5' pode modular a estabilidade e/ou tradução de um transcrito de mRNA.

[0112] O termo "potencializador de expressão derivado de planta", como aqui utilizado, refere-se a uma sequência de nucleotídeos obtida de uma planta, a sequência de nucleotídeos que codifica uma 5'UTR. Exemplos de um potencializador de expressão derivado de planta são descritos no Pedido de Patente Provisória US N° 62/643,053 (depositado em 14 de março de 2018; que é incorporado aqui por referência) ou em Damos A.G. et. al. (2016, *Front Plt Sci.* 7: 1-15; que é aqui incorporado por referência). O potencializador de expressão derivado de planta pode ser selecionado entre nbMT78, nbATL75, nbDJ46, nbCHP79, nbEN42, atHSP69, atGRP62, atPK65, atRP46, nb30S72, nbGT61, nbPV55, nbPPI43, nbPM64 (SEQ ID NO: 14), e nbH2A86 como descrito no documento US 62/643,053). O potencializador de expressão derivado de planta pode ser usado dentro de um sistema de expressão de planta compreendendo uma região reguladora que está operacionalmente ligada à sequência potencializadora de

expressão derivada de planta e uma sequência de nucleotídeos de interesse.

[0113] O termo "5'UTR" ou "região não traduzida 5'" ou "sequência líder 5'" refere-se a regiões de um mRNA que não são traduzidas. A 5'UTR normalmente começa no sítio de início da transcrição e termina logo antes do sítio de início da tradução ou códon de início da região codificante. A 5'UTR pode modular a estabilidade e/ou tradução de um transcrito de mRNA.

[0114] Por " operacionalmente ligado" entende-se que as sequências particulares interagem direta ou indiretamente para realizar uma função pretendida, como mediação ou modulação da expressão de uma sequência de ácido nucleico. A interação de sequências operacionalmente ligadas pode, por exemplo, ser mediada por proteínas que interagem com as sequências operacionalmente ligadas.

[0115] Quando um ou mais de um tipo de proteína VP1 do modificada de norovírus é expresso na planta, parte da planta ou na célula vegetal, a uma ou mais de uma proteína VP1 modificada se montam automaticamente nas VLPs. A planta ou parte da planta pode ser colhida sob condições adequadas de extração e purificação para manter a integridade da VLP, e a VLP compreendendo um ou mais de um tipo de proteína VP1 mutante (modificada) pode ser purificada. Uma ou mais de uma proteína mutante VP1 também pode ser co-expressa com a sequência nucleotídica que codifica VP2, de modo que a VLP possa compreender tanto a proteína VP1 modificada quanto a proteína VP2. A presente divulgação também fornece a produção de um ou mais de um tipo de proteína mutante VP1, conforme

descrito aqui dentro de uma planta, parte de uma planta ou célula vegetal, e a extração e purificação de um ou mais de um tipo de proteína mutante VP1 da planta, a parte da planta ou a célula vegetal para produzir matéria vegetal, um extrato vegetal ou um extrato proteico, compreendendo a proteína VP1 modificada (mutante).

[0116] Matéria vegetal, um extrato vegetal ou um extrato proteico que compreende a proteína mutante VP1 do norovírus, como aqui descrito é também fornecido. A matéria vegetal, o extrato vegetal ou o extrato proteico podem ser utilizados para induzir imunidade à infecção por norovírus em um indivíduo. Alternativamente, a proteína mutante VP1, ou o VLP compreendendo a proteína mutante VP1 (e opcionalmente VP2), pode ser purificada ou parcialmente purificada, e a preparação purificada ou parcialmente purificada pode ser usada para induzir imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito.

[0117] A presente divulgação também fornece uma composição compreendendo uma dose eficaz de um ou mais de um tipo de proteína VP1 modificada de norovírus ou VLPs compreendendo uma ou mais de uma proteína VP1 modificada norovírus e, opcionalmente VP2, para induzir uma resposta imune, e um transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

[0118] Também são aqui fornecidos métodos de indução de imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito que compreende administrar um ou mais de um tipo de proteína VP1 ou VLPs mutante (modificada) de norovírus que compreende um ou mais tipo de proteínas mutantes VP1 de norovírus para um

sujeito por via oral, intranasal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, retal ou intravaginal.

[0119] O termo "norovírus", conforme usado aqui, refere-se a uma cepa viral não-envelopada do gênero *Norovírus* da família *Caliciviridae* que é caracterizada como tendo um RNA de sentido positivo de fita única. O genoma do norovírus possui 7.654 nucleotídeos de tamanho. O ORF1 codifica uma poliproteína não estrutural que é clivada pela protease viral do tipo 3C em 6 proteínas, incluindo uma RNA polimerase dependente de RNA. ORF2 e ORF3 codificam uma proteína do capsídeo maior (VP1) e uma menor (VP2), respectivamente (ver Figura 1A).

[0120] As cepas de norovírus, conforme divulgadas aqui, incluem qualquer cepa de norovírus conhecida, mas também modificações em cepas de norovírus conhecidas que se desenvolvem regularmente ao longo do tempo. Por exemplo, as cepas de norovírus podem incluir (como descrito por suas sequências de aminoácidos), mas não estão limitadas a Hu/GI.1/United States/Norwalk/1968 (GI.1; SEQ ID NO: 1; Figura 12A), Hu/GI.2/Leuven/2003/BEL (GI.2; SEQ ID NO: 4; Figura 13A), Hu/GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (GI.3; SEQ ID NO: 6; Figura 14A), Hu/GI.5/Siklos/Hun5407/2013/HUN (GI.5; SEQ ID NO: 12; Figura 15A), Hu/GI.7/USA/2014/GA5043 (GI.7; SEQ ID NO: 101; Figura 16A), Hu/GII.1/Ascension208/2010/USA (GII.1; SEQ ID NO: 13; Figura 16B), Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (GII.2; SEQ ID NO: 14; Figura 17A), Hu/GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (GII.3; SEQ ID NO: 15; Figura 18A), Hu/GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (GII.4; SEQ ID

NO: 16; Figura 19A), US96/GII.4/Dresden174/1997/DE_AY741811 (SEQ ID NO: 27; Figura 19C), FH02/GII.4/FarmingtonHills/2002/US_AY502023 (SEQ ID NO: 28; Figura 19D), Hnt04:GII.4/Hunter-NSW504D/2004/AU_DQ078814 (SEQ ID NO: 29; Figura 19E), 2006b:GII.4/Shellharbour-NSW696T/2006/AU_EF684915 (SEQ ID NO: 30; Figura 19F), NO09:GII.4/Orange-NSW001P/2008/AU_GQ845367 (SEQ ID NO: 31; Figura 19G), Hu/GII.5/AlbertaEI390/2013/CA (GII.5; SEQ ID NO: 17; Figura 20), Hu/GII.6/Ohio/490/2012/USA (GII.6; SEQ ID NO: 20; Figura 21A), GII.7/Musa/2010/All73774 (GII.7; SEQ ID NO: 18; Figura 22), Hu/GII.12/HS206/2010/USA (GII.12; SEQ ID NO: 19; Figura 23A), GII.13/VA173/2010/H9AWU4 (GII.13; SEQ ID NO: 22; Figura 24A), VP1 nativa GII.14_Saga_2008_JPN_ADE28701 (GII.14; SEQ ID NO: 32; Figura 25), Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (GII.17; SEQ ID NO: 24; Figura 26A) e Hu/GII.21/Salisbury150/2011/USA (GII.21; SEQ ID NO: 26; Figura 27). Cepas de norovírus são conhecidas por sofrer mutações rápidas de ano para ano. Portanto, as cepas de norovírus também incluem cepas com cerca de 30-100% ou qualquer quantidade entre elas, identidade de sequência de aminoácidos, para a proteína VP1, proteína VP2 ou ambas as proteínas VP1 e VP2, com qualquer uma das cepas de norovírus acima das cepas listadas acima e nas Figuras 2A e 2B, desde que a proteína VP1 possa ser expressa (isto é, produzida) em uma planta e que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus em um sujeito, quando a proteína VP1 é administrada ao sujeito. Por exemplo, cepas de norovírus também incluem cepas com 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70 , 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86,

88, 90, 92, 94, 96, 98, 100% ou qualquer quantidade entre eles, identidade de sequência de aminoácidos (similaridade de sequência; percentagem de identidade; percentagem de similaridade) à proteína VP1, à proteína VP2 ou às proteínas VP1 e VP2, com qualquer uma das cepas de norovírus acima das cepas listadas acima e nas Figuras 2A e 2B, desde que a proteína VP1 possa ser expressa em um planta e que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus em um sujeito, quando a proteína VP1 é administrada ao sujeito. Uma comparação da identidade da sequência de aminoácidos entre o domínio S das proteínas VP1 de várias cepas de norovírus, que não devem ser consideradas limitativas, é mostrada na Figura 2C.

[0121] Os termos "porcentagem de similaridade", "similaridade de sequência", "porcentagem de identidade" ou "identidade de sequência", quando se refere a uma sequência específica, são usados, por exemplo, conforme estabelecido no programa de *software* GCG da Universidade de Wisconsin, ou por alinhamento manual e inspeção visual (ver, por exemplo, *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., eds. 1995 suplemento). Os métodos de alinhamento de sequências para comparação são bem conhecidos no estado da técnica. O alinhamento ideal de sequências para comparação pode ser conduzido, utilizando, por exemplo, o algoritmo de Smith & Waterman, (1981, *Adv. Appl. Math.* 2: 482), pelo algoritmo de alinhamento de Needleman & Wunsch, (1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443), pelo método de busca de similaridade de Pearson & Lipman, (1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 2444), por implementações computadorizadas desses algoritmos (por exemplo: GAP, BESTFIT, FASTA e TFASTA no *Wisconsin Genetics*

Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, Wisconsin.)

[0122] Um exemplo de um algoritmo adequado para determinar a porcentagem de identidade de sequência e similaridade de sequência são os algoritmos BLAST e BLAST 2.0, que são descritos em Altschul et al., (1977, *Nuc. Acids Res.* 25: 3389-3402) e Altschul et al., (1990, *J. Mol. Biol.* 215: 403-410), respectivamente. BLAST e BLAST 2.0 são usados, com os parâmetros aqui descritos, para determinar a porcentagem de identidade de sequência para os ácidos nucleicos e proteínas da invenção. Por exemplo, o programa BLASTN (para sequências de nucleotídeos) pode usar como padrão (*defaults*) um *wordlength* (W) de 11, um *expectation* (E) de 10, M = 5, N = -4 e uma comparação de ambas as fitas. Para sequências de aminoácidos, o programa BLASTP pode usar como padrão um *wordlength* de 3 e *expectation* (E) de 10 e a matriz de pontuação BLOSUM62 (ver Henikoff e Henikoff, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10915) alinhamentos (B) de 50, *expectation* (E) de 10, M = 5, N = -4 e uma comparação de ambas as fitas. O *software* para realizar análises BLAST está disponível publicamente no Centro Nacional de Informações Biotecnológicas (consulte URL: ncbi.nlm.nih.gov/).

[0123] O termo "VP1", como aqui utilizado, refere-se à proteína ou polipeptídeo maior do capsídeo do norovírus, compreendendo uma sequência de aminoácidos semelhante à proteína ou polipeptídeo codificado pelo ORF2 de uma ou mais cepas de norovírus, como aqui descrito. A maior proteína do capsídeo se dobra em dois domínios principais, um domínio *shell* (S) e um domínio *protuding* (P) (veja a Figura 1B). A

proteína VP1 forma um dímero (Figura 1C) quando incorporada a uma partícula semelhante a vírus, ou uma VLP. A primeira porção N-terminal de VP1 compreende o domínio S, com o restante do polipeptídeo VP1 compreendendo o domínio P. Por exemplo, em GI.1, os primeiros 225 aminoácidos de N-terminal da proteína VP1 compreendem o domínio S. Quando dobrada, a VP1 assume uma conformação como representada na FIGURA 1B, compreendendo um domínio S globular (parte inferior da estrutura da fita) e um domínio P (parte superior da estrutura da fita).

[0124] Como mostrado na Figura 1C, a proteína VP1 dimeriza por meio de interações no domínio P. Essas interações estabilizam a montagem espontânea das moléculas do capsídeo do norovírus.

[0125] Métodos para produzir proteínas VP1 de norovírus e proteínas VP1 modificadas de norovírus em uma planta, parte de uma planta ou célula vegetal são descritos aqui que envolvem introduzir o polinucleotídeo recombinante que codifica a proteína VP1 de norovírus ou proteína VP1 modificada e incubar a planta, parte da planta ou da célula vegetal sob condições que permitam a expressão da proteína VP1 do norovírus ou da proteína modificada do norovírus. No entanto, também deve ser entendido que as proteínas VP1 do norovírus podem ser obtidas a partir de VLPs de norovírus que compreendem a proteína VP1, como descrito em Ausar et al. (Ausar S.F., Foubert T.R., Hudson M.H., Vedvick T. S., Middaugh C.R., 2006, *J. Biol. Chem.* 281: 19478-19488). Por exemplo, as VLPs de norovírus que compreendem proteínas de norovírus ou proteínas modificadas de norovírus podem se

dissociar em pH 8 e acima, ou em temperaturas acima de 55°C, em seus constituintes de proteína VP1, produzindo assim a proteína VP1.

[0126] O termo "partícula semelhante a vírus", "VLP", "partículas semelhantes a vírus" ou "VLPs", conforme aqui utilizado, refere-se a uma(s) partícula(s) semelhante(s) a vírus de norovírus que compreende(m) um ou mais de um tipo de proteína VP1 de norovírus, um ou mais de um tipo de proteína mutante VP1, ou uma combinação dos mesmos, e que se auto-montam em estruturas do capsídeo viral não replicantes, não envelopadas e não infecciosas sem todas as partes do genoma do norovírus. Por exemplo, a VLP pode compreender um tipo de uma proteína VP1 modificada como aqui descrito, ou a VLP pode compreender duas ou mais proteínas VP1 modificadas diferentes aqui descritas. Além disso, a VLP pode compreender uma proteína VP2. As VLPs compreendendo proteína VP1, proteína VP1 + VP2, proteína VP1 modificada ou proteína VP1 modificada + proteína VP2 são do tamanho de cerca de 15 nm a 50 nm ou qualquer quantidade entre elas, por exemplo 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 nm ou qualquer quantidade entre elas. Por exemplo, para simetria icosaédrica $T = 1$, as VLPs podem ser cerca de 23 nm ou, para simetria icosaédrica $T = 3$, as VLPs podem ser de cerca de 38 a cerca de 40 nm.

[0127] Como mostrado nas micrografias eletrônicas das Figuras 3B, 4B, 5C, 5E, 6C, 6E, 7C, 8B, 9B, 9C, 9D, 9G, 10B, 11C e 11D, proteínas VP1 e proteínas VP1 modificadas produzidas pela planta derivadas de várias cepas de norovírus

que se automontam em VLPs.

Produção de proteínas VP1 de norovírus em plantas

[0128] A proteína VP1 inclui qualquer proteína VP1 compreendendo uma sequência de aminoácidos possuindo de cerca de 30 a cerca de 100%, de cerca de 40 a cerca de 100%, de cerca de 50 a cerca de 100%, de cerca de 60 a cerca de 100%, de cerca de 70 a cerca de 100%, de cerca de 80 a cerca de 100%, de cerca de 85 a cerca de 100% de cerca de 90 a cerca de 100%, ou de cerca de 95 a cerca de 100% de cerca de 98 a cerca de 100%, ou qualquer quantidade entre eles, identidade de sequência (que também pode ser denominada similaridade de sequência) com uma sequência de aminoácidos VP1 de um norovírus GI.1 (SEQ ID NO: 1; Figura 12A), GI.2 (SEQ ID NO: 4; Figura 13A), GI. 3 (SEQ ID NO: 6; Figura 14A), GI.5 (SEQ ID NO: 12; Figura 15A), Hu/GI.7/USA/2014/GA5043 (GI.7; SEQ ID NO: 101; Figura 16A), GII.1 (SEQ ID NO: 13; Figura 16B), GII.2 (SEQ ID NO: 14; Figura 17A), GII.3 (SEQ ID NO: 15; Figura 18A), GII.4/Sydney (SEQ ID NO: 16; Figura 19A), GII.4/Dresden (SEQ ID NO: 27; Figura 19C), GII.4/FarmingtonHills (SEQ ID NO: 28; Figura 19D), GII.4/Hunter (SEQ ID NO: 29; Figura 19E), GII.4/Shellharbour (SEQ ID NO: 30; Figura 19F), GII.4/Orange (SEQ ID NO: 31; Figura 19G), GII.5 (SEQ ID NO: 17; Figura 20), GII.6 (SEQ ID NO: 20; Figura 21A), GII. 7 (SEQ ID NO: 18; Figura 22), GII.12 (SEQ ID NO: 19; Figura 23A), GII.13 (SEQ ID NO: 22; Figura 24A), GII.14/Saga (SEQ ID NO: 32; Figura 25), GII.17 (SEQ ID NO: 24; Figura 26A), GII.21 (SEQ ID NO: 26; Figura 27), desde que a proteína VP1 seja expressa em uma planta e induza imunidade ao norovírus quando administrado a um

sujeito.

[0129] A proteína VP1, conforme descrita aqui, é modificada e compreende uma substituição, modificação ou mutação no domínio S, em qualquer um ou mais aminoácidos em alinhamento de sequência com as posições 43, 57, 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1; ver Figura 2C) ou uma deleção de um fragmento peptídico no alinhamento da sequência com os aminoácidos 39 a 46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) ou uma combinação das mesmas. A sequência de nucleotídeos que codifica a proteína VP1 do modificada de norovírus pode ser otimizada para uso de códons humanos, para conteúdo de GC aumentado ou uma combinação dos mesmos. A proteína VP1 modificada pode ser expressa em uma planta, parte de uma planta ou célula vegetal.

[0130] Como mostrado na Figura 2C, em relação ao domínio P hipervariável, a sequência primária de aminoácidos do domínio S da VP1 de norovírus é bem conservada. Por exemplo, as sequências do domínio S da VP1 das cepas de norovírus mostradas na Figura 2C têm sequências que variam de 55,2 - 98,9% de identidade ao domínio S da VP1 GI.1. Por exemplo, as sequências de ácidos nucleicos aqui descritas podem exibir de cerca de 55 a cerca de 99%, ou qualquer quantidade entre a identidade da sequência e o domínio S de VP1 GI.1. Por exemplo, as sequências de ácidos nucleicos aqui descritas podem exibir de cerca de 55, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% ou qualquer quantidade entre eles, identidade de sequência com o domínio S da VP1 GI.1.

[0131] Conforme mostrado anteriormente no Pedido

Provisório US 62/475,660 (depositado em 23 de março de 2017; que é incorporado aqui por referência) e PCT/CA2018/050352 (depositado em 23 de março de 2018, que é incorporado aqui por referência), a proteína VP1 do norovírus tipo selvagem (também denominada nativa) pode ser produzida em plantas e VLPs compreendendo a proteína VP1 produzida. Infiltração a vácuo de folhas (de *N. benthamiana*) com *Agrobacterium tumefaciens* compreendendo vetores de expressão que codificam VP1 GI.1 como uma construção de ácido nucleico única, VP2 GI.1 como uma construção de ácido nucleico única, ambas VP1 GI.1 e VP2, com sequências de ácidos nucleicos VP1 e VP2 introduzidas em vetores separados ("VP1+VP2"; construções duplas) ou no mesmo vetor ("VP1/VP2" ou "VP1/VP2/3'UTR"; construções de ácidos nucleicos únicos) para permitir co-expressão das sequências VP1 e/ou VP2 e as folhas examinadas para a produção de VP1 e VP2. Após 6 ou 9 dias após a infiltração (6 DPI e 9 DPI, respectivamente), os extratos brutos de proteínas totais foram preparados a partir de homogenatos de folhas, separados por SDS-PAGE, e corados com o corante Coomassie Brilliant Blue. As folhas infiltradas com vetores de expressão compreendendo sequências nucleotídicas que correspondem a ORF2 GI.1 tipo selvagem, que codifica a proteína VP1, produziram níveis baixos ou não detectáveis de VP1 GI.1 conforme determinado usando géis corados por Coomassie. Por outro lado, as folhas infiltradas com vetores de expressão compreendendo sequências de nucleotídeos VP1 GI.1 que foram códon otimizadas para expressão humana (hCod) ou enriquecidas para o conteúdo de GC quando comparadas ao conteúdo de GC da sequência de ácido

nucleico de VP1 do tipo selvagem, produziram quantidades aumentadas de proteína VP1 GI.1 em géis corados com Coomassie. Demonstrando que a VP1 hCod GI.1 pode ser produzida em plantas quando a VP1 é expressa por si própria.

[0132] Além disso, conforme descrito no Pedido Provisório US 62/475,660 e PCT/CA2018/050352 (depositado em 23 de março de 2017; e 23 de março de 2018, respectivamente, ambos aqui são incorporados por referência), folhas infiltradas com vetores compreendendo VP1 GI.1 e VP2 do tipo selvagem ou VP1 GI.1 e VP2 otimizadas para códon humano produziram baixos níveis de proteína VP1 GI.1 em géis corados com Coomassie, sugerindo que a expressão de VP1 não é aumentada pela presença de VP2 quando co-expresso em *cis* no mesmo vetor, usando a mesma organização como encontrada no genoma viral (usando um promotor para controlar a expressão). No entanto, quando VP1 ou VP1 otimizada para códon humano foi co-expresso em *trans* (em uma construção separada) juntamente com VP2 ou VP2 hCod (VP1+VP2 hCod), respectivamente, um aumento na proteína VP1 foi observado. Cada um dos segmentos de ácido nucleico VP1 e VP2 compreendeu uma região reguladora e um terminador, e as construções foram introduzidas nas plantas como um complexo de ácido nucleico, e isso resultou em um aumento correspondente no rendimento da proteína VP1.

[0133] Esta observação está em contraste com a observada em células de insetos e mamíferos (Bertolotti-Ciarlet A., Crawford S.E., Hutson A.M., Estes M.K. 2003, *J. Virol.* 77: 11603-11615), que reportaram que um aumento na expressão de VP1 foi observada apenas quando VP1 e VP2 (ou

VP1+VP2+3'UTR) residiam em *cis* e foram co-expressas usando a mesma organização que a encontrada no genoma viral, sob o controle de um promotor e terminador. Nenhum aumento na expressão de VP1 foi observado por Bertolotti-Ciarlet (2003) em células de insetos ou mamíferos, quando VP1 e VP2 foram co-expressos em *trans*.

[0134] Como descrito em mais detalhes abaixo, quando as proteínas VP1 modificadas, como aqui descritas, são expressas em plantas, é preferível que a sequência da ORF3 que codifica VP2 seja obtida do mesmo genótipo e cepa de norovírus que a usada para obter a sequência VP1 modificada. Nos exemplos aqui fornecidos, e a menos que indicado o contrário, a proteína VP1 modificada e a proteína VP2 são obtidas do mesmo genótipo e cepa de norovírus, e as sequências nucleotídicas que codificam a proteína VP1 modificada e a proteína VP2 são co-expressas na planta usando sistemas de expressão separados, por exemplo, em plasmídeos separados, ou VP1 e VP2 podem ser expressos no mesmo vetor mas cada uma das sequências que codificam VP1 e VP2 deve estar sob o controle de sequências promotoras e terminadoras separadas, de modo que eles tenham um sistema de expressão separado.

[0135] O rendimento, ou quantidade do extraído, proteína VP1 de norovírus e a produção de VLPs compreendendo proteínas VP1 de norovírus em uma planta, difere dependendo do genótipo da VP1 de norovírus sendo expressa. Por exemplo, como mostrado na Figura 3A, a expressão do tipo selvagem da VP1 GI.1, VP1 GI.5 e VP1 GII.12 foi robusta com bons rendimentos de proteína (determinados usando SDS PAGE). Além

disso, alta densidade de VLPs GI.1 do tipo selvagem de alta densidade, com capsídeos bem formados que são predominantemente de 38 nm de diâmetro também foram produzidos (Figura 3B), e alta densidade de VLPs foram produzidas a partir de plantas expressando VLPs GI.5 do tipo selvagem, VLPs GII.12 (Figura 3C) e VLPs GI.2 (Figura 4A). Em contraste, VP1 GII.4 tipo selvagem foi pobremente expresso em plantas (Figuras 3A, painel à direita), e baixos rendimentos de proteína VP1 ou quantidades não detectáveis de proteína VP1 (usando SDS-PAGE) foram observados após a expressão de outras proteínas VP1 de tipo selvagem em plantas, por exemplo, VP1 GII.2, VP1 GII.3 e VP1 GII.6 (Tabela 5, Exemplo 3).

[0136] Além disso, a expressão de proteínas VP1 nativas em plantas pode resultar em VLPs caracterizadas como compreendendo uma proporção mais alta de VLPs de 23 nm em vez de VLPs de 38 nm. Por exemplo, a expressão de VP1 GI.3 do tipo selvagem resulta na produção de um número significativo de VLPs de 23 nm (ver Figura 5C, painel esquerdo). Uma proporção maior de VLPs de 23 nm também resulta nas VLPs caracterizadas como sendo menos densas após a centrifugação em gradiente de densidade (consulte a Figura 5B no painel esquerdo).

[0137] A presente divulgação fornece sequências de ácidos nucleicos que codificam proteínas VP1 modificadas de norovírus, em que a VP1 modificada de norovírus compreende uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação em um aminoácido selecionado de um grupo que consiste em aminoácidos em alinhamento da sequência com aminoácidos 43,

57, 84 e 94 de VP1 do norovírus genótipo GI.(SEQ ID NO: 1) ou uma deleção de um fragmento peptídico no alinhamento da sequência com os aminoácidos 39 a 46 de VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) ou uma combinação dos mesmos. Planta expressando sequências de ácidos nucleicos que codificam a proteína VP1 modificada de norovírus e compreendendo uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação em um aminoácido selecionado de um grupo que consiste em aminoácidos em alinhamento da sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94 de VP1 do norovírus genótipo GI.1 ou uma deleção de um fragmento peptídico em alinhamento da sequência com os aminoácidos 39 a 46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1, ou uma combinação dos mesmos, exibe características de VP1 e/ou VLP semelhantes ou melhoradas em comparação com o tipo selvagem de VP1 e/ou VLP que não compreende a uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação.

[0138] Exemplos de características aprimoradas da VP1 e/ou VLP modificado incluem,

- rendimento da proteína VP1 modificada aumentada (determinado por exemplo usando análise de SDS-PAGE corado por Coomassie e *Western*) quando expresso em células vegetais em comparação com o tipo selvagem de VP1 que não compreende uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação. Por exemplo, rendimentos aumentados de proteína VP1 modificada podem variar de 1,5 a 50 vezes, ou qualquer quantidade entre, acima do rendimento correspondente de VP1 do tipo selvagem;
- densidade aumentada de VLPs compreendendo as proteínas VP1 modificadas, por exemplo, como determinado

usando separação por gradiente de densidade de iodixanol de extratos proteicos em comparação com separação por gradiente de densidade da VP1 do tipo selvagem que não compreende a uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação. Por exemplo, as VLPs compreendendo a proteína VP1 modificada podem ser observadas nas mesmas ou frações mais densas após a centrifugação do gradiente de densidade;

- integridade melhorada de VLPs que são compostas pelas proteínas VP1 modificadas em comparação com a VP1 do tipo selvagem que não compreende a uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação. Por exemplo, o número de VLPs interrompidas ou parcialmente montadas pode ser determinado usando TEM;

- rendimento de VLP aumentado quando expresso em células vegetais em comparação com o nível do tipo selvagem da produção de VLP do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões). O rendimento de VLP pode ser determinado em amostras lavadas obtidas de frações contendo VLP após centrifugação em gradiente de densidade usando TEM. Por exemplo, rendimentos aumentados de VLPs compreendendo proteína VP1 modificada podem variar de 1,5 a 20 vezes, ou qualquer quantidade entre, acima do rendimento correspondente de VLPs compreendendo proteína VP1 do tipo selvagem;

- acumulação melhorada de VLPs que são compostas pelas proteínas VP1 modificadas em comparação com a acumulação de VLPs compreendendo VP1 do tipo selvagem do mesmo genótipo que não compreende a(s) substituição(ões), modificação(ões) ou mutação(ões);

- uma proporção maior de VLPs que se montam em VLPs de 38 nm em oposição a VLPs de 23 nm, em comparação com VLPs que compreendem VP1 do tipo selvagem que não compreende a uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação (determinada usando TEM); e

- uma combinação dessas características aprimoradas.

[0139] Sem desejar ser limitado pela teoria, as VLPs que são observadas em frações de densidade mais alta após a centrifugação em gradiente de densidade, em comparação com as VLPs de norovírus do tipo selvagem, indicam que a montagem das VLPs compreendendo VP1 nativa pode ser menos estável quando expressa em, e extraída de plantas, do que VLPs compreendendo a proteína VP1 modificada. A VLP nativa pode, portanto, ser mais suscetível a partículas de capsídeo malformadas e à geração de produtos de fragmentação. Como resultado, as VLPs compreendendo proteína VP1 modificada que são caracterizadas como tendo densidade aumentada também podem exibir maior integridade estrutural do que as VLPs produzidas usando a VP1 correspondente do tipo selvagem.

[0140] As sequências de ácidos nucleicos aqui descritas podem exibir de cerca de 50% a cerca de 99% de similaridade de sequência com qualquer uma das sequências de ácidos nucleicos que codificam VP1, conforme identificado acima e como listado nas Figuras 2A-C, excluindo GI. Por exemplo, as sequências de ácidos nucleicos aqui descritas podem exibir de cerca de 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% ou qualquer quantidade entre eles, identidade de sequência com qualquer uma das sequências de

ácidos nucleicos que codificam uma VP1 de norovírus, por exemplo, de Hu/GI.2/Leuven/2003/BEL (GI.2; SEQ ID NO: 4; Figura 12A), Hu/GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (GI.3; SEQ ID NO: 6; Figura 14A), Hu/GI.5/Siklos/Hun5407/2013/HUN (GI.5; SEQ ID NO: 12; Figura 15A), Hu/GI.7/USA/2014/GA5043 (GI.7; SEQ ID NO: 101; Figura 16A), Hu/GII.1/Ascension208/2010/USA (GII.1; SEQ ID NO: 13; Figura 16B), Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14; Figura 17A), Hu/GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (GII.3; SEQ ID NO: 15; Figura 18A), Hu/GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (GII.4; SEQ ID NO: 16; Figura 19A), US96/GII.4/Dresden174/1997/DE_AY741811 (SEQ ID NO: 27; Figura 19C), FH02/GII.4/FarmingtonHills/2002/US_AY502023 (SEQ ID NO: 28; Figura 19D), Hnt04:GII.4/Hunter-NSW504D/2004/AU_DQ078814 (SEQ ID NO: 29; Figura 19E), 2006b:GII.4/Shellharbour-NSW696T/2006/AU_EF684915 (SEQ ID NO: 30; Figura 19F), NO09:GII.4/Orange-NSW001P/2008/AU_GQ845367 (SEQ ID NO: 31; Figura 19G), Hu/GII.5/AlbertaEI390/2013/CA (GII.5; SEQ ID NO: 17; Figura 20), Hu/GII.6/Ohio/490/2012/USA (GII.6; SEQ ID NO: 20; Figura 21A), G11.7/Musa/2010/A1173774 (GII.7; SEQ ID NO: 18; Figura 22), Hu/GII.12/HS206/2010/USA (GII.12; SEQ ID NO: 19; Figura 23A), GII.13/VA173/2010/H9AWU4 (SEQ ID NO: 22; Figura 24A), VP1 nativa GII.14_Saga_2008_JPN_ADE28701 (SEQ ID NO: 32; Figura 25), Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (GII.17; SEQ ID NO: 24; Figura 26A), Hu/GII.21/Salisbury150/2011/USA (GII.21; SEQ ID NO: 26; Figura 27), desde que a proteína VP1 induza imunidade a norovírus em um sujeito, quando a proteína VP1 é administrada ao sujeito.

[0141] Da mesma forma, a presente invenção inclui sequências de aminoácidos que exibem de cerca de 30% a cerca de 99% ou qualquer quantidade entre elas, similaridade de sequência com qualquer uma das sequências VP1, por exemplo, Hu/GI.2/Leuven/2003/BEL (GI.2; SEQ ID NO: 4; Figura 12A), Hu/GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (GI.3; SEQ ID NO: 6; Figura 14A), Hu/GI.5/Siklos/Hun5407/2013/HUN (GI.5; SEQ ID NO: 12; Figura 15A), Hu/GI.7/USA/2014/GA5043 (GI.7; SEQ ID NO: 101; Figura 16A), Hu/GII.1/Ascension208/2010/USA (GII.1; SEQ ID NO: 13; Figura 16B), Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14; Figura 17A), Hu/GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (GII.3; SEQ ID NO: 15; Figura 18A), Hu/GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (GII.4; SEQ ID NO: 16; Figura 19A), US96/GII.4/Dresden174/1997/DE_AY741811 (SEQ ID NO: 27; Figura 19C), FH02/GII.4/FarmingtonHills/2002/US_AY502023 (SEQ ID NO: 28; Figura 19D), Hnt04:GII.4/Hunter-NSW504D/2004/AU_DQ078814 (SEQ ID NO: 29; Figura 19E), 2006b:GII.4/Shellharbour-NSW696T/2006/AU_EF684915 (SEQ ID NO: 30; Figura 19F), NO09:GII.4/Orange-NSW001P/2008/AU_GQ845367 (SEQ ID NO: 31; Figura 19G), Hu/GII.5/AlbertaEI390/2013/CA (GII.5; SEQ ID No: 17; Figura 20), Hu/GII.6/Ohio/490/2012/USA (GII.6; SEQ ID NO: 20; Figura 21A), G11.7/Musa/2010/All73774 (GII7; SEQ ID NO: 18; Figura 22), Hu/GII.12/HS206/2010/USA (GII.12; SEQ ID NO: 19; Figura 23A), GII.13/VA173/2010/H9AWU4 (SEQ ID NO: 22; Figura 24A), VP1 nativa GII.14_Saga_2008_JPN_ADE28701 (SEQ ID NO: 32; Figura 25), Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (GII.17; SEQ ID NO: 24; Figura 26A), Hu/GII.21/Salisbury150/2011/USA (GII.21; SEQ ID NO: 26; Figura 27), desde que a proteína VP1

induza imunidade ao norovírus quando administrado a um sujeito. Por exemplo, as sequências de aminoácidos aqui descritas podem ter de cerca de 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com qualquer uma das sequências de aminoácidos de VP1 definidas acima, desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito.

[0142] Por "proteína mutante VP1", "proteína VP1 mutante", "proteína VP1 modificada", "proteína VP1 modificada de norovírus" e similares, entende-se uma proteína VP1 de norovírus compreendendo uma ou mais de uma substituição, mutação, ou modificação, em posições ou aminoácidos em alinhamento da sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94 da VP1 do norovírus genovírus GI.1 (SEQ ID NO: 1; veja a Tabela 1 abaixo) ou uma deleção de um fragmento de peptídeo em alinhamento da sequência com os aminoácidos 39 a 46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) ou uma combinação dos mesmos. Os termos "resíduo", "resíduo de aminoácido" e "aminoácido" são usados de forma intercambiável e geralmente se referem a um aminoácido em uma posição especificada (localização) dentro de uma sequência de aminoácidos.

Tabela 1: Listagem de genótipos de Norovírus (cepas) e localizações de aminoácidos equivalente de cepas GI e GII.

Posição (numeração GI.1)	43	57	84	94
Genótipo	AA em posição equivalente			
GI.1	V43	I57	S84	L94
GI.2	V43	V57	Q84	S94
GI.3	A43	M57	Q84	S94
GI.5	L43	F57	Q84	A94
GI.7	V43	M57	R84	L94
GII.1	A39	R53	E80	A90
GII.2	A39	R53	E80	A90
GII.3	A39	M53	E80	A90
GII.4	A39	R53	P80	S90
GII.5	A39	R53	E80	A90
GII.6	A39	R53	E80	S90
GII.7	T39	R53	E80	A90
GII.12	A39	R53	E80	A90
GII.13	A39	R53	E80	A90
GII.14	A39	R53	E80	A90
GII.17	A39	R53	E80	A90
GII.21	A39	R53	E80	A90

[0143] Como usado aqui, o termo "substituição conservada" ou "substituição conservativa" refere-se à presença de um resíduo de aminoácido na sequência da proteína VP1 GII.4 que é diferente, mas está na mesma classe de aminoácido como a substituição descrita. Por exemplo, um aminoácido não polar pode ser usado para substituir um aminoácido não polar, um aminoácido aromático para substituir um aminoácido aromático, um aminoácido polar não carregado para substituir um aminoácido polar não carregado e/ou um aminoácido carregado para substituir um aminoácido carregado. Além disso, as substituições conservativas podem abranger um aminoácido possuindo um valor de hidropatia interfacial do mesmo sinal e geralmente de magnitude semelhante ao aminoácido que está substituindo o aminoácido

do tipo selvagem correspondente.

[0144] Como usado aqui, o termo "aminoácido não polar" refere-se a glicina (G, Gly), alanina (A, Ala), valina (V, Val), leucina (L, Leu), isoleucina (I, Ile) e prolina (P, Pro); o termo "resíduo aromático" (ou aminoácido aromático) refere-se a fenilalanina (F, Phe), tirosina (Y, Tyr) e triptofano (W, Trp); o termo "aminoácido polar não carregado" refere-se a serina (S, Ser), treonina (T, Thr), cisteína (C, Cys), metionina (M, Met), asparagina (N, Asn) e glutamina (Q, Gln); o termo "aminoácido carregado" refere-se aos aminoácidos carregados negativamente ácido aspártico (D, Asp) e ácido glutâmico (E, Glu), bem como aos aminoácidos com carregados positivamente lisina (K, Lys), arginina (R, Arg) e histidina (H, His). Outra classificação dos aminoácidos pode ser a seguinte: aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica (alifáticos): Alanina (A, Ala), Isoleucina (I, Ile), Leucina (L, Leu), Metionina (M, Met) e Valina (V, Val); aminoácidos com cadeia lateral hidrofóbica (aromáticos): Fenilalanina (F, Phe), Triptofano (W, Trp), Tirosina (Y, Tyr); aminoácidos com cadeia lateral polar neutra: Asparagina (N, Asn), Cisteína (C, Cys), Glutamina (Q, Gln), Serina (S, Ser) e Treonina (T, Thr); aminoácidos com cadeias laterais eletricamente carregadas (ácidas): Ácido aspártico (D, Asp), Ácido glutâmico (E, Glu); aminoácidos com cadeias laterais eletricamente carregadas (básicas): Arginina (R, Arg); Histidina (H, His); Lisina (K, Lys), Glicina (G, Gly) e Prolina (P, Pro).

[0145] É provável que as substituições conservativas de aminoácidos tenham um efeito semelhante na atividade da

proteína VP1 GII.4 modificada resultante como substituição ou modificação original. Informações adicionais sobre substituições conservativas podem ser encontradas, por exemplo, em Ben Bassat et al. (*J. Bacteriol*, 169: 751-757, 1987), O'Regan et al. (*Gene*, 77: 237-251, 1989), Sahin-Toth et al. (*Protein ScL*, 3: 240-247, 1994), Hochuli et al. (*Bio/Technology*, 6: 1321-1325, 1988).

[0146] As matrizes de Blosum são normalmente utilizadas para determinar a relação das sequências polipeptídicas (Henikoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sei. USA*, 89: 10915-10919, 1992). Um *threshold* de 90% de identidade foi usado para as frequências alvo altamente conservadas da matriz BLOSUM90. Um *threshold* de 65% de identidade foi usado para a matriz BLOSUM65. Pontuações de zero e acima nas matrizes de Blosum são consideradas "substituições conservativas" na porcentagem de identidade selecionada. A tabela a seguir mostra exemplos de substituições conservativas de aminoácidos: Tabela 2.

Tabela 2. Exemplares de substituições de aminoácidos conservativas.

Resíduo Original	Substituições conservadas muito altamente	Substituições altamente conservadas (da Matriz Blosun90)	Substituições conservadas (da Matriz Blosun65)
Ala	Ser	Gly, Ser, Thr	Cys, Gly, Ser, Thr, Val
Arg	Lys	Gln, His, Lys	Asn, Gln, Glu, His, Lys
Asn	Gln; His	Asp, Gln, His, Lys, Ser, Thr	Arg, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Ser, Thr
Asp	Glu	Asn, Glu	Asn, Gln, Glu, Ser
Cys	Ser	None	Ala
Gln	Asn	Arg, Asn, Glu, His, Lys, Met	Arg, Asn, Asp, Glu, His, Lys, Met, Ser
Glu	Asp	Asp, Gln, Lys	Arg, Asn, Asp, Gln, His, Lys, Ser
Gly	Pro	Ala	Ala, Ser
His	Asn; Gln	Arg, Asn, Gln, Tyr	Arg, Asn, Gln, Glu, Tyr
Ile	Leu; Val	Leu, Met, Val	Leu, Met, Phe, Val
Leu	Ile; Val	Ile, Met, Phe, Val	Ile, Met, Phe, Val
Lys	Arg; Gln; Glu	Arg, Asn, Gln, Glu	Arg, Asn, Gln, Glu, Ser,
Met	Leu; Ile	Gln, Ile, Leu, Val	Gln, Ile, Leu, Phe, Val
Phe	Met; Leu; Tyr	Leu, Trp, Tyr	Ile, Leu, Met, Trp, Tyr
Ser	Thr	Ala, Asn, Thr	Ala, Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Lys, Thr
Thr	Ser	Ala, Asn, Ser	Ala, Asn, Ser, Val
Trp	Tyr	Phe, Tyr	Phe, Tyr
Tyr	Trp; Phe	His, Phe, Trp	His, Phe, Trp
Val	Ile; Leu	Ile, Leu, Met	Ala, Ile, Leu, Met, Thr

[0147] Para as modificações aqui descritas, os aminoácidos podem ser substituídos usando substituições conservadas muito altamente, substituições altamente conservadas ou substituições conservadas, conforme descrito na Tabela 2, bem como aromáticas, polares, polares não carregadas, polares neutras ou aminoácidos não polares, negativamente carregados, positivamente carregados, hidrofóbicos como descrito acima.

[0148] Como descrito aqui, proteínas VP1 modificadas compreendendo uma ou mais de uma substituição de aminoácidos nos aminoácidos 43, 57, 84 e 94 (em cepas GI, equivalentes aos aminoácidos 39, 53, 80 e 90 em cepas GII), resultou em uma característica aprimorada da proteína VP1 modificada ou VLP produzida usando a proteína VP1 modificada. Deve ser entendido que a característica melhorada não se limita a substituir o aminoácido específico nos sítios especificados,

pois um técnico versado no assunto entenderia que aminoácidos com propriedades semelhantes podem ser substituídos pelos aminoácidos nas posições identificadas. Por exemplo, a modificação Q84S compreende a substituição da glutamina na posição 84 por serina, um aminoácido caracterizado como tendo uma cadeia lateral neutra polar. A glutamina nessa posição também pode ser substituída por um aminoácido alternativo caracterizado por possuir uma cadeia lateral neutra polar, por exemplo, asparagina, cisteína ou treonina, ou seja, Q84X, em que X=S, N, C ou T. Da mesma forma, E80S , compreendendo uma substituição de glutamato na posição 80 por serina ou P80S (uma substituição de prolina para serina), além de substituir o aminoácido nativo por serina, o aminoácido nessa posição também pode ser substituído por um aminoácido com uma cadeia lateral neutra polar, por exemplo asparagina, cisteína ou treonina, ou seja, P80X, onde X=S, N, C ou T. Além disso, conforme descrito aqui, variantes P80X adicionais podem ser usadas para produzir VP1, onde X é selecionado de S, A , N, K ou H. Nas modificações S94L, S90L, A94L ou A90L, que compreendem a substituição de serina ou alanina por leucina (um aminoácido caracterizado por possuir uma cadeia lateral hidrofóbica), o aminoácido nativo pode ser substituído usando um aminoácido caracterizado como tendo uma cadeia lateral hidrofóbica, por exemplo, isoleucina, metionina, valina ou, no caso de S94X ou S90X, uma alanina, ou seja, S94X (S90X), em que X=L, I, M, V ou A ou A94X (A90X), onde X=L, I, M ou V. Além disso, como descrito aqui, variantes S94X adicionais podem ser usadas para produzir VP1, onde X é selecionado dentre V, I, M, T, E, D,

N, Q, K ou H. A modificação A39V que compreende a substituição de uma alanina por valina (um aminoácido caracterizado por possuir uma cadeia lateral hidrofóbica) na posição 39, além da valina, o aminoácido nativo também pode ser substituído por um aminoácido caracterizado por ter uma cadeia lateral hidrofóbica, por exemplo, isoleucina, leucina ou metionina, ou seja, A39X, onde X=V, I, L ou M. Além disso, como descrito aqui, variantes A39X adicionais podem ser usadas para produzir VP1, onde X é selecionado entre I, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H. A modificação V47P compreendendo uma substituição de valina por prolina, também pode compreender uma substituição de valina por uma glicina, ou seja, V47X, onde X=P ou G. A modificação R53I que compreende substituir uma arginina por isoleucina (um aminoácido caracterizado por possuir uma cadeia lateral hidrofóbica) na posição 53, além da isoleucina, a arginina também pode ser substituída por um aminoácido caracterizado como tendo uma cadeia lateral hidrofóbica, por exemplo, leucina, valina, alanina ou metionina, ou seja, R53X, onde X=I, L, V, A ou M. A modificação M57I que compreende a substituição de uma metionina por isoleucina (um aminoácido caracterizado por possuir uma cadeia lateral hidrofóbica) na posição 57, além da isoleucina, a metionina também pode ser substituída por um aminoácido caracterizado por possuir uma cadeia lateral hidrofóbica, por exemplo, leucina, valina ou alanina, ou seja, M57X, onde X=I, L, V ou A. Além disso, como descrito aqui, variantes M57X adicionais podem ser usadas para produzir VP1, onde X é selecionado dentre L, G, S, T, N, Q, K ou H.

[0149] Exemplos de proteínas mutantes VP1 (proteínas VP1 modificadas) incluem, mas não estão limitados ao seguinte.

[0150] - VP1 GI.3_Q84S (VP1 GI.3_ Q84X, em que X=S, N, C ou T): em que a glutamina correspondente ao aminoácido 84 de VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina (GI.3_Q84S; SEQ ID NO: 98, Figura 28A) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre elas, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_Q84S. Por exemplo, a proteína VP1 GI.3 pode ter entre 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 , 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_Q84S (SEQ ID NO: 98, Figura 28A), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça um S, N, C ou T, por exemplo serina, e desde que a proteína VP1 GI.3 Q84X induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.3 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.3, por exemplo, mas não se limitando a GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden (SEQ ID NO: 6 aminoácidos; SEQ ID NO: 7, nucleotídeo; Figuras 14A, 14B).

[0151] - VP1 GI.3_S94X, em que X=L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, em que a serina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GI.3_S94L; SEQ ID NO: 8, Figura 28C), valina, isoleucina, metionina, treonina,

ácido aspártico, ácido glutâmico, glutamina, lisina ou histidina (GI.3_S94X, em que X=V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H; SEQ ID NO: 292, Figura 28M) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_S94X, em que X=L, V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H. Por exemplo, a proteína VP1 GI.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_S94X, em que X=L, V, I, M, T, E, D, N, Q, K, ou H proteína VP1 (SEQ ID NO: 8, Figura 28C, SEQ ID NO: 292; Figura 28M), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça um L, V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo leucina, valina, isoleucina, metionina, treonina, ácido aspártico, ácido glutâmico, glutamina, lisina ou histidina, e desde que a proteína VP1 GI.3 S94X induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica VP1 GI.3 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.3, por exemplo, mas não se limitando a GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (SEQ ID NO: 6 aminoácidos; SEQ ID NO: 7, nucleotídeos; Figuras 14A, 14B).

[0152] - VP1 GI.3_ A43X+S94x, em que X=V, L, I ou M e x=L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, em que a alanina e serina correspondentes aos aminoácidos 43 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram substituídas ou mutadas, por exemplo, mas não

se limitando a valina e leucina, respectivamente (GI.3_A43V+S94L; SEQ ID NO: 170, Figura 28G), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_A43V+S94L. Por exemplo, a proteína VP1 GI.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_A43V+S94L (SEQ ID NO: 170, Figura 28G), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 43 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam um V, L, I ou M, por exemplo valina, e um L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K, ou H, por exemplo leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GI.3_A43X+S94x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.3 pode ser obtida de qualquer cepa GI.3, por exemplo, mas não se limitando a GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (SEQ ID NO: 6, aminoácidos; SEQ ID NO : 7, nucleotídeos; Figuras 14A, 14B).

[0153] - VP1 GI.3_M57X+S94x, onde X=I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H e x=L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K, em que a metionina e a serina correspondendo aos aminoácidos 57 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para isoleucina e leucina, respectivamente (GI.3_M57I+S94L; SEQ ID NO: 172, Figura 28I) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência

com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_M57I+S94L. Por exemplo, a proteína VP1 GI.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_M57I+S94L (SEQ ID NO: 172, Figura 28I), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 57 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H, por exemplo, isoleucina, e uma L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GI.3_M57X+S94x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.3 pode ser obtida de qualquer cepa GI.3, por exemplo, mas não se limitando a GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (SEQ ID NO: 6, aminoácidos; SEQ ID NO : 7, nucleotídeos; Figuras 14A, 14B).

[0154] - VP1 GI.3_Q84X+S94x, em que X=S, N, C ou T e x=L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, em que a glutamina e serina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GI.3_Q84S+S94L; SEQ ID NO: 10, Figura 28E), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_Q84S+S94L. Por exemplo, a proteína VP1 GI.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles,

similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_Q84S+S94L (SEQ ID NO: 10, Figura 28E), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo serina, e uma L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K, ou H, por exemplo leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GI.3_Q84X+S94x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.3 pode ser obtida de qualquer cepa GI.3, por exemplo, mas não se limitando a GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (SEQ ID NO: 6, aminoácidos; SEQ ID NO: 7, nucleotídeos; Figuras 14A, 14B).

[0155] - VP1 GI.3_ A43X+M57z+S94x, em que X=V, L, I ou M, z=I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H, e x=L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, em que a alanina, metionina e serina correspondendo aos aminoácidos 43, 57 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para valina, isoleucina e leucina, respectivamente (GI.3_A43V+M57I+S94L; SEQ ID NO: 174, Figura 28K) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_A43V+M57I+S94L. Por exemplo, a proteína VP1 GI.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.3_A43V+M57I+S94L (SEQ ID NO: 174, Figura 28K), desde que as substituições,

modificações ou mutações nas posições correspondendo aos aminoácidos 43, 57 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, L, I ou M, por exemplo, valina, uma I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K, ou H, por exemplo, isoleucina, e L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GI.3_A43X+M57z+S94x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GI.3 pode ser obtida de qualquer cepa GI.3, por exemplo, mas não se limitando a GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (SEQ ID NO: 6, aminoácidos; SEQ ID NO: 7, nucleotídeos; Figuras 14A, 14B).

[0156] - VP1 GI.5_Q84S (VP1, GI.5_Q84X, onde X=S, N, C ou T): em que a glutamina correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina (GI.5_Q84S; SEQ ID NO: 34, Figura 29A) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.5_Q84S. Por exemplo, a proteína VP1 GI.5 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.5_Q84S (SEQ ID NO: 34, Figura 29A), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1

GI.5 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.5, por exemplo, mas não limitada a GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN (SEQ ID NO: 12, aminoácidos; Figura 15A).

[0157] - VP1 GI.5_A94L (VP1, GI.5_ A94X, onde X=L, I, M ou V): em que a alanina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GI.5_A94L; SEQ ID NO: 36, Figura 29C) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.5_A94L. Por exemplo, a proteína VP1 GI.5 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.5_A94L (SEQ ID NO: 36, Figura 29C), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.5 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.5, por exemplo, mas não limitada a GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN (SEQ ID NO: 12, aminoácidos; Figura 15A).

[0158] - VP1 GI.5_Q84S+A94L (VP1, GI.5_Q84X, em que X=S, N, C ou T +A94X, em que X=L, I, M ou V): em que a glutamina e alanina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GI.5_Q84S+A94L; SEQ ID NO: 38, Figura 29E)

ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.5_Q84S+A94L. Por exemplo, a proteína VP1 GI.5 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.5_Q84S+A94L (SEQ ID NO: 38, Figura 29E), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo, serina e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade a norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.5 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.5, por exemplo, mas não limitada a GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN (SEQ ID NO: 12, aminoácidos; Figura 15A).

[0159] - VP1 GI.7_M57X, em que X=I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H, em que a metionina correspondente ao aminoácido 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para isoleucina (GI.7_M57I; SEQ ID NO: 179, Figura 29I), valina, alanina, leucina, glicina, serina, treonina, asparagina, glutamina, lisina ou histidina (VP1 GI.7_M57X, em que X=I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H; SEQ ID NO: 290; Figura 29M) ou uma sequência que exibe de cerca de 80 a 100% ou qualquer quantidade entre eles, semelhança de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.7_M57X, em que X=I, V, A, L, G, S, T, N, Q,

K ou H. Por exemplo, a proteína VP1 GI.7 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.7_M57X, em que X=I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H; (SEQ ID NO: 179, Figura 29I; SEQ ID NO: 290; Figura 29M), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma I, V, A, L, G, S, T, N, Q, K ou H, por exemplo, isoleucina, valina, alanina, leucina, glicina, serina, treonina, asparagina, glutamina, lisina ou histidina, e desde que a proteína VP1 GI.7_M57X induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GI.7 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.7, por exemplo, mas não limitada a GI.7/GA5043/USA/2014 (SEQ ID NO: 101, aminoácidos; Figura 16A).

[0160] - VP1 GI.7_R84S (VP1, GI.7_R84X, em que X=S, N, C ou T): em que a arginina correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina (GI.7_R84S; SEQ ID NO: 177, Figura 29G) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.7_R84S. Por exemplo, a proteína VP1 GI.7 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.7_R84S (SEQ ID NO: 177, Figura 29G), desde

que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C ou T, por exemplo serina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GI.7 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.7, por exemplo, mas não limitada a GI.7/GA5043/USA/2014 (SEQ ID NO: 101, aminoácidos; Figura 16A).

[0161] - VP1 GI.7_M57X+R84x, em que X=L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, e x=S, N, C ou T, em que a metionina e a arginina, correspondentes aos aminoácidos 57 e 84, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para isoleucina e serina, respectivamente (GI.7_M57I+R84S; SEQ ID NO: 181, Figura 29K), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.7_M57I+R84S. Por exemplo, a proteína VP1 GI.7 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GI.7_M57I+R84S (SEQ ID NO: 181, Figura 29K), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 57 e 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma L, I, A, V, M, T, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo, isoleucina, e uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GI.7_M57X+R84x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que

codifica a VP1 GI.7 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GI.7, por exemplo, mas não limitada a GI.7/GA5043/USA/2014 (SEQ ID NO: 101, aminoácidos; Figura 16A).

[0162] - VP1 GII.2_E80S (VP1, GII.2_E80X, onde X=S, N, C ou T): em que o ácido glutâmico correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina (GII.2_E80S; SEQ ID NO: 85, Figura 30A) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_E80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.2 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_E80S (SEQ ID NO: 85, Figura 30A), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.2 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.2, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14, aminoácidos; Figura 17A).

[0163] - VP1 GII.2_A90L (VP1, GII.2_A90X, onde X=L, I, M ou V): em que a alanina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GII.2_A90L; SEQ ID NO: 41, Figura

30C) ou uma sequência que exibe de cerca de 80 a 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 mut GII.2_A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.2 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_A90L (SEQ ID NO: 41, Figura 30C), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.2 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.2, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14, aminoácidos; Figura 17A).

[0164] - VP1 GII.2_E80S+A90L (VP1, GII.2_E80X, em que X=S, N, C ou T +A90X, em que X=L, I, M ou V): em que o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GII.2_E80S+A90L; SEQ ID NO: 43, Figura 30E) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 mut GII.2_E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.2 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade

entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_E80S+A90L (SEQ ID NO: 43, Figura 30E), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.2 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.2, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14, aminoácidos; Figura 17A).

[0165] - VP1 GII.2_A39V+E80S+A90L (VP1, GII.2_A39X, em que X=V, L, I ou M +E80X, em que X=S, N, C ou T + A90X, em que X=L, I, M ou V): em que a alanina, o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 43, 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para valina, serina e leucina, respectivamente (GII.2_A39V+E80S+A90L; SEQ ID NO: 182, Figura 30G) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_A39V+E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.2 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_A39V+E80S+A90L (SEQ ID NO: 182, Figura 30G), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições

correspondendo aos aminoácidos 43, 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, I, L ou M, por exemplo, valina, uma S, N, C ou T, por exemplo, serina e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.2 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.2, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14, aminoácidos; Figura 17A).

[0166] - VP1 GII.2 R53I+E80S+A90L (VP1, GII.2_R53X, em que X=I, L, M, V ou A +E80X, em que X=S, N, C ou T +A90X, em que X=L, I, M ou V): em que a arginina, o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 57, 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para isoleucina, serina e leucina, respectivamente (GII.2_M53I+E80S+A90L; SEQ ID NO: 184, Figura 30I) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_M53I+E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.2 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_M53I+E80S+A90L (SEQ ID NO: 184, Figura 30I), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondendo aos aminoácidos 57, 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma I, L, M ou A, por exemplo, isoleucina, uma S, N, C ou T, por exemplo, serina

e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.2 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.2, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14, aminoácidos; Figura 17A).

[0167] -VP1 GII.2 A39V+R53I+E80S+A90L (VP1, GII.2_A39X, em que X=V, I, L ou, M + R53X, em que X=I, L, M, A ou V + E80X, em que X=S, N, C ou T + A90X, em que X=L, I, M ou V): em que o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 43, 57, 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para valina, isoleucina, serina e leucina, respectivamente (GII.2_A39V+R53I+E80S+A90L; SEQ ID NO: 186, Figura 30K) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_A39V+R53I+E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.2 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.2_A39V+R53I+E80S+A90L (SEQ ID NO: 186, Figura 30K), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 43, 57, 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, I, L ou M, por exemplo, valina, uma I, L, M, A ou V, por exemplo, isoleucina, uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde

que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.2 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.2, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (SEQ ID NO: 14, aminoácidos; Figura 17A).

[0168] - VP1 GII.3_E80S (VP1, GII.3_E80X, em que X=S, N, C ou T): em que o ácido glutâmico correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina (GII.3_E80S; SEQ ID NO: 46, Figura 31A) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 mut GII.3_E80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.3_E80S (SEQ ID NO: 46, Figura 31A), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.3 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.3, por exemplo, mas não limitada a GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (SEQ ID NO: 15, aminoácidos; Figura 18A).

[0169] - VP1 GII.3_A90L (VP1, GII.3_A90X, onde X=L, I, M ou V): em que a alanina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada,

por exemplo, a leucina (GII.3_A90L; SEQ ID NO: 48, Figura 31C) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.3_A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.3_A90L (SEQ ID NO: 48, Figura 31C), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.3 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.3, por exemplo, mas não limitada a GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (SEQ ID NO: 15, aminoácidos; Figura 18A).

[0170] - VP1 GII.3_E80S+A90L (VP1, GII.3_E80X, onde X=S, N, C ou T + A90X, em que X=L, I, M ou V): em que o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutados, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GII.3_E80S+A90L; SEQ ID NO: 50, Figura 31E) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade da sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.3_E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.3 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles,

similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.3_ E80S+A90L (SEQ ID NO: 50, Figura 31E), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo serina, e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.3 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.3, por exemplo, mas não limitada a GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (SEQ ID NO: 15, aminoácidos; Figura 18A).

[0171] - VP1 GII.4_A39X, em que X=V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, em que a alanina correspondente ao aminoácido 43 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para valina (GII.4_A39V; SEQ ID NO: 53, Figura 32A), isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina, histidina ou uma sequência que exibe de cerca de 80 a 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39X, em que X=V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, proteína VP1. Por exemplo, que não deve ser considerado limitante, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 0, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39V (SEQ ID NO: 53, Figura 32A), desde que a substituição, modificação

ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 43 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo, valina, isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina, e desde que a proteína VP1 GII.4_A39X induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0172] - VP1 GII.4_V47P (VP1, GII.4_V47X, onde X=P ou G): em que a valina correspondente ao aminoácido 51 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para prolina (GII.4_V47P; SEQ ID NO: 55, Figura 32C) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_V47P. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_V47P (SEQ ID NO: 55, Figura 32C), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 51 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma P ou G, por exemplo, prolina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por

exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0173] - VP1 GII.4_R53I (VP1, GII.4_R53I, em que X=I, L, V, A ou M): em que a arginina correspondente ao aminoácido 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para isoleucina (GII.4_R53I; SEQ ID NO: 57, Figura 32E) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_R53I. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_R53I (SEQ ID NO: 57, Figura 32E), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma I, L, V, A ou M, por exemplo, isoleucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0174] - VP1 GII.4_P80X, em que X=S, N, C, T, A, K ou H, em que a prolina correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina (GII.4_P80S; SEQ ID NO: 59, Figura 32G), asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina,

histidina ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_P80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_P80S (SEQ ID NO: 59, Figura 32G), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, e desde que a proteína VP1 GII.4_P80X induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0175] - VP1 GII.4_S90L (VP1, GII.4_S90X, onde X=L, I, M, A ou V): em que a serina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GII.4_S90L; SEQ ID NO: 61, Figura 32I) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_S90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de

aminoácidos da proteína VP1 GII.4_S90L (SEQ ID NO: 61, Figura 32I), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M, A ou V, por exemplo leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0176] - VP1 GII.4_Δ35-42: em que os aminoácidos correspondentes às posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram deletados (GII.4_Δ35-42; SEQ ID NO: 63, Figura 32K), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_Δ35-42. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_Δ35-42 (SEQ ID NO: 63, Figura 32K), desde que os aminoácidos correspondentes às posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) permaneçam deletados e que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos;

Figuras 19A e 19B).

[0177] - VP1 GII.4_SSTAVATA: em que os aminoácidos correspondentes às posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutados para a sequência peptídica SSTAVATA (SEQ ID NO: 168; GII.4_SSTAVATA; SEQ ID NO: 65, Figura 32M), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 mut GII.4_SSTAVATA. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_SSTAVATA (SEQ ID NO: 65, Figura 32M), desde que as posições correspondentes aos aminoácidos 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam a sequência peptídica SSTAVATA e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0178] - VP1 GII.4_A39X+R53x, em que X=V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, e x=I, L, M, A ou V, em que a alanina e a arginina correspondentes aos aminoácidos 43 e 57, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para valina, isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou

histidina e isoleucina, respectivamente (por exemplo, GII.4_A39V+R53I; SEQ ID NO: 188, Figura 32AA) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39V+R53I. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39V+R53I (SEQ ID NO: 188, Figura 32AA), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 43 e 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo, valina, isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina e uma I, L, M, V ou A, por exemplo, isoleucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GII.4_A39X + R53x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0179] - VP1 GII.4_A39X+P80x, em que X=V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, e x=S, N, C, T, A, K, ou H, VP1): em que a alanina e a prolina correspondentes aos aminoácidos 43 e 84, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram substituídas ou mutadas, por exemplo, mas não limitadas a, valina, isoleucina, leucina, metionina,

glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina e serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, respectivamente (por exemplo, GII.4_A39V+P80S; SEQ ID NO: 67, Figura 320) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39X+P80x. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39V+P80S (SEQ ID NO: 67, Figura 320), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 43 e 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo, valina, isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina e uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina, ou histidina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GII.4_A39X+P80x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0180] - VP1 GII.4_V47P+P80S (VP1 GII.4_V47X, em que X=P ou G +P80x, em que x=S, N, C, T, A, K ou H): em que a

valina e a prolina correspondem aos aminoácidos 51 e 84, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram substituídas ou mutadas, por exemplo, para prolina e serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, respectivamente (por exemplo, GII.4_V47P+P80S; SEQ ID NO: 69, Figura 32Q), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_V47P+P80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_V47P+P80S (SEQ ID NO: 69, Figura 32Q), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 51 e 84 da VP1 do norovírus permaneçam uma P ou G, por exemplo prolina, e uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GII.4_V47X+P80x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/ (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0181] - VP1 GII.4_R53I+P80S (VP1, GII.4_R53X, em que X=I, L, V, A ou M +P80x, em que x=S, N, C, T, A, K ou H): em que a arginina e a prolina correspondentes aos aminoácidos 57 e 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ

ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para uma isoleucina e uma serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, respectivamente (por exemplo, GII.4_R53I+P80S; SEQ ID NO: 71, Figura 32S) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_R53I+P80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_R53I+P80S (SEQ ID NO: 71, Figura 32S), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente aos aminoácidos 57 e 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma I, L, V, A ou M, por exemplo isoleucina, e uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina, histidina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GII.4_R53X+P80x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0182] - VP1 GII.4_P80S+S90L (VP1, GII.4_P80X, em que X=S, N, C, T, A, K ou H +S90x, em que x=L, I, M, A ou V): em que a prolina e a serina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo,

para serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, e leucina, respectivamente (por exemplo, GII.4_P80S+S90L; SEQ ID NO: 73, Figura 32U) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína GII.4_P80S+S90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_P80S+S90L (SEQ ID NO: 73, Figura 32U), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina e uma L, I, M, A ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GII.4_P80X+S90x induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeo; Figuras 19A e 19B).

[0183] - VP1 GII.4_A39X+R53x+P80z, em que X=V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, em que x=I, L, M, A ou V, e z=S, N, C, T, A, K ou H, em que a alanina e a arginina correspondentes aos aminoácidos 43, 57 e 84, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram substituídos ou mutados, por exemplo, na posição

39, para valina, isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina, na porção 53 para isoleucina e na posição 80 para serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, respectivamente (por exemplo, GII.4_A39V+R53I+P80S; SEQ ID NO: 190, Figura 32CC) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39V+R53I+P80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_A39V+R53I+P80S (SEQ ID NO: 190, Figura 32CC), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 43, 57 e 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, I, L, M, G, S, E, D, N, Q, K ou H, por exemplo, valina, isoleucina, leucina, metionina, glicina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina, uma I, L, M, V ou A, por exemplo, isoleucina, e uma S, N, C, T, A, K, ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 GII.4_A39X+R53x+P80z induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos;

SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0184] - VP1 GII.4_P80S+Δ35-42 (VP1, GII.4_P80X, em que X=S, N, C, T, A, K ou H, +Δ35-42): em que a prolina corresponde à posição 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, e os aminoácidos correspondentes às posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 foram deletados (GII.4_P80S+Δ35-42; SEQ ID NO: 75, Figura 32W) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_P80S+Δ35-42. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_P80S+Δ35-42 (SEQ ID NO: 75, Figura 32W), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 do genótipo GI.1 de norovírus permaneça uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, e os aminoácidos correspondentes nas posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam deletadas e que a proteína VP1 GII.4_P80X+Δ35-42 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0185] - VP1 GII.4_P80S+SSTAVATA (VP1 GII.4_P80X, onde X=S, N, C, T, A, K ou H +SSTAVATA): em que a prolina correspondendo a posição 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina, e os aminoácidos correspondendo as posições 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 foram mutados para a sequência peptídica SSTAVATA (SEQ ID NO: 168; GII.4_P80S+SSTAVATA; SEQ ID NO: 77, Figura 32Y) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 mut GII.4_P80S+SSTAVATA. Por exemplo, a proteína VP1 GII.4 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.4_P80S+SSTAVATA (SEQ ID NO: 77, Figura 32Y), desde que a posição correspondente ao aminoácido 84 ou VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C, T, A, K ou H, por exemplo, serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina e as posições correspondentes aos aminoácidos 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam a sequência peptídica SSTAVATA, e que a proteína VP1 GII.4_P80X+SSTAVATA induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.4 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.4, por exemplo, mas não limitada a GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (SEQ ID NO: 16, aminoácidos; SEQ ID NO: 52, nucleotídeos; Figuras 19A e 19B).

[0186] - VP1 GII.6_E80S (VP1, GII.6_E80X, em que X=S, N, C ou T): em que o ácido glutâmico correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutado, por exemplo, para serina (GII.6_E80S; SEQ ID NO: 79, Figura 33A) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.6_E80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.6 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.6_E80S (SEQ ID NO: 79, Figura 33A), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma S, N, C ou T, por exemplo serina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.6 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.6, por exemplo, mas não limitada a GII.6/Ohio/490/2012/USA (SEQ ID NO: 20, aminoácidos; SEQ ID NO: 21, nucleotídeos; Figuras 21A e 21B).

[0187] - VP1 GII.6_S90L (VP1, GII.6_S90X, onde X=L, I, M, A ou V): em que a serina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GII.6_S90L; SEQ ID NO: 81, Figura 33C) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.6_S90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.6 pode ter de

cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.6_S90L (SEQ ID NO: 81, Figura 33C), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.6 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.6, por exemplo, mas não limitada a GII.6/Ohio/490/2012/USA (SEQ ID NO: 20, aminoácidos; SEQ ID NO: 21, nucleotídeos; Figuras 21A e 21B).

[0188] - VP1 GII.6_E80S+S90L (VP1, GII.6_E80X, em que X=S, N, C ou T +S90X, em que X=L, I, M, A ou V): em que o ácido glutâmico e a serina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutados, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GII.6_E80S+S90L; SEQ ID NO: 83, Figura 33E), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.6_E80S+S90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.6 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.6_E80S+S90L (SEQ ID NO: 83, Figura 33E), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e

94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e uma L, I, M, A ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um indivíduo. A sequência que codifica a VP1 GII.6 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.6, por exemplo, mas não limitada a GII.6/Ohio/490/2012/USA (SEQ ID NO: 20, aminoácidos; SEQ ID NO: 21, nucleotídeos; Figuras 21A e 21B).

[0189] - VP1 GII.12_E80S (VP1, GII.12_E80X, em que X=S, N, C ou T): em que o ácido glutâmico correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutado, por exemplo, para serina (GII.12_E80S; SEQ ID NO: 88, Figura 34A) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.12_E80S. Por exemplo, a proteína VP1 GII.12 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.12_E80S (SEQ ID NO: 88, Figura 34A), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 84 da VP1 do norovírus GI.1 permaneça uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.12 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.12, por exemplo, mas não limitada a GII.12/HS206/2010/USA (SEQ ID NO: 19, aminoácidos; Figuras 23A).

[0190] - VP1 GII.12_A90L (VP1, GII.12_A90X, onde X=L, I, M ou V): em que a alanina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GII.12_A90L; SEQ ID NO: 90, Figura 34C) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.12_A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.12 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.12_A90L (SEQ ID NO: 90, Figura 34C), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.12 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.12, por exemplo, mas não limitada a GII.12/HS206/2010/USA (SEQ ID NO: 19, aminoácidos; Figuras 23A).

[0191] - VP1 GII.12_E80S+A90L (VP1, GII.12_E80X, em que X=S, N, C ou T + A90X, em que X=L, I, M ou V): em que o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutados, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GII.12_E80S+A90L; SEQ ID NO: 92, Figura 34E) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência

com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.12_E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.12 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.12_E80S+A90L (SEQ ID NO: 92, Figura 34E), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.12 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.12, por exemplo, mas não limitada a GII.12/HS206/2010/USA (SEQ ID NO: 19, aminoácidos; Figuras 23A).

[0192] - VP1 GII.17_A39V (VP1, GII.17_A39X, em que X=V, I, L ou M): em que a alanina correspondente ao aminoácido 43 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para valina (GII.17_A39V; SEQ ID NO: 192, Figura 34G) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_A39V. Por exemplo, a proteína VP1 GII.17 pode ter de cerca de 0, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_A39V (SEQ ID NO: 192, Figura 34G), desde que a substituição, modificação ou mutação

na posição correspondente ao aminoácido 43 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma V, I, L ou M, por exemplo, valina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.17 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.17, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (SEQ ID NO: 24, aminoácidos; SEQ ID NO: 25, nucleotídeos; Figuras 26A e 26B).

[0193] - VP1 GII.17 R53I (VP1, GII.17_R53I, em que X=I, L, V, A ou M): em que a arginina correspondente ao aminoácido 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para isoleucina (GII.17_R53I; SEQ ID NO: 194, Figura 34I) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_R53I. Por exemplo, a proteína VP1 GII.17 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_R53I (SEQ ID NO: 194, Figura 34I), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma I, L, V, A ou M, por exemplo, isoleucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.17 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.17, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (SEQ ID NO: 24, aminoácidos; SEQ ID NO: 25, nucleotídeos; Figuras 26A e 26B).

[0194] - VP1 GII.17_A90L (VP1, GII.4_A90X, em que X=L, I, M ou V): em que a serina correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foi mutada, por exemplo, para leucina (GII.17_A90L; SEQ ID NO: 196, Figura 34K) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.17 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_A90L (SEQ ID NO: 196, Figura 34K), desde que a substituição, modificação ou mutação na posição correspondente ao aminoácido 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneça uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.17 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.17, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (SEQ ID NO: 24, aminoácidos; SEQ ID NO: 25, nucleotídeos; Figuras 26A e 26B).

[0195] - VP1 GII.17_A39V+R53I (VP1, GII.17_A39X, em que X=V, I, L ou M +R53X, em que X=I, L, M, A ou V): em que a alanina e a arginina correspondentes aos aminoácidos 43 e 57, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutadas, por exemplo, para valina e isoleucina, respectivamente (GII.17_A39V+R53I; SEQ ID NO: 198, Figura 34M), ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de

sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_A39V+R53I. Por exemplo, a proteína VP1 GII.17 pode ter de cerca de 0, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_A39V+R53I (SEQ ID NO: 198, Figura 34M), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 43 e 57 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma V, I, L ou M, por exemplo, valina, e uma I, L, M, V ou A, por exemplo, isoleucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.17 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.17, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (SEQ ID NO: 24, aminoácidos; SEQ ID NO: 25, nucleotídeos; Figuras 26A e 26B).

[0196] - VP1 GII.17_E80S+A90L (VP1, GII.4_E80X, em que X=S, N, C ou T +A90X, em que X=L, I, M ou V): em que o ácido glutâmico e a alanina correspondentes aos aminoácidos 84 e 94, respectivamente, da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1) foram mutados, por exemplo, para serina e leucina, respectivamente (GII.17_E80S+A90L; SEQ ID NO: 200, Figura 34O) ou uma sequência que exibe de cerca de 80-100% ou qualquer quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_E80S+A90L. Por exemplo, a proteína VP1 GII.17 pode ter de cerca de 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% ou qualquer

quantidade entre eles, similaridade de sequência com a sequência de aminoácidos da proteína VP1 GII.17_ E80S+A90L (SEQ ID NO: 200, Figura 340), desde que as substituições, modificações ou mutações nas posições correspondentes aos aminoácidos 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 permaneçam uma S, N, C ou T, por exemplo, serina, e uma L, I, M ou V, por exemplo, leucina, respectivamente, e desde que a proteína VP1 induza imunidade ao norovírus quando administrada a um sujeito. A sequência que codifica a VP1 GII.17 pode ser obtida a partir de qualquer cepa GII.17, por exemplo, mas não limitada a Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (SEQ ID NO: 24, aminoácidos; SEQ ID NO: 25, nucleotídeos; Figuras 26A e 26B).

Rendimento VLP

[0197] Um exemplo de uma característica aprimorada de VP1 pode ser observado comparando os rendimentos de VLPs compreendendo a proteína VP1 GI.3 é mostrado com referência à Figura 5B (ver Exemplo 3). Expressão das proteínas VP1 modificadas de norovírus GI.3_S94X, em que X=L, V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H (ver Figura 5F), GI.3_M57I+S94L (ver Figura 5D) e GI.3_Q84S+S94L (ver Figura 5B) em plantas resultaram em rendimentos de VLPs semelhantes ou mais altos em comparação com o rendimento do tipo selvagem de VP1 GI.3. Além disso, a expressão das proteínas VP1 norovírus modificadas GI.7_M57X, em que X=I, L, G, S, T, N, Q, K ou H (ver Figura 6F) em plantas resultou em rendimentos de VLPs semelhantes ou mais altos em comparação com o rendimento do tipo selvagem de VP1 GI.7.

[0198] Uma característica melhorada análoga do

rendimento de VLP aumentado é mostrada com referência às Figuras 9A-9E e 9H. VLPs compreendendo proteínas VP1 modificadas do norovírus GII.4_R53I (Figura 9D), GII.4_P80X, onde X=S, A, N, K ou H (Figuras 9B e 9H), GII.4_P80S + R53I (Figura 9D), GII.4_P80S+A39X, em que X=V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H (Figuras 9C e 9I), GII.4_P80S+S90L (Figura 9B), GII.4_P80S+Δ35-42 (Figura 9C), GII.4_P80S+SSTAVATA (Figura 9F) e GII.4_A39V+R53I_P80S (Figura 9G) exibiram rendimento de VLP aumentado nas plantas, enquanto GII.4_A39V e GII.4_V47P exibiram um leve aumento no rendimento da proteína, em comparação com as VLPs compreendendo o tipo selvagem da VP1 GII.4.

[0199] O rendimento de VLP aumentado, em comparação com o tipo selvagem, também foi observado em extratos vegetais expressando VP1 GII.6_S90L (Figuras 10A e 10B).

[0200] As VLPs compreendendo a proteína VP1 modificada com uma substituição de um aminoácido na posição 84 (cepas GI) ou na posição 80 (cepas GII, correspondentes a ou em alinhamento com a posição 84 da VP1 GI.1) exibiram o mesmo (GI.3_Q84S; GI.5_Q84S, também veja a Figura 6B; GII.3_E80S, veja também a Figura 8A) ou um aumentado (GI.7_R84S; GI.7_M57I+R84S; veja também a Figura 6D; GII.4_P80S veja também as Figuras 9B-9F; GII.12_E80S) rendimento de VLP quando comparado ao rendimento de VLPs compreendendo a correspondente proteína VP1 do tipo selvagem (nativa).

[0201] As VLPs compreendendo a proteína VP1 modificada com uma substituição de um aminoácido na posição 94 (cepas GI) ou na posição 90 (cepas GII, correspondentes

a ou em alinhamento com a posição 94 da VP1 GI.1) exibiram o mesmo ou um aumento no rendimento de VLP quando comparado ao rendimento de VLPs que compreende a proteína VP1 do tipo selvagem ou nativa correspondente, para todas as proteínas VP1 modificadas que foram examinadas (GI.3_S94X, em que X=L, V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H (Figuras 5B e 5F); GI.5_A94L (veja a Figura 6B); GII.2_A90L (veja a Figura 7B); GII.4_S90L (veja a Figura 9B); GII.6_S90L (veja a Figura 10A); GII.12_A90L (veja a Figura 11B) e GII.17_A90L (veja a Figura 11D).

[0202] Da mesma forma, VLPs compreendendo proteína VP1 modificada com uma substituição de um aminoácido nas posições 84 e 94 (cepas GI) ou nas posições 80 e 90 (cepas GII, correspondentes a, ou em alinhamento com as posições 84 e 94 da VP1 GI.1) exibiu um aumento no rendimento de VLP quando comparado ao rendimento de VLPs que compreende a proteína VP1 do tipo selvagem, ou nativa, correspondente, para todas as proteínas VP1 modificadas que foram examinadas (GI.3_Q84S+S94L, veja também a Figura 5B; GI.5_Q84S+A94L, veja também Figura 6B; GII.2_E80S+A90L, veja também Figuras 7B e 7C; GII.4_P80S+S90L, veja também Figura 9B; e GII.12_E80S+A90L, veja também Figura 11B).

[0203] Modificações adicionais também foram observadas para aumentar o rendimento de VLP. Essas modificações incluem GI.3_M57I+S94L (Figura 5D), GI.7_M57I (Figura 6D), GI.7_M57I+R84S (Figura 6D), GII.2_A39V+E80S+A90L (Figura 7C), GII.2_R53I+E80S+A90L (Figura 7C), GII.4_R53I (Figura 9D), GII.4_A39V+P80X, em que X=S, A, N, K ou H (Figuras 9C e 9I); GII.4_R53I+P80S (Figura

9D); GII.4_V47P+P80S (Figura 9E); GII.4_Δ35-42+P80S (Figura 9C) e GII.4_A39V+R53I+P80S (Figura 9G).

Tamanho, densidade, estabilidade e qualidade das VLPs

[0204] Como mostrado na Figura 5B, as proteínas VP1 do norovírus mutantes GI.3_S94L e GI.3_Q84S+S94L exibiram a característica melhorada de VLPs com densidades maiores (determinadas por SDS PAGE corado por Coomassie de frações de gradiente de densidade de iodixanol dos extratos proteicos), de modo que as VLPs sejam observadas na fração 1 (F1) e atingindo o pico nas frações F2-F6 em comparação com o tipo selvagem da VP1 GI.3 do norovírus. Estes resultados indicam que a montagem de VLPs GI.3 nativas pode ser menos estável que as VLPs GI.3_S94L e a VLP GI.3 nativa pode ser mais suscetível a partículas de capsídeo malformadas e a geração de produtos de fragmentação. Como um resultado, as VLPs compreendendo VP1 GI.3_S94L, VP1 GI.3_M57I+S94L e GI.3_Q84S+S94L exibem maior integridade estrutural do que o tipo selvagem da VP1 GI.3. Observa-se também que as VLPs compreendendo VP1 GI.3_S94L, VP1 GI.3_M57I+S94L e GI.3_Q84S+S94L compreendem uma proporção relativa maior de VLPs de diâmetro de 38 nm vs. VLPs de 23 nm de diâmetro do que o tipo selvagem (Figuras 5C e 5E), conforme determinado usando micrografia eletrônica de transmissão (TEM).

[0205] As VLPs compreendendo VP1 GI.5_Q84S, VP1 GI.5_A94L ou proteínas VP1 GI.5_Q84S+A94L exibiram um aumento no rendimento, e VP1 GI.5_Q84S+A94L também exibiram maior densidade, estabilidade e integridade estrutural (de uma maneira semelhante ao descrito acima para VLPs produzidas usando VP1 GI.3 modificada), em comparação com o tipo

selvagem da VP1 GI.5 de norovírus (Figura 6B). Como mostrado na Figura 6C, as VLPs resultantes apresentaram menos partículas de VLP danificadas e uma proporção relativa maior de partículas de 38 nm de diâmetro versus VLPs de 23 nm de diâmetro, em comparação com o tipo selvagem.

[0206] VLPs compreendendo as proteínas VP1 GI.7_R84S, GI.7_M57I, GI.7_M57I+R84S foram também observadas exibir a mesma ou maior densidade em comparação com a VP1 GI.7 do tipo selvagem de norovírus (Figura 6D). Como mostrado na Figura 6E, as VLPs modificadas tinham menos partículas de VLP danificadas e uma proporção relativa maior de partículas de 38 nm de diâmetro versus VLPs de 23 nm de diâmetro, em comparação com o tipo selvagem.

[0207] As VLPs compreendendo as proteínas VP1 GII.2_E80S+A90L, GII.2_A39V+E80S+A90L exibiram maior densidade, estabilidade e integridade estrutural (de maneira semelhante à descrita acima) em comparação com a VP1 GII.2 do tipo selvagem de norovírus (Figura 7C). Como mostrado na Figura 7C, as VLPs modificadas tinham menos partículas de VLP danificadas e uma proporção relativa maior de partículas de 38 nm de diâmetro versus VLPs de 23 nm de diâmetro, em comparação com o tipo selvagem.

[0208] A expressão de GII.3_E80S em plantas resultou em VLPs de partículas de 38 nm de diâmetro (Figura 8B). No entanto, os rendimentos da proteína VP1 (determinados via SDS-PAGE) permaneceram baixos.

[0209] Como mostrado nas Figuras 9B, 9C, 9D e 9G, proteínas VP1 modificadas, GII.4_A39V, GII.4_V47P, GII.4_R53I, GII.4_P80S, GII.4_S90L, GII.4_A39V+P80S,

GII.4_R53I+P80S , GII.4_P80S+S90L, GII.4_P80S+Δ35-42 e GII.4_A39V+R53I+P80S todos exibiram as VLPs com maior densidade, estabilidade e integridade estrutural do que as VLPs compreendendo a proteína VP1 GII.4 do tipo selvagem. Além disso, as VLPs compreendendo GII.4_A39V+P80S, GII.4_R53I+P80S, GII.4_P80S+S90L, GII.4_P80S+Δ35-42 e GII.4_A39V+R53I+P80S todos tinham melhorado a integridade do capsídeo viral e menos partículas danificadas, visto por TEM (Figuras 9B, 9C, 9D e 9E). VLPs compreendendo GII.4_A39V+P80S e GII.4_P80S+Δ35-42 foram também observados apresentar uma proporção maior de partículas de diâmetro de 38 nm versus partículas de diâmetro de 23 nm em comparação com as VLPs GII.4 do tipo selvagem (Figuras 9B e 9C). VLPs também foram produzidos a partir de GII.4_V47P; GII.4_V47P+P80S, GII.4_SSTAVATA; GII.4_P80S+SSTAVATA (Figuras 9E e 9F).

[0210] Como mostrado nas Figuras 10A e 10B, a expressão da proteína VP1 modificada do norovírus GII.6_S90L produziu VLPs de 38 nm de diâmetro, determinados usando micrografia eletrônica de transmissão (TEM).

[0211] VLPs compreendendo GII.12_E80S, GII.12_A90L e GII.12_E80S+A90L, também exibiram a característica melhorada de ter uma maior densidade de VLPs de diâmetro de 38 nm do que as VLPs compreendendo o tipo selvagem da VP1 GII.12 (Figura 11C), conforme determinado usando micrografia eletrônica de transmissão (TEM).

[0212] VLPs compreendendo GII.17_A39V, GII.17_A90L e GII.17_R53I, também exibiram a característica melhorada de ter uma densidade maior de VLPs de 38 nm de diâmetro do que as VLPs compreendendo o tipo selvagem da VP1 GII.17 (Figura

11D), conforme determinado usando micrografia eletrônica de transmissão (TEM).

Indução de imunidade contra infecção por norovírus

[0213] Uma "resposta imune" geralmente se refere a uma resposta do sistema imunológico adaptativo de um sujeito. O sistema imunológico adaptativo geralmente compreende uma resposta humoral e uma resposta mediada por células. A resposta humoral é o aspecto da imunidade que é mediado por anticorpos secretados, produzidos nas células da linhagem de linfócito B (célula B). Anticorpos secretados se ligam a antígenos nas superfícies de micróbios invasores (como vírus ou bactérias), que os sinalizam para a destruição. A imunidade humoral é geralmente usada para se referir à produção de anticorpos e aos processos que a acompanham, bem como às funções efetoras de anticorpos, incluindo ativação de células Th2 e produção de citocinas, geração de células de memória, promoção da fagocitose pela opsonina, eliminação de patógenos e similares. Os termos "modular" ou "modulação" ou semelhante se referem a um aumento ou diminuição de uma resposta ou parâmetro específico, conforme determinado por qualquer um dos vários ensaios geralmente conhecidos ou utilizados, alguns dos quais são exemplificados aqui.

[0214] Uma resposta mediada por células é uma resposta imune que não envolve anticorpos, mas envolve a ativação de macrófagos, células *natural killer* (NK), linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos e a liberação de várias citocinas em resposta a um antígeno. A imunidade mediada por células é geralmente usada para se referir a algumas respostas de ativação de células Th,

ativação de células Tc e mediadas por células T. A imunidade mediada por células pode ser de particular importância na resposta a infecções virais.

[0215] Por exemplo, a indução de linfócitos T positivos para CD8 específicos ao antígeno pode ser medida usando um ensaio ELISPOT; a estimulação de linfócitos T CD4 positivos pode ser medida usando um ensaio de proliferação. Os títulos de anticorpos anti-norovírus podem ser quantificados usando um ensaio ELISA; os isotipos de anticorpos específicos para o antígeno ou reativos cruzados também podem ser medidos usando anticorpos anti-isotipo (por exemplo, anti-IgG, IgA, IgE ou IgM). Os métodos e técnicas para realizar esses ensaios são bem conhecidos no estado da técnica.

[0216] A presença ou níveis de citocinas também podem ser quantificados. Por exemplo, uma resposta de célula T-auxiliar (Th1/Th2) será caracterizada pela medição de células secretoras de IFN- γ e IL-4 utilizando ELISA (por exemplo, kits BD Biosciences OptEIA). Células mononucleares do sangue periférico (PBMC) ou esplenócitos obtidos de um sujeito podem ser cultivadas e o sobrenadante analisado. Os linfócitos T também podem ser quantificados por separação celular ativada por fluorescência (FACS), utilizando marcadores com etiquetas fluorescentes específicas e métodos como são conhecidos no estado da técnica.

[0217] Um ensaio de microneutralização também pode ser realizado para caracterizar uma resposta imune em um sujeito, ver por exemplo, os métodos de Rowe et al., 1973. Os títulos de neutralização de vírus podem ser quantificados

de várias maneiras, incluindo: enumeração de placas de lise (ensaio de placa) após fixação/coloração com cristal violeta das células; observação microscópica da lise celular em cultura *in vitro*; e 2) ELISA e detecção espectrofotométrica de norovírus.

[0218] O termo "epítopo" ou "epítomos", como aqui utilizado, refere-se a uma parte estrutural de um antígeno à qual um anticorpo se liga especificamente.

[0219] A resposta imune à administração de VLP GI.1 nativa (SEQ ID NO: 1) do Norovírus do tipo selvagem produzido por planta foi realizada usando camundongos BALB/c (Exemplo 4). Proteínas VP1 modificadas ou VLPs produzidas por plantas compreendendo proteínas VP1 modificadas, por exemplo, produzidas usando GI.3_Q84S (construção 4140; SEQ ID NO: 167), GI.3_S94L (construção 4141; SEQ ID NO: 9), GI.3_A43V+S94L (construção 4179; SEQ ID NO: 169), GI.3_M57I+S94L (construção 4180; SEQ ID NO: 171), GI.3_P84S+S94L (construção 4142; SEQ ID NO: 11), GI.3_A43V+M57I+S94L (construção 4181; SEQ ID NO: 173), GI.5_Q84S (construção 4130; SEQ ID NO: 35), GI.5_A94L (construção 4131; SEQ ID NO: 37), GI.5_Q84S+A94L (construção 4132; SEQ ID NO: 39), GI.7_R84S (construção 4210; SEQ ID NO: 176), GI.7_M57I (construção 4217; SEQ ID NO: 178), GI.7_M57I+R84S (construção 4218; SEQ ID NO: 180), GII.2_E80S (construção 4143; SEQ ID NO: 86), GII.2_A90L (construção 4144; SEQ ID NO: 42), GII.2_Q80S+A90L (construção 4145; SEQ ID NO: 44), GII.2_A39V+Q80S+A90L (construção 4182; SEQ ID NO: 183), GII.2_R53I+Q80S+A90L (construção 4183; SEQ ID NO: 185), GII.2_A39V+R53I+Q80S+A90L (construção 4184; SEQ ID NO:

187), GII.3_E80S (construção 4146; SEQ ID NO: 47), GII.3_A90L (construção 4147; SEQ ID NO: 49), GII.3_E80S+A90L (construção 4148; SEQ ID NO: 51), GII.4_A39V (construção 4155; SEQ ID NO: 54), GII.4_V47P (construção 4156; SEQ ID NO: 56) , GII.4_R53I (construção 4157; SEQ ID NO: 58), GII.4_P80S (construção 4133; SEQ ID NO: 60), GII.4_S90L (construção 4134; SEQ ID NO: 62), GII.4_Δ35-42 (construção 4158; SEQ ID NO: 64), GII.4_SSTAVATA (construção 4159; SEQ ID NO: 66). GII.4_A39V+R53I (construção 4185; SEQ ID NO: 189), GII.4_A39V+P80S (construção 4165; SEQ ID NO: 68), GII.4_V47P+P80S (construção 4166; SEQ ID NO: 70), GII.4_R53I+P80S (construção 4167; SEQ ID NO: 72), GII.4_P80S+S90L (construção 4135; SEQ ID NO: 74), GII.4_Δ35-42+P80S (construção 4168; SEQ ID NO: 76), GII.4_P80S+SSTAVATA (construção 4169; SEQ ID NO: 78), GII.4_A39V+R53I+P80S (construção 4186; SEQ ID NO: 191), GII.6_E80S (construção 4149; SEQ ID NO: 80), GII.6_S90L (construção 4150; SEQ ID NO: 82), GII.6_E80S+S90L (construção 4151; SEQ ID NO: 84), GII.12_E80S (construção 4136; SEQ ID NO: 89), GII.12_A90L (construção 4137; SEQ ID NO: 91), GII.12_E80S+A90L (construção 4138; SEQ ID NO: 93), GII.17_A39V (construção 4234; SEQ ID NO: 193), GII.17_R53I (construção 4235; SEQ ID NO: 195), GII.17_A90L (construção 4232; SEQ ID NO: 197), GII.17_A39V+R53I (construção 4236; SEQ ID NO: 199), GII.17_E80S+A90L (construção 4233; SEQ ID NO: 201) ou uma combinação dos mesmos, também pode ser administrado a camundongos. As amostras de soro de sangue coletadas de animais foram analisadas por ELISA para anticorpos IgG e IgA totais específicos para VLP GI.1

utilizando placas revestidas com VLP GI.1. Com referência à Figura 3D, camundongos imunizados com VLPs de VL1 nativa de norovírus em planta do genótipo GI.1 exibem títulos de anticorpo IgG específicos para VLP GI.1 em soros para cada grupo de tratamento. Os níveis de títulos de IgG induzidos por cada tratamento foram estatisticamente maiores que os títulos quantificados para o grupo placebo ($p < 0,05$). O nível de títulos de IgG aumentou de maneira dose dependente (diferença significativa detectada entre os tratamentos de 1 µg e 10 µg formulados com ou sem *Alhydrogel*; $p < 0,05$). Um aumento significativo do nível de título de IgG também foi detectado para cada grupo de tratamento entre os dias 21 e 42 ($p < 0,05$). Estes resultados demonstram coletivamente a capacidade das VL1 de VP1 nativas do Norovírus produzidas em plantas de induzir uma resposta imune robusta em camundongos.

[0220] Portanto, é aqui fornecido um método para produzir um anticorpo ou fragmento de anticorpo compreendendo, administrar uma proteína VP1 modificada de norovírus ou uma VLP de norovírus compreendendo uma ou mais de uma proteína VP1 modificada a um indivíduo ou animal hospedeiro, desse modo produzindo o anticorpo ou o fragmento de anticorpo. A proteína VP1 modificada de norovírus (proteína VP1 GI ou proteína VP1 GII), compreendendo uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação em: um resíduo de aminoácido selecionado a partir de posições em alinhamento de sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1); uma deleção de um fragmento peptídico em alinhamento de sequência com os aminoácidos 39 a 46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ

ID NO: 1); os aminoácidos correspondentes aos resíduos de aminoácidos 39-46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 são mutados para a sequência SSTAVATA, ou uma combinação dos mesmos, e a sequência nucleotídica não é derivada de um genótipo GI.1 da VP1 do norovírus. A VLP pode ainda compreender uma proteína VP2 de norovírus.

[0221] Também é fornecida uma composição para induzir uma resposta imune compreendendo, uma dose eficaz da VLP compreendendo a proteína VP1 modificada do norovírus e um transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

Expressão vegetal

[0222] As construções da presente invenção podem ser introduzidas em células vegetais usando Ti plasmídeos, Ri plasmídeos, vetores de vírus vegetais, transformação direta de DNA, microinjeção, eletroporação, etc. Para revisões de tais técnicas, veja, por exemplo, Weissbach e Weissbach, *Methods for Plant Molecular Biology*, Academy Press, New York VIII, pp. 421-463 (1988); Geier e Corey, *Plant Molecular Biology*, 2d Ed. (1988); e Miki e Iyer, *Fundamentals of Gene Transfer in Plants*. In *Plant Metabolism*, 2d Ed. DT. Dennis, DH Turpin, DD Lefebvre, DB Layzell (eds), Addison Wesley, Langmans Ltd. London, pp. 561-579 (1997). Outros métodos incluem a captação direta de DNA, o uso de lipossomas, a eletroporação, por exemplo, usando protoplastos, microinjeção, microprojéteis ou *whiskers* e infiltração a vácuo. Veja, por exemplo, Bilang, et al. (1991, *Gene* 100: 247-250), Scheid et al. (1991, *Mol. Gen. Genet.* 228: 104-112), Guerche et al. (1987, *Plant Science* 52: 111-116),

Neuhause et al. (1987, *Theor. Appl Genet.* 75: 30-36), Klein et al. (1987, *Nature* 327: 70-73); Freeman et al. (1984, *Plant Cell Physiol.* 29: 1353), Howell et al. (1980, *Science* 208: 1265), Horsch et al. (1985, *Science* 227: 1229-1231), DeBlock et al. (1989, *Plant Physiology* 91: 694-701), *Methods for Plant Molecular Biology* (Weissbach e Weissbach, eds., Academic Press Inc., 1988), *Methods in Plant Molecular Biology* (Schuler e Zielinski, eds., Academic Press Inc., 1989), WO 92/09696, WO 94/00583, EP 331083, EP 175966, Liu e Lomonossoff (2002, *J Virol Meth*, 105: 343-348), EP 290395; WO 8706614; patentes US N^{os} 4,945,050; 5,036,006; e 5,100,792, pedidos de patentes US N^{os} Ser. 08/438,666, depositado em 10 de maio de 1995, e 07/951,715, depositado em 25 de setembro de 1992 (todos os quais são aqui incorporados por referência).

[0223] Métodos de expressão transitória podem ser usados para expressar as construções da presente invenção (veja D'Aoust et al., 2009, *Methods in molecular biology*, Vol 483, páginas 41-50; Liu e Lomonossoff, 2002, *Journal of Virological Methods*, 105: 343-348; que é aqui incorporado por referência). Alternativamente, um método de expressão transitória baseado em vácuo, conforme descrito por Kapila et al. (1997, *Plant Sci.* 122, 101-108; que é aqui incorporado por referência), ou WO 00/063400, WO 00/037663 (que são aqui incorporados por referência) podem ser utilizados. Esses métodos podem incluir, por exemplo, mas não estão limitados a, um método de Agroinoculação ou Agroinfiltração, infiltração por seringa, no entanto, outros métodos transitórios também podem ser usados como observado acima.

Com Agroinoculação, Agroinfiltração ou infiltração por seringa, uma mistura de *Agrobacteria* compreendendo o ácido nucleico desejado entra nos espaços intercelulares de um tecido, por exemplo, as folhas, a parte aérea da planta (incluindo caule, folhas e flor), outras partes da planta (caule, raiz, flor) ou a planta inteira. Depois de atravessar a epiderme, a *Agrobacteria* infecta e transfere cópias do t-DNA para as células. O t-DNA é transcrito episomalmente e o mRNA traduzido, levando à produção da proteína de interesse nas células infectadas, no entanto, a passagem do t-DNA para dentro do núcleo é transitória.

[0224] Também consideradas parte desta invenção são plantas transgênicas, células vegetais ou sementes que contêm a construção genética da presente invenção que pode ser usada como uma planta de plataforma adequada para a expressão transitória de proteínas aqui descrita. Os métodos de regeneração de plantas inteiras a partir de células vegetais também são conhecidos no estado da técnica (por exemplo, ver Guerineau e Mullineaux (1993, *Plant transformation and expression vectors. In: Plant Molecular Biology Labfax* (Croy RRD ed) Oxford, BIOS Scientific Publishers, pp 121- 148). Em geral, as células vegetais transformadas são cultivadas em um meio apropriado, que pode conter agentes seletivos, como antibióticos, onde marcadores selecionáveis são usados para facilitar a identificação de células vegetais transformadas. Uma vez que o calo se forma, a formação de brotos pode ser incentivada empregando hormônios vegetais apropriados de acordo com métodos conhecidos e as mudas transferidas para o meio de

enraizamento para regeneração das plantas. As plantas podem então ser usadas para estabelecer gerações repetitivas, seja a partir de sementes ou usando técnicas de propagação vegetativa. Plantas transgênicas também podem ser geradas sem o uso de cultura de tecidos. Métodos para transformação estável e regeneração desses organismos são estabelecidos no estado da técnica e conhecido por um técnico versado no assunto. As técnicas disponíveis são revisadas em Vasil et al. (*Cell Culture and Somatic Cell Genetics of Plants*, Vol I, II e III, *Laboratory Procedures and Their Applications*, Academic Press, 1984) e Weissbach e Weissbach (*Methods for Plant Molecular Biology*, Academic Press, 1989). O método de obtenção de plantas transformadas e regeneradas não é crítico para a presente invenção.

[0225] Se plantas, partes de plantas ou células vegetais devem ser transformadas ou co-transformadas por duas ou mais construções de ácido nucleico, a construção de ácido nucleico pode ser introduzida na *Agrobacterium* em um único evento de transfecção para que os ácidos nucleicos sejam reunidos, e as células bacterianas transfectadas. Alternativamente, as construções podem ser introduzidas em série. Neste caso, uma primeira construção é introduzida na *Agrobacterium* como descrito, as células são cultivadas em condições seletivas (por exemplo, na presença de um antibiótico), onde apenas as bactérias isoladas transformadas podem crescer. Após esta primeira etapa de seleção, uma segunda construção de ácido nucleico é introduzida na *Agrobacterium* como descrito, e as células são cultivadas em condições duplamente seletivas, onde apenas as

bactérias duplamente transformadas podem crescer. As bactérias duplamente transformadas podem então ser usadas para transformar uma planta, parte de uma planta ou célula vegetal, como descrito aqui, ou podem ser submetidas a uma etapa de transformação adicional para acomodar uma terceira construção de ácido nucleico.

[0226] Alternativamente, se plantas, partes de plantas ou células vegetais devem ser transformadas ou co-transformadas por duas ou mais construções de ácido nucleico, a construção de ácido nucleico pode ser introduzida na planta co-infiltrando uma mistura de células de *Agrobacterium* com a planta, parte da planta ou célula vegetal, cada célula de *Agrobacterium* pode compreender uma ou mais construções a serem introduzidas dentro da planta. A fim de variar os níveis de expressão relativa dentro da planta, parte da planta ou célula vegetal, de uma sequência nucleotídica de interesse dentro de uma construção, durante a etapa de infiltração, a concentração das várias populações de *Agrobacteria* compreendendo as construções desejadas pode ser variada.

[0227] Portanto, é aqui fornecido, uma planta, uma parte de uma planta, uma célula vegetal ou um extrato vegetal, compreendendo uma ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus ou uma VLP norovírus compreendendo um ou mais de uma proteína VP1 modificada. A uma ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus compreendendo uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação em uma posição selecionada a partir de resíduos de aminoácidos em alinhamento de sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94

da proteína VP1 genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1); uma deleção de um fragmento peptídico em alinhamento de sequência com os aminoácidos 39 a 46 da VP1 do norovírus genótipo GI.1 (SEQ ID NO: 1); ou uma combinação dos mesmos, e a sequência nucleotídica não é derivada de um genótipo GI.1 da VP1 de norovírus. A VLP pode ainda compreender uma proteína VP2 de norovírus.

[0228] Também é aqui fornecida uma planta, parte de uma planta, uma célula vegetal ou um extrato vegetal que compreende uma sequência polinucleotídica que codifica uma ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus. A uma ou mais de uma proteína VP1 modificada de norovírus compreendendo uma ou mais de uma substituição, modificação ou mutação em uma posição selecionada a partir de resíduos de aminoácidos em alinhamento de sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94 do genótipo GI.1 da VP1 de norovírus (SEQ ID NO: 1); uma deleção de um fragmento peptídico em alinhamento de sequência com os aminoácidos 39 a 46 do genótipo GI.1 da VP1 de norovírus (SEQ ID NO: 1); ou uma combinação dos mesmos, e a sequência nucleotídica não é derivada de um genótipo GI.1 da VP1 de norovírus.

[0229] Uma lista das cepas e construções de Norovírus é fornecida na Tabela 3.

Tabela 3: Cepas e construções de norovírus.

Nome Trivial	Cepa de Norovírus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
VP1 GI.1					
Wt GI.1 (aa)	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1968	1	12A	--	

Wt GI.1 (na)	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1 968	2	12B	--	
Wt GI.1 hCod (na)	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1 968	3	12C	2724	39A
VP1 GI.2					
Wt GI.2 (aa)	Hu/GI.2/Leuven/2 003/BEL	4	13A	--	
Wt GI.2 hCod (na)	Hu/GI.2/Leuven/2 003/BEL	5	13B	3300	39B
VP1 GI.3					
Wt GI.3 (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	6	14A	--	
Wt GI.3 hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	7	14B	3979	39C
Mut GI.3_Q84 S (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	98	28A		
Mut GI.3_Q84 S hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	167	28B	4140	40A
Mut GI.3_S94 L (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	8	28C	--	
Mut GI.3_S94 L hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	9	28D	4141	40B
Mut GI.3_S94 V (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 V hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4288	52

Mut GI.3_S94 I (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 I hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4289	52
Mut GI.3_S94 M (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 M hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4290	52
Mut GI.3_S94 T (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 T hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4292	52
Mut GI.3_S94 E (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 E hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4293	52
Mut GI.3_S94 D (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 D hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4294	52
Mut GI.3_S94 N (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 N hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4295	52

Mut GI.3_S94 Q (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Nome Trivial	Cepa de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
Mut GI.3_S94 Q hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4296	52
Mut GI.3_S94 K (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 K hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4297	52
Mut GI.3_S94 H (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	292	28M	--	
Mut GI.3_S94 H hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	293	28N	4298	52
Mut GI.3_A43 V+S94L (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	169	28H	4179	40D
Mut GI.3_A43 V+S94L (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	170	28G	--	
Mut GI.3_M57 I+S94L (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	171	28J	4180	40E
Mut GI.3_M57 I+S94L (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	172	28I	--	
Mut GI.3_A43	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	173	28L	4181	40F

V+M57I+S 94L (na)					
Mut GI.3_A43 V+M57I+S 94L (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	174	28K	--	
Mut GI.3_Q84 S+S94L (aa)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	10	28 ^E	--	
Mut GI.3_Q84 S+S94L hCod (na)	Hu/GI.3/S29/2008 /Lilla Edet/Sweden	11	28F	4142	40C
VP1 Gi.5					
Wt GI.5 (aa)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	12	15A	--	
Wt GI.5 hCod (na)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	33	15B	3980	41A
Mut GI.5_ Q84S (aa)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	34	29A	--	
Mut GI.5_Q84 S (na)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	35	29B	4130	41B
Mut GI.5_ A94L (aa)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	36	29C	--	
Mut GI.5_A94 L hCod (na)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	37	29D	4131	41C
Mut GI.5_Q84 S+A94L (aa)	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	38	29E	--	
Mut GI.5_Q84 S+A94L	Hu/GI.5/Siklos/H UN5407/2013/HUN	39	29F	4132	41D

hCod (na)					
VP1 GI.7					
Wt GI.7 (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	175	16B	--	
Wt GI.7 (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	101	16A	--	
Mut GI.7_R84 S (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	176	29H	4210	41E
Mut GI.7_R84 S (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	177	29G	--	
Mut GI.7_M57 I (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	178	29J	4217	41F
Mut GI.7_M57 I (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	179	29I	--	-
Mut GI.7_M57 L (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4266	51
Mut GI.7_M57 L (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Nome Trivial	Cepa de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
Mut GI.7_M57 G (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4268	51
Mut GI.7_M57 G (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Mut GI.7_M57 S (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4269	51
Mut GI.7_M57 S (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	

Mut GI.7_M57 T (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4270	51
Mut GI.7_M57 T (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Mut GI.7_M57 N (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4273	51
Mut GI.7_M57 N (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Mut GI.7_M57 Q (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4274	51
Mut GI.7_M57 Q (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Mut GI.7_M57 K (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4275	51
Mut GI.7_M57 K (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Mut GI.7_M57 H (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	291	29N	4276	51
Mut GI.7_M57 H (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	290	29M	--	
Mut GI.7_M57 I+R84S (na)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	180	29L	4218	41G
Mut GI.7_M57 I+R84S (aa)	Hu/GI.7/USA/2014 /GA5043	181	29K		
VP1 GII.1					

Wt GII.1 (aa)	GII.1_Ascension2 08/2010/USA_AFA5 5174	13	16C	--	
VP1 GII.2					
Wt GII.2 (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	14	17A	--	
Wt GII.2 hCod (na)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	40	17B	3982	42A
Mut GII.2_E8 0S (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	85	30A	--	
Mut GII.2_E8 0S (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	86	30B	4143	42B
Mut GII.2_A9 0L (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	41	30C	--	
Mut GII.2_A9 0L hCod (na)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	42	30D	4144	42C
Mut GII.2_E8 0S+A90L (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	43	30E	--	
Mut GII.2_E8 0S+A90L hCod (na)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	44	30F	4145	42D
Mut GII.2_A3 9V+E80S+ A90L (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	182	30G	--	
Mut GII.2_A3 9V+E80S+ A90L hCod (na)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	183	30H	4182	42E

Mut GII.2_R5 3I+E80S+ A90L (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	184	30I	--	
Mut GII.2_R5 3I+E80S+ A90L hCod (na)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	185	30J	4183	42F
Nome Trivial	Cepa de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
Mut GII.2_A3 9V+R53I+ E80S+A90 L (aa)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	186	30K	--	
Mut GII.2_A3 9V+R53I+ E80S+A90 L hCod (na)	Hu/GII.2/CGMH47/ 2011/TW	187	30L	4184	42G
VP1 GII.3					
Wt GII.3 (aa)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	15	18A	--	
Wt GII.3 hCod (na)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	45	18B	3983	43A
Mut GII.3_E8 0S (aa)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	46	31A	--	
Mut GII.3_E8 0S hCod (na)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	47	31B	4146	43B
Mut GII.3_A9 0L (aa)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	48	31C	--	

Mut GII.3_A9 0L hCod (na)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	49	31D	4147	43C
Mut GII.3_E8 0S+A90L (aa)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	50	31E	--	
Mut GII.3_E8 0S+A90L hCod (na)	Hu/GII.3/Jingzho u/2013402/CHN	51	31F	4148	43D
VP1 GII.4					
Wt GII.4 (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	16	19A	--	
Wt GII.4 hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	52	19B	3760	44A
Mut GII.4_A3 9V (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	53	32A	--	
Mut GII.4_A3 9V hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	54	32B	4155	44B
Mut GII.4_V4 7P (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	55	32C	--	
Mut GII.4_V4 7P hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	56	32D	4156	44C
Mut GII.4_R5 3I (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	57	32E	--	
Mut GII.4_R5 3I hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	58	32F	4157	44D

Mut GII.4_P8 0S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	59	32G	--	
Mut GII.4_P8 0S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	60	32H	4133	44E
Mut GII.4_P8 0A (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	287	32FF	--	
Mut GII.4_P8 0A hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	286	32EE	4281	50A
Mut GII.4_P8 0N (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	287	32FF	--	
Mut GII.4_P8 0N hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	286	32EE	4285	50A
Mut GII.4_P8 0K (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	287	32FF	--	
Mut GII.4_P8 0K hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	286	32EE	4286	50A
Mut GII.4_P8 0H (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	287	32FF	--	
Mut GII.4_P8 0H hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	286	32EE	4287	50A
Mut GII.4_S9 0L (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	61	32I	--	
Nome Trivial	Cepa de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #

Mut GII.4_S9 0L hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	62	32J	4134	44F
Mut GII.4_Δ3 5-42 (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	63	32K	--	
Mut GII.4_Δ35-42 hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	64	32L	4158	44G
Mut GII.4_SS TAVATĀ (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	65	32M	--	
Mut GII.4_SS TAVATĀ hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	66	32N	4159	44H
Mut GII.4_A3 9V+R53I (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	188	32AA	--	
Mut GII.4_A3 9V+R53I hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	189	32BB	4185	44O
Mut GII.4_A3 9V+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	67	32O	--	
Mut GII.4_A3 9V+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	68	32P	4165	44I
Mut GII.4_A3 9I+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	

Mut GII.4_A3 9I+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4256	50B
Mut GII.4_A3 9M+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9M+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4257	50B
Mut GII.4_A3 9G+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9G+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4258	50B
Mut GII.4_A3 9S+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9S+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4259	50B
Mut GII.4_A3 9E+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9E+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4260	50B
Mut GII.4_A3	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	

9D+P80S (aa)					
Mut GII.4_A3 9D+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4261	50B
Mut GII.4_A3 9N+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9N+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4262	50B
Mut GII.4_A3 9Q+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9Q+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4263	50B
Mut GII.4_A3 9K+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9K+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4264	50B
Mut GII.4_A3 9H+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	288	32HH	--	
Mut GII.4_A3 9H+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	289	32GG	4265	50B

Mut GII.4_V4 7P+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	69	32Q	--	
Mut GII.4_V4 7P+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	70	32R	4166	44J
Nome Trivial	Cepas de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
Mut GII.4_R5 3I+P80S (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	71	32S	--	
Mut GII.4_R5 3I+P80S hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	72	32T	4167	44K
Mut GII.4_P8 0S+S90L (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	73	32U	--	
Mut GII.4_P8 0S+S90L hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	74	32V	4135	44L
Mut GII.4_P8 0S+Δ35- 42 (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	75	32W	--	
Mut GII.4_ P80S+Δ35 -42 hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	76	32X	4168	44M
Mut GII.4_P8 0S+SSTAV ATA (aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	77	32Y	--	

Mut GII.4_P8 0S+SSTAV ATA hCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	78	32Z	4169	44N
Mut GII.4_A3 9V+R53I+ P80S(aa)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	190	32CC	--	
Mut GII.4_A3 9V+R53I+ P80ShCod (na)	Hu/GII.4/Sydney/ NSW0514/2012/AU	191	32DD	4186	44P
Wt GII.4 (aa)	US96/GII.4/Dresd en174/1997/DE_AY 741811	27	19C	--	
Wt GII.4 (aa)	FH02/GII.4/Farmi ngtonHills/2002/ US_AY502023	28	19D	--	
Wt GII.4 (aa)	Hnt04:GII.4/Hunt er- NSW504D/2004/AU_ DQ078814	29	19E	--	
Wt GII.4 (aa)	2006b: GII.4/Shellharbo ur- NSW696T/2006/AU_ EF684915	30	19F	--	
Wt GII.4 (aa)	NO09/GII.4/Orang e- NSW001P/2008/AU_ GQ845367	31	19G	--	
VP1 GII.5					
Wt GII.5 (aa)	GII.5_Alberta/20 13/CA_ALT54485	17	20	--	
VP1 GII.6					
Wt GII.6 (aa)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	20	21A	--	

Wt GII.6 hCod (na)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	21	21B	3993	45A
Mut GII.6_E8 0S (aa)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	79	33A	--	
Mut GII.6_E8 0S hCod (na)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	80	33B	4149	45B
Mut GII.6_S9 0L (aa)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	81	33C	--	
Mut GII.6_S9 0L hCod (na)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	82	33D	4150	45C
Mut GII.6_E8 0S+S90L (aa)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	83	33E	--	
Mut GII.6_E8 0S+S90L hCod (na)	Hu/GII.6/Ohio/49 0/2012/USA	84	33F	4151	45D
VP1 GII.7					
Wt GII.7 (aa)	GII.7_Musa_2010_ AII73774	18	22	--	

Nome Trivial	Cepas de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
VP1 GII.12					
Wt GII.12 (aa)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	19	23A	--	
Wt GII.12	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	87	23B	3995	46A

hCod (na)					
Mut GII.12_E 80S (aa)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	88	34A	--	
Mut GII.12_E 80S hCod (na)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	89	34B	4136	46B
Mut GII.12_A 90L (aa)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	90	34C	--	
Mut GII.12_A 90L hCod (na)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	91	34D	4137	46C
Mut GII.12_E 80S+A90L (aa)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	92	34E	--	
Mut GII.12_E 80S+A90L hCod (na)	GII.12_HS206_201 0_USA_AEI29586	93	34F	4138	46D
VP1 GII.13					
Wt GII.13 (aa)	GII.13_VA173_201 0_H9AWU4	22	24A	--	
Wt GII.13 hCod (na)	GII.13_VA173_201 0_H9AWU4	23	24B	--	
VP1 GII.14					
Wt GII.14 (aa)	GII.14_Saga/2008 /JPN/_ADE28701	32	25	--	
VP1 GII.17					

Wt GII.17 (aa)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	24	26A	--	
Wt GII.17 hCod (na)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	25	26B	--	
Mut GII.17_A 39V (aa)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	192	34G	--	
Mut GII.17_A 39V hCod (na)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	193	34H	4234	46E
Mut GII.17_R 53I (aa)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	194	34I	--	
Mut GII.17_R 53I hCod (na)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	195	34J	4235	46F
Mut GII.17_A 90L (aa)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	196	34K	--	
Mut GII.17_A 90L hCod (na)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	197	34L	4232	46G
Mut GII.17_A 39V+R53I (aa)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	198	34M	--	
Mut GII.17_A 39V+R53I hCod (na)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	199	34N	4236	46H
Mut GII.17_E 80S+A90L (aa)	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	200	34O	--	
Mut GII.17 E80S+A90	GII.17_Kawa_2014 _A0A077KVU6	201	34P	4233	46I

L hCod (na)					
VP1 GII.21					
Wt GII.21 (aa)	GII.21_Sali_2011 _USA_AFC89665	26	27	--	

Nome Trivial	Cepas de Norovirus	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
VP2					
Wt GI.1 (aa)	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1 968	99	35A	--	
Wt GI.1 hCod (na)	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1 968	100	35B	2725	47A
Wt GI.3 (aa)	GI.3/S29/2008/Li la Edet/Sweden	94	36A	--	
Wt GI.3 hCod (na)	GI.3/S29/2008/Li la Edet/Sweden	95	36B	3303	47B
Wt GII.6 (aa)	GII.6 HS245/2010/USA	96	37A	--	
Wt GII.6 hCod (na)	GII.6 HS245/2010/USA	97	37B	3307	47C

Construção	SEQ ID NO:	SEQ Fig #	Const #	Const. Fig #
Vetor de clonagem 1190 T-DNA da esquerda para a direita	162	38A	1190	48
Construção 2724 do promotor 2X35S para o terminar NOS	163	38B	2724	

Vetor de clonagem 3677 T-DNA da esquerda para a direita	164	38C	3677	49
Construção 4133 do promotor 2X35S para o terminador NOS	165	38D	4133	
Construção 4135 do promotor 2X35S para o terminador NOS	166	38E	4135	

[0230] A presente invenção será ainda ilustrada nos exemplos a seguir.

Exemplo 1: Construções de VP1 de Norovírus

[0231] As sequências candidatas para VP1 e VP2 estão disponíveis no Genbank (ver Figuras 2A e 2B). Exemplos não limitativos dessas sequências são:

[0232] Hu/GI.2/Leuven/2003/BEL (GI.2; SEQ ID NO:4; Figura 13A);

[0233] Hu/GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden (GI.3; SEQ ID NO:6; Figura 14A);

[0234] Hu/GI.5/Siklos/Hun5407/2013/HUN (GI.5; SEQ ID NO:12; Figura 15A);

[0235] Hu/GI.7/USA/2014/GA5043 (GI.7, SEQ ID NO:101, Figura 16A)

[0236] Hu/GII.1/Ascension208/2010/USA (GII.1; SEQ ID NO:13; Figura 16C);

[0237] Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW (GII.2; SEQ ID NO:14; Figura 17A);

[0238] Hu/GII.3/Jingzhou/2013402/CHN (GII.3; SEQ ID NO:15; Figura 18A);

[0239] Hu/GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (GII.4; SEQ ID NO:16; Figura 19A);

[0240] US96/GII.4/Dresden174/1997/DE_AY741811 (GII.4; SEQ ID NO:27; Figura 19C);

[0241] FH02/GII.4/FarmingtonHills/2002/US_AY502023
(GII.4; SEQ ID NO:28; Figura 19D);

[0242] Hnt04:GII.4/Hunter-NSW504D/2004/AU_DQ078814
(GII.4; SEQ ID NO:29; Figura 19E);

[0243] 2006b:GII.4/Shellharbour-
NSW696T/2006/AU_EF684915 (GII.4; SEQ ID NO:30; Figura 19F);

[0244] NO09:GII.4/Orange-NSW001P/2008/AU_GQ845367
(GII.4; SEQ ID NO:31; Figura 19G);

[0245] GII.14_Saga_2008_JPN_ADE28701 VP1 nativa
(GII.14; SEQ ID NO:32; Figura 25);

[0246] Hu/GII.5/AlbertaEI390/2013/CA (GII.5; SEQ ID
No:17; Figura 20);

[0247] Hu/GII.6/Ohio/490/2012/USA (GII.6; SEQ ID
NO: 20; Figura 21A);

[0248] G11.7/Musa/2010/Al173774 (GII.7; SEQ ID
NO:18; Figura 22);

[0249] Hu/GII.12/HS206/2010/USA (GII.12; SEQ ID
NO:19; Figura 23A);

[0250] GII.13/VA173/2010/H9AWU4 (GII.13; SEQ ID
NO:22; Figura 24A);

[0251] Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP (GII.17; SEQ
ID NO:24; Figura 26A);

[0252] Hu/GII.21/Salisbury150/2011/USA (GII.21; SEQ
ID NO:26; Figura 27).

[0253] Os iniciadores listados na Tabela 4 foram
utilizados para preparar as construções descritas abaixo.
Tabela 4. Os iniciadores utilizados para preparar as
construções aqui definidas.

Iniciador	Sequência	SEQ ID NO
IF- NoV (US68) VP1 (ORF1) (hCod) .c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGATGATGGCTA GTAAAGATGCGACCT	102
IF- NoV (US68) VP1 (ORF1) (hCod) .r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTTATCTCCGCAGACCG AGGCGTCCGCGGGCAGAA	103
IF-GI3Lil08VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGATGATGGCTT CCAAGGATGCTCCCA	104
IF-GI3Lil08VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTCTAGCTCCGTCTGATC CCGAGCCTCCGAACCT	105
VP1_GI.3Lil08 (S94L) .r	CTGAGCCAAGTGGAGCAGAAACGGATTCAAGTGT GGTCCTAGCTGCAGGTCAAACAAGA	106
VP1_GI.3Lil08 (S94L) .c	AGGACCACACTTGAATCCGTTTCTGCTCCACTTG GCTCAGATGTATAATGGATGGG	107
VP1_GI.3Lil08 (Q84S) .r	GTGTGGTCCTAGGCTCAGGTCAAACAAGATGTCA CCCGGGGTGTTGTTTGGGCTTAT	108
VP1_GI.3Lil08 (Q84S) .c	GGTGACATCTTGTTTGACCTGAGCCTAGGACCAC ACTTGAATCCGTTT	109
IF-GI3Lil08VP2.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGGCTCAGGCAA TCTTCGGCGCAATC	110
IF-GI3Lil08VP2.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTCACTTCCTCATGTTT GCGAACAGGGGAAGC	111
IF- (160) GI.5_Sik113_V P1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGATGATGGCCT CCAAAGACGCTCCT	112
IF- GI.5_Sik113_VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTCAGCGCCGCACGCCA AGGCGCCCCCGGGCAGATG	113
GI.5 (hCod) (Q84S) .r	GATGAGGGCCTAAGCTCAGGTGGAACAGAATATC CCCTGGTGTGTTGTTAG	114
GI.5 (hCod) (Q84S) .c	TATTCTGTTCGACCTGAGCTTAGGCCCTCATCTC AACCCCTTCTTGCCCA	115
GI.5 (hCod) (A94L) .r	ATCTGGCTCAGGTGGAGCAAGAAGGGGTTGAGAT GAGGGCCTAACTGCAG	116
GI.5 (hCod) (A94L) .c	TCTCAACCCCTTCTTGCTCCACCTGAGCCAGATG TACAATGGCTGGGTGGG	117

IF-(160)GII.2_CGMH11_VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGAAGATGGCAT CCAACGACGCCGCACCCAGC	118
IF-GII.2_CGMH11_VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTTACTGGATCCGTCGG CGACCGTTCCCTGTGCCCCA	119
VP1_GII.2CGMH11(E80S).r	TTCTGGTCCCAGGCTGAGATTGAGGAGCACTTCC CCAGGGCTATTTCTAGGGCTGACCG	120
VP1_GII.2CGMH11(E80S).c	GGAAGTGCTCCTCAATCTCAGCCTGGGACCAGAA CTTAATCCGTACCT	121
VP1_GII.2CGMH11(A90L).r	TCCGGGCCAGGTGGAGCAGGTACGGATTAAGTTC TGGTCCCAGCTCGAGATTGAGGAGC	122
VP1_GII.2CGMH11(A90L).c	GGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGCTCCACCTG GCCCCGATGTACAATGGATATGCAG	123
IF-(160)GII.3_Jing13_VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGAAAATGGCTT CCAACGATGCAGCACCCCT	124
IF-GII.3_Jing13_VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTTACTGGATCCGCCGT CTGCCATTGCCTGTAC	125
VP1_GII.3Jing13(E80S).r	ATTTTCAGGGCCCAGGCTCAAATTCAAGAGAACCT CCCCGGGGGAGTTTCGAGGAGAGAC	126
VP1_GII.3Jing13(E80S).c	GGAGGTCTCTTGAATTTGAGCCTGGGCCCTGAA ATTAATCCTTATCT	127
Iniciador	Sequência	SEQ ID NO
VP1_GII.3Jing13(A90L).r	ATTTCGGGCTAGATGGAGCAGATAAGGATTAATTT CAGGGCCCAGTTCCAAATTCAAGAG	128
VP1_GII.3Jing13(A90L).c	GGGCCCTGAAATTAATCCTTATCTGCTCCATCTA GCCCCGAATGTACAACGGCTACG	129
IF-GII.4Syd12VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGAAAATGGCCT CGAGTGACGCTAACCC	130
IF-GII.4Syd12VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTCAGACAGCCCTGCGT CTGCCAGTCCCATT	131
VP1_GII.4Syd12(A39V).r	GACCGGCCACGGGGACTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	132
VP1_GII.4Syd12(A39V).c	GGGCGCAGCCATAGCAGTCCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	133
VP1_GII.4Syd12(V47P).r	CGTATCCACGGGTCAATGGGATTCTGCTGACCGG CCACGGGCGCTGCTATG	134

VP1_GII.4Syd12 (V47P).c	GGCCGGTCAGCAGAATCCCATTGACCCGTGGATA CGCAACAATTTTGTCCAAG	135
VP1_GII.4Syd12 (R53I).r	TGGACAAAATTGTTGATTATCCACGGGTCAATCA CATTCTGCTGACCG	136
VP1_GII.4Syd12 (R53I).c	GATTGACCCGTGGATAATCAACAATTTTGTCCAA GCCCCCTGGTGGGGAGT	137
GII.4(P80S).r	GATCGGGTCCCAAGCTGGCCGACCACAGGATTTC TCCTGGCGCATTTC	138
GII.4(P80S).c	AATCCTGTGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTG AACCCCTATTTGTAC	139
GII.4(S90L).r	ATCCGAGCGAGATGCAGCAAATAGGGGTTGAGAT CGGGTCCCAATGGGGCCGACCA	140
GII.4(S90L).c	TCTGAACCCCTATTTGCTGCATCTCGCTCGGATG TACAACGGGTATGC	141
VP1_GII.4Syd12 (Del(35-42)).r	CACATTCTGCTGACCGCCACCACAGGCTCCAGG GCCATCACCTCATTAT	142
VP1_GII.4Syd12 (Del(35-42)).c	GGAGCCTGTGGTGGGCGGTGAGCAGAATGTGATT GACCCGTGGATACG	143
VP1_GII.4Syd12 (SSTAVATA).r	CTGACCGGCTGTAGCGACGGCGGTGGAGCTGCCC ACCACAGGCTCCAGGGCCATCACCTC	144
VP1_GII.4Syd12 (SSTAVATA).c	TGTGGTGGGCAGCTCCACCGCCGTCGCTACAGCC GGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTG	145
IF-GII.6Ohi12VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGAAGATGGCAA GCAACGACGCAGCTC	146
IF-GII.6Ohi12VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTCACTGATCCCGGCGT CGCCCCCTGGCCTGTCCCCAT	147
IF-GII.6HS10VP2.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGGCCTCCGCAT TTCTAGCTGGATTGGCC	148
IF-GII.6HS10VP2.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTCTAACTTGTGATTCT CCCCGTCGCCTGGGGTGTG	149
VP1_GII.6Ohi12 (E80S).r	AGTTCAGGGCCGAGGCTCAGATTGAGCAGCATCT CGCCCCGGGAGTTCCGGGGGGAGAC	150
VP1_GII.6Ohi12 (E80S).c	CGAGATGCTGCTCAATCTGAGCCTCGGCCCTGAA CTAAACCCTTATCT	151
VP1_GII.6Ohi12 (S90L).r	ATCCGTGAAAGGTGGAGCAGATAAGGGTTTAGTT CAGGGCCGAGTTCCAGATTGAGCAG	152
VP1_GII.6Ohi12 (S90L).c	CCCTGAACTAAACCCTTATCTGCTCCACCTTTCA CGGATGTACAATGGCTACGCAGGAG	153

IF- (160) GII.12_HS10_V P1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGAAGATGGCGT CTAATGATGCTGCTCCTT	154
Iniciador	Sequência	SEQ ID NO
IF- GII.12_HS10_VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTTACTGCACACGCCTC CTCCCATTTCTGTTCCCAT	155
GII.12 (E80S) .r	AGTTCTGGTCCTAAGCTCAAATTCAATAACACTT CGCCGGGGGAGTTT	156
GII.12 (E80S) .c	AGTGTTATTGAATTTGAGCTTAGGACCAGAACTC AACCCCTATCTGGCA	157
GII.12 (A90L) .r	ATCCGAGACAGATGGAGCAGATAGGGGTTGAGTT CTGGTCCTAATTCCAA	158
GII.12 (A90L) .c	ACTCAACCCCTATCTGCTCCATCTGTCTCGGATG TACAACGGCTATGCGGGCGGAGT	159
IF- NoV (US68) VP2 (ORF3) (hCod) .c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGGCTCAGGCCA TTATTGGCGCCAT	160
IF- NoV (US68) VP2 (ORF3) (hCod) .r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTCAGCGGCGGTTGTTA GCGAACAGAGGAAGTC	161
GI.3Lil108 (M57I) .r	CTGAACGTAATTTGAGATGATCCAGGGGTCGATC ATGTTTACCTGTCTGCGGTGGCGG	202
GI.3Lil108 (M57I) .c	GTAAACATGATCGACCCCTGGATCATCTCAAATT ACGTTTCAGGCTCCACAGGGGGAGTT	203
IF- (GI.7USA14) VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGATGATGGCCA GCAAGGACGCTCCGAGTA	204
IF- (GI.7USA14) VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTTCACACCCGCCTCACG CCGAGTCGTCGCACG	205
GI.7USA14_VP1 (R84S) .r	AGTGGGGTCTTAAGCTGAGGTCAAACAGAATATC CCCTGGGGTGTTAT	206
GI.7USA14_VP1 (R84S) .c	TATTCTGTTTGACCTCAGCTTAGGACCCCACTTG AACCCCTTTCTGCTTC	207
GI.7USA14_VP1 (M57I) .r	AACGAAATTGTTGATTATCCACGGGTCGATCATA TTGACTTGGCCTGCAGT	208
GI.7USA14_VP1 (M57I) .c	GATCGACCCGTGGATAATCAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	209

GII.2CGMH11 (A39V) . r	TTTGTCTGCCCCGGTCACAGGCACTGCGAGGGCAG CCCCCTGCAACAGGCTCCAAGGCCATCAC	210
GII.2CGMH11 (A39V) . c	GTTGCAGGGGCTGCCCTCGCAGTGCCTGTGACCG GGCAGACAAATATCATCGATCCTTG	211
GII.2CGMH11 (R53I) . r	CACGAAATTAGCGATAATCCAAGGATCGATGATA TTTGTCTGCCCCGGTCACAGGAGCTG	212
GII.2CGMH11 (R53I) . c	GGCAGACAAATATCATCGATCCTTGATTATCGC TAATTTCTGTGCAAGCCCCAAATGGG	213
IF-GII17Kaw14VP1.c	TCGTGCTTCGGCACCAGTACAATGAAAATGGCAT CTAACGACGCAGCCCCCTC	214
IF-GII17Kaw14VP1.r	ACTAAAGAAAATAGGCCTCTACTGAGCCCGGCGT CTGCCGTTACCGGTGCCCATTTG	215
GII.17Kaw14 (A90L) . r	GCGGCTCAGATGCAGCAGATATGGATTGAGGTCA GGGCCGAGCTCAAGATTCAGGAGTA	216
GII.17Kaw14 (A90L) . c	CCTGACCTCAATCCATATCTGCTGCATCTGAGCC GCATGTACAATGGTTAC	217
GII.17Kaw14 (A39V) . r	ATTCTGCCCTGTCACTGGCACAGCTATAGCGGCG CCTGCAACCGGCTCTAGTGGAAGTG	218
GII.17Kaw14 (A39V) . c	AGGCGCCGCTATAGCTGTGCCAGTGACAGGGCAG AATAATATTATAGACCCTTGGATT	219
GII.17Kaw14 (R53I) . r	ACGAAGTTTGTGATAATCCAAGGGTCTATAATAT TATTCTGCCCTGTCACTGGGGCAGC	220
GII.17Kaw14 (R53I) . c	GGCAGAATAATATTATAGACCCTTGGATTATCAC AAACTTCGTGCAGGCACCCAACGGC	221
Iniciador	Sequência	SEQ ID NO
GII.4Syd12 (P80A) .r	ATCGGGTCCCAAGGCGGCCGACCACAGGATTTCT CCTGGCGCATTTCTCG	222
GII.4Syd12 (P80A) .c	AATCCTGTGGTCGGCCGCCTTGGGACCCGATCTG AACCCCTATTTGTCAC	223
GII.4Syd12 (P80N) .r	ATCGGGTCCCAAGTTGGCCGACCACAGGATTTCT CCTGGCGCATTTCTCG	224
GII.4Syd12 (P80N) .c	AATCCTGTGGTCGGCCAACCTTGGGACCCGATCTG AACCCCTATTTGTCAC	225
GII.4Syd12 (P80K) .r	ATCGGGTCCCAACTTGGCCGACCACAGGATTTCT CCTGGCGCATTTCTCG	226

GII.4Syd12 (P80K) .c	AATCCTGTGGTCGGCCAAGTTGGGACCCGATCTG AACCCCTATTTGTCAC	227
GII.4Syd12 (P80H) .r	ATCGGGTCCCAAGTGGGCGACCACAGGATTTCT CCTGGCGCATTTCTCG	228
GII.4Syd12 (P80H) .c	AATCCTGTGGTCGGCCCACTTGGGACCCGATCTG AACCCCTATTTGTCAC	229
GII.4Syd12 (A39I) .r	GACCGGCCACGGGGATTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	230
GII.4Syd12 (A39I) .c	GGGCGCAGCCATAGCAATCCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	231
GII.4Syd12 (A39M) .r	GACCGGCCACGGGGCATTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	232
GII.4Syd12 (A39M) .c	GGGCGCAGCCATAGCAATGCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	233
GII.4Syd12 (A39G) .r	GACCGGCCACGGGGCCTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	234
GII.4Syd12 (A39G) .c	GGGCGCAGCCATAGCAGGCCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	235
GII.4Syd12 (A39S) .r	GACCGGCCACGGGGCTTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	236
GII.4Syd12 (A39S) .c	GGGCGCAGCCATAGCAAGCCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	237
GII.4Syd12 (A39E) .r	GACCGGCCACGGGGCTCTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	238
GII.4Syd12 (A39E) .c	GGGCGCAGCCATAGCAGAGCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGAC	239
GII.4Syd12 (A39D) .r	GACCGGCCACGGGGTCTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	240
GII.4Syd12 (A39D) .c	GGGCGCAGCCATAGCAGACCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	241
GII.4Syd12 (A39N) .r	ACCGGCCACGGGGTTTGCTATGGCTGCGCCACC ACAGGCTCCAGGGCCATCAC	242
GII.4Syd12 (A39N) .c	GGGCGCAGCCATAGCAAACCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	243
GII.4Syd12 (A39Q) .r	GACCGGCCACGGGGCTGTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	244
GII.4Syd12 (A39Q) .c	GGGCGCAGCCATAGCACAGCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	245

GII.4Syd12 (A39K) .r	GACCGGCCACGGGCTTTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCATCA	246
GII.4Syd12 (A39K) .c	GGGCGCAGCCATAGCAAAGCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	247
GII.4Syd12 (A39H) .r	GACCGGCCACGGGGTGTGCTATGGCTGCGCCAC CACAGGCTCCAGGGCCA	248
GII.4Syd12 (A39H) .c	GGGCGCAGCCATAGCACACCCCGTGGCCGGTCAG CAGAATGTGATTGACCCGTG	249
GI.7USA14 (M57L) .r	GAACGAAATTGTTTCAGTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCA	250
GI.7USA14 (M57L) .c	GATCGACCCGTGGATACTGAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	251
GI.7USA14 (M57G) .r	GAACGAAATTGTTGCCTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	252
GI.7USA14 (M57G) .c	GATCGACCCGTGGATAGGCAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	253
GI.7USA14 (M57S) .r	GAACGAAATTGTTGCTTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	254
GI.7USA14 (M57S) .c	GATCGACCCGTGGATAAGCAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	255
GI.7USA14 (M57T) .r	GAACGAAATTGTTGGTTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	256
GI.7USA14 (M57T) .c	GATCGACCCGTGGATAACCAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	257
GI.7USA14 (M57N) .r	GAACGAAATTGTTGTTTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	258
GI.7USA14 (M57N) .c	GATCGACCCGTGGATAAACAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	259
GI.7USA14 (M57Q) .r	GAACGAAATTGTTCTGTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	260
GI.7USA14 (M57Q) .c	GATCGACCCGTGGATACAGAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	261
GI.7USA14 (M57K) .r	GAACGAAATTGTTCTTTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	262
GI.7USA14 (M57K) .c	GATCGACCCGTGGATAAAGAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	263
GI.7USA14 (M57H) .r	GAACGAAATTGTTGTGTATCCACGGGTCGATCAT ATTGACTTGGCCTGCAGT	264

GI.7USA14 (M57H) .c	GATCGACCCGTGGATACACAACAATTTTCGTTTCAG GCACCAGAAGGAGA	265
GI.3Lil108 (S94V) .r	TCTGAGCCAAGTGCACCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	266
GI.3Lil108 (S94V) .c	CTTGAATCCGTTTCTGGTGCACCTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	267
GI.3Lil108 (S94I) .r	TCTGAGCCAAGTGGATCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	268
GI.3Lil108 (S94I) .c	CTTGAATCCGTTTCTGATCCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	269
GI.3Lil108 (S94M) .r	TCTGAGCCAAGTGCATCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	270
GI.3Lil108 (S94M) .c	CTTGAATCCGTTTCTGATGCACCTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	271
GI.3Lil108 (S94T) .r	TCTGAGCCAAGTGGGTCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	272
GI.3Lil108 (S94T) .c	CTTGAATCCGTTTCTGACCCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	273
GI.3Lil108 (S94E) .r	TCTGAGCCAAGTGCTCCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	274
GI.3Lil108 (S94E) .c	CTTGAATCCGTTTCTGGAGCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	275
GI.3Lil108 (S94D) .r	TCTGAGCCAAGTGGTCCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	276
GI.3Lil108 (S94D) .c	CTTGAATCCGTTTCTGGACCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	277
GI.3Lil108 (S94N) .r	TCTGAGCCAAGTGGTTCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	278
GI.3Lil108 (S94N) .c	CTTGAATCCGTTTCTGAACCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	279
GI.3Lil108 (S94Q) .r	TCTGAGCCAAGTGCTGCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	280
GI.3Lil108 (S94Q) .c	CTTGAATCCGTTTCTGCAGCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	281
GI.3Lil108 (S94K) .r	TCTGAGCCAAGTGCTTCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	282
GI.3Lil108 (S94K) .c	CTTGAATCCGTTTCTGAAGCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	283

GI.3Lil108(S94H).r	TCTGAGCCAAGTGGTGCAGAAACGGATTCAAGTG TGGTCCTAGCTGCAGGTCAA	284
GI.3Lil108(S94H).c	CTTGAATCCGTTTCTGCACCACTTGGCTCAGATG TATAATGGATGGGTTGGAAA	285

VP1 de Norovírus GI.1 WT: A2X35S/CPMV 160/wt VP1 GI.1/ NOS
(número da construção 2724)

[0254] Uma sequência otimizada para códon humano que codifica VP1 da cepa Norovírus GI.1/Norwalk/1968/US foi clonada no sistema de expressão 2X35S/CPMV 160/NOS usando o seguinte método baseado em PCR. Um fragmento contendo a sequência de codificante de VP1 GI.1 foi amplificado usando os iniciadores IF-NoV(US68)VP1(ORF2)(hCod).c (SEQ ID NO: 102) e IF-NoV(US68)VP1(ORF2)(hCod).r (SEQ ID NO: 103), usando a sequência do gene de VP1 GI.1 otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 3) como *template*. Para otimização de sequência, a sequência da proteína VP1 GI.1/Norwalk/1968/US VP1 (número de acesso no *Genbank* NP_056821) foi retraduzida e otimizada para uso de códons humanos, conteúdo de GC e estrutura de mRNA. O produto de PCR foi clonado no sistema de expressão 2X35S/CPMV 160/NOS usando o sistema de clonagem *In-Fusion* (Clontech, Mountain View, CA). A construção número 1190 (SEQ ID NO: 162; Figuras 38A e 48) foi digerida com as enzimas de restrição SacII e StuI e o plasmídeo linearizado foi utilizado para a reação de montagem *In-Fusion*. A construção número 1190 é um plasmídeo aceceptor destinado à clonagem "*In Fusion*" de genes de interesse em um cassete de expressão baseado em 2X35S/CPMV 160/NOS. Também incorpora uma construção gênica para a co-expressão do supressor de silenciamento TBSV P19 sob o promotor e terminador do gene da alfa Plastocianina. A cadeia central é um plasmídeo

binário pCAMBIA e a sequência t-DNA da esquerda para a direita das bordas é apresentada na SEQ ID NO: 162. A construção resultante recebeu o número 2724 (Figura 38B; SEQ ID NO: 163). A sequência de aminoácidos da VP1 nativa da cepa Norovírus GI.1/Norwalk/1968/ US é apresentada na SEQ ID NO: 1. Uma representação do plasmídeo 2724 é apresentada na Figura 39A.

2X35S/CPMV 160/GII.4 P80S (hCod)/NOS+MAR (número de construção 4133)

[0255] Uma sequência otimizada para códon humano codificando VP1 de GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU compreendendo a substituição P80S no domínio S foi clonada no sistema de expressão 2X35S/CPMV 160/NOS+MAR usando o seguinte método baseado em PCR. Em uma primeira rodada de PCR, um fragmento contendo o domínio S com o aminoácido P80S mutado foi amplificado usando os iniciadores IF-GII.4Syd12VP1.c (SEQ ID NO: 130) e GII.4(P80S).r (SEQ ID NO: 138), utilizando a sequência do gene VP1 GII.4 otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 52) como *template*. Um segundo fragmento contendo a substituição P80S com o restante dos domínios S e P foi amplificado usando GII.4(P80S).c (SEQ ID NO: 139) e IF-GII.4Syd12VP1.r (SEQ ID NO: 131), utilizando a sequência do gene VP1 GII.4 otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 52) como *template*. Para otimização da sequência, a sequência da proteína VP1 GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (número de acesso do *Genbank* AFV08795) foi retraduzida e otimizada para uso de códons humanos, conteúdo de GC e estrutura de mRNA. Os produtos de PCR de ambas as amplificações foram então misturados e utilizados como

template para uma segunda rodada de amplificação usando IF-GII.4Syd12VP1.c (SEQ ID NO: 130) e IF-GII.4Syd12VP1.r (SEQ ID NO: 131) como iniciadores. O produto final de PCR foi clonado no sistema de expressão 2X35S/CPMV 160/NOS+MAR usando o sistema de clonagem *In-Fusion* (Clontech, Mountain View, CA). A construção número 3677 (SEQ ID NO: 164; Figuras 38C e 49) foi digerida com as enzimas de restrição SacII e StuI e o plasmídeo linearizado foi utilizado para a reação de montagem *In-Fusion*. A construção número 3677 é um plasmídeo acceptor destinado à clonagem "*In Fusion*" de genes de interesse em um cassete de expressão baseado em 2X35S/CPMV 160 /NOS+MAR. Também incorpora uma construção gênica para a co-expressão do supressor de silenciamento TBSV P19 sob o promotor e terminador do gene da alfa Plastocianina. A cadeia central é um plasmídeo binário pCAMBIA e a sequência t-DNA da esquerda para a direita das bordas é apresentada na SEQ ID NO: 164. A construção resultante recebeu o número 4133 (Figura 38D; SEQ ID NO: 165). A sequência de aminoácidos de GII.4_P80S mutada é apresentada na SEQ ID NO: 59. Uma representação do plasmídeo 4133 é apresentada na Figura 44E.

2X35S/CPMV 160/GII.4 P80S+S90L(hCod)/NOS+MAR (número da construção 4135)

[0256] Uma sequência otimizada para códon humano codificando VP1 de GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU compreendendo as substituições P80S e S90L no domínio S foi clonada no sistema de expressão 2X35S/CPMV 160/NOS+MAR usando o seguinte método baseado em PCR. Em uma primeira rodada de PCR, um fragmento contendo o domínio S com os aminoácidos P80S e S90L mutados foi amplificado usando os

iniciadores IF-GII.4Syd12VP1.c (SEQ ID NO: 130) e GII.4(S90L).r (SEQ ID NO: 140), usando a sequência do gene VP1 GII.4_P80S otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 60) como *template*. Um segundo fragmento contendo a substituição S90L com o restante dos domínios S e P foi amplificado usando GII.4(S90L).c (SEQ ID NO: 141) e IF-GII.4Syd12VP1.r (SEQ ID NO: 131), usando a sequência do gene VP1 GII.4_P80S otimizada para códon humano (SEQ ID NO: 60) como *template*. Para otimização de sequência, a sequência da proteína VP1 GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU (número de acesso do *Genbank* AFV08795) foi retraduzida e otimizada para uso de códons humanos, conteúdo de GC e estrutura de mRNA. Os produtos de PCR de ambas as amplificações foram então misturados e utilizados como *template* para uma segunda rodada de amplificação usando IF-GII.4Syd12VP1.c (SEQ ID NO: 130) e IF-GII.4Syd12VP1.r (SEQ ID NO: 131) como iniciadores. O produto final de PCR foi clonado no sistema de expressão 2X35S/CPMV 160/NOS+MAR usando o sistema de clonagem *In-Fusion* (Clontech, Mountain View, CA). A construção número 3677 (SEQ ID NO: 164; Figuras 38C e 49) foi digerida com as enzimas de restrição SacII e StuI e o plasmídeo linearizado foi utilizado para a reação de montagem *In-Fusion*. A construção número 3677 é um plasmídeo aceceptor destinado à clonagem "*In Fusion*" de genes de interesse em um cassete de expressão baseado em 2X35S/CPMV 160/NOS+MAR. Também incorpora uma construção gênica para a co-expressão do supressor de silenciamento TBSV P19 sob o promotor e terminador do gene da alfafa Plastocianina. A cadeia central é um plasmídeo binário pCAMBIA e a sequência de t-DNA da

esquerda para a direita das bordas é apresentada na SEQ ID NO: 164. A construção resultante recebeu o número 4135 (SEQ ID NO: 166). A sequência de aminoácidos de GII.4_P80S+S90L mutada é apresentada na SEQ ID NO: 73. Uma representação do plasmídeo 4135 é apresentada na Figura 44L.

[0257] Um resumo das proteínas VP1 e VP2 mutadas e do tipo selvagem, iniciadores, *templates* e produtos é fornecido nas Tabelas 3 e 4. As proteínas VP1 com modificações, substituições ou mutações únicas, duplas, triplas e quádruplas foram construídas usando os mesmos métodos descritos acima, com referência à construção #4133 para modificação única e #4135 para modificações duplas, triplas e quádruplas. As proteínas VP2 são montadas utilizando essencialmente o mesmo método que o descrito para a construção #2724.

Exemplo 2: Métodos

Transfecção de *Agrobacterium tumefaciens*

[0258] *Agrobacterium tumefaciens* cepa AGL1 foi transfectada por eletroporação com os vetores de expressão das proteínas VP1 nativa de norovírus, VP2 nativa de norovírus, VP1 mutantes do norovírus usando os métodos descritos por D'Aoust et al., 2008 (*Plant Biotech. J.* 6: 930-40). *Agrobacterium* transfectadas foram cultivadas em meio YEB suplementado com 10 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico (MES), 20 µM de acetosiringona, 50 µg/ml de canamicina e 25 µg/ml de carbenicilina pH5,6 a um OD₆₀₀ entre 0,6 e 1,6. As suspensões de *Agrobacterium* foram centrifugadas antes do uso e ressuspensas em meio de infiltração (MgCl₂ 10 mM e MES 10 mM, pH 5,6).

Preparação de Biomassa Vegetal, Inóculo e Agroinfiltração

[0259] As plantas de *N. benthamiana* foram cultivadas a partir de sementes em uma superfície plana preenchidos com um substrato comercial turfa de musgo. As plantas foram deixadas crescer em estufa sob um fotoperíodo 16/8 e um regime de temperatura de 25 °C dia/20 °C noite. Três semanas após a semeadura, as plântulas individuais foram retiradas, transplantadas em vasos e deixadas para crescer em estufa por três semanas adicionais nas mesmas condições ambientais

[0260] Agrobactérias transfectadas com cada vetor de expressão VP1 de norovírus nativa, VP2 de norovírus nativa ou VP1 de norovírus mutante foram cultivadas em um meio YEB suplementado com 10 mM de ácido 2-(N-morfolino) etanossulfônico (MES), 20 µM de acetosiringona, 50 µg/ml de canamicina e 25 µg/ml de carbenicilina pH5,6 até atingir uma OD₆₀₀ entre 0,6 e 1,6. As suspensões de *Agrobacterium* foram centrifugadas antes do uso e ressuspensas em meio de infiltração (MgCl₂ 10 mM e MES 10 mM pH 5,6) e armazenadas *overnight* a 4 °C. No dia da infiltração, os lotes de cultura foram diluídos em 2,5 volumes de cultura e deixados aquecer antes do uso. Plantas inteiras de *N. benthamiana* foram colocadas de cabeça para baixo na suspensão bacteriana em um tanque de aço inoxidável hermético sob um vácuo de 20-40 Torr por 2 minutos. As plantas foram devolvidas à estufa por um período de incubação de 6 ou 9 dias até a colheita.

Colheita de folha e extração de proteínas totais

[0261] Após a incubação, a parte aérea das plantas foi colhida, congelada a -80 °C e triturada em pedaços. As proteínas solúveis totais foram extraídas por homogeneização

(*Polytron*) de cada amostra de material vegetal triturado por congelamento em 2 volumes de tampão fosfato 100 mM frio pH 7,2 + NaCl 150 mM, metabissulfito 0,4 µg/ml e fluoreto de fenilmetanossulfonil 1 mM. Após a homogeneização, as polpas foram centrifugadas a 10.000 g por 10 min a 4 °C e esses extratos brutos clarificados (sobrenadante) foram mantidos para análise.

[0262] O conteúdo de proteínas totais dos extratos brutos clarificados foi determinado pelo ensaio de Bradford (*Bio-Rad*, Hercules, Califórnia) usando albumina de soro bovino como padrão de referência. As proteínas foram separadas por SDS-PAGE sob condições de redução usando géis pré-moldados *Criterion*TM TGX *Stain-Free* (*Bio-Rad Laboratories*, Hercules, CA). As proteínas foram visualizadas através da coloração dos géis com *Coomassie Brilliant Blue*. Alternativamente, as proteínas foram visualizadas com o sistema de imagem *Gel Doc*TM EZ (*Bio-Rad Laboratories*, Hercules, CA) e eletrotransferidas para membranas de difluoreto de polivinileno (PVDF) (*Roche Diagnostics Corporation*, Indianapolis, Indiana) para imunodeteção. Antes da imunotransferência, as membranas foram bloqueadas com 5% de leite desnatado e 0,1% de Tween-20 em solução salina tamponada com Tris (TBS-T) por 16-18 horas a 4 °C.

Análise de proteínas e imunotransferência

[0263] A imunotransferência foi realizada com uma primeira incubação com um anticorpo primário mAb 242P específico para VP1 dos genótipos GI e GII, diluído 1/500 em 2% de leite desnatado em TBS-Tween 20 0,1%. O anti-camundongo de cabra conjugado com peroxidase (*Jackson ImmunoResearch*,

cat# 115-035-146) diluído 1/10000 foi usado como anticorpo secundário para detecção de quimioluminescência, diluído em 2% de leite desnatado em TBS-Tween 20 0,1%. Complexos imunoreativos foram detectados por quimioluminescência usando luminol como substrato (*Roche Diagnostics Corporation*). A conjugação de peroxidase-enzima de rábano (horseradish) de anticorpo IgG humano foi realizada usando o kit de conjugação *EZ-Link Plus® Activated Peroxidase* (*Pierce, Rockford, Ill.*).

Análise da Formação de VLP/Gradientes de Iodixanol

[0264] As proteínas foram extraídas da biomassa congelada por extração mecânica em um misturador com 2 volumes de tampão de extração (tampão fosfato 100 mM, pH 7,2 + NaCl 150 mM). A polpa foi filtrada através de um filtro de nylon de poros grandes para remover debris grandes e centrifugada a 5000 g por 5 min a 4 °C. O sobrenadante foi coletado e centrifugado novamente a 5000 g por 30 min (4 °C) para remover debris adicionais. O sobrenadante é então carregado com um gradiente de densidade de iodixanol descontínuo. A centrifugação do gradiente de densidade analítica foi realizada da seguinte forma: tubos de 38 ml contendo gradiente de densidade descontínua de iodixanol em tampão acetato (1 ml a 45%, 2 ml a 35%, 2 ml a 33%, 2 ml a 31%, 2 ml a 29% e 5 ml a 25% de iodixanol) foram preparados e cobertos com 25 ml dos extratos contendo as partículas semelhantes a vírus. Os gradientes foram centrifugados a 175 000 g durante 4 horas (4 °C). Após centrifugação, as frações de 1 ml foram coletadas de baixo para cima e as frações foram analisadas por SDS-PAGE combinado com

coloração de proteínas ou *Western blot*.

Microscópio eletrônico

[0265] Após a centrifugação de extratos de plantas parcialmente clarificados em gradientes de densidade de iodixanol descontínuo, como descrito acima, as frações (1 ml/fração) contendo as amostras são reunidas, misturadas com tampão PBS 100 mM pH 7,2 + NaCl 150 mM para encher completamente o tubo e centrifugadas por 120 minutos a 100000 g. Os sedimentos foram ressuspensos em 300-1000 µl de tampão, dependendo da quantidade de VP1.

[0266] As grades de cobre revestidas de carbono com tamanho de malha de 200 nm são deixadas hidrofílicas, colocando o lado do carbono voltado para cima em um papel Whatman em uma placa de Petri e incubadas durante *overnight* a 4 °C. 20 µl de frações reunidas da centrifugação em gradiente de densidade a serem observadas por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) são depositadas em um Parafilme e as grades foram flutuadas com o lado do carbono voltado para baixo e incubadas à temperatura ambiente por 5 minutos. As grades são então lavadas 4 vezes em gota de água de 20 µl e o excesso de água da última lavagem é drenado pelo toque de um papel Whatman na lateral da grade. As grades são então incubadas 1 minuto em uma gota de 20 µl de acetato de uranil 2% em água. As grades são deixadas secando por 5 minutos em um papel Whatman. A observação foi realizada sob microscopia eletrônica de transmissão em magnitudes variando de 10.000X a 150.000X.

Exemplo 3: Produção de proteína VP1 e VLP em plantas

[0267] As folhas de *N. benthamiana* foram infiltradas

a vácuo, como descrito no Exemplo 2, com *Agrobacterium tumefaciens* compreendendo vetores de expressão que codificam VP1s de norovírus do tipo selvagem ou construções de VP1 mutantes de norovírus para permitir a expressão das sequências de VP1 e as folhas examinadas para a proteína VP1 e/ou produção de VLP. Após 9 dias após a infiltração (DPI), os extratos brutos de proteínas brutas totais foram preparados a partir de homogenatos de folha foram separados por SDS-PAGE e corados com Coomassie (produção de VP1) ou separados usando gradientes de densidade de iodixanol descontínuos, conforme descrito no Exemplo 2 acima (Produção de VLP). As frações dos gradientes de densidade foram examinadas utilizando SDS-PAGE corado com Coomassie. As proteínas VP1 do norovírus aparecem em uma banda aproximada de 55-60kDa. A ocorrência da proteína VP1 dentro de uma fração dos gradientes de densidade é indicativa da(s) fração(ões) na(s) qual(ais) as VLPs se equilibram durante a centrifugação do gradiente de densidade. O rendimento das VLPs obtidas do pico das frações após a centrifugação no gradiente de densidade também foi determinado.

[0268] O rendimento, ou quantidade de proteína VP1 do norovírus do tipo selvagem extraída das plantas difere dependendo do genótipo da VP1 do norovírus que está sendo expresso. O tipo selvagem VP1 GI.1, VP1 GI.5 e VP1 GII.12 exibem rendimentos de proteína facilmente detectáveis conforme determinado usando SDS PAGE (Figura 3A). Em contraste, o tipo selvagem da VP1 GII.4 foi pobremente expresso em plantas (Figuras 3A, painel direito), e baixos rendimentos da proteína VP1 ou quantidades não detectáveis

da proteína VP1 (usando SDS-PAGE) também foram observados após a expressão, por exemplo, tipo selvagem da VP1 GII.2, VP1 GII.3 e VP1 GII.6 (Tabela 5).

Tabela 5: Rendimentos de VP1 (determinados em extratos brutos) de várias cepas de norovírus do tipo selvagem (nativas) produzidas em plantas.

Genótipo	Cepa	Nativa
		Rendimentos max
GI.1	GI.1/US/68	++++
GI.3	S29/2008/Lilla Edet/Sweeden	+++
GII.2	CGMH47/2011/TW	++
GII.3	Jingzhou/2013402/CHN	-
GII.6	Ohio/490/2012/USA	+/-

VLPs GI.3 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GI.3 modificadas

[0269] As construções de VP1 GI.3 de norovírus com uma substituição de glutamina por serina na posição 84 (Q84S) resultaram em rendimento semelhante ao tipo selvagem da VP1 GI.3, enquanto que as construções de VP1 GI.3 de norovírus com uma substituição de serina por leucina na posição 94 (S94L), ou combinação de substituições, incluindo a substituição S94L, exibiu um maior rendimento de VLP compreendendo a proteína VP1, de um aumento de 1,9 a 3,8 vezes (S94L), um aumento de 4,2 vezes (A43V+S94L), um aumento de 1,8 vezes (Q84S+S94L) e um aumento de 10,2 vezes (A34V+M57I+Q84S+S94L) em comparação com VLPs compreendendo o tipo selvagem da VP1 GI.3. Além disso, construções com uma substituição de serina para leucina, valina, isoleucina, metionina, treonina, ácido glutâmico, ácido aspártico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina na posição 94

(GI.3_S94X, onde X=L, V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H) exibiram um rendimento maior, de cerca de 1,2 a cerca de 2,75 vezes, em comparação com as VLPs compreendendo a proteína VP1 GI.3 do tipo selvagem (Figura 5F).

[0270] Como mostrado nas Figuras 5B e 5D, a expressão das construções GI.3 de norovírus com uma substituição de serina para leucina na posição 94 (S94L) ou uma combinação incluindo uma substituição de glutamina para serina na posição 84 (Q84S) e uma substituição de serina para leucina na posição 94 (Q84S+S94L) ou substituição de metionina por isoleucina na posição 57 (M57I+S94L), resultou em uma mudança de VLPs em frações de densidade mais alta (F2-F6; 31-35% de iodixanol), em comparação a VLPs compreendendo o tipo selvagem da VP1 GI.3, que predominantemente se separou em frações de menor densidade (F8-F11; 25-29% de iodixanol).

[0271] As VLPs compostas de proteínas VP1 GI.3 modificadas com uma substituição S94L, uma combinação de Q84S+S94L ou uma combinação de M57I+S94L, apresentaram menos partículas virais danificadas e uma proporção maior de partículas de 38 nm, sobre partículas de 23 nm, quando comparado às VLPs GI.3 do tipo selvagem (Figuras 5C e 5E).

VLPs GI.5 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GI.5 modificadas

[0272] Construções VP1 GI.5 de norovírus com uma substituição de serina para prolina na posição 84 (Q84S), uma substituição de alanina para leucina na posição 94 (A94L) ou uma combinação dessas substituições (Q84S+A94L) exibiu um rendimento semelhante da proteína VP1 nos extratos vegetais quando comparado ao rendimento da proteína VP1 GI.5 do tipo selvagem expressa em plantas (Figura 6A). Após purificação

por gradiente, centrifugação e ressuspensão, a construção GI.5 de Norovírus com uma substituição de alanina para leucina na posição 94 (A94L) exibiu um rendimento maior, aumento de 1,5 vezes, quando comparado ao tipo selvagem da VP1 GI.5.

[0273] Como mostrado na Figura 6B, uma construção VP1 GI.5 com uma substituição de glutamina para serina na posição 84 em combinação com uma substituição de alanina para leucina na posição 94 (Q84S+A94L), resultou em proteínas VP1 que exibiram uma mudança para frações de iodixanol de densidade mais alta (29-31%) em comparação com o tipo selvagem VP1 GI.5 (encontrado predominantemente em frações de iodixanol 25-29%). As preparações de VLP também compreenderam menos partículas virais danificadas quando comparadas com as VLPs GI.5 do tipo selvagem (Figura 6C).

VLPs GI.7 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GI.7 modificadas

[0274] As construções de VP1 GI.7 de Norovírus VP1 com uma substituição de arginina por serina na posição 84 (R84S), uma substituição de metionina por isoleucina na posição 57 (M57I) ou uma combinação dessas substituições (M57I+R84S) exibiram um rendimento de proteína VP1 aumentado após purificação por gradiente, centrifugação e ressuspensão, quando comparados ao tipo selvagem da VP1 GI.7. Além disso, as construções de GI.7 com uma substituição da metionina por isoleucina, leucina, glicina, serina, treonina, asparagina, glutamina, lisina ou histidina na posição 57 (GI.7_M57X, onde X=I, L, G, S, T, N, Q, K ou H) exibiram um rendimento maior, de cerca de 1,1 a cerca de 1,95 vezes, VLPs compreendendo a proteína VP1 GI.7 do tipo

selvagem (Figura 6F).

[0275] Como mostrado na Figura 6D, uma construção VP1 GI.7 com as substituições M57I, R84S ou M57I+R84S resultou em proteínas VP1 que exibiram uma mudança para frações de densidade de iodixianol mais alta (31-35%) em comparação com o tipo selvagem de VP1 GI.7. As preparações de VLP GI.7 com as substituições M57I, R84S ou M57I+R84S também compreendem a mesma ou menos partículas virais danificadas quando comparadas com as VLPs GI.7 do tipo selvagem (Figura 6E).

VLPs GII.2 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.2 modificadas

[0276] A expressão das proteínas VP1 modificadas de norovírus GII.2_A90L e GII.2_E80S+A90L do norovírus em plantas resultou em maior rendimento de proteína VP1 em comparação com o rendimento do tipo selvagem da VP1 GII.2 (ver Figura 7A).

[0277] Construções de VP1 GII.2 de Norovírus com uma substituição de glutamato para serina na posição 84 e uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (E84S+A90L), uma substituição de alanina para valina na posição 39, uma substituição de glutamato para serina na posição 84 e uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (A39S+E84S+A90L), uma substituição de arginina para isoleucina na posição 53, uma substituição de glutamato para serina na posição 84 e uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (R53I+E84S+A90L), uma substituição de alanina para valina na posição 39, uma substituição de arginina para isoleucina na posição 53, uma substituição de

glutamato para serina na posição 84 e uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (A39V+R53I+E84S+A90L), todas exibiram um aumentado rendimento da proteína VP1 após purificação por gradiente, centrifugação e ressuspensão, quando comparadas com o tipo selvagem da VP1 GII.2.

[0278] A expressão de construções VP1 GII.2 com uma substituição de ácido glutâmico por serina na posição 80 (E80S), uma substituição de alanina por leucina na posição 90 (A90L) ou uma substituição de ácido glutâmico por serina na posição 80 e uma substituição de alanina por leucina nas posições 80 e 90 (E80S+A90L) resultou em produção semelhante de VLPs como a do tipo selvagem GII.2 (Figura 7B). As preparações de VLP GII.2 com as substituições E80S+A90L ou A39V+E80S+A90L também compreendiam a mesma ou menos partículas virais danificadas quando comparadas com as VLPs GII.2 do tipo selvagem (Figura 7C).

VLPs GII.3 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.3 modificadas

[0279] As construções de VP1 GII.3 de norovírus com uma substituição de ácido glutâmico por serina na posição 80 (E80S) exibiram um rendimento semelhante de proteína VP1 em extratos vegetais, quando comparado ao rendimento da proteína VP1 GII.3 do tipo selvagem expressa em plantas. Os rendimentos de VLPs compreendendo qualquer tipo selvagem da proteína VP1 modificada foram geralmente baixos.

[0280] A expressão de uma construção de VP1 GII.3 com uma substituição de ácido glutâmico por serina na posição 80 (E80S) resultou em produção semelhante de VLPs que residiam em frações de iodixanol de densidade semelhante

(35%) que a do tipo selvagem de GII.3 (Figura 8B).

VLPs GII.4 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.4 modificadas

[0281] Com referência às Figuras 9A, 9H e 9I, o construções de VP1 GII.4 de norovírus com: uma substituição de arginina por isoleucina na posição 53 (R53I); uma substituição de prolina para serina, alanina, asparagina, lisina ou histidina na posição 80 (P80X, em que X=S, A, N, K ou H); uma substituição de serina por leucina na posição 90 (S90L); uma substituição de alanina por valina, isoleucina, metionina, treonina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina na posição 39 (A39X, onde X=V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H) em combinação com uma substituição de prolina para serina na posição 80 (A39V+P80S); uma substituição de arginina por isoleucina na posição 53 em combinação com uma substituição de prolina por serina na posição 80 (R53I+P80S); uma substituição de serina para leucina na posição 90 em combinação com uma substituição de prolina para serina na posição 80 (P80S+S90L); e uma deleção das posições 35 a 42 (Δ 35-42) em combinação com uma substituição de prolina para serina na posição 80 (Δ 35-42+P80S), resultou em maiores rendimentos de proteína VP1 após a extração para plantas, em comparação aos rendimentos de VP1 usando o tipo selvagem GI.4.

[0282] Para cada uma das proteínas VP1 GII.4 modificadas testadas, o rendimento de VLP, compreendendo as várias proteínas VP1 GII.4 modificadas, foi superior ao das VLPs compreendendo a proteína VP1 GII.4 do tipo selvagem. Um

aumento de dez vezes no rendimento de VLP foi observado nas VLPs compreendendo VP1 GII.4_A39V; de cerca de 1,4 a cerca de 2,7 vezes um aumento no rendimento de VLP foi observado em VLPs compreendendo GII.4_P80X, onde X=S, A, N, K, H, um aumento de mais de 8 vezes no rendimento de VLP foi observado em VLPs compreendendo VP1 GII.4_S90L ou VP1 GII.4_Δ35-42+P80S; um aumento de 14 vezes no rendimento de VLP foi observado em VLPs compreendendo VP1 GII.4_P80S+P90L; de cerca de 1,3 a cerca de 3,4 vezes o aumento no rendimento de VLP foi observado nas VLPs compreendendo VP1 GII.4_A39X+P80S, em que X=V, I, M, T, E, D, N, Q, K ou H, GII.4_R53I+P80S (aumento de 21 vezes) ou VP1 GII.4_A39V+P80S+A90L (aumento de 38,5 vezes); um aumento de cinco vezes no rendimento de VLP foi observado em VLPs compreendendo VP1 GII.4_A39VR53I; um aumento de quatro vezes no rendimento de VLP foi observado nas VLPs compreendendo VP1 GII.4_V47P+P80S; e um aumento de 1,5 vezes no rendimento de VLP foi observado nas VLPs compreendendo VP1 GII.4_R53I.

[0283] Os resultados de VLPs compreendendo proteínas GII.4 modificadas são mostrados nas Figuras 9B-9D e 9G. Construções compreendendo VP1 GII.4 com: uma substituição de prolina para serina na posição 80 (P80S; Figura 9B, 9C, 9D); uma substituição de serina por leucina na posição 90 (S90L; Figura 9B); uma substituição de alanina para valina na posição 39 em combinação com uma substituição de prolina para serina na posição 80 (A39V+P80S; Figura 9C); uma substituição de arginina por isoleucina na posição 53 em combinação com uma substituição de prolina por serina na posição 80 (R53I+P80S; Figura 9D); uma substituição de

prolina para serina na posição 80 em combinação com uma substituição de serina para leucina na posição 90 (P80S+S90L; Figura 9B); uma substituição de prolina para serina na posição 80 em combinação com uma deleção das posições 35-42 (P80S+Δ35-42; Figura 9C) e uma substituição de alanina para valina na posição 39, em combinação com uma substituição de prolina para serina na posição 80 e uma substituição de serina por leucina na posição 90 (GII.4_A39V+P80S+A90L; Figura 9G), resultou na produção de VLPs que residem em frações de iodixanol de maior densidade (29-33%).

[0284] VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.4 com: uma substituição P80S em combinação com uma substituição S90L (P80S+S90L; Figura 9B); uma substituição de A39V em combinação com uma substituição de P80S (A39V+P80S; Figura 9C); uma substituição de P80S em combinação com uma deleção das posições 35-42 (Δ35-42+P80S; Figura 9C); uma substituição R53I em combinação com uma substituição P80S (R53I+P80S; Figura 9D); e uma substituição de alanina para valina na posição 39, em combinação com uma substituição de prolina para serina na posição 80 e uma substituição de serina para leucina na posição 90 (GII.4_A39V+P80S+A90L; Figura 9G), tinham menos partículas virais danificadas e/ou uma proporção maior de partículas de 38 nm: partículas de 23 nm, em comparação com as VLPs GII.4 do tipo selvagem.

VLPs GII.6 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.6 modificadas

[0285] Um rendimento de VLP aumentado acima de 2,2 vezes, em comparação com o tipo selvagem (determinado após purificação por gradiente, centrifugação e ressuspensão)

também foi observado em extratos vegetais que expressam VP1 GII.6_S90L.

VLPs GII.12 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.12 modificadas

[0286] O rendimento em GII.12 modificado, por exemplo, GII.12 compreendendo uma substituição de glutâmico para serina na posição 80 (E80S), uma substituição de arginina para leucina na posição 90 (A90L) ou uma combinação dessas substituições (E80S+A90L) resultou em um aumento de cerca de 1,2 - 1,4 vezes em comparação com o tipo selvagem (determinado após purificação por gradiente, centrifugação e ressuspensão; Figura 11A).

[0287] Construções de GII.12 com: uma substituição de ácido glutâmico por serina na posição 80 (E80S); uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (A90L); e uma combinação dos mesmos (E80S+A90L), resultou na expressão da proteína VP1 GII.12 VP1 que residiu em frações de iodixanol de maior densidade (33-35%) em comparação com o tipo selvagem de VP1 GII.12 (31-33%).

VLPs GII.17 e VLPs compreendendo proteínas VP1 GII.17 modificadas

[0288] O rendimento de GII.17 modificada, por exemplo, GII.17 compreendendo uma substituição de alanina para valina na posição 39 (A39V), uma substituição de arginina para isoleucina na posição 53 (R53I) ou uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (A90L) resultou em um aumento de cerca de 1,1 - 3,4 vezes em comparação com o tipo selvagem (determinado após purificação por gradiente, centrifugação e ressuspensão).

[0289] Construções de GII.17 construções com: uma substituição de alanina para valina na posição 39 (A39V), uma substituição de arginina para isoleucina na posição 53 (R53I) ou uma substituição de alanina para leucina na posição 90 (A90L), resultaram na expressão da proteína VP1 GII.17 que residiu em frações de iodixanol de maior densidade (33-35%) em comparação com o tipo selvagem da VP1 GII.12 (31-33%).

[0290] Coletivamente, os resultados descritos acima demonstram que os componentes proteicos das frações de gradiente de iodixanol de alta densidade demonstram que as proteínas VP1 de Norovírus e proteínas VP1 modificadas de Norovírus foram encontradas para se auto-montar em VLPs em plantas. As VLPs isoladas compostas por proteínas VP1 mutantes exibiram uma conformação estrutural semelhante à das partículas de vírion de norovírus do tipo selvagem.

Exemplo 4: Resposta imune usando VP1

[0291] Estudos sobre a resposta imune à administração de VLP GI.1 nativa de Norovírus (SEQ ID NO: 1) foram realizados com camundongos BALB/c fêmeas com 6-8 semanas de idade (Charles River Laboratories). Trinta e sete camundongos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos de oito animais para a vacina de VLP de Norovírus e um grupo de cinco animais para placebo. Todos os grupos foram injetados usando imunização intramuscular. Todos os grupos foram imunizados em um regime de duas doses, sendo a imunização de reforço administrada 3 semanas após a primeira imunização.

[0292] Para administração intramuscular nas patas

traseiras, dois grupos (oito animais) de camundongos não anestesiados foram imunizados com a VLP de VP1 nativa produzida pela planta da vacina do genótipo GI.1 Norovírus (1 ou 10 µg). O grupo placebo (cinco animais) foi imunizado usando a mesma via e regime que a vacina candidata usando tampão da vacina (PBS em pH 6,0).

[0293] Para medir o benefício potencial do adjuvante, dois grupos de animais (8 animais) foram imunizados por administração intramuscular nas patas traseiras em camundongos não anestesiados com 1 ou 10 µg da vacina de VLP de Norovírus produzida em plantas mais um volume de *Alhydrogel* 2% (alumen, *Cedarlane Laboratories Ltd.*, Burlington, Ontário, Canadá). Todos os grupos foram imunizados de acordo com um regime de reforço primário com a imunização de reforço realizada 3 semanas após a primeira imunização.

[0294] Os camundongos foram avaliados através de observações clínicas durante o período da vida, como o seguinte: monitoramento diário de mortalidade e sinais clínicos, exames semanais detalhados, observações do local da injeção e medidas de peso corporal. Todos os animais estavam sob observação e foram sacrificados no dia 42 para um exame geral. O sangue foi coletado de todos os animais antes da dosagem no dia 0, nos dias 21 e 42 (21 dias após cada imunização). As amostras foram processadas para isolar o soro para análises de resposta dos anticorpos específicos.

[0295] As amostras de soro do sangue coletado nos dias 21 e 42 de todos os animais foram analisadas individualmente por ELISA para anticorpos IgG e IgA totais

específicos para VLP GL.1, utilizando placas revestidas com VLP GI.1. As amostras de soro pré-imune (Dia 0 - antes da dosagem) coletadas de todos os animais foram agrupadas por grupo de tratamento e cada grupo foi analisado para garantir que eram negativos (ou abaixo do valor de corte do teste analítico).

[0296] A estatística descritiva foi realizada usando o *software GraphPad Prism* (Versão 6.05; *GraphPad Software*, La Jolla, CA, EUA). Os títulos de anticorpos medidos para cada grupo foram reportados como título médio geométrico (GMT) com intervalos de confiança de 95% (IC). Metade do valor do limite de detecção foi atribuído a títulos de anticorpos abaixo do limite de detecção do método específico para os anticorpos testados. Portanto, neste estudo, um animal foi considerado respondedor positivo se seu valor GMT para uma determinada condição fosse igual ou acima do limite de detecção do método (LOQ = 100). As comparações estatísticas entre os títulos de IgG dos grupos de tratamento foram realizadas usando ANOVA one-way seguido por um teste de Tukey em dados transformados em log10. Uma comparação entre o grupo placebo e cada grupo de tratamento também foi realizada usando ANOVA one-way seguida por um teste post hoc de Dunnett em dados transformados em log10.

[0297] Os títulos totais de IgG específicos para VLP GI.1 que foram medidos em amostras de soro de todos os animais após a imunização IM com uma dose (dia 21) e duas doses (dia 42) de 1 µg ou 10 µg de cada formulação. Os títulos totais de IgG foram medidos por ELISA usando placas revestidas com VLP GI.1 (LOQ = 100). Os resultados estão

presentes na Figura 3D. Os títulos totais de IgG por grupo de tratamento (n = 8 animais/grupo) são representados pelo título médio geométrico (GMT) com um intervalo de confiança de 95%. As comparações estatísticas entre os títulos de IgG dos grupos de tratamento foram realizadas usando ANOVA one-way seguido por um teste de Tukey em dados transformados em log10. Uma comparação entre o grupo placebo e cada grupo de tratamento também foi realizada usando ANOVA one-way seguido de um teste post-hoc de Dunnett em dados transformados em log10. Diferenças significativas foram anotadas como letras na Figura 3D (a mesma letra indica que nenhuma diferença significativa foi detectada entre os grupos de tratamento; $p > 0,05$).

[0298] De maneira semelhante, as proteínas VP1 modificadas produzidas por plantas, como aqui descritas, incluindo, por exemplo: produzidas usando GI.3_Q84S (construção 4140; SEQ ID NO: 167), GI.3_S94L (construção 4141; SEQ ID NO: 9), GI.3_A43V+S94L (construção 4179; SEQ ID NO: 169), GI.3_M57I+S94L (construção 4180; SEQ ID NO: 171), GI.3_P84S+S94L (construção 4142; SEQ ID NO: 11), GI.3_A43V+M57I+S94L (construção 4181; SEQ ID NO: 173), GI.5_Q84S (construção 4130; SEQ ID NO: 35), GI.5_A94L (construção 4131; SEQ ID NO: 37), GI.5_Q84S+A94L (construção 4132; SEQ ID NO: 39), GI.7_R84S (construção 4210; SEQ ID NO: 176), GI.7_M57I (construção 4217; SEQ ID NO: 178), GI.7_M57I+R84S (construção 4218; SEQ ID NO: 180), GII.2_E80S (construção 4143; SEQ ID NO: 86), GII.2_A90L (construção 4144; SEQ ID NO: 42), GII.2_E80S+A90L (construção 4145; SEQ ID NO: 44), GII.2_A39V+E80S+A90L (construção 4182; SEQ ID

NO: 183), GII.2_R53I+E80S+A90L (construção 4183; SEQ ID NO: 185), GII.2_A39V+R53I+E80S+A90L (construção 4184; SEQ ID NO: 187), GII.3_E80S (construção 4146; SEQ ID NO: 47), GII.3_A90L (construção 4147; SEQ ID NO: 49), GII.3_E80S+A90L (construção 4148; SEQ ID NO: 51), GII.4_A39V (construção 4155; SEQ ID NO: 54), GII.4_V47P (construção 4156; SEQ ID NO: 56), GII.4_R53I (construção 4157; SEQ ID NO: 58), GII.4_P80S (construção 4133; SEQ ID NO: 60), GII.4_S90L (construção 4134; SEQ ID NO: 62), GII.4_Δ35-42 (construção 4158; SEQ ID NO: 64), GII.4_SSTAVATA (construção 4159; SEQ ID NO: 66). GII.4_A39V+R53I (construção 4185; SEQ ID NO: 189), GII.4_A39V+P80S (construção 4165; SEQ ID NO: 68), GII.4_V47P+P80S (construção 4166; SEQ ID NO: 70), GII.4_R53I+P80S (construção 4167; SEQ ID NO: 72), GII.4_P80S+S90L (construção 4135; SEQ ID NO: 74), GII.4_Δ35-42+P80S (construção 4168; SEQ ID NO: 76), GII.4_P80S+SSTAVATA (construção 4169; SEQ ID NO: 78), GII.4_A39V+R53I+P80S (construção 4186; SEQ ID NO: 191), GII.6_E80S (construção 4149; SEQ ID NO: 80), GII.6_S90L (construção 4150; SEQ ID NO: 82), GII.6_E80S+S90L (construção 4151; SEQ ID NO: 84), GII.12_E80S (construção 4136; SEQ ID NO: 89), GII.12_A90L (construção 4137; SEQ ID NO: 91), GII.12_E80S+A90L (construção 4138; SEQ ID NO: 93), GII.17_A39V (construção 4234; SEQ ID NO: 193), GII.17_R53I (construção 4235; SEQ ID NO: 195), GII.17_A90L (construção 4232; SEQ ID NO: 197), GII.17_A39V+R53I (construção 4236; SEQ ID NO: 199), GII.17_E80S+A90L (construção 4233; SEQ ID NO: 201) ou uma combinação dos mesmos, podem ser administradas a camundongos seguindo o mesmo protocolo

descrito neste exemplo.

Resposta imune do camundongo a VLPs de VP1 nativa de Norovírus

[0299] Como demonstrado na Figura 3D, camundongos imunizados com VLPs de VP1 nativa do Norovírus produzida pela planta do genótipo GI.1 mostraram títulos de anticorpos IgG específicos para VLP GI.1 nos soros e foram detectados para cada grupo de tratamento nos dias 21 e 42. Os níveis dos títulos de IgG que foram induzidos por cada tratamento nos dias 21 e 42 foram estatisticamente mais altos que os títulos quantificados para o grupo placebo ($p < 0,05$). Em cada dia, o nível de título de IgG aumentou de maneira dose dependente, conforme demonstrado pelas diferenças significativas detectadas entre os tratamentos de 1 μg e 10 μg formulados ou não com *Alhydrogel* ($p < 0,05$) e a adição de *Alhydrogel* à vacina VLP NoV aumentou significativamente a resposta imune induzida em doses de 1 μg e 10 μg ($p < 0,05$). Um aumento significativo do nível do título de IgG também foi detectado para cada grupo de tratamento entre os dias 21 e 42 ($p < 0,05$). Estes resultados demonstram coletivamente a capacidade das VLPs de VP1 nativas do Norovírus produzidas em plantas de induzir uma resposta imune robusta em camundongos.

[0300] Resultados semelhantes também podem ser observados com a administração de VLPs compreendendo proteínas VP1 modificadas, incluindo, por exemplo: produzidas usando GI.3_Q84S (construção 4140; SEQ ID NO: 167), GI.3_S94L (construção 4141; SEQ ID NO: 9), GI.3_A43V+S94L (construção 4179; SEQ ID NO: 169),

GI.3_M57I+S94L (construção 4180; SEQ ID NO: 171),
 GI.3_P84S+S94L (construção 4142; SEQ ID NO: 11),
 GI.3_A43V+M57I+S94L (construção 4181; SEQ ID NO: 173),
 GI.5_Q84S (construção 4130; SEQ ID NO: 35), GI.5_A94L
 (construção 4131; SEQ ID NO: 37), GI.5_Q84S+A94L (construção
 4132; SEQ ID NO: 39), GI.7_R84S (construção 4210; SEQ ID NO:
 176), GI.7_M57I (construção 4217; SEQ ID NO: 178),
 GI.7_M57I+R84S (construção 4218 ; SEQ ID NO: 180), GII.2_E80S
 (construção 4143; SEQ ID NO: 86), GII.2_A90L (construção
 4144; SEQ ID NO: 42), GII.2_E80S+A90L (construção 4145; SEQ
 ID NO: 44), GII.2_A39V+E80S+A90L (construção 4182; SEQ ID
 NO: 183), GII.2_R53I+E80S+A90L (construção 4183; SEQ ID NO:
 185), GII.2_A39V+R53I+E80S+A90L (construção 4184 ; SEQ ID
 NO: 187), GII.3_E80S (construção 4146; SEQ ID NO: 47),
 GII.3_A90L (construção 4147; SEQ ID NO: 49), GII.3_E80S+A90L
 (construção 4148; SEQ ID NO: 51), GII.4_A39V (construção
 4155; SEQ ID NO: 54), GII.4_V47P (construção 4156; SEQ ID
 NO: 56), GII.4_R53I (construção 4157; SEQ ID NO: 58),
 GII.4_P80S (construção 4133; SEQ ID NO: 60), GII.4_S90L
 (construção 4134; SEQ ID NO: 62), GII.4_Δ35-42 (construção
 4158; SEQ ID NO: 64), GII.4_SSTAVATA (construção 4159; SEQ
 ID NO: 66). GII.4_A39V+R53I (construção 4185; SEQ ID NO:
 189), GII.4_A39V+P80S (construção 4165; SEQ ID NO: 68),
 GII.4_V47P+P80S (construção 4166; SEQ ID NO: 70),
 GII.4_R53I+P80S (construção 4167; SEQ ID NO: 72),
 GII.4_P80S+S90L (construção 4135; SEQ ID NO: 74), GII.4_
 Δ35-42+P80S (construção 4168; SEQ ID NO: 76),
 GII.4_P80S+SSTAVATA (construção 4169; SEQ ID NO: 78),
 GII.4_A39V+R53I+P80S (construção 4186; SEQ ID NO: 191),

GII.6_E80S (construção 4149; SEQ ID NO: 80), GII.6_S90L (construção 4150; SEQ ID NO: 82), GII.6_E80S+S90L (construção 4151; SEQ ID NO: 84), GII.12_E80S (construção 4136; SEQ ID NO: 89), GII.12_A90L (construção 4137; SEQ ID NO: 91), GII.12_E80S+A90L (construção 4138; SEQ ID NO: 93), GII.17_A39V (construção 4234; SEQ ID NO: 193), GII.17_R53I (construção 4235; SEQ ID NO: 195), GII.17_A90L (construção 4232; SEQ ID NO: 197), GII.17_A39V+R53I (construção 4236; SEQ ID NO: 199), GII.17_E80S+A90L (construção 4233; SEQ ID NO: 201) ou uma combinação dos mesmos, seguindo o mesmo protocolo como descrito neste exemplo.

[0301] Todas as citações são aqui incorporadas por referência.

[0302] A presente invenção foi descrita em relação a uma ou mais concretizações. No entanto, será evidente para os técnicos versados no assunto que um número de variações e modificações podem ser feitas para a matéria descrita. O escopo das reivindicações não deve ser limitado pelas concretizações preferidas estabelecidas nos exemplos, mas deve ser dada a interpretação mais ampla consistente com a descrição como um todo.

REIVINDICAÇÕES

1. Polinucleotídeo recombinante **caracterizado pelo** fato de que compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica uma VP1 de norovírus, a VP1 de norovírus compreendendo,

uma ou mais de uma substituição em uma posição selecionada a partir de aminoácidos em alinhamento de sequência com os aminoácidos 43, 57, 84 e 94 do genótipo GI.1 VP1 do norovírus (SEQ ID NO: 1),

uma deleção de um fragmento peptídico em alinhamento de sequência com os aminoácidos 39 a 46 do genótipo GI.1 VP1 do norovírus (SEQ ID NO: 1),

os aminoácidos 39-46, em alinhamento de sequência com o genótipo GI.1 VP1 do norovírus são modificados para a sequência SSTAVATA, ou

uma combinação dos mesmos, e

a sequência nucleotídica não é derivada de um genótipo GI.1 VP1 do norovírus.

2. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a sequência nucleotídica é derivada de um VP1 de norovírus selecionado de um grupo que consiste nos genótipos GI.3, GI.5, GI.7, GII.2, GII.3, GII.4, GII.6, GII.12 e GII.17.

3. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a uma ou mais de uma substituição na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 43 é para valina, isoleucina, leucina, metionina, treonina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina ou histidina.

4. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a

reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a uma ou mais de uma substituição na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 57 é para isoleucina, leucina, valina, alanina, glicina, serina, treonina, asparagina, glutamina, lisina ou histidina.

5. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a uma ou mais de uma substituição na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 84 é para serina, asparagina, cisteína, treonina, alanina, lisina ou histidina.

6. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a uma ou mais de uma substituição na posição em alinhamento de sequência com o aminoácido 94 é para leucina, isoleucina, metionina, valina, treonina, ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, glutamina, lisina histidina.

7. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o uso de códons da sequência de nucleotídeos é otimizado para uso de códons humanos, conteúdo aumentado de GC ou uma combinação dos mesmos.

8. Polinucleotídeo recombinante, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o polinucleotídeo compreende um vetor.

9. Proteína VP1 de norovírus **caracterizada pelo** fato de que é codificada pelo polinucleotídeo recombinante conforme definido por qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

10. Partícula semelhante a vírus (VLP) **caracterizada pelo** fato de que compreende a VP1 de norovírus conforme

definida pela reivindicação 9.

11. VLP, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada pelo** fato de compreender ainda uma proteína VP2 de norovírus.

12. Método para produzir uma proteína VP1 do norovírus em uma planta, porção de uma planta ou célula vegetal, **caracterizado pelo** fato de que compreende:

introduzir o polinucleotídeo recombinante conforme definido por qualquer uma das reivindicações 1 a 8; e

incubar a planta, parte da planta ou a célula vegetal em condições que permitem a expressão da proteína VP1 do norovírus.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de colheita da planta, porção da planta ou célula celular.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de extração, purificação ou extração e purificação da proteína VP1 do norovírus a partir da planta, porção da planta ou da célula vegetal.

15. Proteína VP1 de norovírus **caracterizada pelo** fato de que é produzida pelo método conforme definido pela reivindicação 13 ou 14.

16. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo** fato de que, na etapa de introdução, um segundo polinucleotídeo que codifica uma proteína VP2 de norovírus é introduzido na planta, na porção da planta ou na célula vegetal e na etapa de incubação, as condições permitem co-expressão e co-produção da proteína VP1 do norovírus e da

proteína VP2 do norovírus na planta, parte da planta ou célula vegetal.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de colheita da planta, da porção da planta ou da célula vegetal.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de extração, purificação ou extração e purificação da proteína VP1 do norovírus e da proteína VP2 do norovírus.

19. Método para produzir um vírus do tipo norovírus como uma partícula (VLP) em uma planta, porção de uma planta ou célula vegetal **caracterizado pelo** fato de que compreende:

introduzir o polinucleotídeo recombinante conforme definido por qualquer uma das reivindicações 1 a 8; e

incubar a planta, parte da planta ou a célula vegetal em condições que permitem a expressão da VLP do norovírus.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de colheita da planta, porção da planta ou célula vegetal.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de extração, purificação ou extração e purificação da VLP do norovírus a partir da planta, da porção da planta ou da célula vegetal.

22. VLP de norovírus **caracterizada pelo** fato de que é produzida pelo método conforme definido pela reivindicação 21.

23. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo** fato de que, na etapa de introdução, um segundo polinucleotídeo que codifica uma proteína VP2 de norovírus é introduzido na planta, na porção da planta ou na célula vegetal e, na etapa de incubação, as condições permitem co-expressão e co-produção da proteína VP1 do norovírus e da proteína VP2 do norovírus na planta, parte da planta ou célula vegetal.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de colheita da planta, da porção da planta ou da célula vegetal.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende ainda uma etapa de extração, purificação ou extração e purificação de uma partícula semelhante a vírus (VLP) a partir da planta, da porção da planta ou da célula vegetal, em que a VLP compreende a proteína VP1 do norovírus e a proteína VP2 do norovírus.

26. Partícula semelhante a vírus (VLP) **caracterizada pelo** fato de que compreende a proteína VP1 do norovírus e a proteína VP2 do norovírus produzida pelo método conforme definido pela reivindicação 25.

27. Método para produzir um anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da proteína VP1 do norovírus conforme definido pela reivindicação 9 a um indivíduo ou animal hospedeiro, produzindo, desse modo, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

28. Método para produzir um anticorpo ou um fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da proteína VP1 do norovírus conforme definido pela reivindicação 15 a um indivíduo ou animal hospedeiro, produzindo, desse modo, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

29. Método para produzir um anticorpo ou um fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definido pela reivindicação 10 a um sujeito ou a um animal hospedeiro, produzindo, desse modo, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

30. Método para produzir um anticorpo ou um fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definido pela reivindicação 11 a um indivíduo ou animal hospedeiro, produzindo, desse modo, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

31. Método para produzir um anticorpo ou um fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definido pela reivindicação 22 a um sujeito ou a um animal hospedeiro, produzindo, desse modo, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

32. Método para produzir um anticorpo ou um fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definido pela reivindicação 26 a um sujeito ou a um animal hospedeiro, produzindo, desse modo, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo.

33. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende a proteína VP1 do norovírus conforme definido pela reivindicação 9.

34. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende a proteína VP1 do norovírus conforme definido pela reivindicação 14 ou 15.

35. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende a VLP conforme definido pela reivindicação 10.

36. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende a VLP conforme definido pela reivindicação 11.

37. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende a VLP conforme definido pela reivindicação 19 ou 20.

38. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende a VLP conforme definido pela reivindicação 23 ou 24.

39. Planta, porção da planta ou célula vegetal **caracterizada pelo** fato de que compreende o polinucleotídeo recombinante conforme definido pela reivindicação 1.

40. Extrato vegetal **caracterizado pelo** fato de que compreende a proteína VP1 do norovírus produzida pelo método conforme definido pela reivindicação 14.

41. Extrato vegetal **caracterizado pelo** fato de que compreende a VP1 do norovírus produzida pelo método conforme definido pela reivindicação 18.

42. Extrato vegetal **caracterizado pelo** fato de que compreende a VLP do norovírus produzida pelo método conforme definido pela reivindicação 21.

43. Extrato vegetal **caracterizado pelo** fato de que compreende a VLP de norovírus produzido pelo método conforme

definido pela reivindicação 25.

44. Composição para induzir uma resposta imune **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definido pela reivindicação 9 e um veículo, adjuvante, transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

45. Composição para induzir uma resposta imune **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 10 e um transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

46. Composição para induzir uma resposta imune **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 11 e um transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

47. Composição para induzir uma resposta imune **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 15 e um veículo, adjuvante, transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

48. Composição para induzir uma resposta imune **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 22 e um transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

49. Composição para induzir uma resposta imune **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 26 e um

transportador, adjuvante, veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

50. Vacina **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da proteína VP1 do norovírus conforme definida pela reivindicação 9 para induzir uma resposta imune.

51. Vacina **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 10 para induzir uma resposta imune.

52. Vacina **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 11 para induzir uma resposta imune.

53. Vacina **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da proteína VP1 do norovírus conforme definida pela reivindicação 15 para induzir uma resposta imune.

54. Vacina **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 22 para induzir uma resposta imune.

55. Vacina **caracterizada pelo** fato de que compreende uma dose eficaz da VLP conforme definida pela reivindicação 26 para induzir uma resposta imune.

56. Anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que é preparado pela administração da proteína VP1 do norovírus conforme definido pela reivindicação 9 a um indivíduo ou animal hospedeiro.

57. Anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que é preparado pela administração da proteína VP1 do norovírus conforme definido pela reivindicação 15 a

um indivíduo ou animal hospedeiro.

58. Anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que é preparado pela administração da VLP conforme definida pela reivindicação 10 a um indivíduo ou animal hospedeiro.

59. Anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que é preparado pela administração da VLP conforme definida pela reivindicação 22 a um indivíduo ou animal hospedeiro.

60. Anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que é preparado pela administração da VLP conforme definida pela reivindicação 22 a um indivíduo ou animal hospedeiro.

61. Anticorpo ou fragmento de anticorpo **caracterizado pelo** fato de que é preparado pela administração da VLP conforme definida pela reivindicação 26 a um indivíduo ou animal hospedeiro.

62. Método para induzir imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito, o método **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definida pela reivindicação 10 ao sujeito.

63. Método para induzir imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito, o método **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definida pela reivindicação 11 ao sujeito.

64. Método para induzir imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito, o método **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definida pela reivindicação 22 ao sujeito.

65. Método para induzir imunidade a uma infecção por norovírus em um sujeito, o método **caracterizado pelo** fato de que compreende a administração da VLP conforme definida pela reivindicação 26 ao sujeito.

66. Método, de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado pelo** fato de que a VLP é administrada ao indivíduo por via oral por via intranasal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, retal ou intravaginal.

67. Método, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizado pelo** fato de que a VLP é administrada ao indivíduo por via oral, por via intranasal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, retal ou intravaginal.

68. Método, de acordo com a reivindicação 64, **caracterizado pelo** fato de que a VLP é administrada ao indivíduo por via oral por via intranasal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, retal ou intravaginal.

69. Método, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado pelo** fato de que a VLP é administrada ao indivíduo por via oral por via intranasal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, retal ou intravaginal.

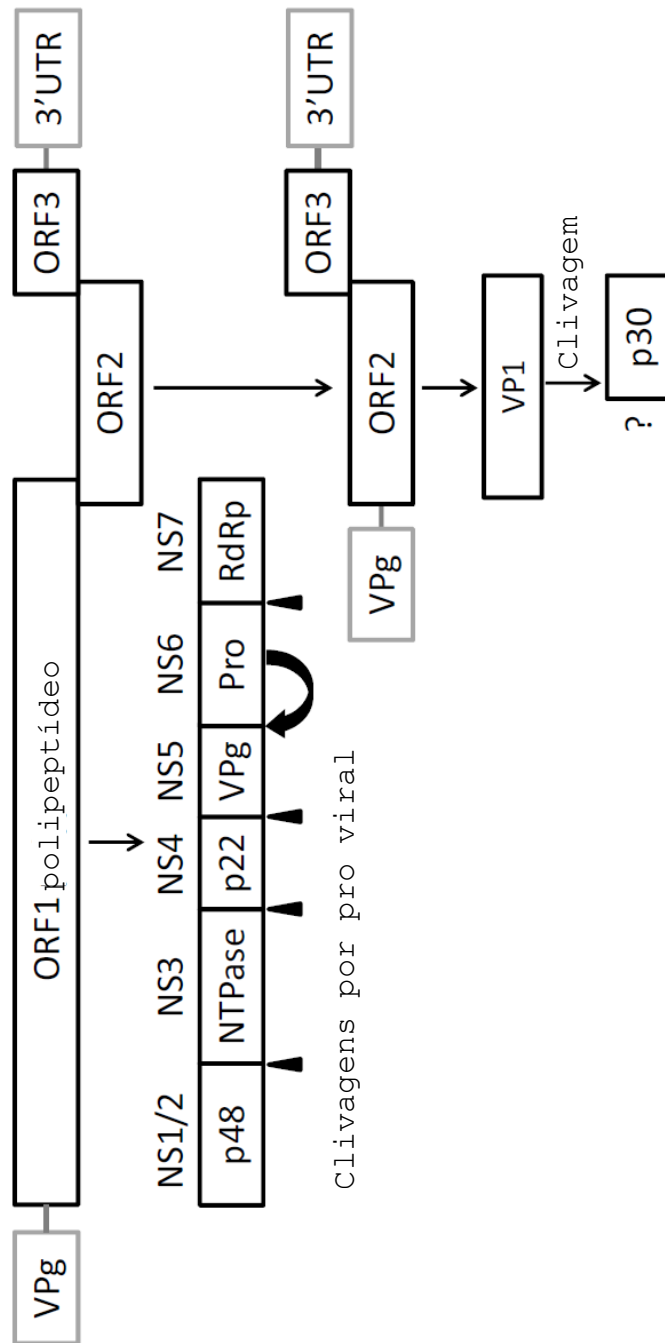
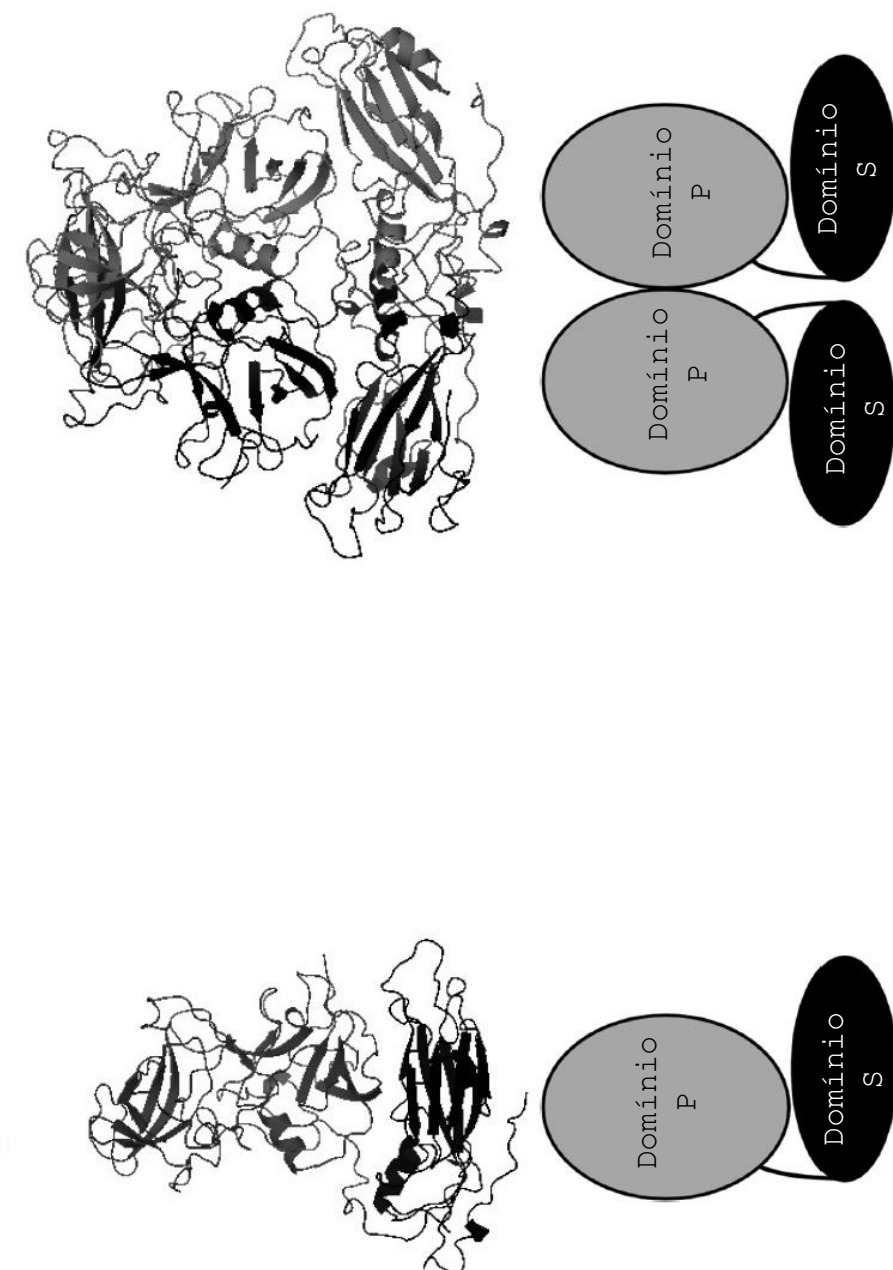


Figura 1A

**Figura 1B****Figura 1C**

Sequências de aminoácidos da VP1 maior do capsídeo de norovírus		
Acesso (Uniprot)	Acesso (NCBI)	Estirpe Nome
Q83884	NP_056821	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1968
D2DEL3	ACU56258	Hu/GI.2/Leuven/2003/BEL
H2DG70	AEY77318	Hu/GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden
A0A023NFH0	AHW99832	Hu/GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN
A0A1I9WIM4	APA31979	Hu/GI.7/GA5043/USA/2014
H6V703	AFA55174	Hu/GII.1/Ascension208/2010/USA
S5ZGB5	AGT39206	Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW
U3RI89	AGX01095	Hu/GII.3/Jingzhou/2013402/CHN
K4LM89	AFV08795	Hu/GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU
A0A1I9WIL4	APA31970	Hu/USA/2015/GII.P16_GII.4_Sydney/CA3477
A0A0U3E729	ALT54485	Hu/GII.5/AlbertaEI390/2013/CA
M9T020	AGI96397	Hu/GII.6/Ohio/490/2012/USA
F8SRB4	AEI29586	Hu/GII.12/HS206/2010/USA
H9AWU4	AFC89656	Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP
H9AWV4	AFC89665	Hu/GII.21/Salisbury150/2011/USA
Sequência de aminoácidos da VP2 menor do capsídeo do norovírus		
Acesso (Uniprot)	Acesso (NCBI)	Estirpe Nome
W6APL0	AHI59155	Hu/GII.6/HS245/2010/USA

Figura 2A

Sequências de nucleotídeos da VP1 maior do capsídeo de norovírus	
Acesso do Genoma (NCBI)	Estirpe Nome
M87661	Hu/GI.1/United States/Norwalk/1968
FJ515294	Hu/GI.2/Leuven/2003/BEL
JN603244	Hu/GI.3/S29/2008/Lilla Edet/Sweden
KJ402295	Hu/GI.5/Siklos/HUN5407/2013/HUN
KX907730	Hu/GI.7/GA5043/USA/2014
JN797508	Hu/GII.1/Ascension208/2010/USA
KC464505	Hu/GII.2/CGMH47/2011/TW
KF306213	Hu/GII.3/Jingzhou/2013402/CHN
JX459908	Hu/GII.4/Sydney/NSW0514/2012/AU
KU311160	Hu/GII.5/AlbertaEI390/2013/CA
KC464321	Hu/GII.6/Ohio/490/2012/USA
HQ664990	Hu/GII.12/HS206/2010/USA
JN899242	Hu/GII.17/Kawasaki323/2014/JP
JN899245	Hu/GII.21/Salisbury150/2011/USA
Sequência de nucleotídeo da VP2 menor do capsídeo do norovírus	
Acesso (NCBI)	Estirpe Nome
KJ407072	Hu/GII.6/HS245/2010/USA

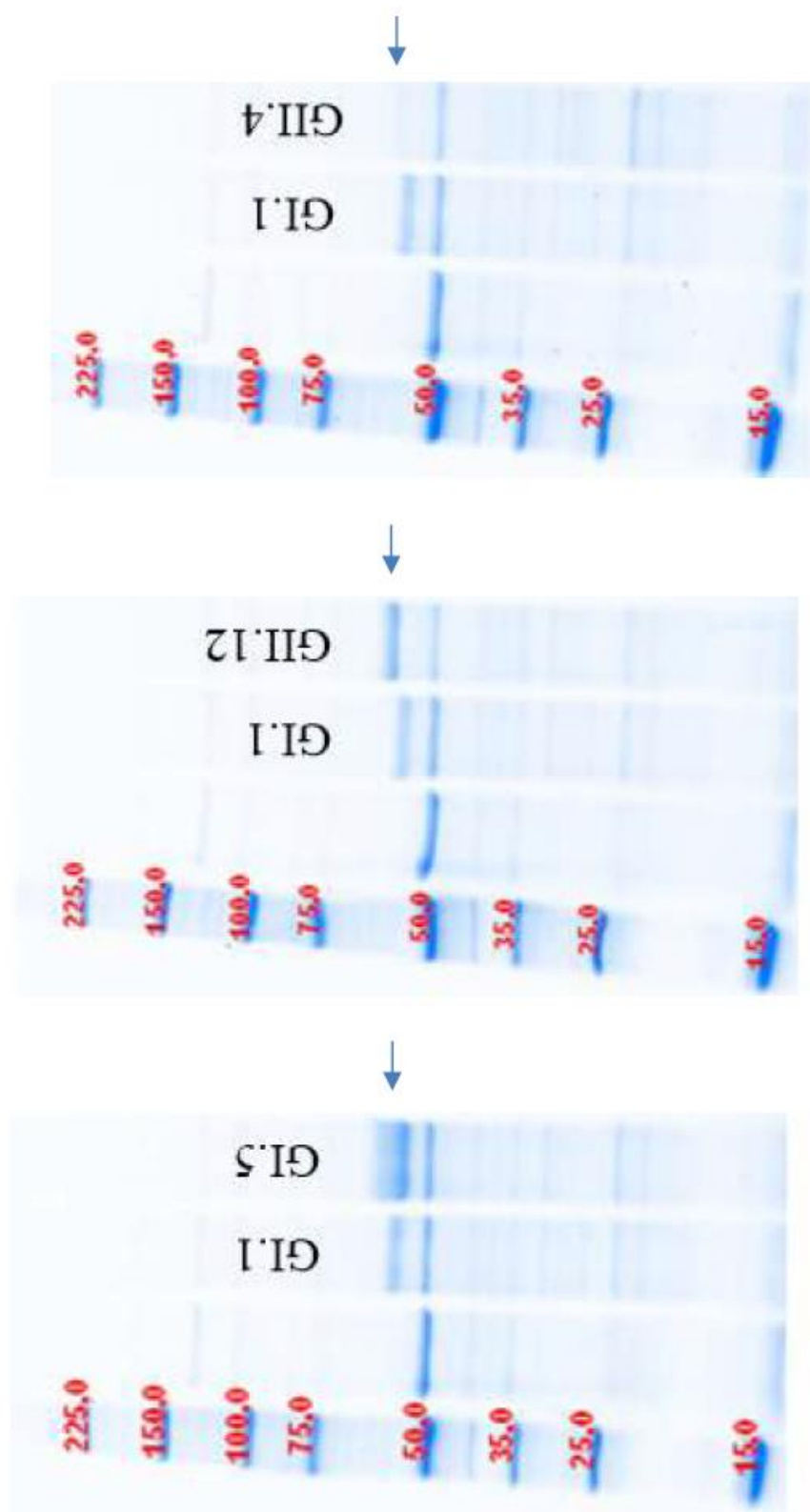
Figura 2B

VP1_GI1-SEQ_ID_NO_1	M M A S K D A T S S V D G A S G A G Q L V P E V N A S D P L A M D P V A G S S T A V A T A G Q V N P I D P W I I
VP1_GI2-SEQ_ID_NO_4	M M A S K D A P Q S A D G A S G A G Q L V P E V N T A D P L P M E P V A G P T T A V A T A G Q V N M I D P W I V
VP1_GI3-SEQ_ID_NO_6	M M A S K D A P T N M D G T S G A G Q L V P E V S T A E P I S M E P V A G A T T A A T A G Q V N M I D P W I M
VP1_GI5-SEQ_ID_NO_12	M M A S K D A P S S A D G A G A G Q L V P E V N A E P L P L D P V A G A S T A L A T A G Q V N M I D P W I F
VP1_GI7-SEQ_ID_NO_101	M M A S K D A P S N M D G T S G A G Q L V P E V N A E P L P L E P V V G A A T A V A T A G Q V N M I D P W I M
VP1_GI11-SEQ_ID_NO_13	M K M A S N D A A P S N D - - G A A G L V P E S - N N E T M A L E P V A G A S I A A P L T G Q N V I D P W I R
VP1_GI12-SEQ_ID_NO_15	M K M A S N D A A P S T D - - G A A G L V P E S - N N E V M A L E P V A G A A I A A P L T G Q N I I D P W I M
VP1_GI3-SEQ_ID_NO_15	M K M A S N D A A P S N D - - G A A G L V P E S - N N E V M A L E P V A G A A I A A P L T G Q N I I D P W I M
VP1_GI4-SEQ_ID_NO_16	M K M A S S D A N P S D G - - S A A N L V P E S - N N E V M A L E P V V G A A I A A P V A G Q N V I D P W I R
VP1_GI5-SEQ_ID_NO_17	M K M A S N D A T P S N D - - G A A G L V P E S - N N E A M A L E P V V G A S L A A P V T G Q T N I I D P W I R
VP1_GI6-SEQ_ID_NO_20	M K M A S N D A A P S N D - - G A A N L V P E S - N N E A M A L E P V V G A S L A A P V T G Q T N I I D P W I R
VP1_GI7-SEQ_ID_NO_18	M K M A S N D A A P S N D - - G A A G L V P E S - N N E V M P L E P V A G A S L A T P V V G Q N I I D P W I R
VP1_GI12-SEQ_ID_NO_19	M K M A S N D A A P S N D - - G A A G L V P E S - N N E T M A L E P V A G A S I A A P L T G Q N N V I D P W I R
VP1_GI13-SEQ_ID_NO_22	M K M A S N D A A P S N D - - G A A S L V P E A - I N E T M P L E P V A G A S I A A P V A G Q T N I I D P W I R
VP1_GI14-SEQ_ID_NO_32	M K M A S N D A T P S D D - - G A A G L V P E S - N N E T M A L E P V A G A S I A A P V T G Q N I I D P W I R
VP1_GI17-SEQ_ID_NO_24	M K M A S N D A A P S N D - - G A A G L V P E S - N N E T L P L E P V A G A A I A A P V T G Q N I I D P W I R
VP1_GI21-SEQ_ID_NO_26	M K M A S N D A A P S N D - - G A T G L V P E I - N T E T L P L E P V A G A A I A A P V T G Q N I I D P W I R
Consenso	M k M A S n D A a p s n d G a s g A a g L V P E X n n n n e X m a i e P v a G a s i A a p v X G Q X N i I D P W I r
VP1_GI1-SEQ_ID_NO_1	N N F V Q A P Q G E F T I S P N N T P G D V L F D L S L G P H L N P F L L S Q M Y N G W V G N M R V R I M L A
VP1_GI2-SEQ_ID_NO_4	N N F V Q S P Q G E F T I S P N N T P G D I L F D L Q L G P H L N P F L L S Q M Y N G W V G N M R V R I L L A
VP1_GI3-SEQ_ID_NO_6	S N Y Q A P Q G E F T I S P N N T P G D I L F D L Q L G P H L N P F L L S Q M Y N G W V G N M R V R I L L A
VP1_GI5-SEQ_ID_NO_12	N N F V Q A P Q G E F T I S P N N T P G D I L F D L R L G P H L N P F L L S Q M Y N G W V G N M R V R I L L A
VP1_GI7-SEQ_ID_NO_101	N N F V Q A P E G E F T I S P N N T P G D I L F D L R L G P H L N P F L L S Q M Y N G W V G N M R V R I L L A
VP1_GI11-SEQ_ID_NO_13	M N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E V L L N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G V E V Q V L L A
VP1_GI12-SEQ_ID_NO_14	A N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E V L L N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G V E V Q V L L A
VP1_GI3-SEQ_ID_NO_15	N N F V Q A P G G E F T V S P R N S P G E V L L N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G F E V Q V L L A
VP1_GI4-SEQ_ID_NO_16	N N F V Q A P G G E F T V S P R N A P G E I L W S A P L G P D L N P Y L S H L A R M Y N G Y A G G F E V Q V I L A
VP1_GI6-SEQ_ID_NO_17	T N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E I L V N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G M E V Q V L L A
VP1_GI12-SEQ_ID_NO_18	N N F V Q A P A G E F T V S P R N S P G E I L L N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G H A G G M E V Q V L L A
VP1_GI12-SEQ_ID_NO_19	L N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E V L L N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G V E V Q V L L A
VP1_GI13-SEQ_ID_NO_22	T N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E I L L N L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G V E V Q V L L A
VP1_GI14-SEQ_ID_NO_32	N N F V Q A P A G E F T V S P R N S P G E L L D L E L G P E L N P Y L A H L S R M Y N G H A G G M E V Q I V L L A
VP1_GI17-SEQ_ID_NO_24	T N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E I L L N L E L G P D L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G V E V Q V L L A
VP1_GI21-SEQ_ID_NO_26	N N F V Q A P N G E F T V S P R N S P G E I L M N L E L G P D L N P Y L A H L S R M Y N G Y A G G V E V Q V L L A
Consenso	n n f v Q a P X G E F T v S P r N s P G e i L l n i e L G P X i n P y L a H l s r M Y N G y a G g m e v q v X L A

Figura 2C-1

VP1_G11-SEQ_ID_NO_1	GNAFTAGKII	VSC	IPPG	FGSHNL	TI	AQA	ATL	FPHVIA	DVRTL	LD	P	IEV	PL	ED	VARN	VLF	170																																			
VP1_G12-SEQ_ID_NO_4	GNAFTAGKII	VCC	VPPG	FSSSL	TI	AQA	ATL	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VLY																																				
VP1_G13-SEQ_ID_NO_12	GNAFTAGKII	ISC	VPPG	FAQNV	SI	AQA	ATM	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VLF																																				
VP1_G15-SEQ_ID_NO_16	GNAFTAGKVI	ISC	VPPG	FQSR	TL	SI	AQA	TM	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VLF																																			
VP1_G17-SEQ_ID_NO_101	GNAFTAGKII	ICC	VPPG	FESQNI	SI	GQA	ATM	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VLF																																				
VP1_G11-SEQ_ID_NO_13	GNAFTAGKLV	FAA	IPPH	FLENL	SP	GQ	ITM	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G12-SEQ_ID_NO_14	GNAFTAGKLV	FAA	IPPH	FLENL	SP	GQ	ITM	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G13-SEQ_ID_NO_15	GNAFTAGKII	FAA	IPPH	FIDNL	SA	Q	ITM	CPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G14-SEQ_ID_NO_16	GNAFTAGKVI	FAA	IPPN	FTEGL	SP	QV	ITM	CPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G15-SEQ_ID_NO_17	GNAFTAGKII	FAA	IPPY	FVENL	SP	S	ITM	FPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G16-SEQ_ID_NO_20	GNAFTAGKII	FAA	IPPG	FVENL	NA	AA	QITM	CPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G17-SEQ_ID_NO_18	GNAFTAGKII	FAA	IPPG	FVENL	NA	AA	QITM	CPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G112-SEQ_ID_NO_19	GNAFTAGKLV	FAA	IPPH	FLENL	SP	GQ	ITM	CPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G113-SEQ_ID_NO_22	GNAFTAGKII	FAA	IPPN	FVDM	I	SPA	QITM	LPHL	IV	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																			
VP1_G114-SEQ_ID_NO_32	GNAFTAGKII	FAA	IPPS	FVENL	SPA	QL	TM	CPHVIA	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G117-SEQ_ID_NO_24	GNAFTAGKII	FAA	IPPN	FVEFL	SPA	QITM	LPHL	IV	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
VP1_G121-SEQ_ID_NO_26	GNAFTAGKII	FAA	IPPN	FVDM	LSPA	QITM	LPHL	IV	DVRTL	LE	P	IEV	PL	ED	VARN	VFF																																				
Consenso	GNAFTAGKII	faav	PPX	Fp	Xen	ispa	QITm	fPhv	iX	DVRT	Le	Pv	X	P	i	pDv	Rn	X																																		
VP1_G11-SEQ_ID_NO_1	NNDR	NQ	QT	MR	LV	CM	LY	TPL	R	TGG	GT	G	-	-	DS	FV	V	AGR	V	M	T	C	P	S	P	D	F	N	F	L	F	V	P	P	T	V	E															
VP1_G12-SEQ_ID_NO_4	TND	NQ	PT	MR	LV	CM	LY	TPL	R	TGG	GT	G	S	G	N	S	D	S	F	V	V	A	GR	V	L	T	A	P	S	S	D	F	S	F	L	F	V	P	P	T	I	E										
VP1_G13-SEQ_ID_NO_6	NND	ST	PT	MR	LC	ML	YT	PL	R	AS	G	S	S	G	T	D	P	F	V	I	A	GR	V	L	T	C	P	S	S	D	F	N	F	L	F	V	P	P	N	V	E											
VP1_G15-SEQ_ID_NO_12	TND	NQ	PT	MR	LC	ML	YT	PL	R	TGG	GT	G	S	G	T	D	P	F	V	I	A	GR	V	L	T	C	P	S	S	D	F	N	F	L	F	V	P	P	T	V	E											
VP1_G17-SEQ_ID_NO_101	TNE	NQ	PT	MR	LC	ML	YT	PL	R	AG	S	S	G	T	D	P	F	V	I	A	GR	V	L	T	C	P	A	P	D	F	N	F	L	F	V	P	P	S	V	E												
VP1_G11-SEQ_ID_NO_13	YNQ	PE	PR	MR	LV	AM	LY	TPL	R	S	NG	SG	D	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	D	F	F	N	Y	L	V	P	P	T	V	E													
VP1_G12-SEQ_ID_NO_14	YNQ	KD	PK	MR	LV	AM	LY	TPL	R	S	NG	SG	D	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	D	F	D	F	T	Y	L	V	P	P	T	V	E												
VP1_G13-SEQ_ID_NO_15	YNQ	GS	SD	SR	LI	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	D	F	D	F	I	F	L	V	P	P	T	V	E												
VP1_G14-SEQ_ID_NO_16	YNQ	SD	PT	I	K	L	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	D	F	D	F	T	Y	L	V	P	P	T	V	E											
VP1_G15-SEQ_ID_NO_17	FNQ	KDE	PK	MR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	E	D	F	F	T	Y	L	V	P	P	T	V	E												
VP1_G16-SEQ_ID_NO_20	YNQ	ENT	SR	MR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	-	SGE	-	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	A	P	D	F	F	F	T	L	V	P	P	T	V	E													
VP1_G17-SEQ_ID_NO_18	YNQ	GND	PK	LR	LI	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	K	P	S	P	D	F	F	F	T	L	V	P	P	T	V	E													
VP1_G112-SEQ_ID_NO_19	YNQ	QND	PR	MR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	D	F	F	F	I	L	V	P	P	T	V	E													
VP1_G113-SEQ_ID_NO_22	FNN	Q	P	Q	PR	MR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	T	P	D	F	F	F	I	L	V	P	P	S	V	E												
VP1_G114-SEQ_ID_NO_32	YNQ	N	S	P	K	LR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	S	P	D	F	F	Q	T	F	L	V	P	P	T	V	E											
VP1_G117-SEQ_ID_NO_24	YNN	Q	P	N	S	PR	MR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	T	P	D	F	F	F	T	L	V	P	P	S	V	E											
VP1_G121-SEQ_ID_NO_26	FNN	Q	P	A	PR	MR	LV	AM	LY	TPL	R	AN	NS	GD	-	-	D	V	T	V	SCR	V	L	T	R	P	T	P	D	F	F	F	T	L	V	P	P	S	V	E												
Consenso	YnQ	x	n	x	p	x	m	r	i	v	a	m	L	y	t	p	L	r	X	n	g	s	g	d	g	t	D	v	F	t	v	s	c	r	v	i	t	r	p	s	p	d	F	x	f	L	V	P	P	t	v	e

Figura 2C-2

**Figura 3A**

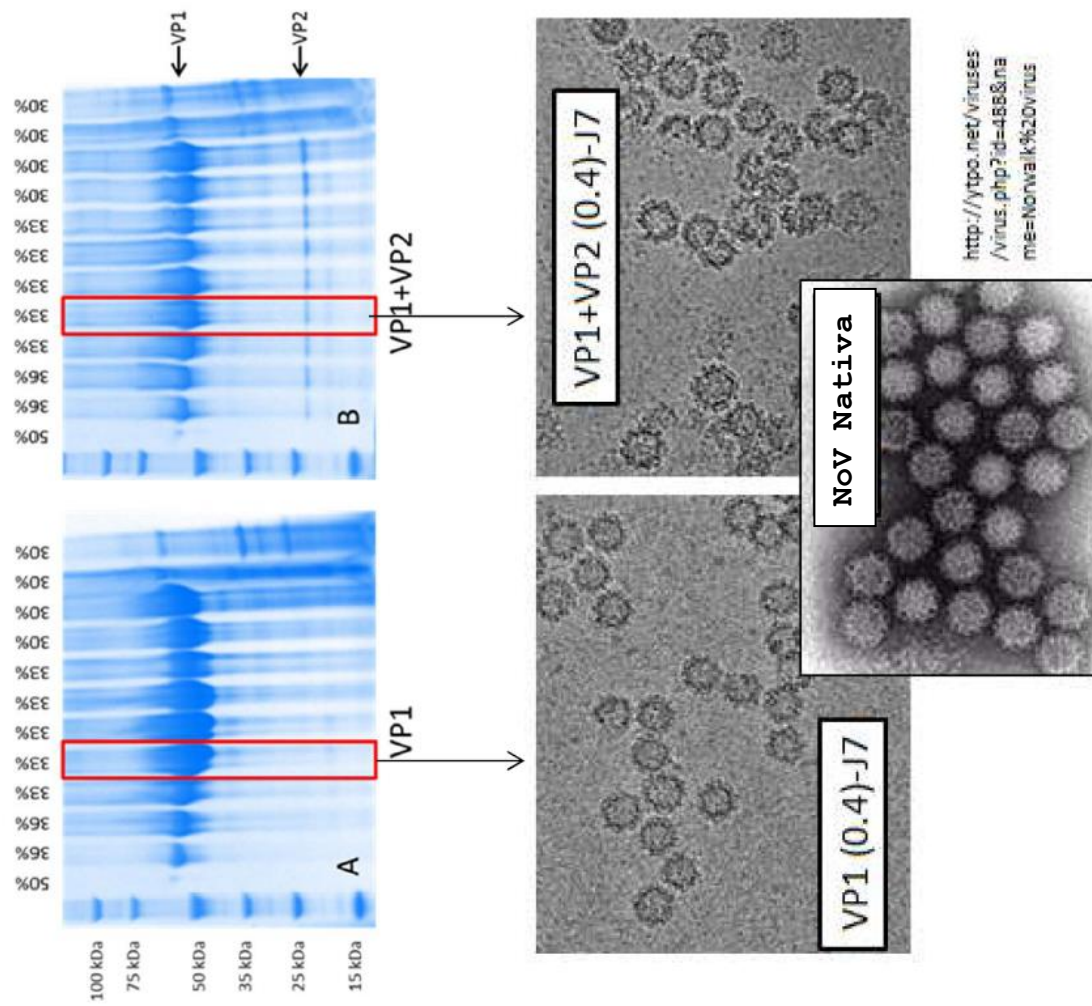


Figura 3B

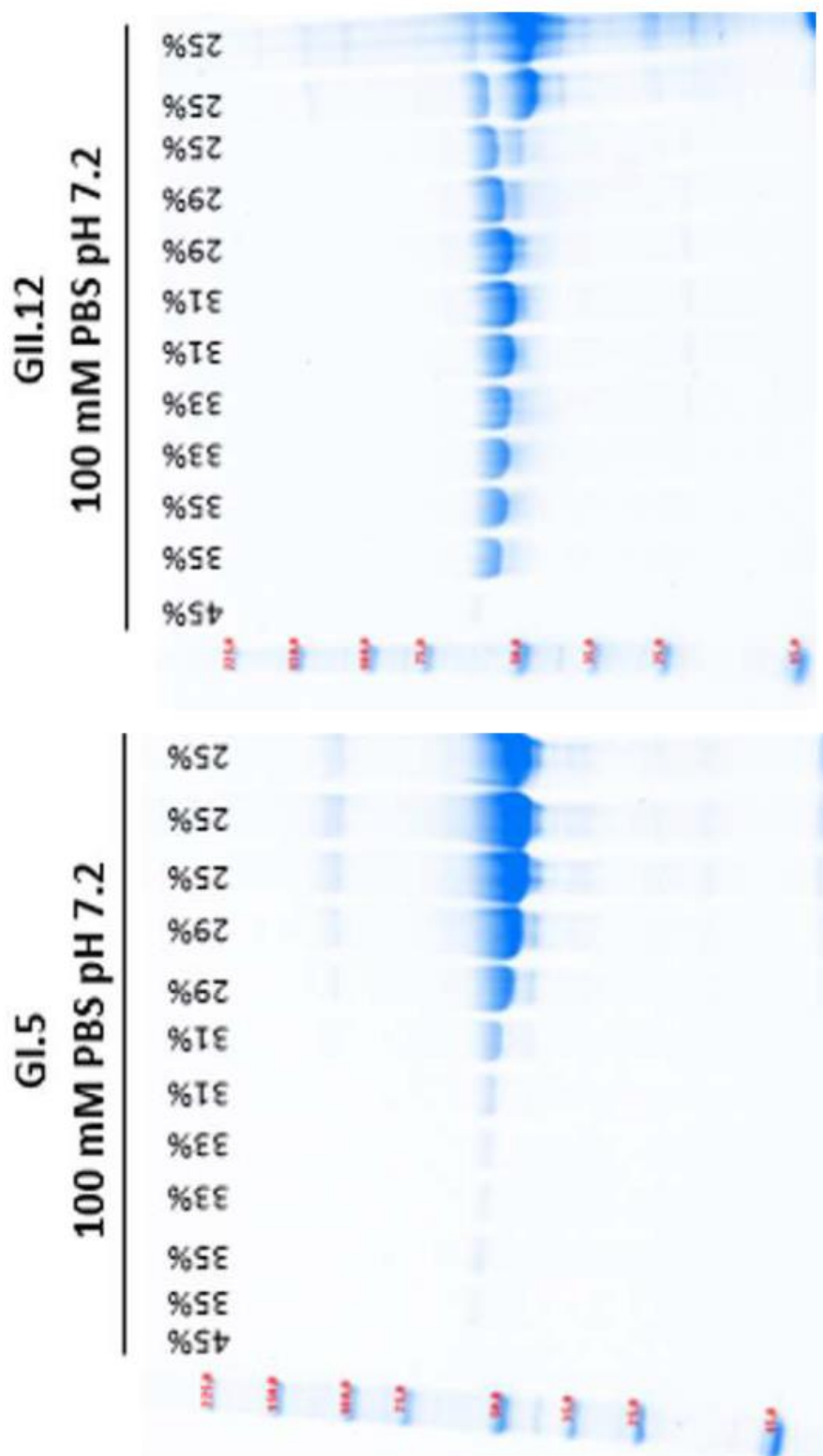


Figura 3C

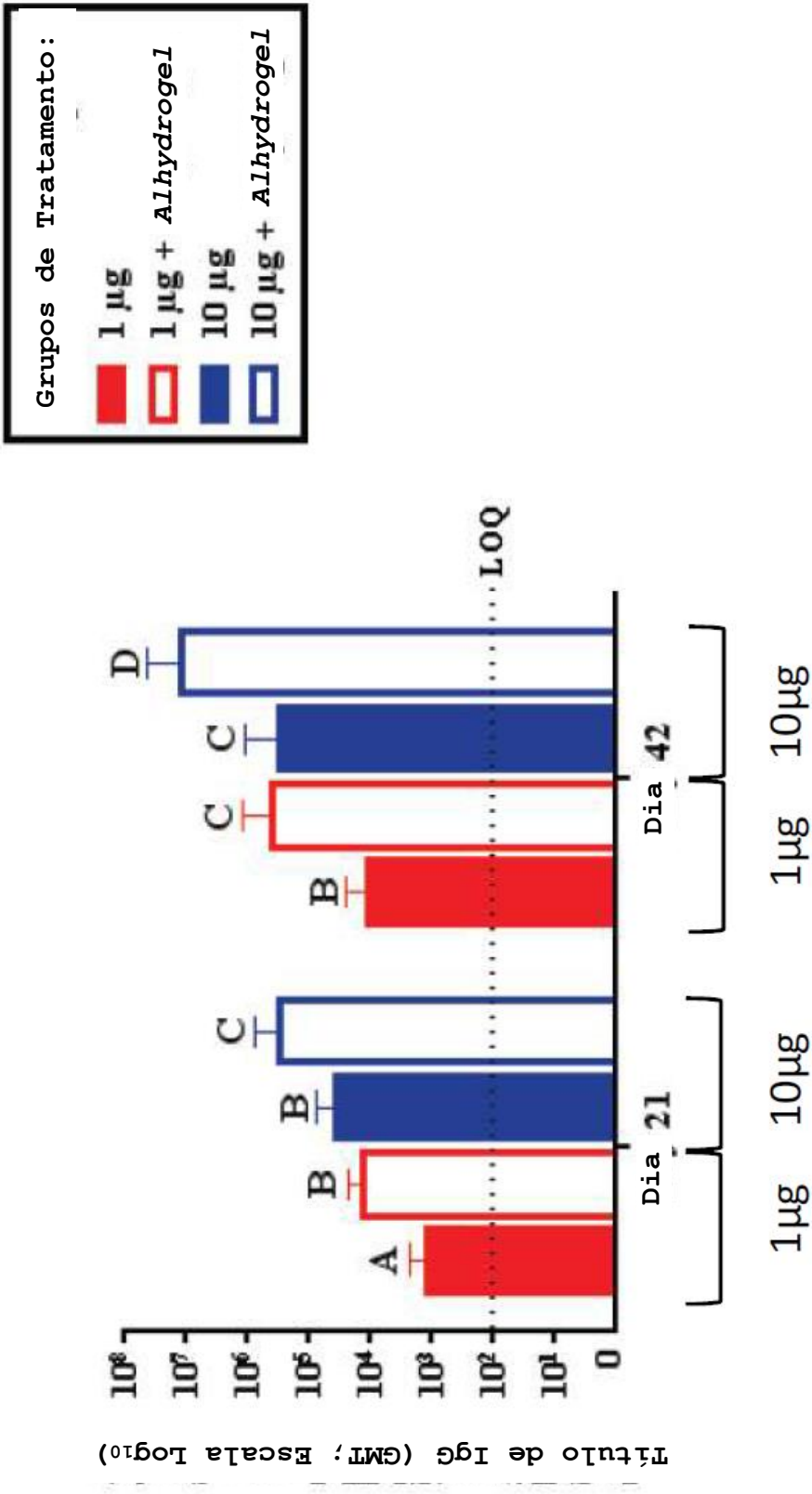


Figura 3D

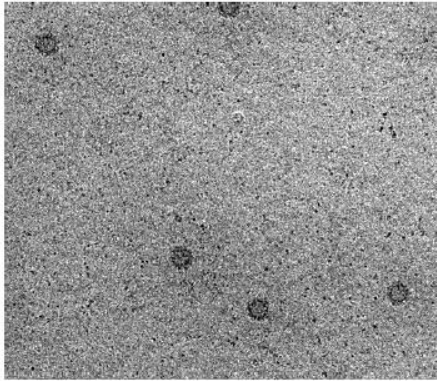


Figura 4B

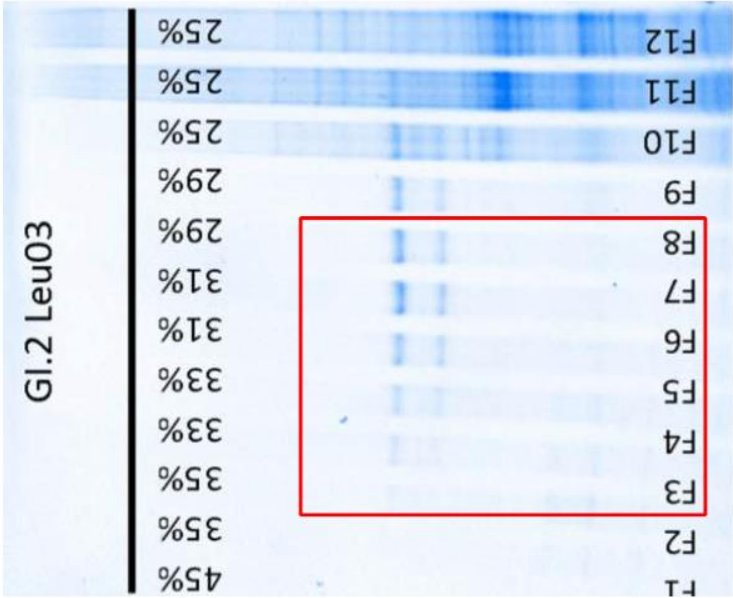


Figura 4A

GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden

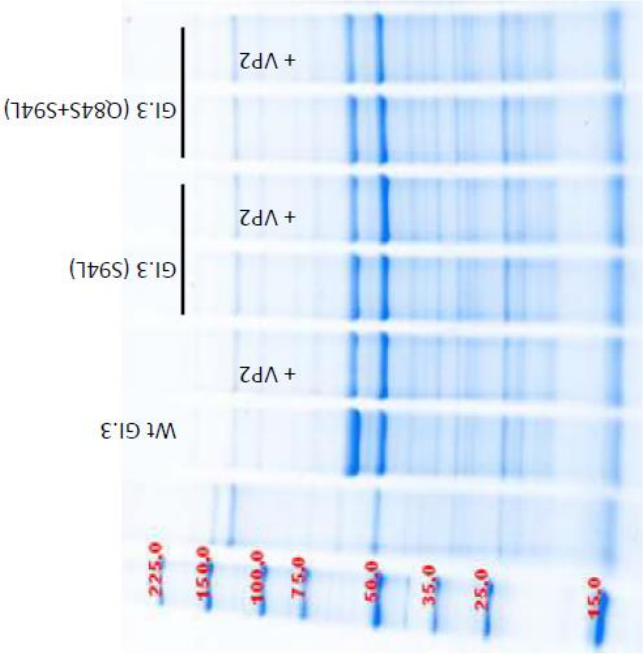


Figura 5A

GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden

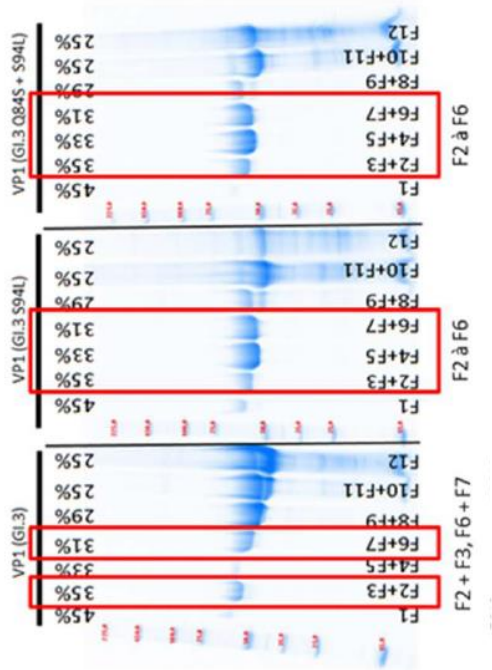


Figura 5B

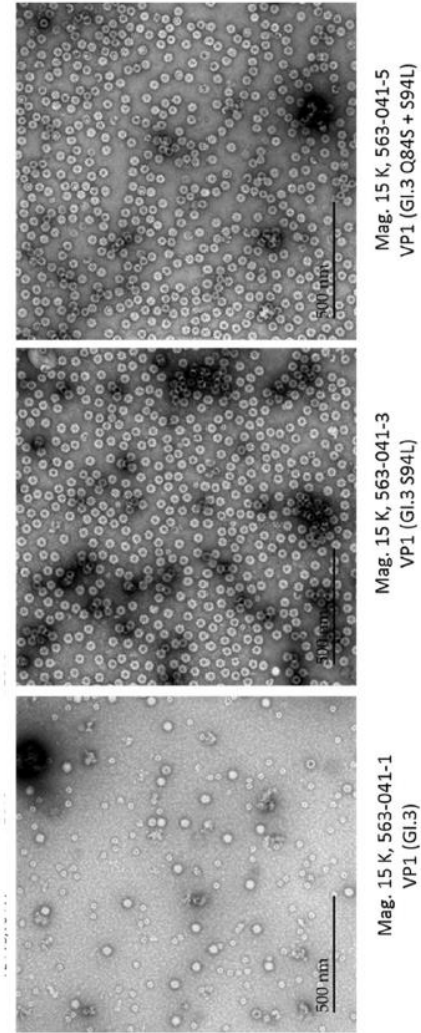


Figura 5C

GI.3/S29/2008/Lila Edet/Sweden

VP1 (GI.3_M57I+S94L)

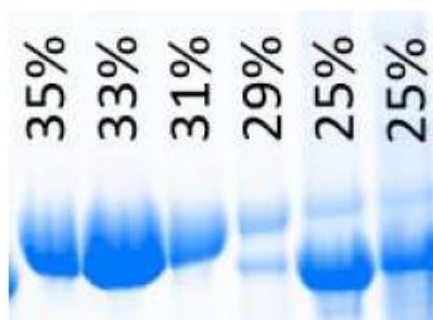


Figura 5D

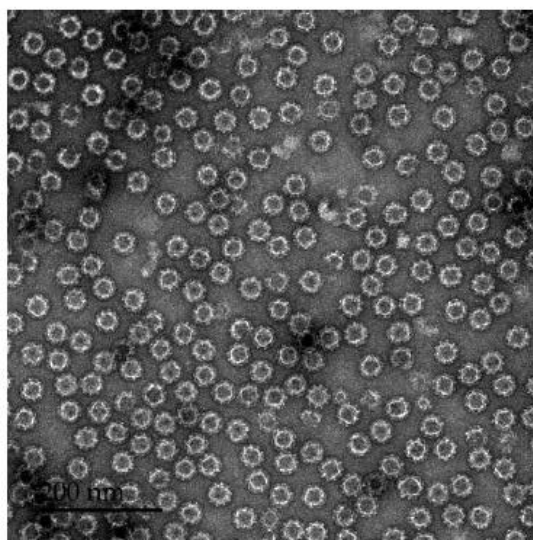


Figura 5E

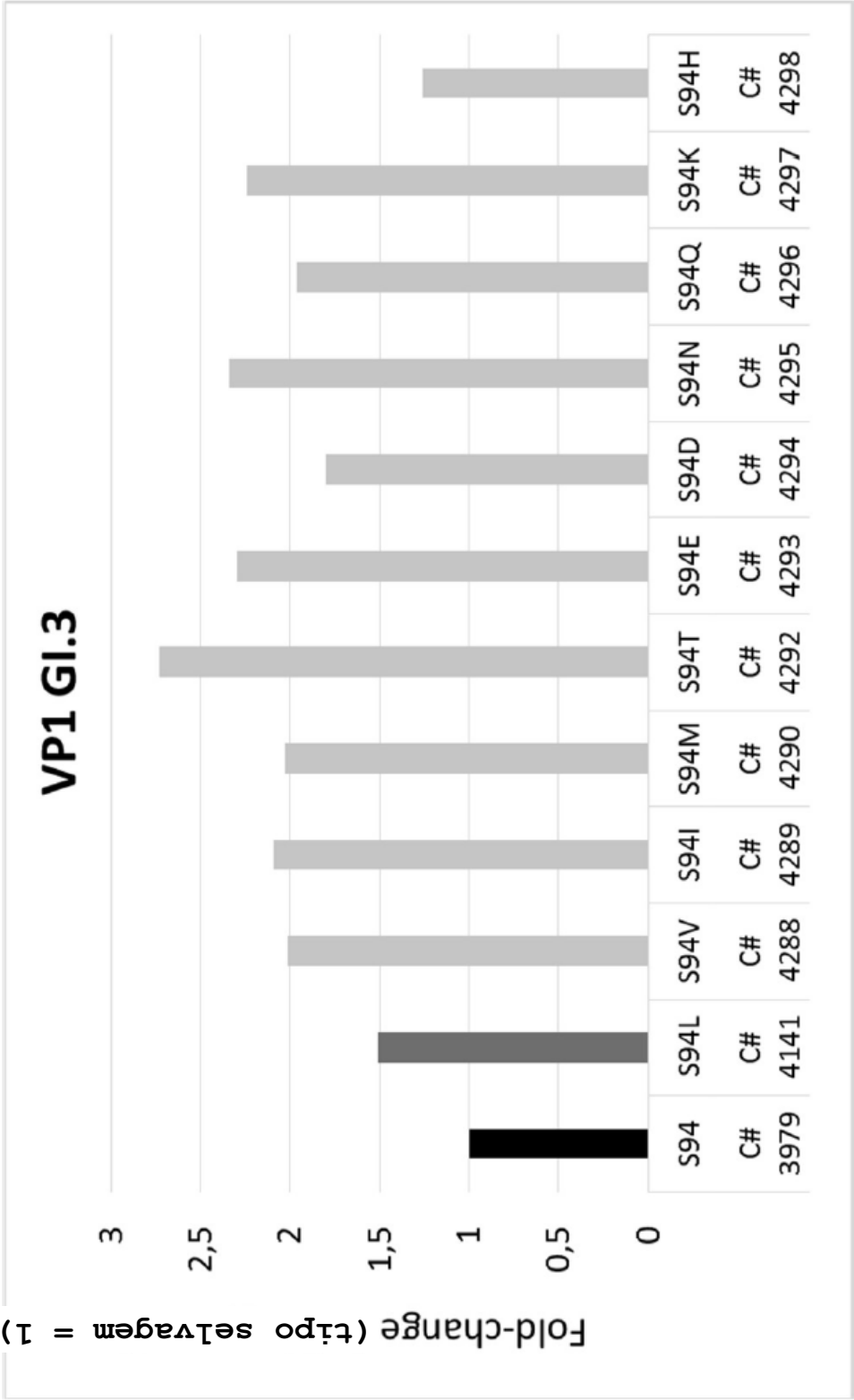


Figura 5F

GI.5/Siklos/HUN54107/2013/HUN

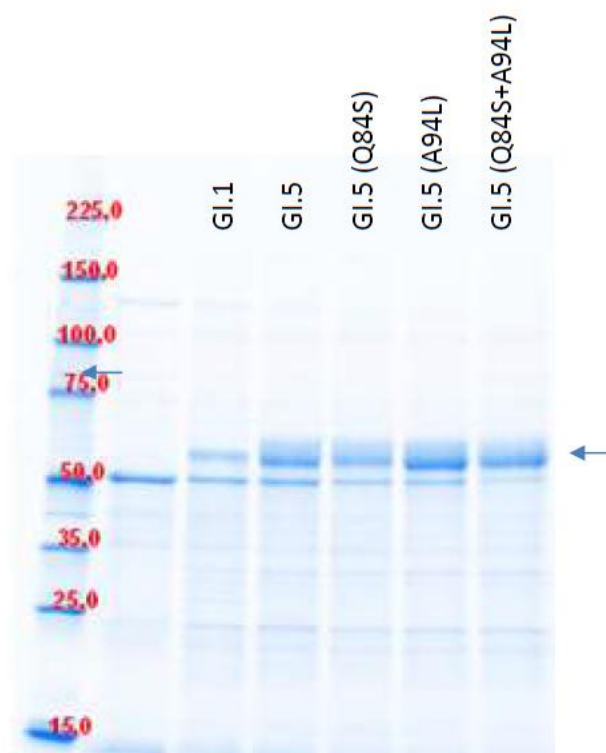


Figura 6A

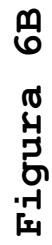


Figura 6C

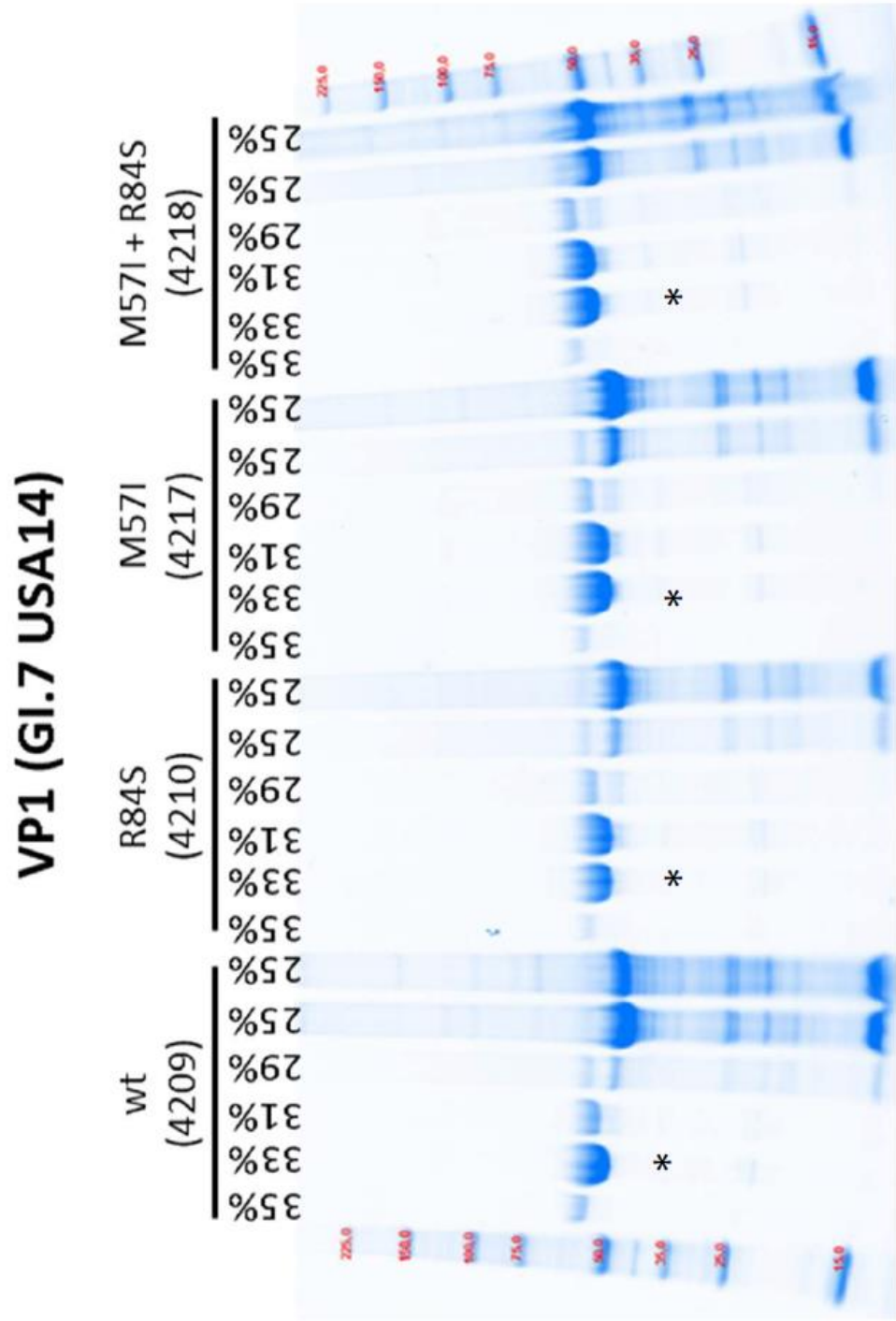


Figura 6D

VP1 GI.7/GA5043/USA/2014

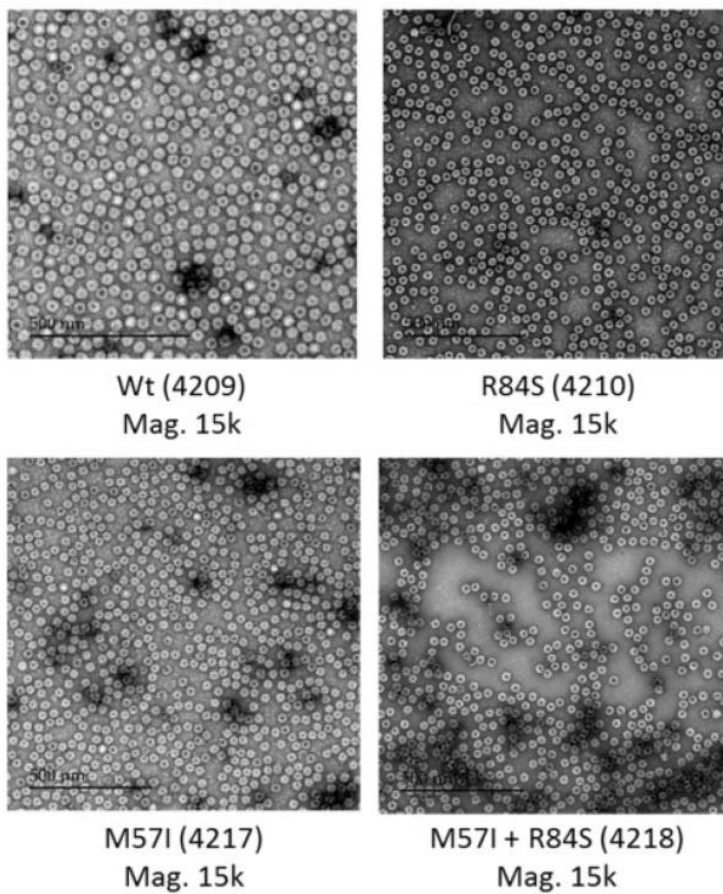


Figura 6E

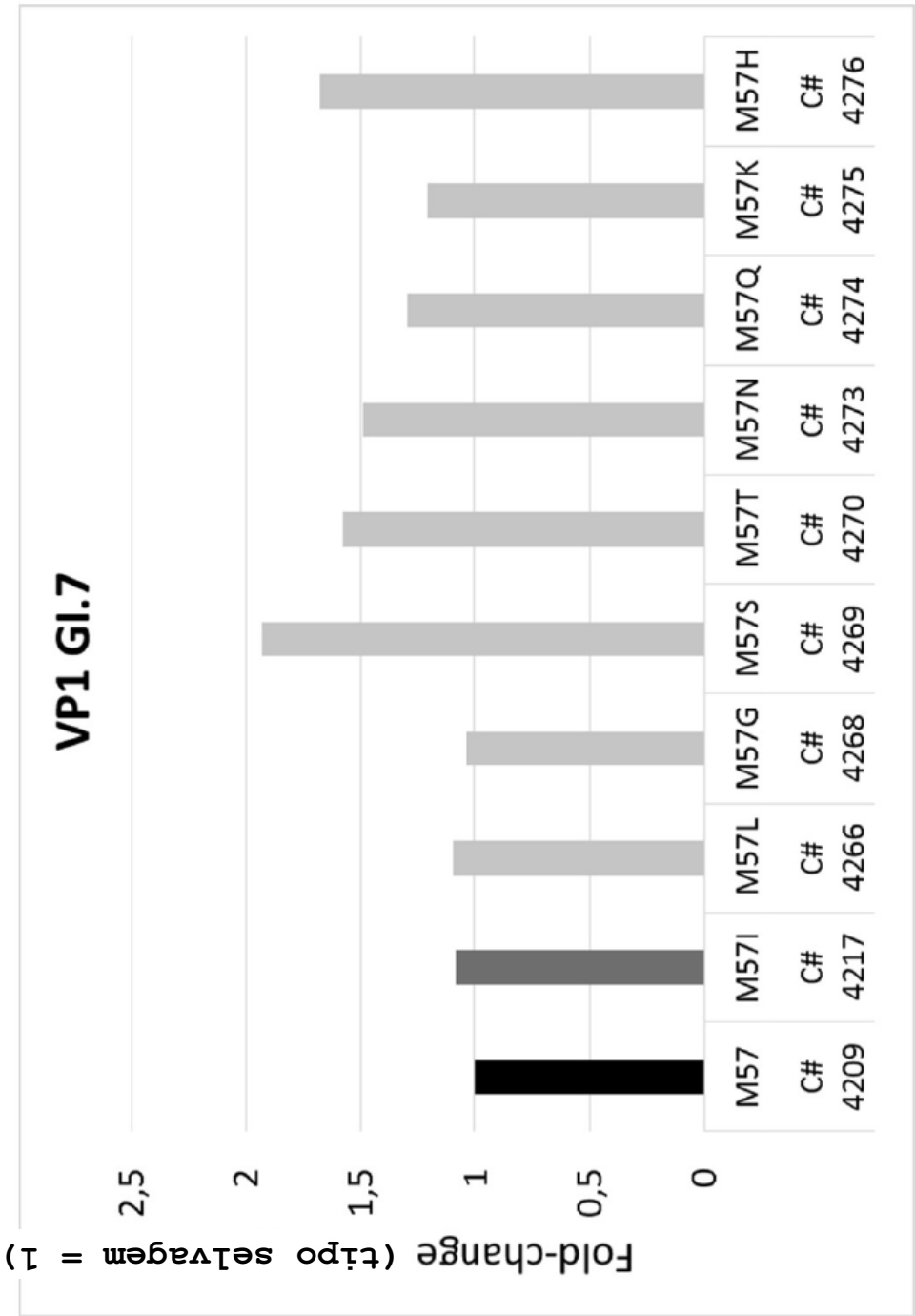


Figura 6F

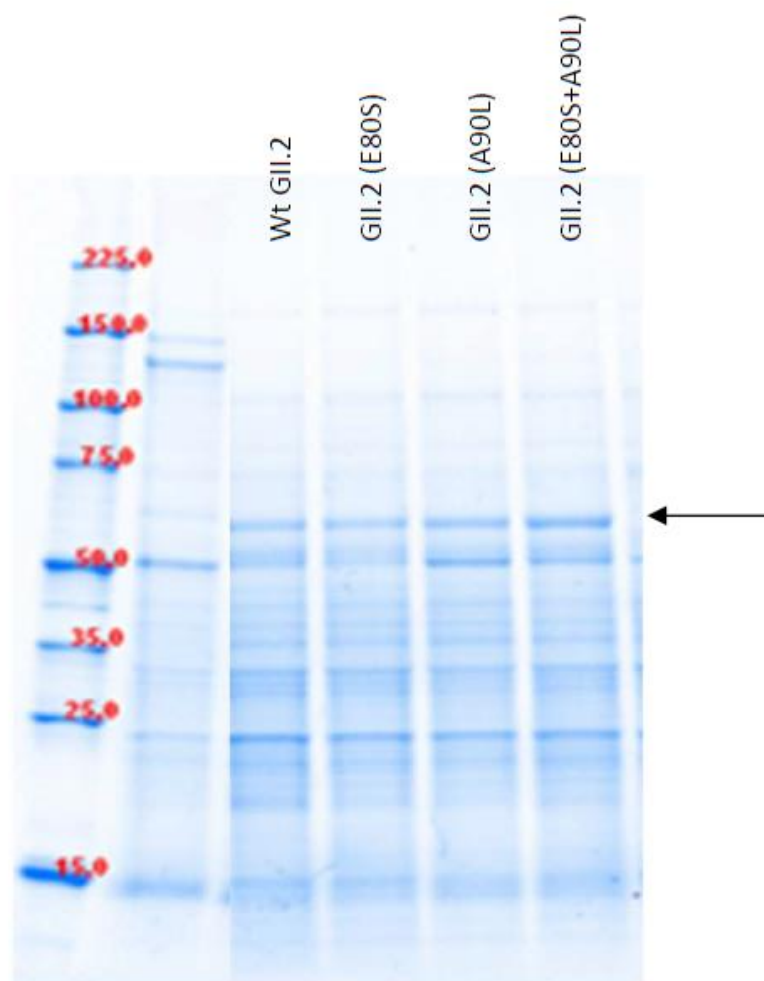


Figura 7A

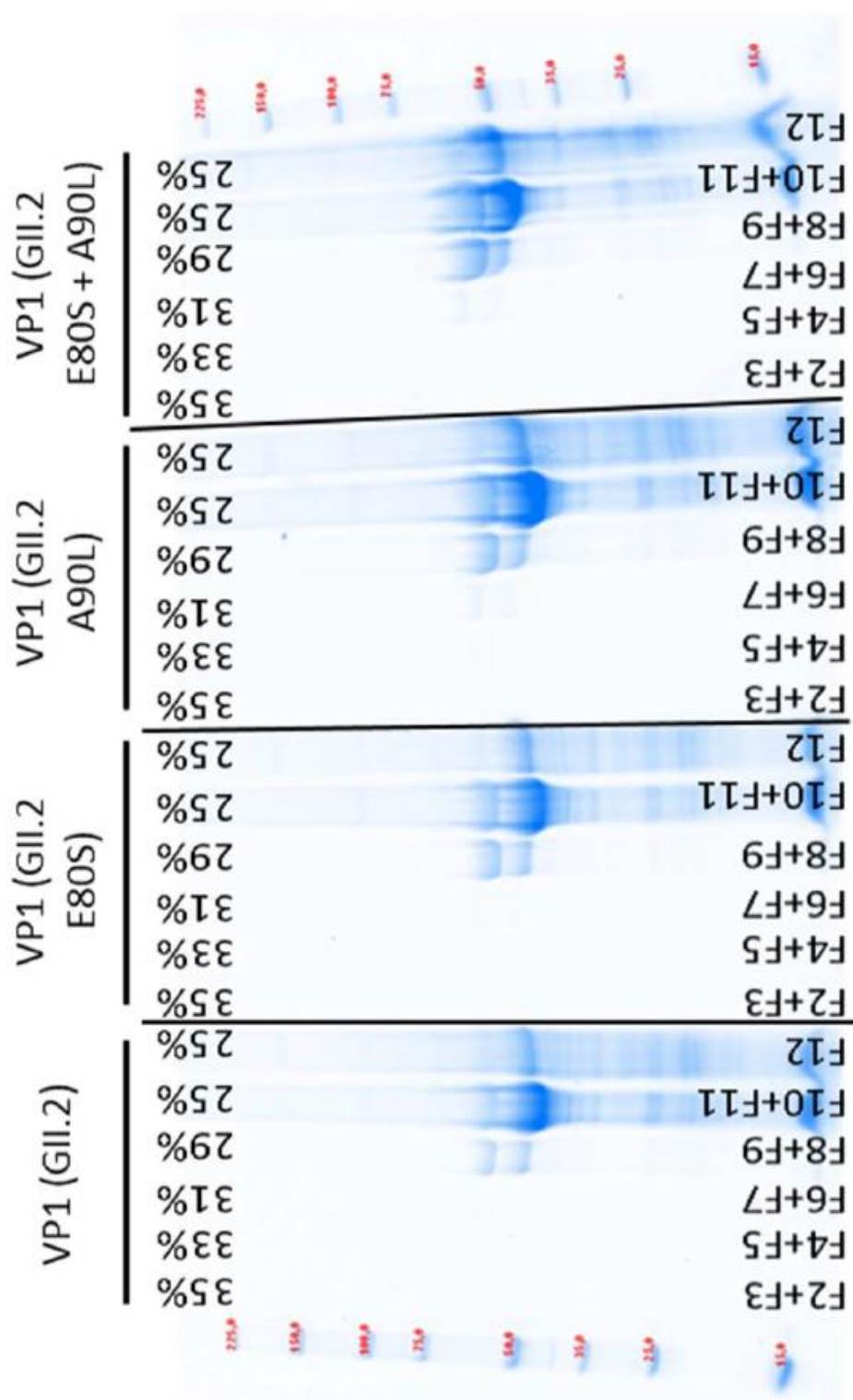


Figura 7B

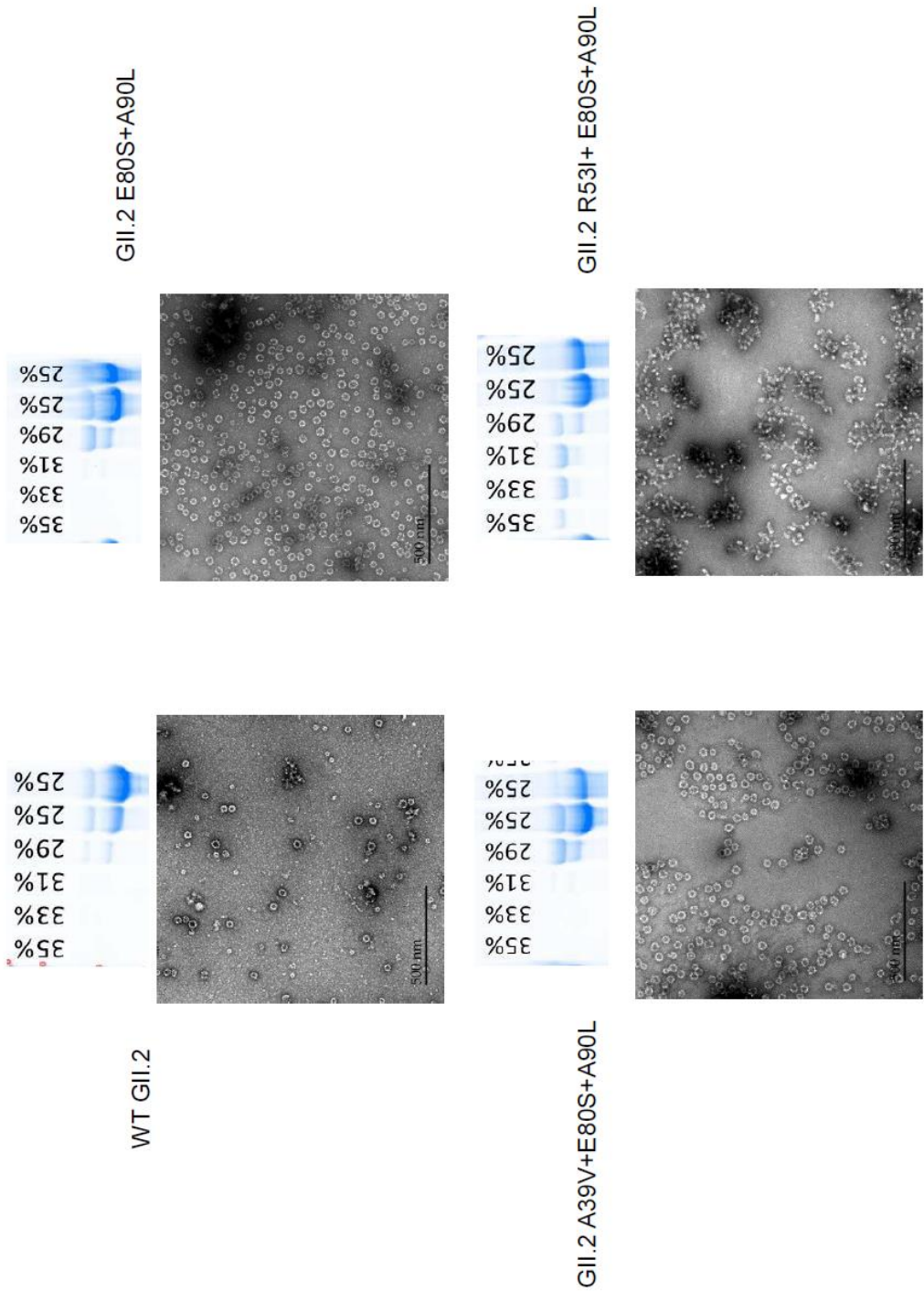


Figura 7C

GII.3/Jingzhou/2013402/CHN

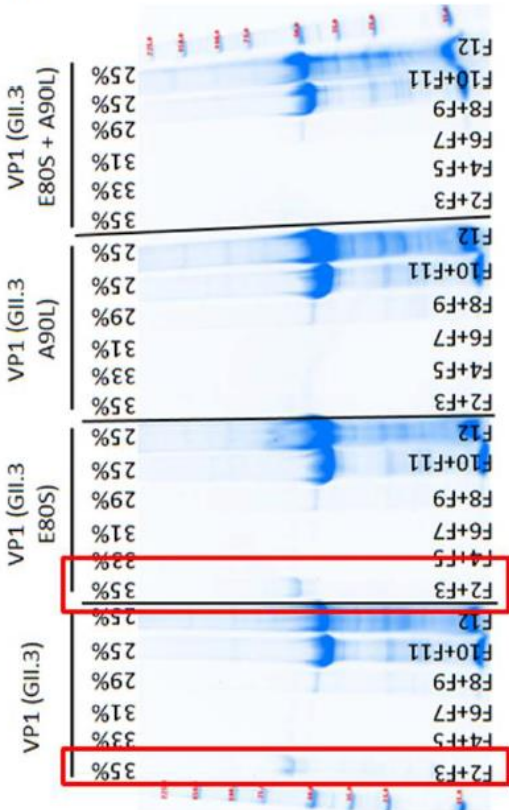
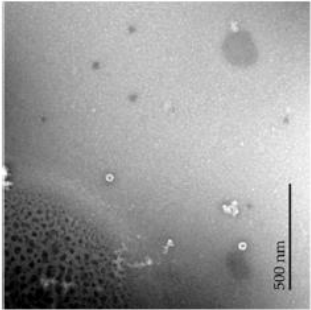
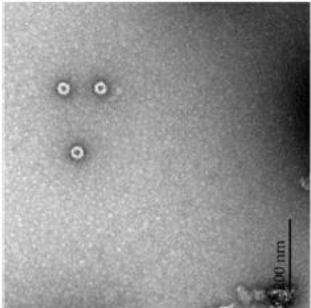


Figura 8A



Mag. 15 K, 563-041-8
VP1 (GII.3 E80S)



Mag. 25 K, 563-041-7
VP1 (GII.3)

Figura 8B

GII.4/Sydney/SW0514/2012/AU

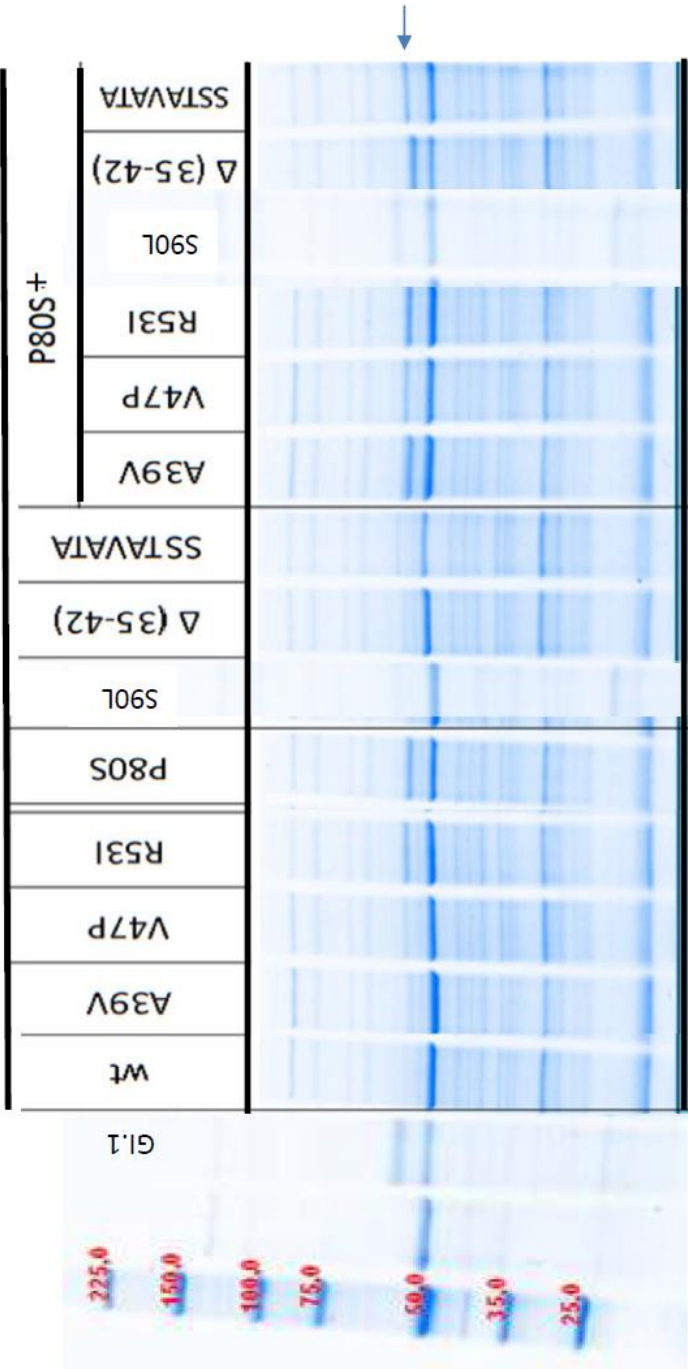


Figura 9A

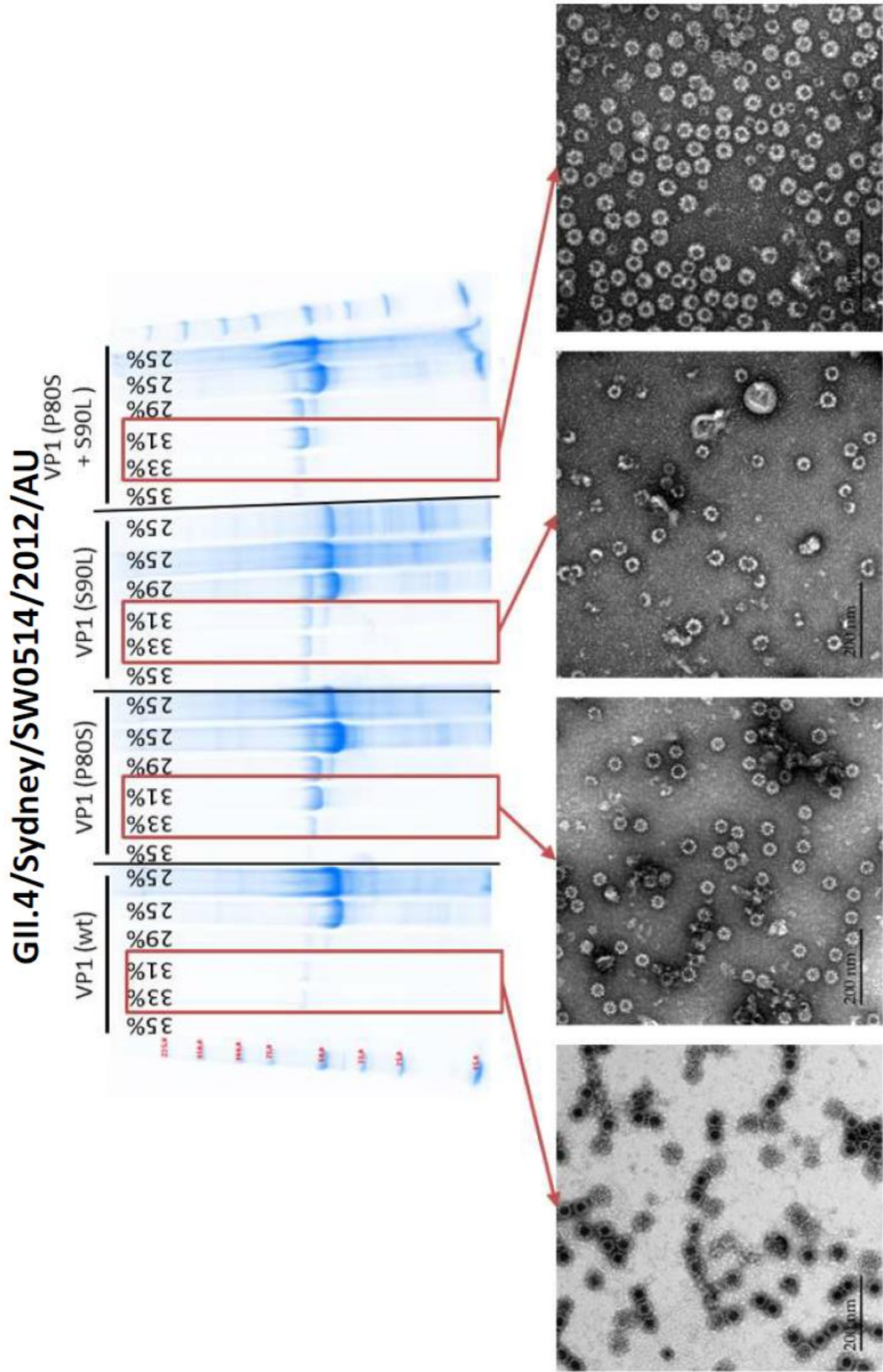


Figura 9B

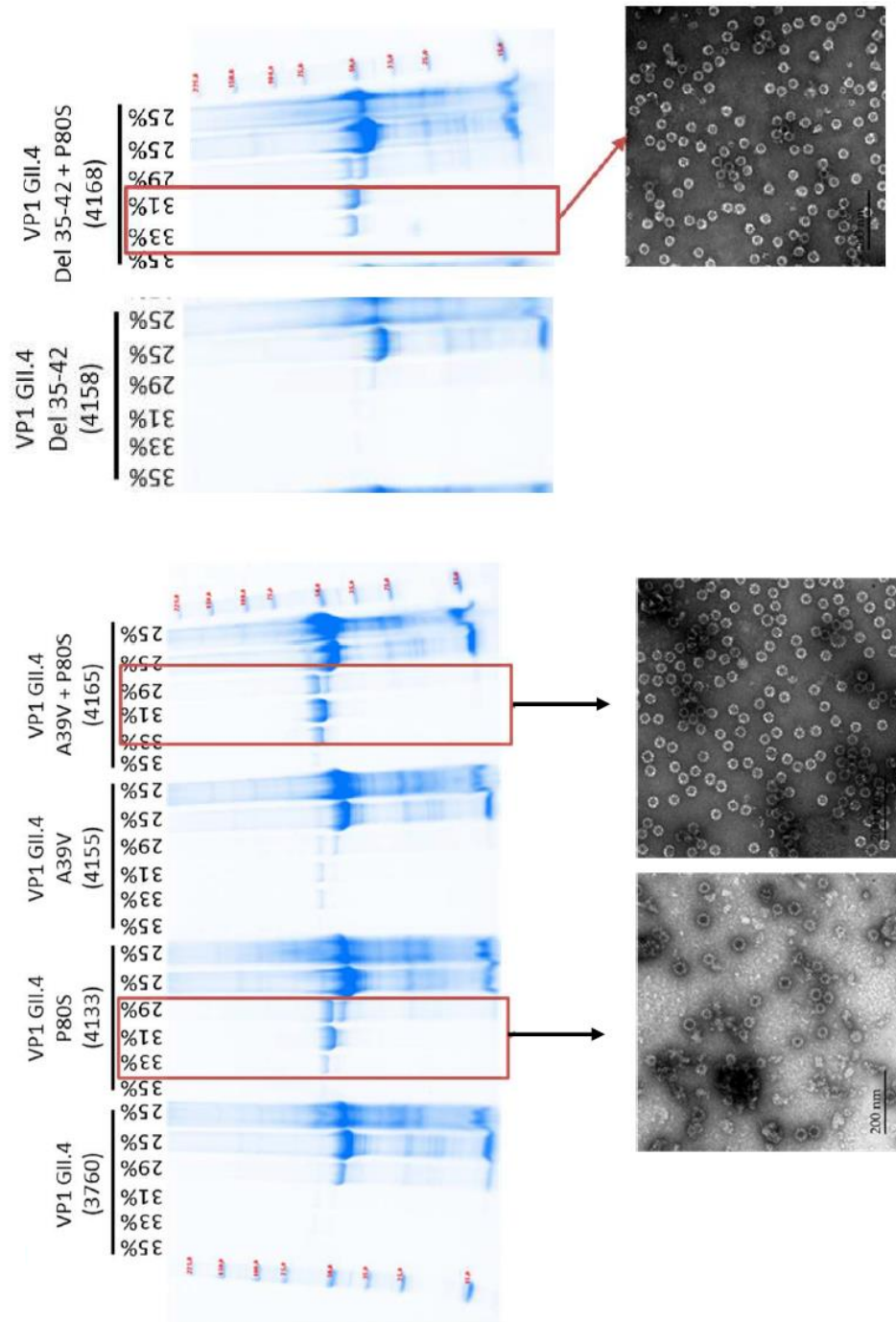


Figura 9C

GII.4/Sydney/SW0514/2012/AU

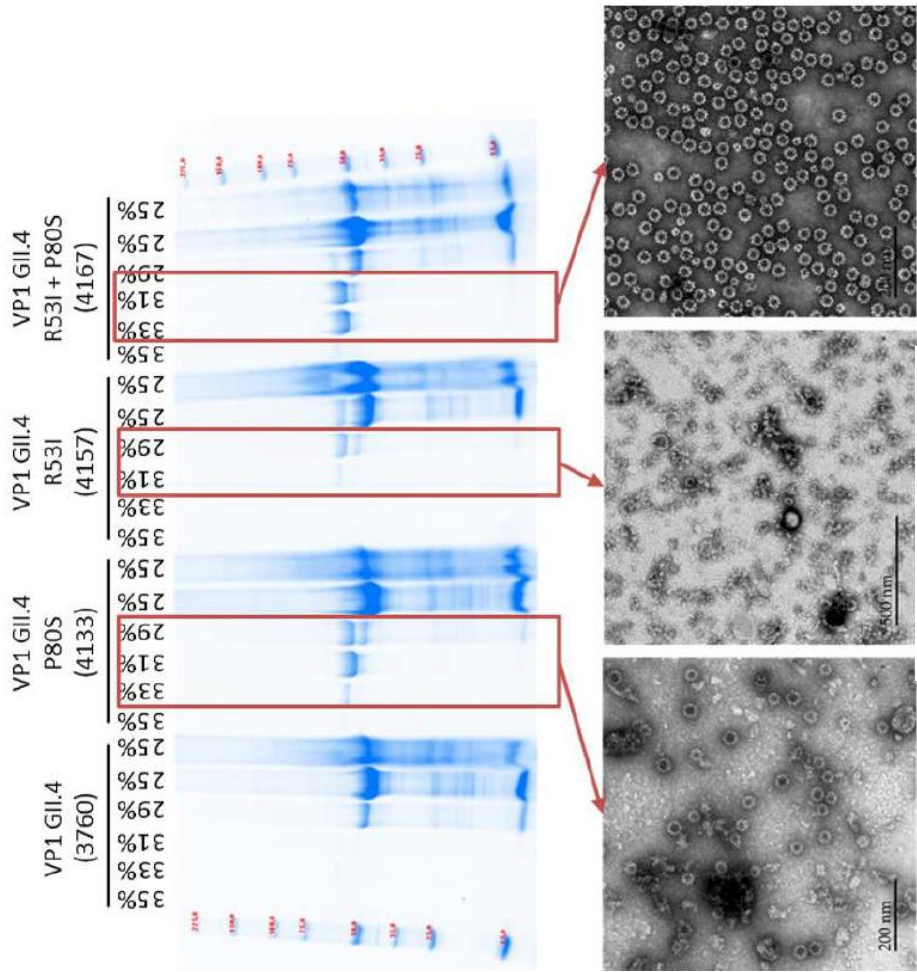


Figura 9D

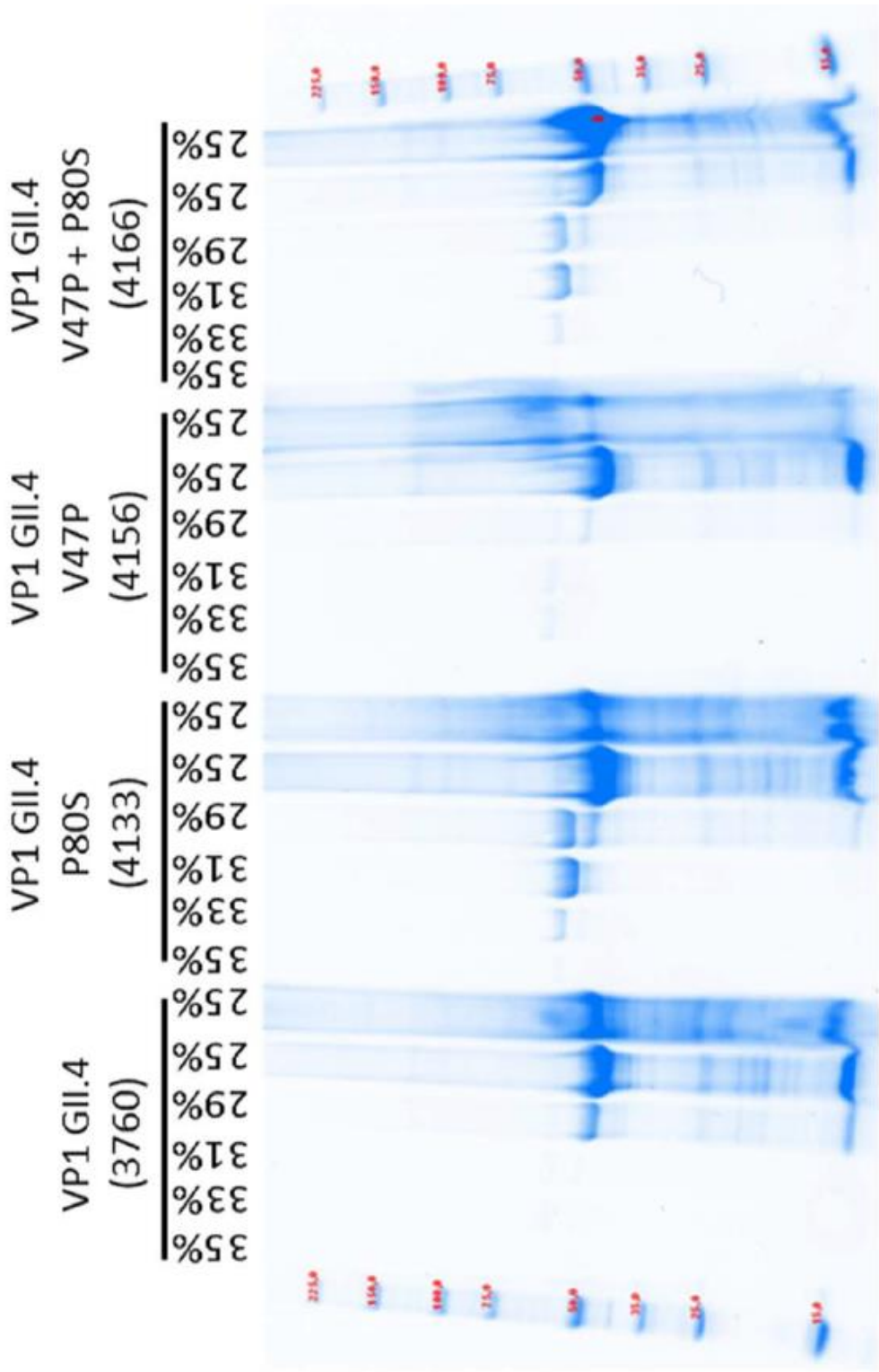


Figura 9E

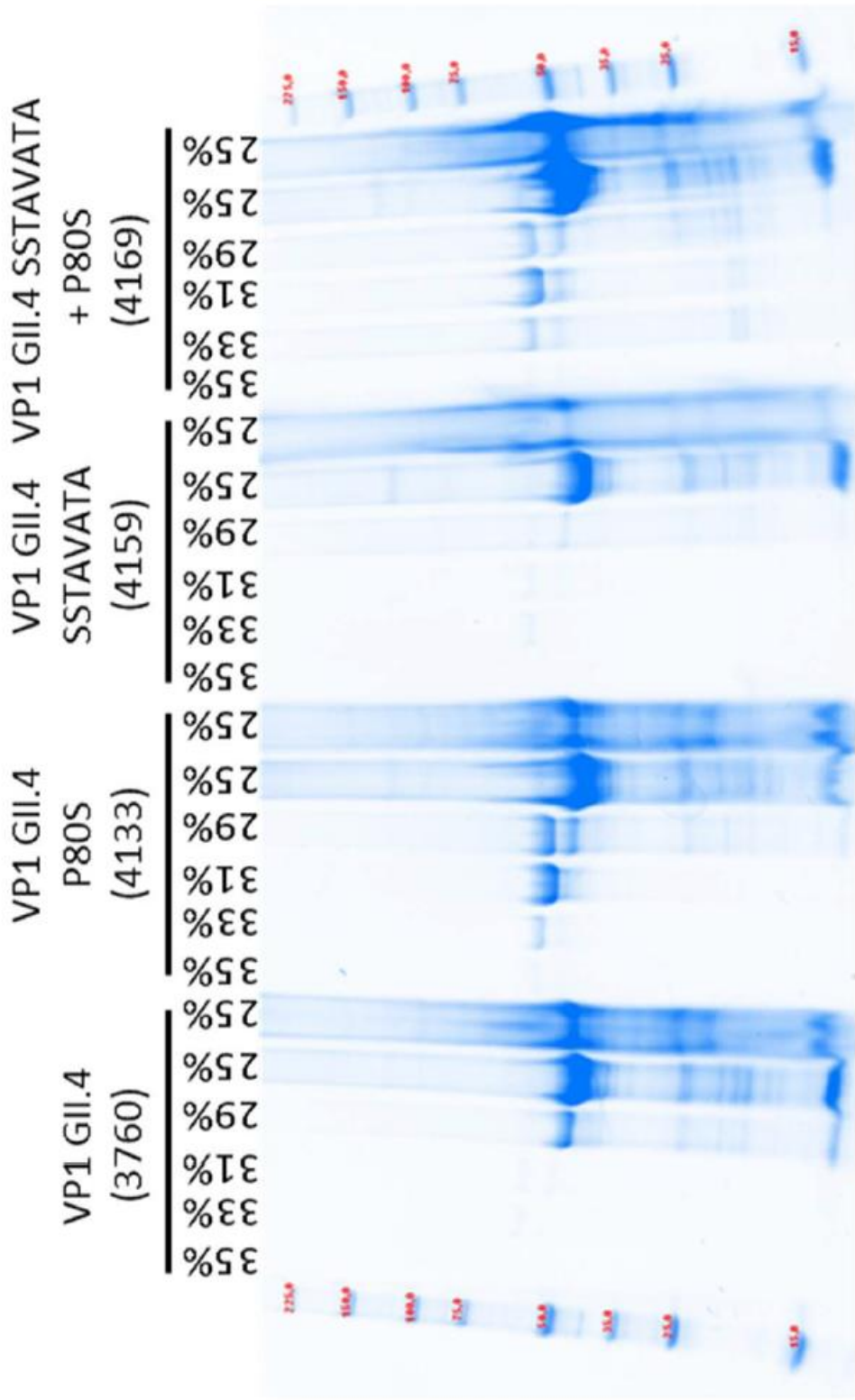


Figura 9F

GII.4/Sydney/SW0514/2012/AU

GII.4_A39V+R53I+P80S

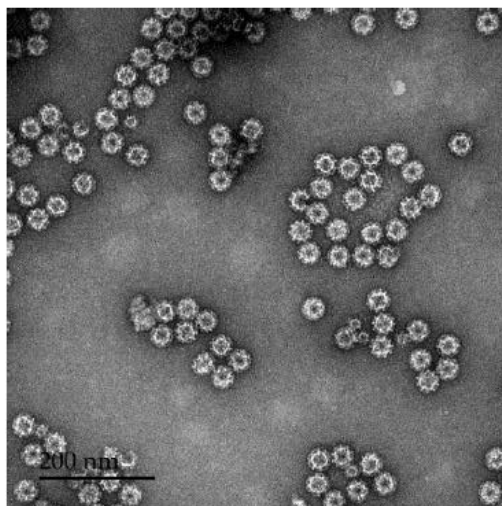


Figura 9G

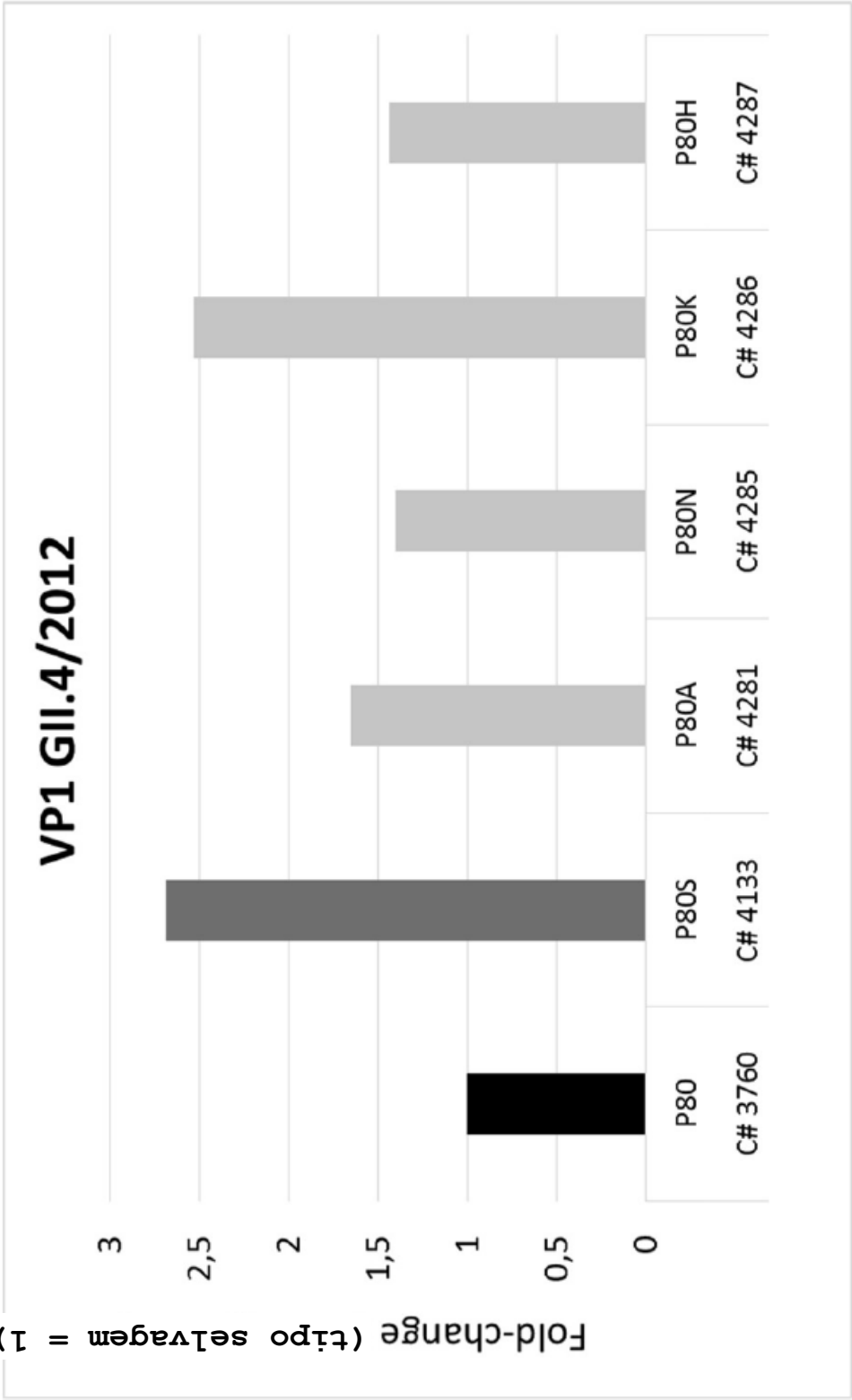


Figura 9H

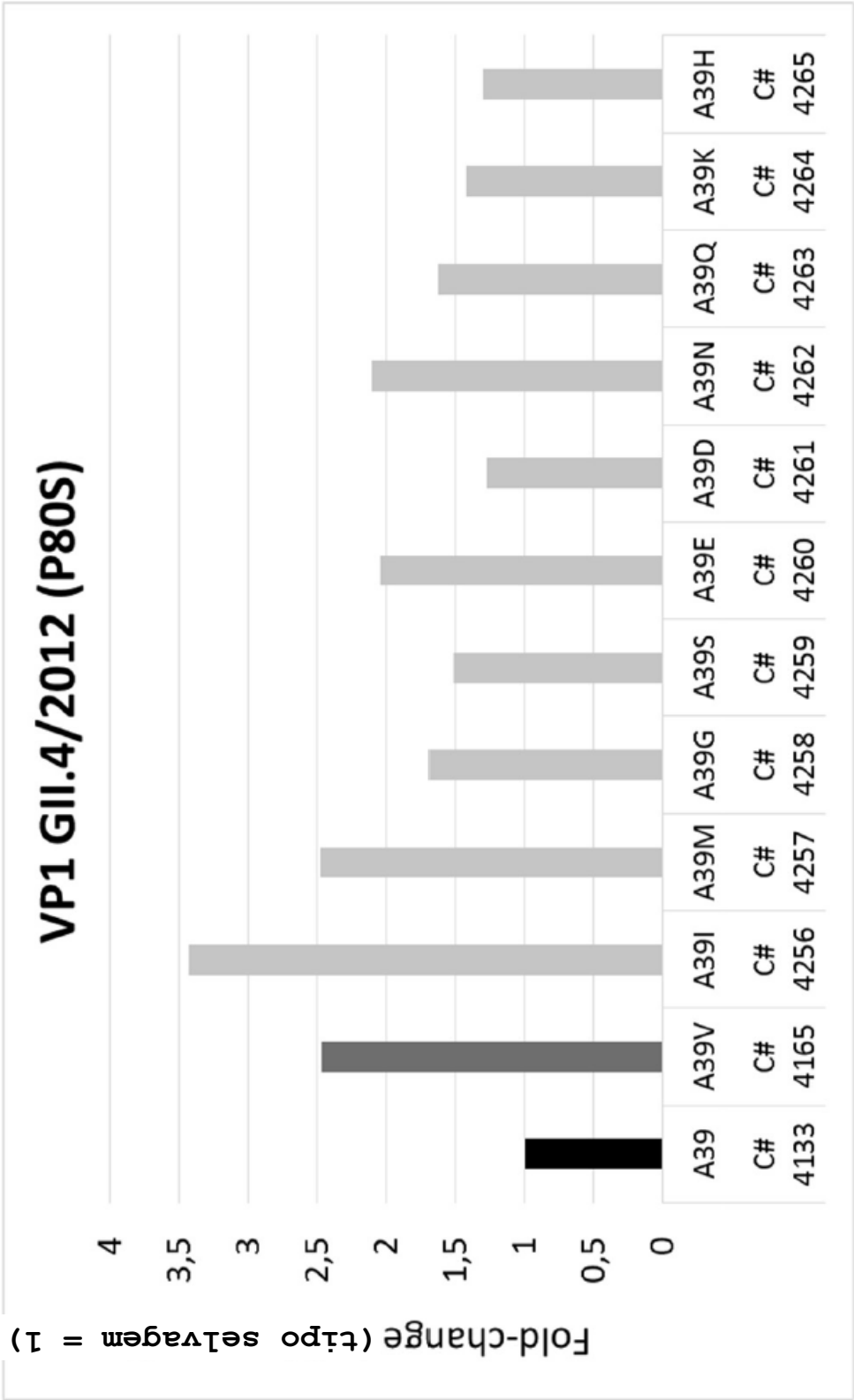


Figura 9I

GII.6/Ohio/490/2012/USA

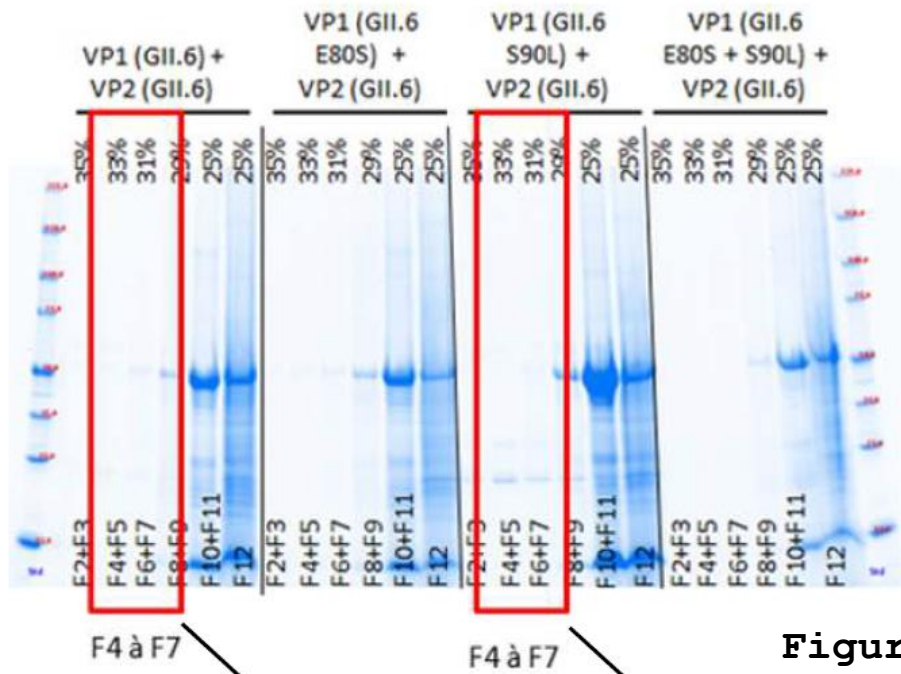


Figura 10A

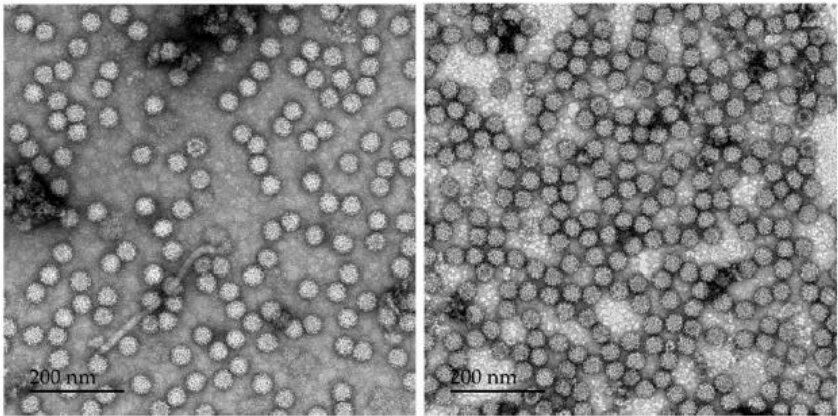
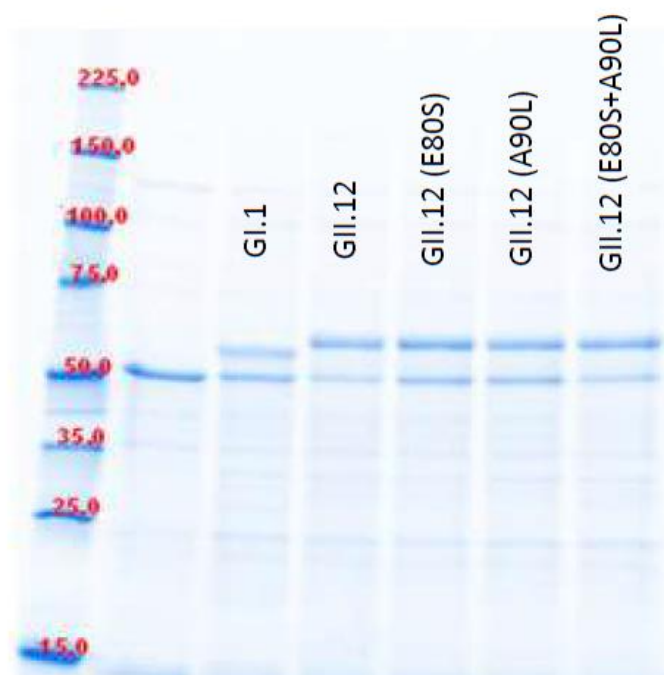


Figura 10B

GII.12/HS206/2010/USA**Figura 11A**

GII.12/HS206/2010/USA

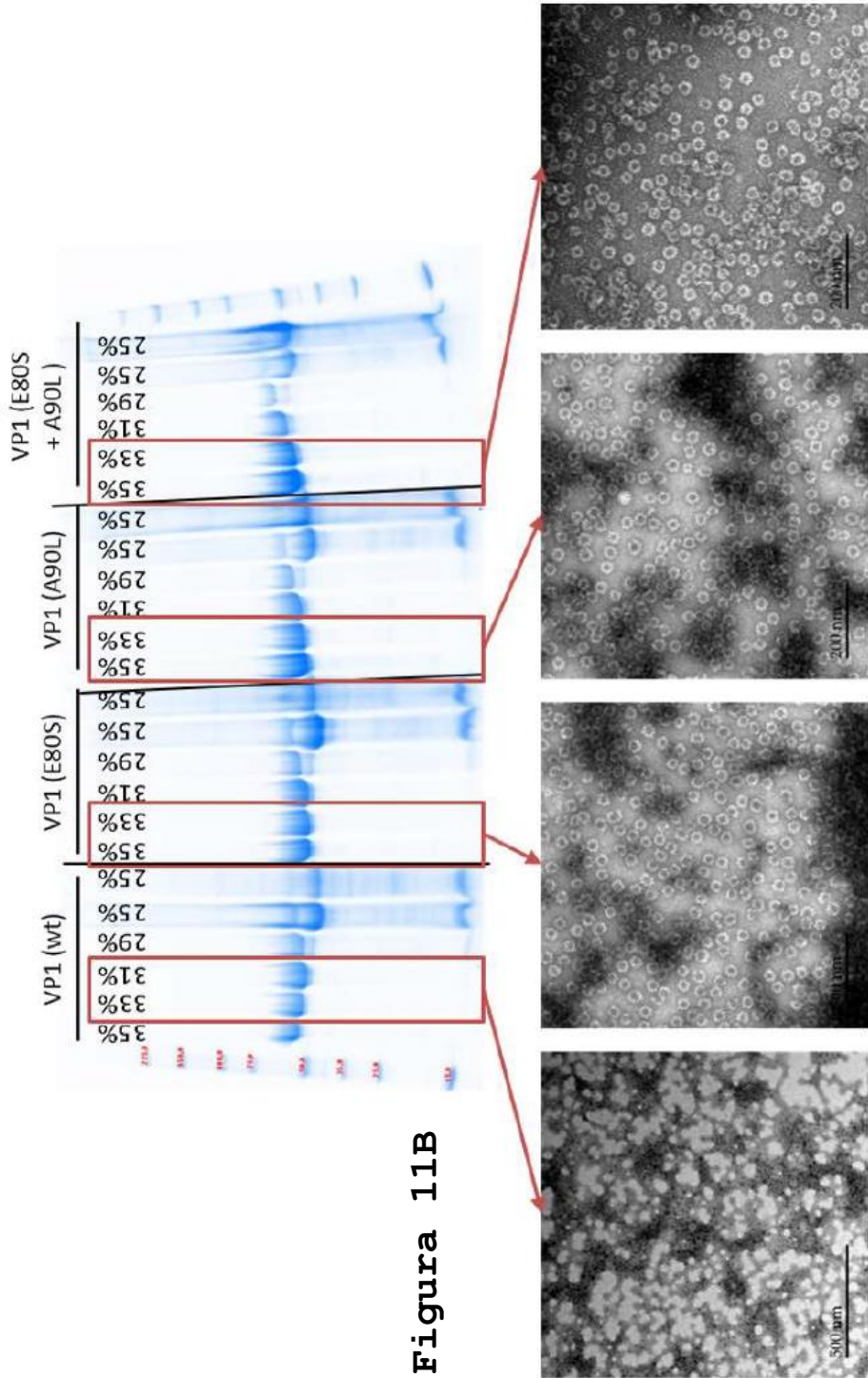


Figura 11B

Figura 11C

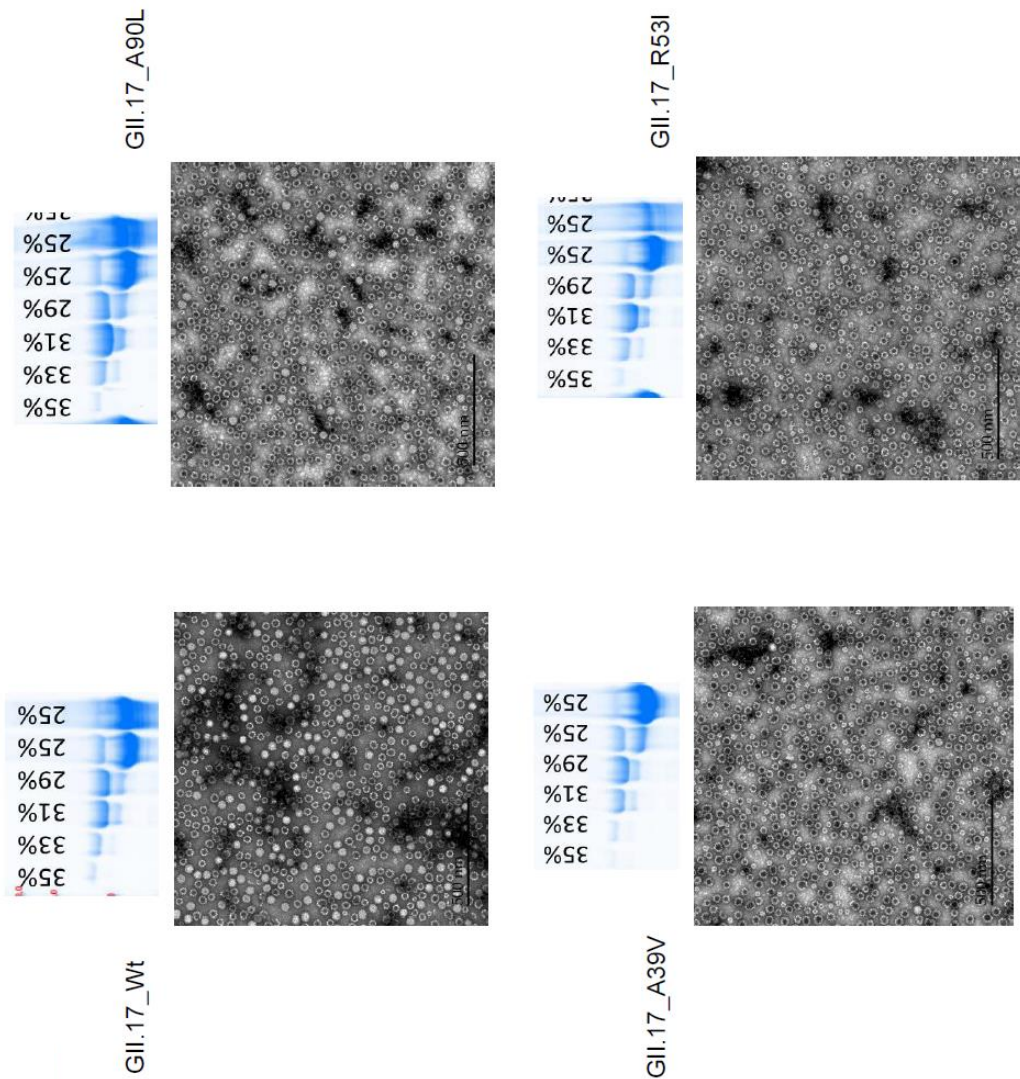


Figura 11D

Sequência de aminoácidos de VP1 G1.1 (SEQ ID NO:1)

MMMASKDATSSVDGASGAGQLVPEVNASDPLAMDPVAGSSTAVATAGQVNPIDPWIINNFBVQAPQGEFTISPNNTP
GDVLFDSLGLPHLNPFLHLSQMYNGWVGNMVRIMLAGNAFTAGKIIVSCIPPGFGSHNLIAQATLFPHVADVRTLD
PIEVPLEDVNRNVLHNNDRNQQTMRVLCMLYTPRLTGGGTGDSFVVAGRVMTCPSPDFNLFVLPPTVEQKTRPFTLPN
LPLSSLSNSRAPLPISSMGISPDNVQSVQFQNGRCTLGRLVGTTPVSLSHVAKIRGTSNGTVINLTELDGTPFHPFEGPAPI
GFPDLGGCDWHINMTQFGHSSQTQYDVTDPDTFVPHLGSIQANGIGSGNYVGVLSWISPPSHPSGSQVDLWKIPNYG
SSITEATHLAPSVYPPGFGEVLVFFMSKMPGPGAYNLPCLLPQEYISHLASEQAPTVEAALLHYVDPDTGRNLGEFKAYP
DGFLTCVPNGASSGPQQLPINGVFVFSWVSRYQLKPVGTASSARGRLGLRR

Figura 12A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 G1.1 tipo selvagem
(SEQ ID NO:2)

ATGATGATGGCGTCTAAGGACGCTACATCAAGCGTGGATGGCGCTAGTGGCGCTGGTCAGTTGGTACCGGAGGTTA
ATGCTTCTGACCCTCTTGCAATGGATCCTGTAGCAGGTTCTTCGACAGCAGTCGCGACTGCTGGACAAGTTAATCCTA
TTGATCCCTGGATAATTAATAATTTTGTGCAAGCCCCCAAGGTGAATTTACTATTTCCCAAATAATACCCCGGTG
ATGTTTTGTTGATTGAGTTTGGGTCCCATCTTAATCCTTTCTTGCTCCATCTATCACAATGTATAATGGTTGGGT
GGTAACATGAGAGTCAGGATTATGCTAGCTGGTAATGCCTTTACTGCGGGGAAGATAATAGTTTCTGCATACCCCC
TGGTTTTGGTTCACATAATCTTACTATAGCACAAAGCAACTCTTTCCACATGTGATTGCTGATGTTAGGACTCTAGAC
CCCATTGAGGTGCCTTTGGAAGATGTTAGGAATGTTCTCTTCATAATAATGATAGAAATCAACAAACCATGCGCCTT
GTGTGCATGCTGTACACCCCCCTCCGCACTGGTGGTGGTACTGGTGATTCTTTGTAGTTGCAGGGCGAGTTATGAC
TTGCCCCAGTCTGATTTTAATTTCTGTTTTTAGTCCCTCTACGGTGGAGCAGAAAACAGGCCCTTCACACTCCCA
AATCTGCCATTGAGTTCTCTGTCTAACTCACGTGCCCTCTCCCAATCAGTAGTATGGGCATTTCCCAAGACAATGTCC
AGAGTGTGCAGTTCCAAAATGGTCGGTGTACTCTGGATGGCCGCTGGTTGGCACCACCCAGTTTCATTGTCACAT
GTTGCCAAGATAAGAGGGACCTCCAATGGCACTGAATCAACCTTACTGAATTGGATGGCACACCTTTACCCCTTTT
GAGGGCCCTGCCCCATTGGGTTTCCAGACCTCGGTGGTGTGATTGGCATATCAATATGACACAGTTTGGCCATTC
TAGCCAGACCCAGTATGATGTAGACACCACCTGACACTTTTGTCCCCATCTTGTTCAATTCAGGCAATGGCAT
TGGCAGTGGTAATTATGTTGGTGTCTTAGCTGGATTTCCCCCATCACACCCGTCTGGCTCCCAAGTTGACCTTTG
GAAGATCCCAATTATGGGTCAAGTATTACGGAGGCAACACATCTAGCCCCTTCTGTATACCCCCTGGTTTCGGAG
AGGTATTGGTCTTTTCATGTCAAAAATGCCAGGTCTGGTGCTTATAATTTGCCCTGTCTATTACCACAAGAGTACA
TTTCACATCTTGCTAGTGAACAAGCCCCTACTGTAGGTGAGGCTGCCCTGCTCCACTATGTTGACCTGATACCGGTC
GGAATCTTGGGGAATTCAAAGCATACCTGATGGTTTCTCACTTGTGTCCCAATGGGGCTAGCTCGGGTCCACAA
CAGCTGCCGATCAATGGGGTCTTTGTCTTTGTTTCATGGGTGTCCAGATTTTATCAATTAAAGCCTGTGGGAAGTGCC
AGCTCGGCAAGAGGTAGGCTTGGTCTGCGCCGATAA

Figura 12B

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano G1.1 (SEQ ID NO:3)

ATGATGATGGCTAGTAAAGATGCGACCTCCTCTGTGGATGGTGCCTCAGGGGAGGACAACCTCGTACCCGAGGTAA
ACGCCAGCGACCCACTTGCCATGGACCCCGTTGCCGGAAGTTCCACAGCAGTGGCCACAGCCGGTCAAGTGAATCC
AATTGATCCGTGGATTATCAACAATTTCTGTCAGGCACCCAGGGCGAGTTCACAATTTACCAAACAATACACCGG
GCGATGTGCTATTGATCTTTCCTTGGGTCCTCACCTTAACCCCTTTCTACTCCATCTCTCACAGATGTACAATGGTTG
GGTAGGAAACATGAGAGTCCGGATCATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACCGCTGGCAAGATCATCGTCAGTTGTATTC
CTCCCGGATTGGATCTCATAATCTGACCATTGCTCAAGCGACTCTCTTTCCCATGTCATCGCCGACGTTAGGACCTT
GGACCCCATCGAGGTGCCCTGGAGGACGTCCGGAATGTTTTGTTCCACAACAACGACAGAAACCAGCAGACGATG
AGACTTGTCTGTATGCTCTATACCCACTGCGGACTGGAGGCGGGACTGGAGACTCCTTCGTTGTGGCAGGAAGAG
TGATGACATGCCCCCCCCGACTTCAACTTTCTTTTCTGGTCCCACCAACCGTTGAGCAGAAGACGCGGCCCTTTA
CACTGCCAATCTCCCGCTTCAAGTCTGAGTAATTCACGGGCCCCATTGCCGATCTCTCAATGGGAATCTCCCCG
ACAACGTCCAGTCTGTCCAATCCAAAATGGGAGATGCACACTGGACGGTCGCCTGGTGGGAACAACCTCCGGTGT
CCTCTCACATGTCGCCAAAATCCGCGGCACATCAAATGGTACCCTAATCTGACAGAACTTGATGGCAGCCCTT
CCATCCCTTTGAAGGACCAGCCCTATTGGATTTCTGATCTGGGAGGTTGCGACTGGCACATAAACATGACACAGT
TTGGCCACTCCAGCCAGACACAGTATGATGTCGATACAACCCAGATACCTTCGTGCCACACCTGGGATCTATTCAA
GCTAACGGTATTGGATCCGGCAACTACGTGGGAGTCTTATCTTGGATCTCACCACCATCCACCCCTCAGGATCCAG
GTTGACTTGTGGAAGATACCGAATTATGGATCCTCGATCACTGAAGCCACGCACCTCGCACCTCCGTCTACCCACCA
GGTTTTGGAGAAGTCTTGGTGTTCATGAGCAAAATGCCGGCCCTGGAGCCTACAATCTCCCTTGCTACTCCCT
CAAGAGTATATTAGTCACCTCGCATCTGAGCAGGCCCCGACCGTTGGCGAGGCAGCCCTGCTGCATTATGTGGATCC
GGACACCGGCAGGAACCTGGGTGAGTTCAAAGCTTATCTGACGGTTTTCTAACATGTGTACCAATGGCGCTTCCA
GCGGCCCTCAACAGCTCCCAATCAATGGCGTGTTCGTTTTGTGAGTGGGTAAAGCCGCTTCTACCAGCTGAAGCCC
GTGGGGACAGCTTCTTCTGCGCGGACGCCTCGGTCTGCGGAGATAA

Figura 12C

Sequência de aminoácidos de VP1 G1.2_Leuven_2003_D2DEL3
(SEQ ID NO:4)

MMMASKDAPQSADGASGAGQLVPEVNTADPLMEPVAGPTTAVATAGQVNMIDPWIVNNFVQSPQGEFTISPNT
PGDILFDLQLGPHLNPFLSHLSQMYNGWVGNMVRILLAGNAFSAAGKIIVCCVPPGFTSSSLTIAQATLFPHVIADVRTLEP
IEMPLEDVRNVLYHTNDNQPTMRLVCMLYTPLRTGGGSGNSDSFVAGRVLTAPSSDFSFLFLVPPTIEQKTRAFTVPNIP
LQTLNSRFPSLIQGMILSPDASQVVQFQNGRCLIDGQLLGTTPATSGQLFRVRGKINQGARTLNLTEVDGKPFMAFDSP
APVGFPDFGKCDWHMRISKTPNNTSSGDPMRSDVQTDVQGFFVPHLGSIQFDEVFNHPTGDIYIGTIEWISQSPSTPPGT
DINLWEIPDYGSSLSQAANLAPPVFPPGFGEALVYFVSAPFGPNNSAPNDVPCLLPQEYVTHFVSEQAPTMGDAALLHY
VDPDTNRNLGEFKLYPGGYLTCVPNGVGAGPQQLPLNGVFLFVSWVSRYQLKPVGTAARGRLGVRRRI

Figura 13A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano G1.2_Leuven_2003_D2DEL3 (SEQ ID NO:5)

ATGATGATGGCTTCAAAGGATGCTCCCCAAAGCGCGGACGGAGCTAGCGGCGCCGGACAGTTGGTTCCGGAAGTC
AACACTGCCGATCCACTGCCCATGGAACCCGTAGCTGGTCCAACAACCGCTGTTGCCACCGCCGCCAGGTTAACAT
GATCGATCCATGGATTGTTAATAACTTTGTACAGAGCCCCAGGGGGAGTTACAATTTCTCCGAACAATACCCCTG
GGGACATTCTGTTGATCTGCAACTGGGCCACACTTGAATCCTTCTGAGCCATCTTTCACAGATGTACAACGGAT
GGGTTGGGAACATGCGTGTTGCGATCCTCTTGCTGGCAACGCCTTCAAGTCTGGCAAGATTATCGTGTGCTGCGTA
CCACCAGGGTTTACCTCGAGTTCATTAACCATTGCTCAGGCCACCCTTTTCCCTCACGTGATCGCAGACGTGCGTACC
TTAGAACCAATCGAAATGCCCTGGAAGATGTACGGAACGTGCTGTACCATACTAATGATAACCAGCCAACGATGA
GATTAGTGTGCATGCTGTACACCCCCCTGAGAACTGGAGGAGGTTCTGGAAATCCGACAGTTTTGTGGTGGCTGG
CAGGGTCTGACCGCTCCAGTAGCGACTTCAGCTTTTGTTCCTCGTTCCTACAATCGAACAAAAACAAGAGC
ATTACAGTGCCCAACATTCCTGTCAGACTTTAAGCAATTCAGGTTTCCAGCTTGATCCAGGGTATGATCCTTCT
CCCGACGCTCCCAAGTTGTGAGTTCAGAAATGGGAGATGTCTTATCGACGGTCAGCTTCTGGGAACAACCCCTGC
CACCTCCGGGCAACTCTTCGGGTGAGAGGCAAAATCAATCAGGGCGCCAGAACACTGAATCTGACAGAAGTGGAC
GGGAAACCTTTATGGCGTTGATAGCCCCGCGCCGTTGGATTCCCTGACTTCGGCAAGTGTGATTGGCACATGCG
CATCAGTAAGACTCCCAACAACACTTCATCTGGAGACCCATGAGGAGCGTGGATGTCCAGACCGACGTGCAGGGC
TTCGTGCCGCACTTGGGATCTATCCAGTTCGATGAGGTGTTCAATCACCCTACTGGCGACTACATAGGCACAATTGA
GTGGATAAGTCAACCATCTACACCTCCAGGGACCGACATAAACCTGTGGGAAATTCCTGATTACGGGTGATCCCTGA
GTCAAGTGCCAATCTTGACCCCCCTGTCTTCCCCCGGCTTGGTGAGGCTCTGTTTACTTCGTCTCTGCATTTCT
GGTCTTAACAACCGCTCCGCCCCTAACGATGTTCCGTGTTGTTACCCAGGAATATGTGACTCATTTCTGTTCCGAA
CAGGCACCCACCATGGGGGACGCTGCCTGCTACACTATGTGGACCCGACCAATAGAAACCTCGGCGAGTTCA
AACTCTACCCCGGGGATACCTGACCTGTGTTCCAAATGGAGTGGGAGCAGGCCACAACAGCTGCCCTGAATGG
GGTCTTCTGTTCTGTTCTTGGGTGCACGCTTTTACCAGCTGAAGCCCGTTGGCACAGCTTCTACGGCACGCGGCAG
GCTAGGGGTCCGCCGAATCTGA

Figura 13B

Sequência de aminoácidos de VP1 GI.3_LillaEdet_2008_H2DG70 (SEQ ID NO:6)

MMMASKDAPTNDGTSAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAAATAGQVNMIDPWIMSNYVQAPQGEFTISPNT
PGDILFDLQLGPHLNPFLSHLAQMYNGWVGNMVKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVIAQATMFPHVIADVRV
LEPIEVPLEDVRNVLFHNNDSTPTMRILCMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPDFNFLVPPNVEQKTKPFSV
PLNVLNSRVPSLIKSMMSQDHGQMVQFQNGRVTLTGQLQGTTPTSASQLCKIRGTVYHATGGQGLNLTEIDGTPYH
AFESPAPIGFDPDLGECDFHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDSTFAPHLGTIHYTNADYNANVGLICSLWLSPPSGGAPK
VNPWAIAPRYGSTLTAQAAPPIYPPGFGEAIVFFMSDFPIANGSDGLSVPCITPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDP
DTHRNLEGEFLYPEGFMTCPVNSSGSGPQTLPIGVFTFISWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 14A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GI.3_LillaEdet_2008_H2DG70 (SEQ ID NO:7)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCACAAACATGGATGGAACAAGCGGCGCGGGGCAACTTGTGCCGGAGGTG
TCCACGGCGGAACCCATTTCCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGCTGCCGCCACCGCAGGACAGGTAAACA
TGATCGACCCCTGGATCATGTCAAATTACGTTTCAGGCTCCACAGGGGGAGTTTACCATAAGCCCAAACAACACCCCG
GGTGACATCTTGTGTTGACCTGCAGCTAGGACCACACTTGAATCCGTTTCTGAGTCACTTGGCTCAGATGTATAATGGA
TGGGTTGGAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAATGCATTACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCG
TGCCACCTGGATTGTCAGCCAGAACGTGTCTATCGCACAGGCAACCATGTTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGC
GTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCCCTGAGGACGTGCGCAACGTCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCCACCAT
GCGCTTGATATGTATGTTATATACTCCCTCCGCGCCAGTGGGTCCAGCTCCGGGACCGATCTTTTGTGATTGCTGG
GCGGGTGTGACTTGTCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTCTGGTGCCTCCAAATGTAGAACAGAAAACAAAGCC
ATTACGCGTGCCAAACCTGCCCCCTAACGTGTCTGCGAATTCGAGTGCCCTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATC
TCAGGATCACGGTCAAATGGTGCAGTTTCAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCACAAACCC
AACCAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGGGGCTGAATCTTACT
GAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTGAGTGCACCTGCACCTATTGGATTTCGATCTTGGGGAGTGTGATTG
GCATATCAATGCTTACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCATCGCATTGACGTAGCACAGGATAGCAC
ATTTGCCCCGACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGATTACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAG
AGTGGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGCCCCCTAAAGTTAACCCATGGGCTATTCTCGGTACGGGTCTACGCTGACT
GAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCCATATATCCACCAGGATTCGGGGGAGCCATTGTTTTCTTATGTCCGATTTCCG
ATAGCCAACGGTTCAGATGGCCTTAGTGCCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAAACGAGCA
GGCTCTACTCGGGGCGAGGCTGCCTTGTTGCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAAAC
TCTACCCTGAAGGTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTTGCCGATCAACGGCGTGT
TCACGTTTATCAGCTGGGTTTACGGTTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACCTGGGCCAGTTCGGAGGCTCGGG
ATCAGACGGAGCTAG

Figura 14B

Sequência de aminoácidos de VP1

GI.5_Siklos_HUN5407_2013_HUN_AHW99832 (SEQ ID NO: 12)

MMMASKDAPSSADGANGAGQLVPEVNNAEPLPLDPVAGASTALATAGQVNMIDPWIFNNFVQAPQGEFTISPNNTP
GDILFDLQLGPHLNPFLAHLNQMYNGWVGNMVRVILAGNAFTAGKVIICVPPGFGQSRTLSIAQATLFPHIIADVRTLEPI
EIPLEDVRNTLYHTNDNQPTMRLLCMLYPLRTGGGSGGTDAFVAVAGRVLTCPSSDFNLFVLPPTVEQKTRPFSVPNIPL
QLLSNSRVPNLIQSMVLSPDQAQNVQFQNGRCTTDGQLLGTTTPVSVSILKFRGKVSAGSKVINLTLDGSPFLAFEAPAP
TGFPDLGTSDFWHVEMSLNSNSQSSGNPILLRDIHPNSSEFVPHLGVCVTAIEVAGDYTGTIQWTSQPSNVTPVPDVNF
WTIPHYGSNLAEASQLAPVVYPGFGAIVYFMSPIPGPNTAHKPNLVPCLLPQEFVTHFVSEQAPSMGEAALVHYVDPD
TNRNLGEFKLYPEGFITCVNGTGPQQLPLNGVVFVASFVWSRFYQLKPVGTASSARGRLGVRR

Figura 15A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GI.5_Siklos_HUN5407_2013_HUN AHW99832 (SEQ ID NO: 33)

ATGATGATGGCCTCAAAGACGCTCCTAGCAGTGCTGATGGCGCTAACGGTGCCGGCCAGCTGGTCCCCGAGGTGA
ATAACGCCGAGCCTCTCCCCTTGGACCCAGTAGCCGGAGCTTCAACGGCCCTAGCTACTGCCGGACAGGTAAATATG
ATTGACCCCTGGATTTTCAATAATTCGTGACAGGCCCTCAAGGCGAGTTTACTATAAGCCCTAACACACACACAGGG
GATATTCTGTTGACCTGCAGTTAGGCCCTCATCTCAACCCCTTCTTGCCACCTGAGCCAGATGTACAATGGCTGG
GTGGGCAACATGCGAGTGAGAGTTATCCTCGCAGGGAACGCCTTTACCGCTGGTAAGGTGATCATTGTTGCGTAC
CACCTGGATTCCAGTCTAGGACATTAAGTATTGCGCAAGCTACCCTTTCTCCTATCATCATCGCCGACGTGCGGACAC
TAGAGCCCATCGAGATCCCACTGGAGGATGTCCGGAATACCCTGTACCATACCAACGATAATCAGCCCACTATGAGG
TACTGTGCATGCTGTACACGCCACTCCGGACTGGTGGGGGAGTGGGGGGACCGATGCTTTCGTCTGTTGCCGGTA
GGGTGCTCACTTGCCCGTCATCTGACTTTAACTTCTATTCTTGTCCTTGTGCCCCAACGGTGGAACAGAAAACGAGACCTT
TTCCGTACCTAACATCCCTTTACAGCTCCTAAGCAATAGCAGAGTACCTAACCTGATCCAATCCATGGTTCTTAGCCC
TGATCAAGCGCAGAACGTACAGTTTCAGAACGGGCGGTGCACCACAGATGGCCAGCTGCTTGGTACAACCTCCCGTC
TCCGTGTCTCAGATACTTAAGTTTCGCGGCAAGGTCTCCGTGGATCCAAAGTAATCAACCTCACTGAGCTTGATGG
CTCTCCCTTTCTGGCGTTGAGGCGCCCGCCCAACAGGCTTTCAGACCTGGGAACATCCGATTGGCATGTCGAGA
TGAGTCTGAATGAACCTCCAGTCTTCTGGCAATCCAATACTGCTCCGCGATATCCATCCTAATTCTAGCGAGTTCG
TTCCACACCTGGGTTCTGTGTGCGTGACGGCTGCAATAGAGGTGGCTGGCGACTACACGGGTACCATTGAGTGGAC
CTCTCAGCCAAGTAACGTGACCCTGTGCCAGACGTTAACTTTTGGACAATCCACACTACGGCTCTAATTGGCCGA
AGCATCCCAGCTTGCCCCGTTGTATATCCCCAGGCTTTGGCGAAGCAATAGTTTATTTATGTCCCAATCCCTGG
ACCTAACACAGCACACAAGCCAAACCTCGTCCCATGCTGCTGCCCCAGGAGTTCGTGACTCATTTCTGTTTCGGAACA
AGCCCCATCAATGGGGGAGGCCGCCCTGGTCCACTACGTGGATCCAGATACCAATCGGAATCTGGGAGAATTCAA
CTCTACCTGAAGGATTATTACATGTGTGCCAATGGAACAGGACCGCAGCAGCTCCCACTGAACGGTGTCTTGT
ATTCGCATCATGGGTAGCCGGTTCTATCAACTAAACCGTGGGGACAGCTTCATCTGCCCCGGGGCGCCTTGGCG
TGCGGCGCTGA

Figura 15B

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.7 (SEQ ID NO:101)

MMMASKDAPSNMDGTSGAGQLVPEVNAAEPLPLEPVGAATAVATAGQVNMIDPWIMNMFVQAPEGEFTISPNNT
PGDILFDLRLGPHLNPFLHLSQMYNGWVGNMRVRVMLAGNAFSAGKIIICVPPGFESQNISIGQATMFPHVIADVRVL
EPIEVPLDDVRNVLFHTNENRPTMRLLCMLYTPLRAGGASSGTDPFVIAGRVLTCPAPDFNFLFLVPPSVEQKTRQLTIPNI
PLNNLANSRVPAMINKMTVSADQNQVVQFQNGRCTLGQLLGTTPVSANQVARIRGKVFSTNSGTGLNLTEVDGTPYH
AFESPAPLGFDPDIGNCDWHVYAFKVNQNTGDPMYRLDITQNSFAPHLGSIEFSSENHPSGDQLGLTLTWISPLNNASRV
DPWKIPTYGSTLTESTNLAPPIFPPGFGEAIVYFMSDFPIVSGNTAQIPCTLPQEFVSSFVEQQAPIRGEAALLHYVDPDTHR
NLGEFKLYPDGFITCVPNTGGGPQNLPSNGVVFSSWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGVRV

Figura 16A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GI.7/GA5043/USA/2014 VP1 (SEQ ID NO:175)

ATGATGATGGCCAGCAAGGACGCTCCGAGTAACATGGACGGCACTTCGGGCGCGGGGAGCTGGTGCC
CGAGGTCAATGCCGAGAACCCTTCTCTTGAGCCCGTCGTTGGCGCCGCCACAGCTGTCGCAACTGCA
GGCCAAGTCAATATGATCGACCCGTGGATAATGAACAATTCGTTACGGCACCAGAAGGAGAATTCACC
ATCTCCCCAATAACACCCCAGGGGATATTCTGTTTGACCTCAGGTTAGGACCCCACTTGAACCCCTTCT
GCTTCATCTCTCACAAATGTATAATGGCTGGGTCGGGAATATGCGCGTGCGGGTGATGCTAGCCGGCAA
TGCTTTTCTGCAGGCAAGATTATCATTGCTGCGTTCCTCTGGATTCTGAATCTCAAAATATCAGCATTG
GTCAAGCAACCATGTTTCCACATGTGATCGCTGATGTTGCGCTCTGGAACCCATTGAAGTTCCTCTCGAC
GACGTGAGAAATGTTCTCTTCCACCAACGAGAATAGGCCGACTATGAGACTTCTGTGTATGCTCTACA
CCCCATTAAGAGCCGGGGGAGCATCTCAGTACTGACCCATTGTGATTGCCGGGCGGGTGCTCACAT
GCCCGGCTCCAGACTTTAACTTCCTTTCTTGGTGCCACCCAGTGTGAACAGAAAACCAGACAGCTCACC
ATCCCAAATATCCCATGAACAATCTCGCCAACAGCAGGGTGCCAGCAATGATAAAACAAAATGACAGTCA
GTGCTGACCAGAACCAGGTAGTCCAGTTTCAGAACGGCAGATGCACGCTTGAGGGCCAACTGCTTGGGA
CGACCCAGTCTCCGGAACCAGGTGGCCGAATCCGGGGTAAAGTCTTCAGTACAACTCCGGCACTG
GCCTTAACCTCAGAGAGGTGACGGCACTCCCTATCATGCTTTGAGTCTCCAGCCCCTCTGGCTTTCC
GATATAGGCAACTGTGACTGGCACGTTTATGCGTTTAAAGTAAACCAGAACACCGGCGATCTATGTATA
GGTTGGATATAACACAAGGTAATTCATTGCCCCCACTTGGGTAGCATCGAGTTCAGTTCAGAGAACCA
TCCGAGTGGTGATCAGCTAGGCACATTGACGTGGATCAGCCCTCTGAATAACGCATCAAGAGTGGATCC
CTGGAAGATCCCTACCTATGGGTCCACTCTGACAGAGAGCACAATTTGGCTCCGCCCATTTCCACCCG
GATTGCGCGAGGCCATAGTGTACTTTATGTCTGACTTTCCTATCGTCAGCGGGAATACAGCCAGATTCTT
TGCACACTGCCACAAGAATTCGTCTCATCCTTTGTAGAGCAGCAGGCACCTATTCGAGGTGAGGCCGCC
TCTTGCACTACGTGGACCCCTGACACCCACCGCAATCTTGGCGAGTTTAAGCTGTACCCTGACGGGTTTATT
ACCTGTGTACCCAACACCGGCGGCGGCCCAAAATTTGCCAGCAATGGCGTGTTGTCTTTCTCTCTG
GGTGTCTCGATACTACCAGCTTAAACCTGTGCGGAATACGGGCCCCGTGCGACGACTCGCGTGAGGCG
GGTGTGA

Figura 16B

Sequência de aminoácidos VP1 nativa
GII.1_Ascension208_2010_USA_AFA55174 (SEQ ID NO: 13)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEVNNETMALEPVAGASIAAPLTGQNNVIDPWIRMNFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
NLELGPENLPFLAHLRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKLVAAPPHFPLENLSPGQITMFPHVIIDVRTLEPVLLPLP
DVRNFFHYNQPEPRMRLVAMLYTLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDNLYLPPTVESKTKPFTLPILTIGELSNS
RFPVPIDELYTSPNEGTVVQPNQGRSTLDGELLGTTQLVPSNICALRGRINAQVPDDHHQWNLQVTNANGTSFDPTEDV
PAPLGTDFLANIYGVTSQRNPDNTCRAHDGVLATWSPKFTPKLGSVVLGTWEESDLNQPTRFTPVGLYDTGHFDQ
WVLPNYSGRLLNLMNLAPSVAPLPGEQILFFRSHIPLKGGTSNGAIDCLLPQEWIQHFYQESAPSPTDVALIRYTNPDGT
RVLFEAKLHRQGFTVANSGRPIVPPNGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRVQ

Figura 16C

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.2_CGMH47_2011_TW_AGT39206 (SEQ ID NO: 14)

MKMASNDAA PSTDGAAGLPESNNEVMALEPVAGAALAAPVTGQTNIIDPWIRANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
NLELGPELN PYLAHLARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHPVENLSPQQITMFPHVIIDVRTLEPVLL
PLPDVRNNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLVPTVESKTKPFTLPILTLGELS
NSRFPVSIDQMYTSPNEISVQCQNGRCTLGELQGTTLQVSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVITNLNGSPFDPSED
IPAPLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDAVVPTYTAQYTPKLGQIQIGTWQTDDLTVNQPVKFTPVGL
NDTDHFNQWVVPYAGALNLNTNLAPSVAPVFPGERLLFFRSYIPLKGGYGTAPIDCLLPQEWVQH FYQEAPSMSEVA
LVRYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRIQ

Figura 17A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GII.2 CGMH47 2011 TW AGT39206 (SEQ ID NO: 40)

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAG
GTGATGGCCTTGAGCCTGTTGCAGGGGCTGCCCTCGCAGCTCCTGTGACCGGGCAGACAAATATCATCGATCCTTG
GATTAGAGCTAATTTCTGTGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAGTGCTC
CTCAATCTCGAGCTGGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGGCTCACCTGGCCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAG
GGATGGAGGTGCAGGTTATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAATCGTTTTTCGAGCCGTCCTCCCCAC
TTCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCATGTATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACCTG
TGCTGTTGCCCTTACCAGACGTGCGGAATAATTTCTTCACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTG
CGATGCTTTATACTCCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTCGGGTACTAATCGC
CCTTACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCTCCCACTGTGAAAGCAAACTAAGCCATTACACTTCCCATCC
TCACCCTCGGAGAACTCTGAACTCCCGCTTCCCTGTTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCCAAATGAAGTCATTT
TGTGCAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAAGTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTGAGTGAAT
TTGCGCCTTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCAGACAACGATCATCTCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAA
TGGAAGTCCTTTGACCCCTCGGAAGATATCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTCAGGGACGCGTCTTCGGCG
TGATATCACAAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCAATAGAGCCACGACGCAGTCGTTCC
GACCTATACGGCTCAGTACACCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTCACTGTG
AATCAACCTGTGAAATTCCTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTAACCAAGTGGGTGGTCCCTAGATACGC
CGGAGCCTTGAACCTAAACCTAACCTTGCCCTTCCGTTGCACCTGTGTTTCCGGGGGAGCGGTTGCTCTCTTTAG
AAGCTATATTCCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGCTACCTCAGGAGTGGGTTCAACATT
TCTATCAAGAGGCCGCACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACT
GTCGAGGCCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGTAAGTAGTCCCCGCCA
ACGGGTACTTCAGATTGACAGTTGGGTGAATCAGTTTACTCGTTGGCCCCATGGGCACAGGGAACGGTCGCCG
ACGGATCCAGTAA

Figura 17B

Sequência de aminoácidos de VP1
 GII.3_Jingzhou_2013402_CHN_AGX01095 (SEQ ID NO: 15)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEISSEAMALEPVAGAAIAAPLTGQQNIIDPWIMNNFVQAPGGGEFTVSPRNSPGEVLLN
 LELGPEINPYLAHLARMYNGYAGGFVQVVLAGNAFTAGKIIFAAIPPFPIDNLSAAQITMCPHVIVDVRQLEPVNLPMP
 DVRNFFHYNQGSDSLRLIAMLYTPLRANNSGDDVFTVSCRVLTRSPDFSNFLVPPTVESKTKPFSLPILTISEMSNSRF
 PVPIDSLHTSPTENIVVQCQNGRVTLDGELMGTTQLLP SQICAFRGTLTRSTSASDQADTATPRLFNYYWHIQLDNLNG
 TPYDPAEDIPAPLGTDFRGKVFVASQRNPDAATTRAHEAKIDTTSGRFTPKLGSLEISTESGDFDQNPTRFTPVGIGVD
 HEPDFQQWALPDYAGQFTHNMNLAPAVAPNFPGEQLLFFRSQLPSSGGRSNGILDCLVPQEWVQHFYQESAPSQTQV
 ALVRYVNPDTGRVLFEAKLHLRFMTIAKSGDSPITVPNGYFRFESWVNPFTLAPMGTTGNRRRIQ

Figura 18A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon
 humano GII.3_Jingzhou_2013402_CHN AGX01095 (SEQ ID NO: 45)

ATGAAAATGGCTTCCAACGATGCAGCACCTCTAATGATGGCGCTGCCGGACTTGTCGGGAGATTAGCTCTGAGG
 CTATGGCCCTAGAACAGTAGCCGGGGCAGCCATAGCTGCCCCACTGACTGGCCAGCAGAATATCATTGACCCCTG
 GATAATGAACAATTCGTGCAGGCACCGGGGGGAGAAATTCACGGTCTCTCTCGAAACTCCCCGGGGAGGTTCTCT
 TGAATTTGGAAGTGGGCCCTGAAATTAATCCTTATCTGGCCCATCTAGCCCGAATGTACAACGGCTACGCCGGAGGT
 TTCGAGGTCCAGGTGGTGCTCGCTGGTAACGCCTTCACAGCTGGCAAGATCATTTTTGCAGCAATCCCTCCAACTTC
 CCTATCGATAATCTAGTGCCGCCAGATCACAATGTGCCCTCACGTTATCGTAGATGTGAGGCAGCTGGAACCTGT
 CAATCTCCAATGCCGACGTGCGCAACAATTCTTCACTATAACCAGGGATCTGACTCCCGCCTTCGCCTTATCGCT
 ATGCTGTACACCCCTCTGAGGGCTAACAATTCGGGAGATGACGTTTTCACTGTGAGTTGTCGAGTCCTGACACGTCC
 ATCTCCTGACTTTAGCTTTAATTTCTCGTGCCCCCACAGTGGAATCCAAACTAAGCCATTCTCTGCCAATTCTT
 ACCATTAGCGAAATGTCGAATAGTAGGTTCCCGGTGCCATAGATTCACTGCATACCAGTCCAACAGAAAACATCGT
 CGTACAGTGTGAGAACGGACGCGTGACTCTCGACGGGGAGCTTATGGGCACTACCCAGCTGCTGCCAGCCAGATA
 TGCGCCTTCCGCGGCACACTGACTAGAAGCACTTCGCGTGCTTCTGACCAGGCAGATACAGCTACACCAAGGCTGTT
 CAATTATTATTGGCATATACAACCTCGATAATCTGAATGGCACTCCTTATGACCCAGCCGAGGACATCCCCGCCCACT
 TGGCACCCCGGACTTTAGAGGGAAGGTCTTTGGAGTGCTTCTCAAAGAAATCCCGACGCAACCAACCCGGGCCCCAC
 GAGGCCAAAATCGATACTACATCAGGGCGTTTCACCCCTAAGTTAGGCAGTCTGGAGATATCTACCGAAAGTGGAG
 ATTCGATCAGAACCAAGCAACCCGGTTTACCCCGTGGAATCGGGGTTGACCACGAACCGGATTTCAGCAGTG
 GGCTCTGCCTGATTACGCAGGCCAGTTCACACATAACATGAATCTTGCCCCGCTGTGGCCCCCACTTCCGGGAG
 AACAACTTCTGTTTTTCAGGAGCCAACCTGCCTTCAGCGCGCGCCGATCTAACGGGATTTTGGACTGTCTCGTGCCCC
 AGGAATGGGTGCAGCATTTTACCAGGAGTCCGCGCCCTCCAGACGCAGGTGGCTCTGGTTAGATATGTCAATCCC
 GACACCGGCAGGGTGCTATTTGAGGCAAAGCTGCAACAAGCTTCGCTTATGACTATCGTAAGAGCGGTGATTGCC
 TATTACAGTGCCCCCAACGGATACTTCAGATTTGAGAGTTGGGTGAACCCATTCTATACCTGGCCCCCATGGGTAC
 AGGCAATGGCAGACGGCGGATCCAGTAA

Figura 18B

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.4_Sydney_2012_K4LM89 (SEQ ID NO: 16)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGGFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSDFDFIFLVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMT
NSRFPIPLEKFTGPSSAFVQPNQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLSQNWNDYDPTTEEIP
APLGTDPDFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSAADFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVIQDGGTTHR
NEPQQWVLPSSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVAL
LRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTGQHDLVIPPNNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 19A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GII.4_Sydney_2012_K4LM89 (SEQ ID NO:52)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCCCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGT
GGATACGCAACAATTTTGTCCAAGCCCTGGTGGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCT
GTGGTGGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCG
GATTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCAAC
TTCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCC
TGTCTGATTCCCTCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACATCATC
GCGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTGCATGCAGAGTGCTCACCAG
ACCTTCACCAGACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTGTAGTGCCCCGTA
CTCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTC
GTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTGACGGCGTGTGCTCGGAACCAACCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACATATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
ATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTCG
ACACAAACCACCAGAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGGCCC
GAACTGGGTAGAGTGCAAGTTTGAAGCCAAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
GTAGGAGTGATTACAGGACGGGGCACCCTACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAAGTCTCTTTTTCGTTCA
ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
CAAGAGGCCGACAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGA
GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGAT
ATTTAGGTTGACTCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
GTCTGA

Figura 19B

Sequência de aminoácidos de VP1 US96:
GII.4/Dresden174/1997/DE_AY741811 (SEQ ID NO: 27)

MKMASNDANPSDGGSTANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGGEFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIIVDVRQLEPVLP
LPDVRNNFYHYNQSNDSIKLIAMLYTPLKANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFIFLVPPTVESRTKPFTVPILTVEEMSN
SRFPIPLEKLYTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSAVNICTFRGDVTHIAGSHDYTMNLASQNWNNYDPTTEEIPA
PLGTPDFVGKIQGMILTQTTREDGSTRAHKATVSTGSHFTPKLGSVQYTTDNNDFQTGQNTKFTPVGVIQDGNHQN
EPQQWVLPNYSGRTHGNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMNLDCLLPQEWVQHFYQEAPAAQSDVALL
RFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTGPHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGAGRRRAL

Figura 19C

Sequência de aminoácidos de VP1 FH02:
GII.4/FarmingtonHills/2002/US_AY502023 (SEQ ID NO: 28)

MKMASNDANPSDGGSTANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGGEFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKIIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIIVDVRQLEPVLP
LPDVRNNFYHYNQLNDPTIKLIAMLYTPLRANNAGEDVFTVSCRVLTRPSPDFDFIFLVPPTVESRTKPFTVPILTVEEMTN
SRFPIPLEKLYTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHIAGTHNYTMNLASQNWNNYDPTTEEIPA
PLGTPDFVGRIQGMILTQTTRGDGSTRGHKATVSTGDVHFTPKLGSIQFNTDNNDFETGQNTKFTPVGVVQDGNHGN
QNEPQQWVLPYSGRTHGNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMNLDCLLPQEWVQHFYQEAPAAQSDV
ALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTGQHDVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAL

Figura 19D

Sequência de aminoácidos de VP1 Hnt04:GII.4/Hunter-
NSW504D/2004/AU_DQ078814 (SEQ ID NO: 29)

MKMASNDATPSDGGSTANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGGEFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKIIFAAVPPNFPTEVLSPSQVTMFPHIIVDVRQLEPVLP
LPDVRNNLYHYNQSNDSITIRLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFIFLVPPTVESRTKPFVSPILTVEEMTN
SRFPIPLEKLYTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHIAGTQNYTMNLASQNWNNYDPTTEEIPA
PLGTPDFVGRIQGVLTQTTTRDGSTRGHKATVSTGSHFTPKLGSVQFSTDTSDNFETGQNTKFTPVGVVQDGSTTHQN
EPQQWVLPDYSGRDSHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMNLDCLLPQEWVQHFYQESAPAAQSDVALL
RFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTGQHDVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGAGRRRAL

Figura 19E

Sequência de aminoácidos de VP1 2006b:GII.4/Shellharbour-
NSW696T/2006/AU_EF684915 (SEQ ID NO: 30)

MKMASNDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKIIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIIVDVRQLEPVLI
LPDVRNNFYHYNQSNSTIKLIAMLYTPLRANNAGEDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFTVPILTVEEMTNS
RFPIPLEKLTGPGSAFVVQPQNGRCTTDGVLGGTTQLSPVNICTFRGDVTHIAGSRNYTMNLASLKWNYDPTTEEIPAPL
GTPDFVGKIQGVLTQTTKGDGSTRGHKATYTGSAFPTPKLGSVQFSTDENDFETHQNTKFTPVGVTDGSGTTHRNEPQ
QWVLPSYSGRNVHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQHFYQEAAPAQSDVALLRFV
NPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTQGHDLVIPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAL

Figura 19F

Sequência de aminoácidos de VP1 NO09:GII.4/Orange-
NSW001P/2008/AU_GQ845367 (SEQ ID NO: 31)

MKMASSDANPSDGSANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDMNPYLSHLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKIIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIIVDVRQLEPVLI
PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSVILTVEEMT
NSRFPIPLEKLTGPSSAFVVQPQNGRCTTDGVLGGTTQLSPVNICTFRGDVTHIAGSRNYTMNLASQNWNSYDPTTEEIPA
PLGTPDFVGKIQGVLTQTRTDGSTRGHKATVYTGSAFSPKLGRVQFATDNDNFDANQNTKFTPVGVIQDGNHTAHR
NEPQQWVLPSYSGRNTNHNHVLAPAVAPTFPGEQLLFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQHFYQEAAPAQSDVAL
LRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTQGHDLVIPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAL

Figura 19G

Sequência de aminoácidos de VP1
GII.5_Alberta_2013_CA_ALT54485 (SEQ ID NO: 17)

MKMASNDATPSNDGAAGLVPESNNEAMALEPVVGASLAAPVTGQTNIIDPWIRTNFVQAPNGEFTVSPRNSPGEILVN
LELGPENLPYLAHLARMYNGYAGGMEVQVLLAGNAFTAGKIIFAAVPPYFPVENLSPSQITMFPHIIVDVRTLEPVLLPMP
DVRSTLFHFNQKDEPKMRLVAMLYTLRSNGSGDDVFTVSCRILTRPSPDFDFTYLVPTVESKTKPFTLPVLTGELSNSRF
PLSIDEMVTSPNESIVVQPQNGRVTLDGELLGTTQLQACNICISIRGKVTGQVPNEQHMWNLEITNLNGTQFDPTDDVPA
PLGVPDFAGEVFGVLSQRNRGESNPANRAHDAVVATYSKYTPKLGLVQIGTWNTNDVENQPTKFTPIGLNEVANGHR
FEQWTLPRYSGALTNMNLAPAVAPLFPGERLLFRSYVPLKGGFGNPAIDCLVPQEWVQHFYQESAPSLGDVALVRYV
NPDTGRVLFEAKLHKGGLTVSSTSTGPPVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRFQ

Figura 20

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.6_Ohio_2012_M9T020 (SEQ ID NO: 20)

MKMASNDAAPSNDGAANLVPEANNEVMALEPVVGASIAAPVVGQQNIIDPWIRENFVQAPQGEFTVSPRNSPGEMLL
NLELGPELNPLYSHLSRMYNGYAGGMQVQVVLGNAFTAGKIIFAAVPPHFPVENINAAQITMCPHVIVDVRQLEPVLLP
LPDIRNRFFHYNQENTSRMRLVAMLYTPLRANSGEDVFTVSCRVLTRPAPDFEFTFLVPPTVESKTKPFSLPILTGLGELNSR
FPAPIDMLYTDPNNEGIVVQPQNGRCTLDGTLQGTTQLVPTQICAFRGTLIGQTSRSPDSTDSAPRRRDHPLHVQLKNLDG
TQYDPTDEVPAVLGAIDFKGTVFGVASQRDVSGQQVGATRAHEVHINTTDPRTYTPKLGSLMYSESDDFVTGQPVRFPTPI
GMGDNDWHQWELPDYPGHLTLNMLNAPAVAPAFPGERILFFRSIVPSAGGYGSGQIDCLIPQEWVQHFYQEAAPSQS
AVALIRYVNPDTGRNIFEAKLHREGFITVANSNNPIVPPNGYFRFEAWVNQFYTLTPMGTGQGRRRDQ

Figura 21A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GII.6_Ohio_2012_M9T020 (SEQ ID NO: 21)

ATGAAGATGGCAAGCAACGACGAGCTCCCTCCAATGATGGTGCCGCAACCTGGTCCCCGAAGCTAATAATGAGG
TGATGGCGTTAGAGCCGGTGGTTGGCGCATCTATTGCAGCGCTGTGGTGGACAGCAGAACATCATTGATCCCTG
GATTCGCGAGAACTTCGTACAAGCTCCACAGGGGGAGTTCACAGTCTCCCCCGGAACTCCCCGGGCGAGATGCTG
CTCAATCTGGAACCTCGGCCCTGAACTAAACCCTTATCTGTACACCTTTCACGGATGTACAATGGCTACGAGGAGG
AATGCAAGTTCAGGTGGTCTGGCCGGCAATGCTTTCACCGCGGGCAAAATCATCTTTCGCGCCGTTCTCCACACT
TCCCTGTGCAAAATATCAACGCCGCCAGATTACTATGTGCCCCACGTGATTGTGGATGTGCGACAGTTAGAGCCA
GTTCTGTGCCCCCTGCCGACATCAGAAACCGGTTCTTCCATTACAATCAAGAGAATACTTCACGGATGAGACTTGTT
GCGATGCTGTACACCCCTCTTCGTGCAAATTCGGCGAAGACGTGTTCACTGTGTCTTGTGAGTACTTACCCGACCC
GCCCCGATTTCGAATTCACCTTCTGGTTCCCCCTACTGTGGAGAGCAAGACAAAACCTTCAGCCTCCCAATCTTA
ACACTCGGGGAGCTGTCTAATTCACGCTTCCCCGCACCTATTGATATGCTGTATACTGACCCCAACGAGGGGATAGT
GGTGACGCCCCAAAATGGACGGTGTACTCTGACGGCAGCTCCAGGGCACAACCCAACTGGTGCCAACCCAGATT
TGTGCATTAGGGGCACTTTGATTGGGCAGACATCGAGATCTCCAGATTCTACTGATTCCGCGCCAAGGAGGAGGG
ACCACCCACTCCACGTTTCAGTTAAAAACCTGGACGGAACCCAGTACGACCCTACAGACGAGGTCCCCGCTGTCTC
GGAGCCATCGACTTTAAAGGAACTGTATTTGGAGTGGCATCCCAAAGGGATGTCTCGGGGCGAGGAGGTGGGAGCT
ACGAGAGCACATGAAGTCCACATTAACACCACAGACCCAAGATATACCCCAAACTAGGGTCAATTTTAATGTATTC
GGAATCAGACGATTTTGTACAGGTACGCGGTGCGGTTTACCCGATCGGAATGGGGGACAACGATTGGCACACAG
TGGGAATTGCCCCGATTACCTGGACACCTCACCTTGAATATGAATCTGGCCCCAGCCGTCGCGCCCGCCTTCCCCGGT
GAGCGGATCCTCTTTTTAGAAGCATAGTCCCTCCGAGGTGGGTATGGATCAGGGCAGATTGATTGCCTGATCCC
CCAAGAATGGGTACAGCATTTCTACCAGGAAGCAGCCCCTAGCCAGTCCGCACTAGCACTGATCAGATATGTTAATC
CTGATACGGGAAGGAACATCTTGAAGCAAACTGCACCGTGAGGGCTTATTACCGTCGCCAACAGTGGTAATAA
CCCTATTGTGGTGCCTCCTAATGGATACTTACGGTTTGGGATGGGTGAATCAGTTTATACTCTGACTCCCATGGG
GACAGGCCAGGGGCGACGCCGGGATCAGTGA

Figura 21B

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.7_Musa_2010_AII73774 (SEQ ID NO: 18)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEINNEVMPLEPVAGASLATPVVGQNNIIDPWIRNNFVQAPAGEFTVSPRNSPGEILLD
LELGPELNPLYLAHLARMYNGHAGGMEVQIVLAGNAFTAGKIIFAAIPPGFPYENLSPSQITMCPHVIIDVRQLEPVLLPMP
DIRNNFFHYNQGNPKRLRIAMLYTPLRANNSGDDVFTVSCRVLTKPSPDFEFTFLVPPTVESKTKQFTLPILKISEMTNSRF
PVPVEMMYTARNENQVVQPQNGRVTLDGELLGTTPLLAVNICKFKGEVIAKNGDVRSYRMDMEITNTDGTPIPTEDT
PGPIGSPDFQGILFGVASQRNKNEQNPATRAHEANINTGGDQYAPKLAQVKFFSESQDFEVHQPTVFTVPVGVAGDTSHP
FRQWVLPTRYGGHLTNNTHLAPAVAPLFPGEQILFFRSQIPSSGGHELGYMDCLVPQEWVQHFYQEAATAQSEVALIRFIN
PDTGRVLFEAKLHKQGFITVAHTGDNPIVMPPNGYFRFEAWVNQFYSLAPVGTGNGRRRIQ

Figura 22

Sequência de aminoácidos de VP1
GII.12_HS206_2010_USA_AEI29586 (SEQ ID NO: 19)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEVNNETMALEPVAGASIAAPLTGQNNVIDPWIRLNFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
NLELGPELNPLYLAHLARMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPLENISPGQITMFPHVIIDVRTLEPVLLPLP
DVRNNFFHYNQNEPRMRLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFNYLVPPTVESKTKPFTLPILTIGELTNS
RFPVPIDELYTSPNESLVVQPQNGRCALDGELQGTQLLPTAICSFGRINQKVSNGENHVWNMQVTNIDGTPFDPTEDV
PAPLGTPDFSGKLFGLVSQRDHDNACRSHDAVIATNSAKFTPKLGAIQIGTWEQDDVHINQPTKFTPVGLFESEGFNQW
TLPNYSGALTINMGLAPPVAPTFPGEQILFFRSHIPKGGVADPVIDCLLPQEWIQHLYQESAPSQTDVALIRFTNPDTGRV
LFEAKLHRSYITVANTGSRPIVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRVQ

Figura 23A

VP1 otimizada para códon humano
GII.12_HS206_2010_USA_AEI29586 (SEQ ID NO: 87)

ATGAAGATGGCGTCTAATGATGCTGCTCCTTCCAATGATGGCGCAGCCGGCCTGGTCCCTGAAGTGAATAACGAGA
CTATGGCTCTCGAACCCTGGCCGGAGCCTCAATTGCCGCCCCCTCACTGGCCAGAACACGTGATTGATCCCTGG
ATCAGACTGAACCTTCGTTGAGGCTCCTAATGGGGAGTTACCGTGTCCTCCGAGAACTCCCCGGCGAAGTGTTATT
GAATTTGGAATTAGGACCAGAACTCAACCCCTATCTGGCAGATCTGTCTCGGATGTACAACGGCTATGCGGGCGGA
GTGGAGGTGCAAGTCTTCTCGCTGGTAATGCATTACAGCAGGAAAATTAGTATTTGCAGCGGTTCCACCCCATTTT
CCACTTGAAAACATAAGCCCAGGCCAGATCACCATTGTCCTCACGTGATAATCGACGTGCGGACATTAGAGCCGT
GCTGCTACCCCTGCCCAGCTGAGGAACAATTTCTTTCACTACAATCAGCAAAATGAACCAAGAATGCGCCTGGTCG
CCATGCTCTATACTCCTTTAAGAAGTAATGGCAGTGGGGATGACGTGTTTACTGTTAGCTGTGCGGGTGCTACCCGA
CCTTCCCAGATTCGACTTCAATTATCTGGTCCCCCAGGTTAGAGTCCAAAACAAAGCCTTTCACTCTTCCAATCC
TTACAATTGGCGAACTGACCAACTCACGCTTTCCAGTGCTATTGATGAGCTGTACACAAGTCCAAATGAATCCCTTG
TCGTTACGCCACAGAAATGGGCGCTGCGCGCTTGACGGTGAGCTCCAGGGCACAACACAACCTGTTGCCAACCGCTAT
ATGCTCTTTTCAAGGGGCGTATTAATCAGAAGGTCTCCGGGGAGAACACGTGTGGAACATGCAAGTGACGAATATC
GACGGGACACCTTTGATCCAACAGAGGATGTCCAGCGCCTTAGGTACCCCTGACTTCTCAGGCAAGTTGTTTCGG
CGTCTTTTCCAGCGCGACCATGATAATGCTTGCCGGAGCCAGATGCCGTCATTGCCACCAACTCAGCCAAATTCAC
CCAAAACCTTGAGAGCGATACAGATCGGAACCTGGGAACAAGACGACGTCCATATCAACCAACCAACAAAGTTTACCC
CTGTTGGCCTTTTGAAGCGAAGGCTTAACCAAGTGACACTTCCCAATTACAGCGGGGCTCTCACTCTTAATATGG
GACTCGACCAACCCGTCGCTCAACGTTTCTGGTGAGCAGATTTTGTGTTTCCGAGTCATATCCACTGAAGGGTG
GAGTTGCTGATCCCGTGATAGACTGCCTCCTCCTCAGGAATGGATTGAGCACTTGATCAGGAGTCCGCTCCCTCGC
AGACCGATGTGGCCCTGATACGCTTCAAAACCCGATACCGGAAGAGTGTTGTTGAAGCTAAATTCATCGCTCC

Figura 23B

Figure 23B (cont)

GGTTACATCACAGTAGCCAACACGGGTTCCAGGCCAATCGTAGTTCGGGCAAACGGATACTTTCGATTCGACAGTTG
GGTCAATCAGTTCTACAGCCTGGCTCCAATGGGAACAGGAAATGGGAGGAGGCGTGTGCAGTAA

Figura 23B (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.13_VA173_2010_H9AWU4 (SEQ ID NO: 22)

MKMASNDAAPSNDGAASLVPEAINETMPLEPVAGASIAAPVAGQTNIIDPWIRTNFVQAPNGEFTVSPRNS
PGEILLNLELGPDLNPYLAHLSRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAIPNFPVDMISPAQITMLPHLI
VDVRTLEPIMIPLDVRNVFYHFNQPPQPRMLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEYIYLVPP
SVESKTKPFTLPILTISELTNSRFPISIEQLYTAPNENNVVQCQNGRCTLGELQGTQLLSSAVCSYRGRTVANS
GDNWDQNVQLQLTYPGASYDPTDEVPAPLGTQDFSGILYGVLTQDNVRENTGEAKNAKGVYISTTSKGFTPK
IGSIGLHSITEDVRPNQSRFTPVGVAQNENTPFQQWVLPHYAGALALNTNLAPAVAPTFPGEQLLFFRSRVP
CVQGLQGQDAFIDCLLPQEWVNHFYQEAAPSQADVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGFITVSHTGAYPLVV
PPNGHFRFDSWVNQFYS LAPMGTGNRRRVQ

Figura 24A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 otimizada para códon humano GII.13_VA173_2010_H9AWU4 (SEQ ID NO: 23)

ATGAAAATGGCTTCTAATGATGCCGCGCCAGCAATGATGGTGCCGCCAGCCTTGTGCCGAAGCAATTAACGAGA
CAATGCCCTTGAGCCAGTCGCCGGGGCTTCTATTGCGGCCCAAGTTGCTGGACAGACGAATATCATCGATCCTTGG
ATACGGACTAATTTTGTCAAGCTCCTAACGGAGAGTTCACTGTCTCCCCCGTAATAGTCCTGGCGAGATCCTGTTG
AACCTCGAGTTGGGGCCAGATCTCAATCCTTACCTGGCTCATCTGTCGAGAATGTACAACGGGTACGCGGGGGGGG
TTGAGGTGCAGGTCTTACTGGCAGGTAACGCATTACAGCAGGCAAGATTCTGTTTGCGCCATCCCTCCTAATTTTC
CAGTGGATATGATATCTCCAGCACAGATTACAATGCTGCCCCATTTGATAGTGGATGTGCGGACACTTGAACCTATC
ATGATCCCTTTGCCGATGTCCGAAATGTGTTTATCATTTCAACAACAGCCGAGCCAAGAATGCGTCTCGTCGCG
ATGCTGTACACCCCGTTGCGGTCCAACGGCTCTGGCGATGATGTTTTCACAGTGTCTGTGCGAGTGTTAACCCGCCCT
ACCCAGATTTTGAGTTTATATCTAGTTCCCTTCTGTGGAAAGCAAGACTAAACCTTTACTCTTCCATTCTGA
CTATATCCGAGCTTACCAACTCCCGGTTCCCATCTCAATCGAGCAACTGTACACTGCACCAACGAGAACAACGTAG
TCCAGTGCCAGAACGGGAGATGTACCCTGGACGGGGAGCTCCAAGGGACCACGCAACTGTTAAGTTCAGCCGTTTG
CAGTTACAGAGGCAGGACTGTGGCGAACTCTGGTGATACTGGGATCAAAATGTGTTGCAGCTGACTTACCCATCC
GGCGCAAGCTACGATCCAACAGATGAGGTGCCAGCGCCCTTGGCACACAGGATTTCTCAGGAATTCTATACGGGG
TGCTTACTCAGGATAATGTGCGAGAAAATACTGGCGAGGCCAAGAATGCTAAAGGAGTGTATATAAGCACGACAAG
CGGTAAGTTTACCCCAAAATTGGCAGTATTGGGCTCCACAGCATTACTGAGGACGTCCGCCCAAACAGCAGTCTC
GTTTCACTCCCGTGGGGGTGGCACAGAACGAGAACACACCTTCCAGCAGTGGGTCTTGCCCCATTATGCAGGTGCT
TTGGCGCTCAATACAAATCTGGCACCCGCCGTAGCGCCGACATTTCTGGGGAGCAATTGCTGTTCTTTAGAAGCCG
CGTCCCGTGTGTTAGGGCTTGCAGGGCCAGGACGCGTTTATTGATTGCTTCTTGCCCCAGGAATGGGTCAACCACT
TTTATCAGGAGGACGCGCCCTCTCAAGCAGATGTGGCCCTGATAAGATATGTGAATCCGACACAGGACGGAATTT
GTTTGAGGCAAACTCCACGGTCAGGATTCATTACTGTGAGTCACACAGGAGCCTATCCCTTGTGGTTCCACCTAA
TGGCCACTTCAGGTTGACTCTTGGGTCAATCAGTTTTATTGCTGGCACCAATGGGTACCGGAATGGTCGCCGTC
GGGTGCAATGA

Figura 24B

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.14_Saga_2008_JPN_ADE28701
(SEQ ID NO: 32)

MKMASNDATPSDDGAAGLVPEINNEVMALEPVAGASIAAPVVGQQNIIDPWIRNNFVQAPAGEFTVSPRNSPGELLDD
LELGPELNPLYLAHLARMYNGHAGGMEVQIVLAGNAFTAGKILFAAIPSPFYENLSPAQLTMCPHVIVDVRQLEPVLLPM
PDIRNVFYHYNQNNSPKRLVAMLYTLRANNSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFQFTFLVPPTVESKTKNFTLPVLRVSEMTN
SRFPVVLQMYTSRNNIIVQPQNGRCTTDGELLGTTILQSVSICNFKGTMQAKLNEEPYQLQLTNLDGSPIDPTDDMP
APLGTPDFQAMLYGVASQRSSIDNATRAHDAQIDTAGDTFAPKIGQVRFKSSSNDFDLHDPTKFTPIGVNVDDQHPRQ
WSLPNYGGHLALNNHLAPVTPLPFGEQILFFRSYIPSAGGHTDGAMDCLLPQEWVEHFYQEAAPSQSDIALVRFINPDT
GRVLFEAKLHKQGFLTIAASGDHPVIMPTNGYFRFEAWVNPFTLAPVGTGSGRRRIQ

Figura 25

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.17_Kawa_2014_A0A077KVU6
(SEQ ID NO: 24)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEGNNETLPLEPVAGAAIAAPVTGQNNIIDPWIRTNFVQAPNGEFTVSPRNS
PGEILLNLELGPDLNPLYLAHLARMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVEFLSPAQITMLPHLI
VDVRTLEPIMIPLDVRNTFFHYNNQPNRMRVLVAMLYTLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEFTYLVPP
SVESKTKPFLPILTLSELTSRFPVPIDSLFTAQNNVLQVQCQNGRCTLGELQGTQQLPSGICAFRGRVTA
TDHRDKWHMQLQLNLNGTTPDDVPAPLGTPDFKGVVFGVASQRNVGNDAPGSTRAHEAVISTYSPQFV
PKLGSVNFNRSDNDFQLQPTKFTPVGINDDGDHPRQWELPDYSGLLTLNMNLAPPVAPNFPGEQLLFFRSF
VPCSGGYNQGIVDCLIPQEWIQHFYQESAPSQSDVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGYITVAHSGDYPLVPPA
NGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRAQ

Figura 26A

VP1 otimizada para códon humano GII.17_Kawa_2014_A0A077KVU6
(SEQ ID NO: 25)

ATGAAAATGGCATCTAACGACGCAGCCCCCTCAAACGATGGCGCTGCTGGACTCGTGCCGGAGGGGAATAATGAG
ACACTTCCACTAGAGCCGGTTGCAGGCGCCGCTATAGCTGCCCCAGTGACAGGGCAGAATAATATTATAGACCCTTG
GATTCGGACAACTTCGTGCAGGCACCAACGGCGAGTTTACAGTATCCCCCGGAACTCCCCAGGTGAGATACTCC
TGAATCTTGAGCTCGGCCCTGACCTCAATCCATATCTGGCTCATCTGAGCCGCATGTACAATGGTTACGCTGGGGGG
GTCGAAGTGCAGGTCCTCTGGCCGGAAACGCCCTTACCCTGGCAAAATTCTGTTTGCCGCCGTTCCACCAAACTTT
CCAGTCGAATTCCTCTCTCCCGCGCAAATAACCATGCTGCCACATTTGATCGTTGACGTGCGGACCCTGGAGCCAATA
ATGATTCCTCCGCGGATGTGCGTAACACCTTTTTCCATTATAACAATCAGCCAACTCTCGGATGAGACTTGTTGCT
ATGCTGTACACCCCCCTGCGGAGCAACGGCAGTGCGCATGATGTGTTTACCGTGAGTTGCAGAGTCCTGACGCGCC
CAACCCCGGACTTCGAGTTCACCTACCTGGTGCCCCCTTCTGTGGAATCTAAGACCAAACCGTTTCACTGCCAATCT
TAACTCTCTCCGAAGTACTAACAGCCGGTTTCCAGTACCCATAGATTCTTTTTACCGCTCAAAACAACGTACTCCA
AGTCCAGTGCCAGAACGGCCGCTGTACGCTTGATGGTGAGTTGCAGGGGACAACACAGCTACTCCCCAGTGGCATC
TGTGCATTCCGGGGCCGCGTGACCGCTGAGACAGACCATCGTGACAAATGGCACATGCAACTCCAAAACCTTAAACG
GGACCACCTACGACCAACCGACGACGTCCTGCTCCGCTAGGGACTCCTGACTTTAAGGGGGTGTTGTTGCGGAGT
GGCCTCTCAGCGGAATGTTGGGAATGACGCCCCGGCTCTACCCGAGCTCACGAGGCCGTTATCTCAACATATAGCC
CCCAATTTGTGCCAAGCTCGGATCCGTTAATTTTCGTAGTAACGACAACGACTTCCAAGTGAACCAACGAAGTTTA
CGCCAGTGGGGATTAATGATGATGGAGACCATCTTTCCGCCAATGGGAACTACCAGATTATTCTGGGCTGCTCACC
CTCAATATGAACCTCGCCCCACCCGTGGCCCCCTAATTTCCCGGTGAGCAGCTGCTGTTTTTCGGAGCTTTGTGCCA
TGCAAGTGGCGGATATAATCAAGGCATCGTAGACTGCTTGATTCCCCAAGAGTGGATACAACATTTTACCAGGAAAG

Figura 26B

TGCGCCCTCCAGTCCGATGTGGCCCTGATACGGTACGTTAACCCCGATACCGGAAGAACATTATTCGAAGCGAAAT
TGCACAGATCAGGGTACATTACCGTTGCACATTCCGGCGATTATCCCTGGTGGTCCCGCCAACGGTTACTTTAGGT
TCGATAGTTGGGTCAACCAGTTCTATTCTAGCCCCAATGGGCACCGTAACGGCAGACGCCGGGCTCAGTAG

Figura 26B (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.21_Sali_2011_USA_AFC89665
(SEQ ID NO: 26)

MKMASNDAAPSNDGATGLVPEINTETLPLEPVAGAAIAAPVTGQNNIIDPWIRNNFVQAPNGEFTVSPRNSPGEILMNL
ELGPDNLNYPYLAHLSRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVDMLSPAQITMLPHLIVDVRTLEPIMIPLP
DVRNVFYHFNQAPRMRVLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEFTLVPPSVESKTKPFTLPILTIGELTNSR
FPAPIDQLYTSNADVVVQPQNGRCTLGELQGTTQLTTAICSYRGMTSNPTS DYWDDHLLHLVHPNGATYDPTEDVP
APFGTQDFRGILYGMTQNPRTSDEAANSHGIYSSTSEKFTPKLGTIGLHQVQGDIA SNQQSKFTPVGIAVNGNTPFRQ
WELPNYSGALTNLNLAPAVGPNFPGEQILFFRSNVPVQGGQPIEIDCLIPQEWVSHFYQESAPSQSDVALVRYVNPDT
GRTIFEAKLHRQGFTIAATGSNPVVPPNGYFRFDSWVNQFYALAPMGTGNGRRRVQ

Figura 27

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_Q84S (SEQ ID
NO:98)

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAAATAGQVNMIDPWIMSNYVQAPQGEFTISPNTT
PGDILFDLSLGPLNPFSLHAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVIAQATMFPHVIADVRV
LEPIEVPLEDVRNVLFHNNDSTPTMRILCMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPDFNFLFLVPPNVEQTKPFVSNL
PLNVLSNSRVPSLIKSMMSVQDHGQMVQFQNGRVTLTGQLQGTTPTSASQLCKIRGT VYHATGGQGLNLTEIDGTPYH
AFESPAPIGFIDLGECDWHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDSTFAPHLGTIHYTNADYNANVGLICSLWLSPPSGGAPK
VNPWAIPRYGSTLTEAAQLAPPIYPPGFGEAIVFFMSDFPIANGSDGLSVPTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDP
DTHRNLGEFKLYPEGFMTCV PNSSGSGPQTLPI NGVFTFISWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 28A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.3_Lil08_Q84S
otimizada para códon humano (SEQ ID NO:167)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCACAAACATGGATGGAACAAGCGGCGGGGCAACTTGTGCCGGAGGTG
TCCACGGCGGAACCCATTTCCATGGAACCTGTGGCGGCGCAGCCACTGCTGCCGCCACCGCAGGACAGGTAAACA
TGATCGACCCCTGGATCATGTCAAATTACGTT CAGGCTCCACAGGGGAGTTTACCATAAGCCCAAACAACACCCCG
GGTGACATCTTGTGTGACCTGAGCCTAGGACCACACTGAATCCGTTTCTGAGTCACTTGGCTCAGATGTATAATGGA
TGGGTTGGAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAATGCATTCACAGCGGGGAAGATTATTATCTCTTGCG
TGCCACCTGGATTGTCAGCCAGAACGTGTCTATCGCACAGGCAACCATGTTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGC
GTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCTTGAGGACGTGCGCAACGTCCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCCACCAT
GCGCTTGATATGTATGTTATATACTCCCTCCGCGCCAGTGGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTTGTGATTGCTGG
GCGGGTGTTGACTTGTCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTCTGGTGCCTCCTAATGTAGAACAGAAAAACAAGCC
ATTCAGCGTGCCAAACCTGCCCCCTAACGTGCTGTGCAATCCCGAGTGCCTTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATC
TCAGGATCACGGTCAAATGGTGAGTTTCAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCACAACCCC
AACCAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGGGGCTGAATCTTACT
GAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTCGAGTCACCTGCACCTATTGGATTTCCTGATCTTGGGGAGTGTGATTG
GCATATCAATGCTTCACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCATCGCATTGACGTAGCACAGGATAGCAC

Figura 28B

ATTTGCCCCGCACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGATTACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAG
 AGTGGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGCCCTAAAGTTAACCCTATGGGCTATTCCTCGGTACGGGTCTACGCTGACT
 GAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCATATATCCACCAGGATTGGGGGAAGCCATTGTTTTCTTATGTCCGATTTCCG
 ATAGCCAACGGTTCAGATGGCCTTAGTGCCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAAACGAGCA
 GGCTCCTACTCGGGGCGAGGCTGCCTTGTTGCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAAAC
 TCTACCCTGAAGGTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTGCCGATCAACGGCGTGT
 TCACGTTTATCAGCTGGGTTTCACGGTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACTGGGCCAGTTCCGAGGCTCGGG
 ATCAGACGGAGCTAG

Figura 28B (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_S94L (SEQ ID NO:8)

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAAATAGQVNMIDPWIMSNYVQAPQGEFTISPNNT
 PGDILFDLQLGPHLNPFLHLAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVISIAQATMFPHVIADVRV
 LEPIEVPLEDVRNVLFHNNDSTPTMRICMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPDFNLFVPPNVEQKTKPFVSPNL
 PLNVLSNSRVPSLIKSMMSVQDHGQMVQFQNGRVTLDGQLQGTTPTSASQLCKIRGTVYHATGGQGLNLTEIDGTPYH
 AFESPAPIGFDPDLGECDDHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDSTFAPHLGTIHYTNADYNANVGLICSLEWLSPPSGGAPK
 VNPWAIPRYGSTLTAQAAPPIYPPGFGEAIVFFMSDFPIANGSDGLSVPCTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDP
 DTHRNLGKFLYPEGFMTCVPNSSGSGPQTLPIINGVFTFISWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 28C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.3_Lil08_S94L
 otimizada para códon humano (SEQ ID NO:9)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCCAACAACATGGATGGAACAAGCGGCGGGGCAACTTGTGCCGGAGGTG
 TCCACGGCGGAACCCATTTCCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGCTGCCGCCACCGCAGGACAGGTAAACA
 TGATCGACCCCTGGATCATGTCAAATTACGTTACGGCTCCACAGGGGGAGTTTACCATAAGCCCAACAACACCCCG
 GGTGACATCTTGTTGACCTGCAGCTAGGACCACACTTGAATCCGTTTCTGCTCCACTTGGCTCAGATGTATAATGGA
 TGGGTTGGAAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGAATGCATTACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCG
 TGCCACCTGGATTTGCAGCCAGAACGTGTCTATCGCACAGGCAACCATGTTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGC
 GTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCTTGAGGACGTGCGCAACGTCCTATTCCATAACATGATAGACCCCCACCAT
 GCGCTTGATATGTATGTTATATACTCCCTCCGCGCAGTGGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTTGTGATTGCTGG
 GCGGGTGTTGACTTGCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTTCTGGTGCCTCCAAATGTAGAACAGAAAAACAAGCC
 ATTCAGCGTGCCAAACCTGCCCCTTAACGTGCTGTCGAATCCCGAGTGCCTTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATC
 TCAGGATCACGGTCAAATGGTGCAAGTTTCAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCACAAACCC
 AACCAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGGGGCTGAATCTTACT
 GAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTGAGTCACTGCACCTATTGGATTCCCGATCTTGGGGAGTGTGATTG
 GCATATCAATGCTTCACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCATCGCATTGACGTAGCACAGGATAGCAC
 ATTTGCCCCGCACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGATTACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAG
 AGTGGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGCCCTAAAGTTAACCCTATGGGCTATTCCTCGGTACGGGTCTACGCTGACT
 GAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCATATATCCACCAGGATTGGGGGAAGCCATTGTTTTCTTATGTCCGATTTCCG
 ATAGCCAACGGTTCAGATGGCCTTAGTGCCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAAACGAGCA
 GGCTCCTACTCGGGGCGAGGCTGCCTTGTTGCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAAAC
 TCTACCCTGAAGGTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTGCCGATCAACGGCGTGT

Figura 28D

TCACGTTTATCAGCTGGGTTTCACGGTTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACTGGGCCAGTTCGGAGGCTCGGG
ATCAGACGGAGCTAG

Figura 28D (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_Q84S+S94L (SEQ ID NO:10)

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAAATAGQVNMIDPWIMSNYVQAPQGEFTISPNT
PGDILFDLSLGPLNPFLLHLAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVSIQATMFPHVIADVRVL
EPIEVPLEDVNRNLFHNNSTPTMRILCMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPDFNLFVPPNVEQKTKPFSV
PLNVLSNRSRVP
SLIKSMMSVSDHGMVQFQNGRVTLTGQLQGTTPTSASQLCKIRGT
VYHATGGQGLNLTEIDGTPYH
AFESPAPIGF
PDLGECDWHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDSTFAPHLGTIHYTNADYNANVGLICSLEWLSPPSGGAPK
VNPWAI
PRYGSTL
TEAQLAPPIYPPGGEAIVFFMSDFPIANGSDGLSVPCTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDP
DTHRN
LGEFKLYPEGFMTCVPNSSGSGPQTL
PINGVFTFISWVS
RFYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 28E

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.3_Lil08_Q84S+S94L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:11)

ATGATGATGGCTTCAAGGATGCTCCACAAACATGGATGGAACAAGCGGCGCGGGGCAACTTGTGCCGGAGGTG
TCCACGGCGGAACCCATTTCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGTGCCGCCACCGCAGGACAGGTAAACA
TGATCGACCCCTGGATCATGTCAAATTACGTTCAGGCTCCACAGGGGGAGTTACCATAAGCCCAAACAACACCCCG
GGTGACATCTTGTGGACCTGAGCCTAGGACCACCTGAATCCGTTTCTGCTCCACTTGGCTCAGATGTATAATGGA
TGGGTTGGAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAATGCATTACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCG
TGCCACCTGGATTGTCAGCCAGAACGTGTCTATCGCACAGGCAACCATGTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGC
GTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCTTGAGGACGTGCGCAACGTCCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCCACCAT
GCGCTTGATATGTATGTTATATACTCCCTCCGCGCCAGTGGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTGTGATTGCTGG
GCGGGTGTTGACTTGTCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTCTGGTGCCCTCAAATGTAGAACAGAAAAACAAGCC
ATTCAGCGTGCCAAACCTGCCCCCTAACGTGCTGTCGAATCCCGAGTGCCTTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATC
TCAGGATCACGGTCAAATGGTGCAAGTTTTCAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCACAACCCC
AACCAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGGGGCTGAATCTTACT
GAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTGAGTCACTGCACCTATTGGATTTCGGATCTTGGGGAGTGTGATTG
GCATATCAATGCTTCACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCATCGCATTGACGTAGCACAGGATAGCAC
ATTTGCCCCGACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCGAGATTACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAG
AGTGGCTATCTCCGCAAGCGGTGGGGCCCCCTAAAGTTAACCCATGGGCTATTCTCGGTACGGGTCTACGCTGACT
GAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCATATCCACCAGGATTCGGGGAAGCCATTGTTTTCTTTATGTCCGATTTTCCG
ATAGCCAACGGTTCAGATGGCCTTAGTGTCCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAAACGAGCA
GGCTCCTACTCGGGGCGAGGCTGCCTTGTTCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAAAC
TCTACCCTGAAGGTTTCATGACCTGCGTACCTAAGTCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTTGCCGATCAACGGCGTGT
TCACGTTTATCAGCTGGGTTTCACGGTTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACTGGGCCAGTTCGGAGGCTCGGG
ATCAGACGGAGCTAG

Figura 28F

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_A43V+S94L (SEQ ID NO:170)

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAVATAGQVNMIDPWIMSNYVQAPQGE
FTISPNNTPGDILFDLQLGPHLNPFLHLAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVSLA
QATMFPHVIADVRVLEPIEVPLEDVRNVLFHNNDSTPTMRILICMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPD
FNFLFLVPPNVEQKTKPFVSNLPLNVLSNSRVPSLIKSMMSQDHGQMVQFQNGRVTLDGQLQGTTPTSA
SQLCKIRGTVYHATGGQGLNLTEIDGTPYHAFESPAPIGFIDLGECDWHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDST
FAPHLGTHIYNADYNANVGLICSLEWLSPPSGGAPKVPNPWAIPRYGSTLTEAAQLAPPIYPPGFGAIVFFMS
DFPIANGSDGLSVPCTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDPDTHRNLGEFKLYPEGFMTCVPNSSSGSGPQ
TLPINGVFTFISWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 28G

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.3_Lil08_A43V+S94L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:169)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCACAAACATGGATGGAACAAGCGGCGCGGGGCAACTTGTGCCG
GAGGTGTCCACGGCGGAACCCATTTCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGCTGTGGCCACCGCA
GGACAGGTAAACATGATCGACCCCTGGATCATGTCAAATTACGTTACAGGCTCCACAGGGGGAGTTTACC
ATAAGCCCAAAACAACACCCCGGGTGACATCTTGTGGTACCTGCAGCTAGGACCACACTGAATCCGTTTCT
GCTCCACTTGGCTCAGATGTATAATGGATGGGTGGAAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAA
TGCATTACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCCTGCCACCTGGATTGTCAGCCCAGAACGTGTCTATC
GCACAGGCAACCATGTTTCCGATGTCATCGCAGATGTGCGCGTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCTTG
AGGACGTGCGCAACGTCCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCAACCATGCGCTTGATATGTATGTTATAT
ACTCCCTCCGCGCCAGTGCGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTTGTGATTGCTGGGCGGGTGTTGACTT
GTCCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTCTGGTGCTCCAAATGTAGAACAGAAAACAAAGCCATTGAGC
GTGCCAAACCTGCCCTTAACGTGCTGTGAATTCCCGAGTGCTTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATC
TCAGGATCACGGTCAAATGGTGCAATTCAGAACGCGCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCA
CAACCCCAACAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGG
GGCTGAATCTTACTGAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTCGAGTCACCTGCACCTATTGGATTTCCT
GATCTTGGGGAGTGATGGCATATCAATGCTTACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCA
TCGATTGACGTAGCACAGGATAGCACATTTGCCCGCACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGAT
TACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAGAGTGGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGCCCTAAA
GTTAACCCATGGGCTATTCTCGGTACGGGTCTACGCTGACTGAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCCATAT
ATCCACCAGGATTCGGGGAAGCCATTGTTTCTTTATGTCCGATTTTCCGATAGCCAACGGTTCAGATGGC
CTTAGTGTCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAACGAGCAGGCTCTACTCGGG
GCGAGGCTGCCTTGTTCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAACTCTACCC
TGAAGGTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTTGCCGATCAACGGCGTG
TTCACGTTTATCAGCTGGGTTTACGGTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACCTGGGCCAGTTTCGGA
GGCTCGGGATCAGACGGAGCTAG

Figura 28H

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_M57I+S94L (SEQ ID NO:172)

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAAATAGQVNMIDPWISNYVQAPQGEFT
ISPNNTPGDILFDLQLGPHLNPFLHLAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVISIAQ
ATMFPHVIADVRLIEVPLEDVRLVLFHNNDSTPTMRLICMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPDF
NFLFLVPPNVEQKTKPFVSNPLPLNVLSNSRVPSLIKSMMSVQDHGQMVQFQNGRVTLDGQLQGTTPTSAS
QLCKIRGTVYHATGGQGLNLTEIDGTPYHAFESPAPIGFDPDLGECDDWHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDSTF
APHLGTIHYTNADYNANVGLICSLEWLSPPSGGAPKVPNPWAIPRYGSTLTEAAQLAPPIYPPGFGEAIVFMS
DFPIANGSDGLSVPCTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDPDTHRNLGFEKLYPEGFMTCVNPSSSGSGPQ
TLPINGVFTFISWVSRFYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 28I

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.3_Lil08_M57I+S94L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:171)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCCAACAACATGGATGGAACAAGCGGCGCGGGCAACTTGTGCCG
GAGGTGTCCACGGCGGAACCCATTTCCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGCTGCCGCCACCGCA
GGACAGGTAAACATGATCGACCCCTGGATCATCTCAAATTACGTTACAGGCTCCACAGGGGGAGTTTACCA
TAAGCCCAAAACAACACCCCGGGTGACATCTTGTGTTGACCTGCAGCTAGGACCACACTTGAATCCGTTTCTG
CTCCACTTGGCTCAGATGTATAATGGATGGGTTGGAAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAAT
GCATTCACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCGTGCCACCTGGATTGCGAGCCAGAACGTGTCTATCG
CACAGGCAACCATGTTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGCGTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCCTTGA
GGACGTGCGCAACGTCCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCAACCATGCGCTTGATATGTATGTTATATA
CTCCCCCTCCGCGCCAGTGGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTTGATTGCTGGGCGGGTGTGACTTG
TCCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTCTGGTGCTCCAAATGTAGAACAGAAAACAAAGCCATTGACGG
TGCCAAACCTGCCCCCTAACGTGCTGTGAATTCCCGAGTGCTTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATCT
CAGGATCACGGTCAAATGGTGCAGTTTCAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCAC
AACCCCAACCAAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGGG
GCTGAATCTTACTGAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTCGAGTCACCTGCACCTATTGGATTTCGG
ATCTTGGGGAGTGTGATTGGCATATCAATGCTTCACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCAT
CGCATTGACGTAGCACAGGATAGCACATTTGCCCCGCACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGATT
ACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAGAGTGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGGCCCTAAAG
TTAACCATGGGCTATTCTCGGTACGGGTCTACGCTGACTGAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCATATA
TCCACCAGGATTCGGGGAAGCCATTGTTTCTTTATGTCCGATTTCCGATAGCCAACGGTTCAGATGGCC
TTAGTGTCCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAACGAGCAGGCTCCTACTCGGGG
CGAGGCTGCCTTGTTCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAAACCTTACCCT
GAAGGTTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGCCCTCAAACCTTGCCGATCAACGGCGTGT
TCACGTTTATCAGCTGGGTTTACCGTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACTGGGCCAGTTCGGAG
GCTCGGGATCAGACGGAGCTAG

Figura 28J

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.3_Lil08_A43V+M57I+S94L
(SEQ ID NO:174)

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAVATAGQVNMIDPWIIISNYVQAPQGEFT
ISPNNTPGDILFDLQLGPHLNPFLHLAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNVSIAQ
ATMFPHVIADVRVLEPIEVPLEDVRNVLFHNNDSTPTMRLICMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPDF
NFLFLVPPNVEQKTKPFSVPLNPLNVLSNSRVPSLIKSMMSVQDHGQMVQFQNGRVTLTGQLQGTTPTSAS
QLCKIRGTVYHATGGQGLNLTEIDGTPYHAFESPAPIGFDPDLGECDDWHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDSTF
APHLGTIHYTNADYNANVGLICSLEWLSPPSGGAPKVNPAIPRYGSTLEAAQLAPPIYPPGFGAIVFFMS
DFPIANGSDGLSVPCTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDPDTHRNLGFEKLYPEGFMTCPVNSSSGSGPQ
TLPINGVFTFISWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS

Figura 28K

Sequência de ácidos nucleicos de
VP1_GI.3_Lil08_A43V+M57I+S94L otimizada para códon humano
(SEQ ID NO:173)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCACAAACATGGATGGAACAAGCGGCGGGGGCAACTTGTGCCG
GAGGTGTCCACGGCGGAACCCATTTCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGCTGTGCCACCGCA
GGACAGGTAACATGATCGACCCCTGGATCATCTCAAATTACGTTACGGCTCCACAGGGGGAGTTTACCA
TAAGCCCAACAACACCCCGGGTGACATCTTGTGACCTGCAGCTAGGACCACACTTGAATCCGTTTCTG
CTCCACTTGGCTCAGATGTATAATGGATGGGTTGGAAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAAT
GCATTCACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCGTGCCACCTGGATTTGCAGCCAGAACGTGTCTATCG
CACAGGCAACCATGTTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGCGTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCCTTGA
GGACGTGCGCAACGTCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCAACCATGCGCTTGATATGTATGTTATATA
CTCCCCTCCGCGCCAGTGGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTTGATTGCTGGGCGGGTGTGACTTG
TCCTAGCCCTGACTTCAACTTCCTTTTCTGGTGCCTCCAAATGTAGAACAGAAAACAAAGCCATTCAGCG
TGCCAAACCTGCCCCTTAACGTGCTGTGCAATCCCGAGTGCCCTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATCT
CAGGATCACGGTCAAATGGTGCAGTTTACAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCAC
AACCCCAACAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGGG
GCTGAATCTTACTGAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTCGAGTCACCTGCACCTATTGGATTTCGG
ATCTTGGGGAGTGATTGGCATATCAATGCTTACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATTCAT
CGCATTGACGTAGCACAGGATAGCACATTTGCCCCGACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGATT
ACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAGAGTGGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGCCCCATAAG
TTAACCCATGGGCTATTCTCGGTACGGGTCTACGCTGACTGAGGCGGCTCAGCTGGCACCCCCATATA
TCCACCAGGATTGGGGGAAGCCATTGTTTTCTTATGTCCGATTTTCCGATAGCCAACGGTTTCAAGTGCC
TTAGTGTCCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAAACGAGCAGGCTCCTACTCGGGG
CGAGGCTGCCTTGTGATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAAACCTGGGCGAATTCAAACCTTACCT
GAAGTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTTGCCGATCAACGGCGTGT
TCACGTTTATCAGCTGGGTTTACGGTTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACTGGGCCAGTTCGGAG
GCTCGGGATCAGACGGAGCTAG

Figura 28L

Sequência de aa de VP1_GI.3_Lil08_S94X; onde X = V, I, M, T, E, D, N, Q, K, ou H

MMMASKDAPTNMDGTSGAGQLVPEVSTAEPISMEPVAGAATAAATAGQVNMIDPWIMSNYVQAPQGE
FTISPNNTPGDILFDLQLGPHLNPFLXHLAQMYNGWVGNMKVRVLLAGNAFTAGKIIISCVPPGFAAQNV
QATMFPHVIADVRVLEPIEVPLEDVRNVLFHNNDSTPTMRILCMLYTPLRASGSSSGTDPFVIAGRVLTCPSPD
FNFLFLVPPNVEQKTKPFVSNLPLNVLSNSRVPSLIKSMMSQDHGQMVQFQNGRVTLGGQLQGTTPTSA
SQLCKIRGTVYHATGGQGLNLTEIDGTPYHAFESPAPIGFPDLGECDDWHINASPANAFTDGSIIHRIDVAQDST
FAPHLGTHIYTNADYNANVGLICSLEWLSPPSGGAPKVNWPWAIPRYGSTLTEAAQLAPPIYPPGFGEAIVFFMS
DFPIANGSDGLSVPCTIPQEFVTHFVNEQAPTRGEAALLHYVDPDTHRNLGFEKLYPEGFMTCVPNSSSGSGPQ
TLPINGVFTFISWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGIRRS*

Figura 28M (SEQ ID NO:292)

VP1_GI.3_Lil08_S94x hCod otimizada; 'x' = V (XXX=GTG), I (XXX=ATC), M (XXX=ATG), T (XXX = ACC), E (XXX=GAG), D (XXX=GAC), N (XXX=AAC), Q (XXX=CAG), K (XXX=AAG), ou H (XXX=CAC)

ATGATGATGGCTTCCAAGGATGCTCCACAAACATGGATGGAACAAGCGGCGCGGGGCAACTTGTGCCG
GAGGTGTCCACGGCGGAACCCATTTCATGGAACCTGTGGCCGGCGCAGCCACTGCTGCCGCCACCGCA
GGACAGGTAAACATGATCGACCCCTGGATCATGTCAAATTACGTTCAAGGCTCCACAGGGGGAGTTTACC
ATAAGCCCAAACAACACCCCGGTGACATCTTGTTTGACCTGCAGCTAGGACCACACTTGAATCCGTTTCT
GXXXCACTTGGCTCAGATGTATAATGGATGGGTGGAAACATGAAGGTGCGCGTGCTCCTGGCGGGCAA
TGCAATTCACAGCCGGGAAGATTATTATCTCTTGCCTGCCACCTGGATTTCAGCCCAGAACGTGTCTATC
GCACAGGCAACCATGTTTCCGCATGTCATCGCAGATGTGCGCGTGCTAGAGCCCATCGAGGTGCCCTTG
AGGACGTGCGCAACGTCCTATTCCATAACAATGATAGCACCCCCACCATGCGCTTGATATGTATGTTATAT
ACTCCCTCCGCGCCAGTGCGGTCCAGCTCCGGGACCGATCCTTTTGTTGATTGCTGGGCGGGTGTGACTT
GTCCTAGCCCTGACTTCAACTTCTTTTCTGGTGCCTCCAAATGTAGAACAGAAAACAAAGCCATTGAGC
GTGCCAAACCTGCCCTTAACGTGCTGTCGAATTCAGAGTGCTTCCCTTATTAAGTCCATGATGGTATC
TCAGGATCACGGTCAAATGGTGCAGTTTCAGAACGGCCGAGTGACGTTAGACGGGCAGCTGCAGGGCA
CAACCCCAACAGTGCCAGTCAGCTGTGTAAGATCAGAGGCACCGTCTACCACGCAACTGGCGGACAGG
GGCTGAATCTTACTGAGATCGATGGTACCCCTACCATGCATTCGAGTCACCTGCACCTATTGGATTTCC
GATCTTGGGGAGTGTTGATTGGCATATCAATGCTTCACCTGCCAACGCTTTCACAGACGGGTCTATTATCA
TCGCATTGACGTAGCACAGGATAGCACATTTGCCCCGCACCTGGGTACCATCCACTATACGAACGCAGAT
TACAACGCAAACGTGGGTCTTATCTGTAGCCTAGAGTGGCTATCTCCGCCAAGCGGTGGGGCCCCCTAAA
GTTAACCCATGGGCTATTCTCGGTACGGGTCTACGTGACTGAGGCCGCTCAGCTGGCACCCCCCATAT
ATCCACCAGGATTCGGGGAAGCCATTGTTTTCTTTATGTCCGATTTTCCGATAGCCAACGGTTCAGATGGC
CTTAGTGTCCTTGACGATTCCACAGGAATTTGTGACACACTTCGTAAACGAGCAGGCTCCTACTCGGG
GCGAGGCTGCCTTGTTCATTACGTAGACCCCGATACCCATAGAACTGGGCGAATTCAACTCTACCC
TGAAGGTTTCATGACCTGCGTACCTAACTCCTCCGGCAGTGGCCCTCAAACCTTGCCGATCAACGGCGTG
TTCACGTTTATCAGCTGGGTTTACGGTTTACCAACTCAAGCCCGTCGGAACAACCTGGGCCAGTTCCGA
GGCTCGGGATCAGACGGAGCTAG

Figura 28N (SEQ ID NO:293)

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.5_Siklos_Q84S (SEQ ID NO:34)

MMMASKDAPSSADGANGAGQLVPEVNNAEPLDLPVAGASTALATAGQVNMIDPWIFNNFVQAPQGEFTISPNNTP
GDILFDLSLGPLNPFHLAHSQMYNGWVGNMVRVILAGNAFTAGKVIICCVPPGFQSRTLSIAQATLFPHIIADVRTLEPI
EIPLEDVRNTLYHTNDNQPTMRLLCMLYTPLRGSGSGGTDAFVAVAGRVLTCPSSDFNFLVPPTVEQKTRPFSVPNIPL
QLLSNSRVPNLIQSMVLSPDQAQNVQFQNGRCTTDGQLLGTTPVSVSQILKFRGKVSAGSKVINLTLDGSPFLAFEAPAP
TGFPDLGTSWDWHVEMSLNSNSQSSGNPILLRDIHPNSSEFVPHLGVCVTAIEVAGDYGTIQWTSQPSNVTPVPDVNF
WTIPHYGSNLAEASQLAPVVYPPGFGEAIVYFMSPIPGPNTAHKPNLVPCLLPQEFVTHFVSEQAPSMGEAALVHYVDPD
TNRNLGEFKLYPEGFITCVPNGTGPQQLPLNGVFVFASWVSRYQLKPVGTASSARGRLGVRR

Figura 29A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.5_Siklos_Q84S otimizada para códon humano (SEQ ID NO:35)

ATGATGATGGCCTCCAAAGACGCTCCTAGCAGTGCTGATGGCGCTAACGGTGCCGGCCAGCTGGTCCCCGAGGTGA
ATAACGCCGAGCCTCTCCCTTGGACCCAGTAGCCGGAGCTTCAACGGCCCTAGCTACTGCCGGACAGGTTAATATG
ATTGACCCTGGATTTTCAATAATTCGTGCGAGGCCCTCAAGGCGAGTTTACTATAAGCCCTAACACACACACAGGG
GATATTCTGTTGACCTGAGCTTAGGCCCTCATCTCAACCCCTTCTTGCCCACTGAGCCAGATGTACAATGGCTGG
GTGGGCAACATGCGAGTGAGAGTTATCCTCGCAGGGAACGCCCTTACCCTGCTGTAAGGTGATCATTTGTTGCGTAC
CACCTGGATTCCAGTCTAGGACATTAAGTATTGCGCAAGCTACCCTCTTCTCATATCATCGCCGACGTGCGGACAC
TAGAGCCCATCGAGATCCCACTGGAGGATGTCCGGAATACCCTGTACCATACCAACGATAATCAGCCCACTATGAGG
TACTGTGATGCTGTACACGCCACTCCGGACTGGTGGGGGACGTGGGGGGACCGATGCTTTCGTCGTTGCCGGTA
GGGTGCTCACTTGCCCGTCATCTGACTTTAACTTCTATTCCTTGTCGCCCAACGGTGGAACAGAAAACGAGACCTT
TTCCGTACCTAACATCCCTTTACAGCTCCTAAGCAATAGCAGAGTACCTAACCTGATCCAATCCATGGTTCTTAGCCC
TGATCAAGCGCAGAACGTACAGTTTCAGAACGGGCGGTGCACCACAGATGGCCAGCTGCTTGGTACAACCTCCCGTC
TCCGTGTCTCAGATACTTAAGTTTCGCGGCAAGGTCTCCGCTGGATCCAAAGTAATCAACCTCACTGAGCTTGATGG
CTCTCCCTTTCTGGCGTTTCGAGGCGCCCGCCCAACAGGCTTTCAGACCTGGGAACATCCGATTGGCATGTGAGAG
TGAGTCTGAATAGCAACTCCAGTCTTCTGGCAATCCAATACTGCTCCGCGATATCCATCCTAATTCTAGCGAGTTCG
TTCCACACCTGGGTTCTGTGTGCGTGACGGCTGCAATAGAGGTGGCTGGCGACTACACGGGTACCATTCAGTGGAC
CTCTAGCCAAGTAACGTGACCCCTGTGCGAGACGTTAACTTTTGGACAATTCCACACTACGGCTCTAACTTGGCCGA
AGCATCCCAGCTTGCCCCGTTGTATATCCCCAGGCTTGGCGAAGCAATAGTTTATTTATGTCCCCAATCCCTGG
ACCTAACACAGCACACAAGCCAACTCGTCCCATGCCTGCTGCCCCAGGAGTTCGTGACTCATTTCTGTTTCGGAACA
AGCCCCATCAATGGGGGAGGCCGCCCTGGTCCACTACGTGGATCCAGATACCAATCGGAATCTGGGAGAATTCAAA
CTCTACCTGAAGGATTATTACATGTGTGCCAATGGAACAGGACCGCAGCAGCTCCCACTGAACGGTGTCTTTGT
ATTGCGCATCATGGGTAGCCGTTCTATCAACTTAAACCCGTGGGGACAGCTTCATCTGCCCGGGGCGCCTTGCGG
TGCGGCGCTGA

Figura 29B

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.5_Siklos_A94L (SEQ ID NO:36)

MMMASKDAPSSADGANGAGQLVPEVNNAEPLDPVAGASTALATAGQVNMIDPWIFNNFVQAPQGEFTISPNNTP
GDILFDLQLGPHLNPFLHLSQMYNGWVGNMRVRVILAGNAFTAGKVIICVPPGFQSRTLSIAQATLPHIADVRTLEPI
EIPLEDVRNTLYHTNDNQPTMRLLCMLYPLRTGGGSGGTDAFVVAGRVLTCPSSDFNFLVLPPTVEQKTRPFSVPNIPL
QLLSNSRVPNLIQSMVLSPDQAQNVQFQNGRCTTDGQLLGTTTPVSVSILKFRGKVSAGSKVINLTLDGSPFLAFEAPAP
TGFPDLGTSWDHVEMSLNSNSQSSGNPILLRDIHPNSSEFVPHLGVCVTAIEVAGDYGTIQWTSQPSNVTPVPDVNF
WTIPHYGSNLAEASQLAPVVYPPGFGEAIVYFMSPIPGPNTAHKPNLVPCLLPQEFVTHFVSEQAPSMGEAALVHYVDPD
TNRNLGEFKLYPEGFITCVPNGTGPQQLPLNGVVFVASFWSRFYQLKPVGTASSARGRLGVRR

Figura 29C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.5_siklos_A94L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:37)

ATGATGATGGCCTCCAAGACGCTCCTAGCAGTGCTGATGGCGCTAACGGTGCCGGCCAGCTGGTCCCCGAGGTGA
ATAACGCCGAGCCTCTCCCTTGACCCAGTAGCCGGAGCTTCAACGGCCCTAGCTACTGCCGGACAGGTAAATATG
ATTGACCCTGGATTTTCAATAATTCGTGCAGGCCCTCAAGGCGAGTTTACTATAAGCCCTAACACACACAGGAG
GATATTCTGTTCGACCTGCAGTTAGGCCCTCATCTCAACCCCTTCTGCTCCACCTGAGCCAGATGTACAATGGCTGG
GTGGGCAACATGCGAGTGAGAGTTATCCTCGCAGGGAACGCCTTTACCGCTGGTAAGGTGATCATTGTTGCGTAC
CACCTGGATTCCAGTCTAGGACATTAAGTATTGCGCAAGCTACCTCTTCTCATATCATCGCCGACGTGCGGACAC
TAGAGCCCATCGAGATCCCACTGGAGGATGTCCGGAATACCTGTACCATAACGATAATCAGCCCACTATGAGG
TACTGTGCATGCTGTACACGCCACTCCGGACTGGTGGGGGACAGTGGGGGGACCGATGCTTTCGTCGTTGCCGGTA
GGGTGCTCACTTGGCCGTCATCTGACTTTAACTTCTATTCTTGTGCCCCAACGGTGGAACAGAAAACGAGACCTT
TTTCCGTACCTAACATCCCTTTACAGCTCCTAAGCAATAGCAGAGTACCTAACCTGATCCAATCCATGTTCTTAGCCC
TGATCAAGCGCAGAACGTACAGTTTCAGAACGGGCGGTGCACCACAGATGGCCAGCTGCTGGTACAACCTCCGTC
TCCGTGTCTCAGATACTTAAGTTTCGCGCAAGGTCTCCGTGGATCCAAAGTAATCAACCTCACTGAGCTTGATGG
CTCTCCCTTCTGGCGTTTCGAGGCGCCCGCCCAACAGGCTTTCAGACCTGGGAACATCCGATTGGCATGTCGAGA
TGAGTCTGAATAGCAACTCCAGTCTTCTGGCAATCCAATACTGCTCCGCGATATCCATCCTAATTCTAGCGAGTTCTG
TTCCACACCTGGGTTCTGTGTGCGTGACGGCTGCAATAGAGGTGGCTGGCGACTACACGGGTACCATTCAGTGGAC
CTCTCAGCCAAGTAACGTGACCCCTGTGCCAGACGTTAACTTTGGACAATCCACACTACGGCTCTAACTTGGCCGA
AGCATCCCAGCTTGCCCCGTTGTATATCCCCAGGCTTTGGCGAAGCAATAGTTTATTTATGTCCCCAATCCCTGG
ACCTAACACAGCACACAAGCCAAACCTCGTCCATGCTGCTGCCCCAGGAGTTCGTGACTCATTTGTTTCGGAACA
AGCCCCATCAATGGGGGAGGCCGCCCTGGTCCACTACGTGGATCCAGATACCAATCGGAATCTGGGAGAATTCAAA
CTCTACCCTGAAGGATTCATTACATGTGTGCCAATGGAACAGGACCGCAGCAGCTCCCACTGAACGGGTGCTTTGT
ATTCGCATCATGGGTAGCCGTTCTATCAACTTAAACCGTGGGGACAGCTTCATCTGCCCCGGGGCGCCTTGGCG
TGGCGCGCTGA

Figura 29D

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.5_siklos_Q84S+A94L (SEQ ID NO:38)

MMMASKDAPSSADGANGAGQLVPEVNNAEPLDPVAGASTALATAGQVNMIDPWIFNNFVQAPQGEFTISPNNTP
GDILFDLSLPHLNPFLHLSQMYNGWVGNMRVRVILAGNAFTAGKVIICVPPGFQSRTLSIAQATLPHIADVRTLEPI
EIPLEDVRNTLYHTNDNQPTMRLLCMLYPLRTGGGSGGTDAFVVAGRVLTCPSSDFNFLVLPPTVEQKTRPFSVPNIPL
QLLSNSRVPNLIQSMVLSPDQAQNVQFQNGRCTTDGQLLGTTTPVSVSILKFRGKVSAGSKVINLTLDGSPFLAFEAPAP

Figura 29E

TGFPDLGTS DWHVEMSLNSNSQSSGNPILLRDIHPNSSEFVPHLGSVCVTAAIEVAGDYTGTIQWTSQPSNVTPVPDVNF
 WTIPHYGSNLAEASQLAPVVYPFGGEAIVYFMSPIPGPNTAHKPNLVPCLLPQEFVTHFVSEQAPSMGEAALVHYVDPD
 TNRNLGEFKLYPEGFITCVPNGTGPQQPLNGVVFASWVSRYQLKPVGTASSARGRLGVRR

Figura 29E (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.5_siklos_Q84S+A94L
 otimizada para códon humano (SEQ ID NO:39)

ATGATGATGGCCTCCAAAGACGCTCCTAGCAGTGCTGATGGCGCTAACGGTGCCGGCCAGCTGGTCCCCGAGGTGA
 ATAACGCCGAGCCTCTCCCCCTGGACCCAGTAGCCGGAGCTTCAACGGCCCTAGCTACTGCCGGACAGGTAAATATG
 ATTGACCCCTGGATTTTCAATAATTCGTGCAGGCCCCCTCAAGGCGAGTTTACTATAAGCCCTAACACACACCAGGG
 GATATTCTGTTGACCTGAGCTTAGGCCCTCATCTCAACCCCTTCTTGCTCCACCTGAGCCAGATGTACAATGGCTGG
 GTGGGCAACATGCGAGTGAGAGTTATCCTCGCAGGGAACGCCTTTACCGCTGGTAAGGTGATCATTTGTTGCGTAC
 CACCTGGATTCCAGTCTAGGACATTAAGTATTGCGCAAGCTACCCCTTTCTCATATCATCGCCGACGTGCGGACAC
 TAGAGCCCATCGAGATCCCACTGGAGGATGTCCGGAATACCCTGTACCATAACGATAATCAGCCCACTATGAGG
 TTAGTGTCATGCTGTACACGCCACTCCGGACTGGTGGGGGACGATGCTTTCGTCGTTGCCGGTA
 GGGTGCTCACTTGCCGTCATCTGACTTTAACTTCCTATTCTTGTGCCCCCAACGGTGGAACAGAAAACGAGACCTT
 TTTCCGTACCTAACATCCCTTACAGCTCCTAAGCAATAGCAGAGTACCTAACCTGATCCAATCCATGGTTCTTAGCCC
 TGATCAAGCGCAGAACGTACAGTTTCAGAACGGGCGGTGCACCACAGATGGCCAGCTGCTTGGTACAACTCCCGTC
 TCCGTGTCTCAGATACTTAAGTTTCGCGGCAAGGTCTCCGCTGGATCCAAAGTAATCAACCTCACTGAGCTTGATGG
 CTCTCCCTTTCTGGCGTTCGAGGCGCCCGCCCCAACAGGCTTTCAGACCTGGGAACATCCGATTGGCATGTCGAGA
 TGAGTCTGAATGAACCTCCAGTCTTCTGGCAATCCAATACTGTCCGCGATATCCATCCTAATTCTAGCGAGTTCTG
 TTCCACACCTGGGTTCTGTGTGCGTGACGGCTGCAATAGAGGTGGCTGGCGACTACACGGGTACCATTCAGTGAC
 CTCTCAGCCAAGTAACGTGACCCCTGTGCCAGACGTTAACTTTTGGACAATCCACACTACGGCTCTAATTGGCCGA
 AGCATCCCAGCTTGCCCCGTTGTATATCCCCAGGCTTTGGCGAAGCAATAGTTTATTTATGTCCCAATCCCTGG
 ACCTAACACAGCACACAAGCCAAACCTCGTCCATGCCTGTGCCCCAGGAGTTCGTGACTATTTCTGTTCCGGAACA
 AGCCCCATCAATGGGGGAGGCCCGCTGTGCTTACGTGGATCCAGATACCAATCGGAATCTGGGAGAAATCAAA
 CTCTACCTGAAGGATTCTTACATGTGTGCCAATGGAACAGGACCGCAGCAGCTCCCACTGAACGGTGCTTTGT
 ATTCGCATCATGGGTTAGCCGTTCTATCAACTTAAACCCGTGGGGACAGCTTCATCTGCCCGGGGGCGCCTTGGCG
 TCGCGCGCTGA

Figura 29F

Sequência de aminoácidos de VP1_ GI.7/GA5043/USA/2014_R84S
 (SEQ ID NO:177)

MMMASKDAPSNMDGTSGAGQLVPEVNAAEPLPLEPVGAATAVATAGQVNMIDPWIMNMFVQAPEGE
 FTISPNNTPGDILFDLSLGPLNPFLLHLSQMYNGWVGNNMRVRVMLAGNAFSAGKIIICVPPGFESQNSIG
 QATMFPHVIADVRVLEPIEVPLDDVRNVLFHTNENRPTMRLLCMLYTPLRAGGASSGTDPFVIAGRVLTCPAP
 DFNFLFLVPPSVEQKTRQLTIPNIPLNNLANSRVPAMINKMTVSADQNQVVFQNGRCTLEGQLLGTTPVSA
 NQVARIRGKVFSTNSGTGLNLTEVDGTPYHAFESPAPLGFDPDIGNCDWHVYAFKVNQNTGDPMPYRLDITQG
 NSFAPHLGSIEFSSENHPSGDQLGLTLWISPLNNASRVDPWKIPTYGSTLTESTNLAPPIFPFGGEAIVYFMSD
 FPIVSGNTAQIPCTLPQEFVSSFEVQAPIRGEAALLHYVDPDTHRNLGEFKLYPDGFITCVPNTGGGPQNLPS
 NGVVFVSSWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGVRV

Figura 29G

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GI.7/GA5043/USA/2014_R84S otimizada para códon humano (SEQ ID NO:176)

ATGATGATGGCCAGCAAGGACGCTCCGAGTAACATGGACGGCACTTCGGGCGCGGGGCAGCTGGTGCC
CGAGGTCAATGCCGAGAACCACTTCCTCTTGAGCCCGTCGTTGGCGCCGCCACAGCTGTCGCAACTGCA
GGCCAAGTCAATATGATCGACCCGTGGATAATGAACAATTCGTTTCAGGCACCAGAAGGAGAATTACCC
ATCTCCCCCAATAACACCCAGGGGATATTCTGTTTGACCTCAGCTTAGGACCCCACTGAACCCCTTTCT
GCTTCATCTCTCACAATGTATAATGGCTGGGTCGGAATATGCGCGTGCGGGTGATGCTAGCCGGCAA
TGCTTTTCTGCAGGCAAGATTATCATTGCTGCGTTCCTCCTGGATTGCAATCTCAAATATCAGCATTG
GTCAAGCAACCATGTTTCCACATGTGATCGTGATGTTGCGGCTCCTGGAACCCATTGAAGTTCCTCTCGAC
GACGTGAGAAATGTTCTCTCCACACCAACGAGAATAGGCCGACTATGAGACTTCTGTGTATGCTCTACA
CCCCATTAAGAGCCGGGGGAGCATCCTCAGGTACTGACCCATTTGTGATTGCCGGGCGGGTGCTCACAT
GCCCCGGCTCCAGACTTTAACTTCCTTTCTTGGTGCCACCCAGTGTTGAACAGAAAACCAGACAGCTCACC
ATCCCAAATATCCCATTTGAACAATCTCGCCAACAGCAGGGTGCCAGCAATGATAAACAAAATGACAGTCA
GTGCTGACCAGAACCAGGTAGTCCAGTTTCAGAACGGCAGATGCACGCTTGAGGGCCAACCTGCTTGGGA
CGACCCAGTCTCCGCGAACCAAGGTGGCCCGAATCCGGGGTAAAGTCTTCAGTACAACTCCGGCACTG
GCCTTAACCTCACAGAGTTGACGGCACTCCCTATCATGCTTTGAGTCTCCAGCCCTCTTGGCTTTCCC
GATATAGGCAACTGTGACTGGCACGTTTATGCGTTTAAAGTAAACCAGAACACCGGCGATCCTATGTATA
GGTTGGATATAACACAAGGTAATTCATTGCCCCACACTTGGGTAGCATCGAGTTCAGTTCAGAGAACCA
TCCGAGTGGTGATCAGCTAGGCACATTGACGTGGATCAGCCCTCTGAATAACGCATCAAGAGTGGATCC
CTGGAAGATCCCTACCTATGGGTCCACTCTGACAGAGAGCACAAATTTGGTCCGCCCATTTTCCACCCG
GATTCGCGCAGGGCCATAGTGTACTTTATGTCTGACTTTCTATCGTCAGCGGGAATACAGCCCAGATTCTT
TGCACTGCCACAAGAATTCGTCTCATCTTTGTAGAGCAGCAGGCACCTATTCGAGGTGAGGCCGCC
TCTTGCACTACGTGGACCCTGACACCCACCGCAATCTTGGCGAGTTAAGCTGTACCCTGACGGGTTTATT
ACCTGTGTACCAACACCGGCGGGCGGCCACAAAATTTGCCAGCAATGGCGTGTTGTCTTTCTCTTG
GGTGCTCGATACTACCAGCTTAAACCTGTGCGAACTACGGGCCCCGTGCGACGACTCGGCGTGAGGCG
GGTGTA

Figura 29H

Sequência de aminoácidos de VP1_GI.7/GA5043/USA/2014_M57I (SEQ ID NO:179)

MMMASKDAPSNMDGTSGAGQLVPEVNAAEPLPLEPVVGAATAVATAGQVNMIDPWIINNPFVQAPGEFT
ISPNNTPGDILFDLRLGPHLNPFLHLSQMYNGWVGNMRVRVMLAGNAFSAGKIIICVPPGFESQNISIGQA
TMFPHVIADVRVLEPIEVPLDDVRNVLFHTNENRPTMRLLCMLYTPLRAGGASSGTDPFVIAGRVLTCPAPDF
NFLFLVPPSVEQKTRQLTIPNIPLNNLANSRVPAMINKMTVSADQNQVVFQNGRCTLEGQLLGTTTPVSANQ
VARIRGKVFSTNSGTGLNLTEVDGTPYHAFESPAPLGFPDIGNCDWHVYAFKVNQNTGDPMYRLDITQNSF
APHLGSIEFSSENHPSGDQLGTLTWISPLNNASRPWKIPTYGSTLTESTNLAPPIFPPGFGEAIVYFMSDFPI
VSGNTAQIPCTLPQEFVSSFEQQAPIRGEAALLHYVDPDTHRNLEFKLYPDGFITCVPNTGGGPQNLPSNG
VVFSSWVSRYYLKLPVGTGTPVRRLGVRV

Figura 29I

VP1_ GI.7/GA5043/USA/2014_M57I otimizada para códon humano (SEQ ID NO:178)

ATGATGATGGCCAGCAAGGACGCTCCGAGTAACATGGACGGCACTTCGGGCGCGGGGCAGCTGGTGCC
CGAGGTCAATGCCGAGAACCACTTCTCTTGAGCCCGTCGTTGGCGCCGCCACAGCTGTCGCAACTGCA
GGCCAAGTCAATATGATCGACCCGTGGATAATCAACAATTTCTGTTAGGCACCAGAAGGAGAATTCACCA
TCTCCCCAATAACACCCAGGGGATATTCTGTTTGACCTCAGGTTAGGACCCCACTTGAACCCCTTCTG
CTTCATCTCTCACAAATGTATAATGGCTGGGTGCGGAATATGCGCGTGCGGGTGATGCTAGCCGGCAAT
GCTTTTCTGCAGGCAAGATTATCATTTGCTGCGTTCCTCTGGATTCTGAATCTCAAAATATCAGCATTGG
TCAAGCAACCATGTTTCCACATGTGATCGCTGATGTTGCGTCCTGGAACCCATTGAAGTTCCTCTCGACG
ACGTGAGAAATGTTCTCTCCACACCAACGAGAATAGGCCGACTATGAGACTTCTGTGTATGCTCTACAC
CCCATTAAGAGCCGGGGGAGCATCCTCAGGTACTGACCCATTTGTGATTGCCGGGCGGGTGCTCACATG
CCCGGCTCCAGACTTTAACTTCCTTTCTTGGTGCCACCCAGTGTTGAACAGAAAACCAGACAGCTCACCA
TCCCAAATATCCATTGAACAATCTCGCCAACAGCAGGGTGCCAGCAATGATAAACAAAATGACAGTCAG
TGCTGACCAGAACCAGGTAGTCCAGTTTCAGAACGGCAGATGCACGCTTGAGGGCCAAGTCTTGGGAC
GACCCCACTCTCCGCGAACCAAGGTGGCCCGAATCCGGGGTAAAGTCTTCAGTACAACTCCGGCACTGG
CCTTAACCTCACAGAGGTTGACGGCACTCCCTATCATGCTTTGAGTCTCCAGCCCCTCTTGGCTTTCCCGA
TATAGGCAACTGTGACTGGCACGTTTATGCGTTTAAAGTAAACCAGAACACCGGCGATCCTATGTATAGG
TTGGATATAACACAAGGTAATTCATTCGCCCCACACTGGGTAGCATCGAGTTCAGTTCAGAGAACCATC
CGAGTGGTGATCAGCTAGGCACATTGACGTGGATCAGCCCTCTGAATAACGCATCAAGAGTGATCCCT
GGAAGATCCCTACCTATGGGTCCACTCTGACAGAGAGCACAAATTTGGTCCGCCCATTTCACCCCGG
ATTCGGCGAGGCCATAGTGTACTTTATGTCTGACTTTCCTATCGTCAGCGGGAATACAGCCAGATTCTT
GCACACTGCCACAAGAATTCGTCTCATCCTTTGTAGAGCAGCAGGCACCTATTCGAGGTGAGGCCGCCCT
CTTGCACTACGTGGACCCTGACACCCACCGCAATCTTGGCGAGTTAAGCTGTACCCTGACGGGTTTATTA
CCTGTGTACCCAACACCGGCGGCGGCCACAAAATTTGCCAGCAATGGCGTGTTTGTCTTTCTCTTGG
GTGTCTCGATACTACCAGCTTAAACCTGTGCGGAACCTACGGGCCCCGTGCGACGACTCGGCGTGAGGCGG
GTGTGA

Figura 29J

Sequência de aminoácidos de VP1_
GI.7/GA5043/USA/2014_M57I+R84S (SEQ ID NO:181)

MMMASKDAPSNMDGTSGAGQLVPEVNAAEPLPLEPVVGAATAVATAGQVNMIDPWIINNPFVQAPEGEFT
ISPNNTPGDILFDLSLGPLNPFLLHLSQMYNGWVGNMRVRVMLAGNAFSAGKIIICVPPGFESQNISIGQA
TMFPHVIADVRLVLEPIEVPLDDVRNVLFHTNENRPTMRLLCMLYPLRAGGASSGTDPFVIAGRVLTCPAPDF
NFLFLVPPSVEQKTRQLTIPNIPLNNLANSRVPAMINKMTVSADQNQVVQFQNGRCTLEGQLLGTTTPVSANQ
VARIRGKVFSTNSGTGLNLTEVDGTPYHAFESPAPLGFDPDIGNCDWHVYAFKVNQNTGDPMYRLDITQGNSE
APHLGSIEFSSENHPSGDQLGLTWISPLNNASRVDPWKIPTYGSTLTSTNLAPPIFPFGFEAIVYFMSDFPI
VSGNTAQIPCTLPQEFVSSFEQQAPIRGEAALLHYVDPDTHRNLFGEFKLYPDGFITCVPNTGGGPQNLPSNG
VVFVSSWVSRYQLKPVGTTGPVRRLGVRV

Figura 29K

VP1_ GI.7/GA5043/USA/2014_M57I+R84S otimizada para códon humano (SEQ ID NO:180)

ATGATGATGGCCAGCAAGGACGCTCCGAGTAACATGGACGGCACTTCGGGCGCGGGGCGAGCTGGTGCCCGAGGTC
AATGCCGCGAACCACCTTCCTCTTGAGCCCGTCGTTGGCGCCGCCACAGCTGTCGCAACTGCAGGCCAAGTCAATAT
GATCGACCCGTGGATAATCAACAATTCGTTCAAGGACCCAGAAAGGAGAATTCACCATCTCCCCAATAACACCCAG
GGGATATTCTGTTTGACCTCAGCTTAGGACCCCACTTGAACCCCTTCTGCTTCATCTCTACAAATGTATAATGGCTG
GGTCGGGAATATGCGCGTGCGGGTGATGCTAGCCGGCAATGCTTTTCTGCAGGCAAGATTATCATTTGCTGCGTTC
CTCCTGGATTGGAATCTCAAAATATCAGCATTGGTCAAGCAACCATGTTTCCACATGTGATCGCTGATGTTGCGGTCC
TGGAACCCATTGAAGTTCCTCTCGACGACGTGAGAAATGTTCTCTCCACACCAACGAGAATAGGCCGACTATGAGA
CTTCTGTGATGCTCTACACCCATTAAGAGCCGGGGGAGCATCTCAGGTAAGTACCCATTTGTGATTGCCGGGCG
GGTGCTCATATGCCCGGCTCCAGACTTAACCTCCTTTCTGGTGCCACCCAGTGTGAAACAGAAAACAGACAGCT
CACCATCCCAATATCCCATTAACAATCTCGCAACAGCAGGGTGCCAGCAATGATAAACAAAATGACAGTCAAGT
CTGACCAGAACAGGTAGTCCAGTTTCAAGACGGCAGATGCACGCTTGAGGGCCAAGTCTTGGGACGACCCAGT
CTCCGCGAACAGGTGGCCGAATCCGGGGTAAAGTCTTCAGTACAACTCCGGCACTGGCCTTAACCTCACAGAG
GTTGACGGCACTCCCTATCATGCTTTGAGTCTCCAGCCCTCTGGCTTTCCGATATAGGCAACTGTGACTGGCAC
GTTTATGCGTTTAAAGTAAACAGAACACCGGCGATCCTATGTATAGGTTGGATATAACACAAGGTAATTCATTGCG
CCCACACTTGGGTAGCATCGAGTTCAGTTCAGAGAACCATCCGAGTGGTGATCAGCTAGGCACATTGACGTGGATC
AGCCCTCTGAATAACGCATCAAGAGTGGATCCCTGGAAGATCCCTACCTATGGGTCCACTCTGACAGAGAGCACAAA
TTTGGCTCCGCCATTTTCCACCCGATTTCGCGAGGCCATAGTGACTTTATGTCTGACTTTCTATCGTCAGCGG
GAATACAGCCAGATTCTTGCACTGCCACAAGAATTCGTCTCATCCTTTGTAGAGCAGCAGGCACCTATTGAG
GTGAGGCCGCCCTCTTGCACTACGTGGACCTGACACCCACCGCAATCTTGGCGAGTTTAAGCTGTACCCTGACGGG
TTTATTACCTGTGTACCAACACCGGCGGGGCCACAAAATTTGCCAGCAATGGCGTGTGTTGCTTTTCTCTTGG
GTGTCTCGATACTACCAGCTTAAACCTGTGGAACACTACGGGCCCCGTGCGACGACTCGGCGTGAGGCGGGGTGTA

Figura 29L

Sequência de aa de VP1_GI.7/GA5043/USA/2014_M57X; onde X = L, G, S, T, N, Q, K, ou H

MMMASKDAPSNDGTSGAGQLVPEVNAAEPLPLEPVVGAATAVATAGQVNMIDPWIXNNFVQAPEGEF
TISPNNTPGDILFDLRLGPHLNPFLHLSQMYNGWVGNNMRVRVMLAGNAFSAGKIIICVPPGFESQNISIGQ
ATMFPHVIADVRLPIEVPLDDVRNVLFHTNENRPTMRLLCMLYTPLRAGGASSGTDPFVIAGRVLTCPAPD
FNFLFLVPPSVEQKTRQLTIPNIPLNNLANSRVPAMINKMTVSADQNQVVQFQNGRCTLLEGQLLGTTPVSAN
QVARIRGKVFSTNSGTGLNLTEVDGTPYHAFESPAPLGFPDIGNCDWHVYAFKVNQNTGDPMYRLDITQGN
SFAPHLGSIEFSSENHPSGDQLGLTLWISPLNNASRVDPWKIPTYGSTLTESTNLAPPIFPFGFEAIVYFMSDF
PIVSGNTAQIPCTLPQEFVSSFEQQAPIRGEAALLHYVDPDTHRNLGFEKLYPDGFITCVPNTGGGPQNLPSN
GVFVFSSWVSRYYLKPVGTTGPVRRLGVRV*

Figura 29M (SEQ ID NO:290)

VP1_GI.7/GA5043/USA/2014_M57x otimizada para codon humano;
'x' = L (XXX=CTG), G (XXX=GGC), S (XXX=AGC), T (XXX=ACC), N
(XXX=AAC), Q (XXX=CAG), K (XXX=AAG), ou H (XXX=CAC)

ATGATGATGGCCAGCAAGGACGCTCCGAGTAACATGGACGGCACTTCGGGCGCGGGGCGAGCTGGTGCC
CGAGGTCAATGCCGAGAACCACTTCCTCTTGAGCCCGTCGTTGGCGCCGCCACAGCTGTCGCAACTGCA
GGCCAAGTCAATATGATCGACCCGTGGATA~~XXX~~AACAATTCGTTAGGCACCAGAAGGAGAATTCACC
ATCTCCCCAATAACACCCAGGGGATATTCTGTTTGACCTCAGGTTAGGACCCCACTTGAACCCCTTCT
GCTTCATCTCTACAAATGTATAATGGCTGGGTGGGAATATGCGCGTGC GG GTGATGCTAGCCGGCAA
TGCTTTTTCTGCAGGCAAGATTATCATTTGCTGCGTTCCTCTGGATTGCAATCTCAAAATATCAGCATTG
GTCAAGCAACCATGTTTCCACATGTGATCGCTGATGTTGCGTCTGGAACCCATTGAAGTTCCTCTCGAC
GACGTGAGAAATGTTCTCTCCACACCAACGAGAATAGGCCGACTATGAGACTTCTGTGTATGCTCTACA
CCCCATTAAGAGCCGGGGGAGCATCCTCAGGTA CTGACCCATTTGTGATTGCCGGGCGGGTGCTCACAT
GCCCCGCTCCAGACTTAACTTCCTTTCTTGGTGCCACCCAGTGTTGAACAGAAAACAGACAGCTCACC
ATCCCAAATATCCATTGAACAATCTGCCAACAGCAGGGTGCCAGCAATGATAAACAAAATGACAGTCA
GTGCTGACCAGAACCAGGTAGTCCAGTTTCAGAACGGCAGATGCACGCTTGAGGGCCA ACTGCTTGGGA
CGACCCAGTCTCCGCGAACCAGGTGGCCGAATCCGGGGTAAAGTCTTCAGTACAACTCCGGCACTG
GCCTTAACCTCACAGAGGTTGACGGCACTCCCTATCATGCTTTGAGTCTCCAGCCCTCTTGGCTTTCC
GATATAGGCAACTGTGACTGGCACGTTTATGCGTTTAAAGTAAACCAGAACACCGGCGATCCTATGTATA
GGTTGGATATAACACAAGTAATTCATTCGCCCCACACTTGGGTAGCATCGAGTTCAGTTCAGAGAACCA
TCCGAGTGGTGATCAGCTAGGCACATTGACGTGGATCAGCCCTCTGAATAACGCATCAAGAGTGGATCC
CTGGAAGATCCCTACCTATGGGTCCACTCTGACAGAGAGCACAAATTTGGTCCGCCCATTTTCCACCCG
GATTCGGCGAGGCCATAGTGTACTTTATGTCTGACTTTCCTATCGTCAGCGGGAATACAGCCAGATTCTT
TGCACTGCCACAAGAATTCGTCTCATCTTTGTAGAGCAGCAGGCACCTATTCGAGGTGAGGCCGCC
TCTTGCACTACGTGGACCCTGACCCACCGCAATCTTGGCGAGTTTAAGCTGTACCCTGACGGGTTTATT
ACCTGTGTACCAACACCGGCGGGCGGCCACAAAATTTGCCAGCAATGGCGTGTTTGTCTTTCTCTTG
GGTGCTCGATACTACCAGCTTAAACCTGTGGAACCTACGGGCCCCGTGCGACGACTCGGCGTGAGGCG
GGTGTGA

Figura 29N (SEQ ID NO:291)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_E80S (SEQ ID NO:85)

MKMASNDAAPSTDGAAGLPESNNEVMALEPVAGAALAAPVTGQTNIIDPWIRANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
NLSLGPELNPLYLAHLARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPVENLSPQQITMFPHVIIDVRTLEPVLL
PLPDVRNNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLPPTVESKTKPFTLPILTGELS
NSRFPVSIDQMYTSPNEVISVQCQNGRCTLGELQGTTLQVSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVITNLNGSPFDPSED
IPAPLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDAVVPTYTAQYTPKLGQIQIGTWQTDLTVNQPVKFTPVGL
NDTDHFNQWVVPYAGALNLTNLAPSVAPVFPGERLLFRSYIPLKGGYGTPAIDCLLPQEWVQHFYQEAAPSMSEVA
LVRYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRIQ

Figura 30A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_E80S_ otimizada para códon humano (SEQ ID NO:86)

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAG
GTGATGGCCTTGAGCCTGTTGCAGGGGCTGCCCTCGCAGCTCCTGTGACCGGGCAGACAAATATCATCGATCCTTG
GATTAGAGCTAATTCGTGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAGTGCTC
CTCAATCTCAGCCTGGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGGCTCACCTGGCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAGG
GATGGAGGTGCAGGTTATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAACCTGTTTTCGCAGCCGTCCCTCCCACT
TCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCATGTGTCATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACCTGT
GCTGTTGCCTTTACCAGAGCTGCGGAATAATTTCTTCTACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTG
CGATGCTTTATACTCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTGCGGTACTAATCGC
CCTTACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCTCCCACTGTGAAAGCAAACCTAAGCCATTACACTTCCCATCC
TCACCCTCGGAGAACTCTCGAACTCCCGCTTCCCTGTTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCCAAATGAAGTCATTT
TGTGAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAAGTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTGAGTGAAT
TTGCGCCTTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCAGACAACGATCATCTCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAA
TGGAAGTCCTTTGACCCCTCGGAAGATATCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTCAGGGACGCGTCTTCGGCG
TGATATCACAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCAATAGAGCCACGACGCAGTCGTTCC
GACCTATACGGCTCAGTACACCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTCACTGTG
AATCAACCTGTGAAATCACTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTTAACCAGTGGGTGGTCCCTAGATACGC
CGGAGCCTTGAACTAAACCTAACCTTGGCCCTCCGTTGACCTGTGTTTCCGGGGAGCGGTTGCTCTTTTAG
AAGCTATATCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGTCTACCTCAGGAGTGGGTCAACATT
TCTATCAAGAGGCCGCACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACT
GTTGAGGGCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGATAGTAGTCCCCGCCA
ACGGGTACTTCAGATTGACAGTTGGGTGAATCAGTTTTACTCGTTGGCCCCCATGGGCACAGGGAACGGTCCGCCG
ACGGATCCAGTAA

Figura 30B

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_A90L (SEQ ID NO:41)

MKMASNDAPSTDGAAGLVPESNNEVMALPVGAAALAAPVTGQTNII DPWIRANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
NLELGPENLPYLLHARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHPVENLSPQQITMFPHVIDVRTLEPVLL
PLPDVRNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLVPPTVESKTKPFTLPILTLGELS
NSRFPVSIDQMYTSPNEVISVQCQNGRCTLGELQGTTQLQVSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVITNLNGSPFDPSED
IPAPLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDAVVPTYTAQYTPKLGQIQIGTWQTDLDLVNQPVKFTPVGL
NDTDHFNQWVVPYAGALNLTNLAPSVAPVFPGERLLFFRSYIPLKGGYGTPAIDCLLPQEWVQHFYQEAAPSMSEVA
LVRYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRIQ

Figura 30C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_A90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:42)

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAG
GTGATGGCCTTGAGCCTGTTGCAGGGGCTGCCCTCGCAGCTCCTGTGACCGGGCAGACAAATATCATCGATCCTTG
GATTAGAGCTAATTCGTGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAGTGCTC
CTCAATCTCAGCTGGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGCTCCACCTGGCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAGG

Figura 30D

GATGGAGGTGCAGGTTATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAACCTCGTTTTTCGCAGCCGTCCCTCCCCACT
 TCCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCATGTCATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACCTGT
 GCTGTTGCCTTTACCAGACGTGCGGAATAATTTCTTTCACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTG
 CGATGCTTTATACTCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTCGGGTACTAACTCGC
 CCTTCACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCCTCCCACTGTGAAAGCAAACTAAGCCATTACACTTCCCATCC
 TCACCCTCGGAGAAGCTCTCGAACTCCCGCTTCCCTGTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCCAAATGAAGTCATTTT
 TGTGCAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAAGTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTGAGTGAAT
 TTGCGCCTTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCACGACAACGATCATCTCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAA
 TGAAGTCTTTTCGACCCCTCGGAAGATATTCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTCAGGGACGCGTCTTCGGCG
 TGATATCACAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCCAATAGAGCCACGACGACGTCTTCC
 GACCTATACGGCTCAGTACACCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTCACTGTG
 AATCAACCTGTGAAATTCCTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTTAACCAGTGGGTGGTCCCTAGATACGC
 CGGAGCCTTGAACCTAAACACTAACCTTGCCCCCTTCCGTTGCACCTGTGTTTCCGGGGGAGCGGTTGCTCTTCTTAG
 AAGCTATATTCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGCTACCTCAGGAGTGGGTCAACATT
 TCTATCAAGAGGCCGACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACT
 GTTCGAGGCCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGATAGTAGTCCCCGCCA
 ACGGGTACTTCAGATTCGACAGTTGGGTGAATCAGTTTTACTCGTTGGCCCCATGGGCACAGGGAACGGTCGCCG
 ACGGATCCAGTAA

Figura 30D (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_E80S+A90L (SEQ ID NO:43)

MKMASNDAAAPSTDGAAGLPESNNEVMALEPVAGAALAAPVTGQTNIDPWIRANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
 NLSLGPENPYLLHARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPVENLSPQQITMFPHVIIDVRTLEPVLL
 PLPDVRNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLPPTVESKTKPFTLPILTLGELS
 NSRFPVSIDQMYTSPNEVISVQCQNGRCLDDELQGTTLQLQVSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVITNLNGSPFDPSED
 IPAPLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDVAVPTYTAQYTPKLGQIQIGTWQTDLDLTVNQPVKFTPVGL
 NDTDFHNQWVVPRYAGALNLNTNLAPSVAAPVFPGERLLFRSYIPLKGGYGTAPIDCLLPQEWVQHFYQEAAPSMSEVA
 LVRYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMG TGNGRRRIQ

Figura 30E

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_E80S+A90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:44)

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAG
 GTGATGGCCTTGAGAGCTGTTGACGGGGCTGCCCTCGCAGCTCCTGTGACCGGGCAGACAAATATCATCGATCCTTG
 GATTAGAGCTAATTTCTGTCAGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAGTGCTC
 CTAATCTCAGCCTGGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGCTCCACCTGGCCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAGG
 GATGGAGGTGCAGGTTATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAACCTCGTTTTTCGCAGCCGTCCCTCCCCACT
 TCCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCATGTCATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACCTGT
 GCTGTTGCCTTTACCAGACGTGCGGAATAATTTCTTTCACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTG
 CGATGCTTTATACTCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTCGGGTACTAACTCGC
 CCTTCACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCCTCCCACTGTGAAAGCAAACTAAGCCATTACACTTCCCATCC

Figura 30F

TCACCCTCGGAGAACTCTCGAACTCCCGCTTCCCTGTTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCCAAATGAAGTCATTTCTGTGTCAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAAGTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTGAGTGAATTTGCGCCTTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCACGACAACGATCATCTCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAATGGAAGTCCTTTGACCCCTCGGAAGATATTTCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTAGGGGACGCGTCTTCGGCGTGATATCACAAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCCAATAGAGCCACGACGCGAGTCGTTCCGACCTATACGGCTCAGTACACCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTACTGTGAATCAACCTGTGAAATTCAGTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTTAACAGTGGGTGGTCCCTAGATACGCGGAGCCTTGAACCTAAACACTAACCTTGCCCTTCCGTTGCACCTGTGTTTCCGGGGAGCGGTTGCTCTTCTTAGAAGCTATATTCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGTACCTCAGGAGTGGGTTCAACATTCTATCAAGAGGCCGACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACTGTTGAGGCCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGTAGTAGTCCCGCCAACGGGTACTTCAGATTGACAGTTGGGTGAATCAGTTTTACTCGTTGGCCCCCATGGGCACAGGGAACGGTCGCCGACGGATCCAGTAA

Figura 30F (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+E80S+A90L (SEQ ID NO:182)

MKMASNDAAAPSTDGAAGLVPESNNEVMALEPVAGAALAVPVTGQTNIIDPWIRANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLLNLSLGPENLPYLLHARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPVENLSPQQITMFPVHVIDVRTLEPVLLPLPDVRNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLPVPTVESKTKPFTLPILTLGELSNSRFPVSIDQMYTSPNEVISVQCQNGRCTLDELQGTTLQVSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVITNLNGSPDFPSEDIPAPLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDAVVPTYTAQYTPKLQGIQIGTWQTDLDLVNQPVKFTPVGLNDTDHFNQWVVPRYAGALNLNTNLAPSVAPVFPGERLLFFRSYIPLKGGYGTPAIDCLLPQEWVQHIFYQEAAPSMSEVALVRYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRIQ

Figura 30G

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+E80S+A90L otimizada para códon human (SEQ ID NO:183)

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGCACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAGGTGATGGCCTTGAGCCTGTTGCAGGGGCTGCCCTCGCAGTGCCTGTGACCGGGCAGACAAATATCATCGATCCTGGATTAGAGCTAATTCGTGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAAGTGCTCCTCAATCTCAGCCTGGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGCTCCACCTGGCCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAGGGATGGAGGTGCAGGTTATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAACTCGTTTTCGCAGCCGTCCCTCCCCAC TTCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCATGTCATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACCTGTGCTGTTGCCTTTACCAGACGTGCGGAATAATTTCTTTCACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTGCGATGCTTTATACTCCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTGCGGTACTAACTCGCCCTTACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCCTCCCACTGTGAAAGCAAACTAAGCCATTACACTTCCCATCC TCACCCTCGGAGAACTCTCGAACTCCCGCTTCCCTGTTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCCAAATGAAGTCATTTCTGTGTCAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAAGTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTGAGTGAATTTGCGCCTTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCACGACAACGATCATCTCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAATGGAAGTCCTTTGACCCCTCGGAAGATATTTCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTAGGGGACGCGTCTTCGGCGTGATATCACAAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCCAATAGAGCCACGACGCGAGTCGTTCCGACCTATACGGCTCAGTACACCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTACTGTGAATCAACCTGTGAAATTCAGTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTTAACAGTGGGTGGTCCCTAGATACGCG

Figura 30H

CGGAGCCTTGAACCTAAACCTAACCTTGCCCCCTCCGTTGCACCTGTGTTTCGGGGGAGCGGTTGCTCTTCTTAG
 AAGCTATATTCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGCTACCTCAGGAGTGGGTCAACATT
 TCTATCAAGAGGCCGACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACT
 GTTCGAGGCCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGTAGTAGTCCCCGCCA
 ACGGGTACTTCAGATTGCACAGTTGGGTGAATCAGTTTACTCGTTGGCCCCCATGGGCACAGGGAACGGTCGCCG
 ACGGATCCAGTAA

Figura 30H (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_R53I+E80S+A90L (SEQ ID NO:184)

MKMASNDAAPSTDGAAGLVPESNNEVMALPVAAGAALAPVTGQTNIDPWIIANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLLN
 LSLGPELNPYLLHARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPVENLSPQQITMFPHVIIDVRTLEPVLLPL
 PDVRNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRNSGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLPPTVESKTKPFTLPILTGLGELSNS
 RFPVSIDQMYTSPNEVISVQCQNGRCTLDGELQGTTLQVSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVITITNLNGSPFDPSEDIP
 APLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDAVVPTYTAQYTPKLGQIQIGTWQTDLLTVNQPVKFTPVGLND
 TDHFNQWVVPYAGALNLTNLAPSAPVFPGERLLFFRSYIPLKGGYGTPAIDCLLPQEWVQHFYQEAAPSMSEVALV
 RYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRIQ

Figura 30I

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_R53I+E80S+A90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:185)

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAG
 GTGATGGCCTTGAGACCTGTTGCAGGGGCTGCCCTCGCAGCTCCTGTGACCGGCAGACAAATATCATCGATCCTTG
 GATTATCGCTAATTCGTGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAGTGCTCC
 TCAATCTCAGCCTGGGACCAGAACTTAATCCGTACCTGTCCACCTGGCCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAGGG
 ATGGAGGTGCAGGTTATGCTGGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAACCTCGTTTTCGCAGCCGTCCTCCCCACTT
 CCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCCATGTATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACTGT
 GCTGTTGCCCTTACCAGACGTGCGGAATAATTTCTTTACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTG
 CGATGCTTTATACTCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTCGGGTACTAACTCGC
 CCTTCACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCTCCCACTGTGAAAGCAAACTAAGCCATTCACTTCCCATCC
 TCACCTCGGAGAACTCTCGAACTCCCGCTTCCCTGTTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCAAATGAAGTCATTT
 TGTGCAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAACCTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTCAAGTGAAT
 TTGCGCCTTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCACGACAACGATCATCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAA
 TGGAAGTCCTTCGACCCCTCGGAAGATATCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTCAGGGACGCGTCTTCGGCG
 TGATATCACAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCCAATAGAGCCACGACGAGTCGTTCC
 GACCTATACGGCTCAGTACACCCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTCACTGTG
 AATCAACCTGTGAAATTCAGTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTTAACCAGTGGGTGGTCCCTAGATACGC
 CGGAGCCTTGAACCTAAACCTAACCTTGCCCCCTCCGTTGCACCTGTGTTTCGGGGGAGCGGTTGCTCTTCTTAG
 AAGCTATATTCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGCTACCTCAGGAGTGGGTCAACATT
 TCTATCAAGAGGCCGACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACT
 GTTCGAGGCCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGTAGTAGTCCCCGCCA
 ACGGGTACTTCAGATTGCACAGTTGGGTGAATCAGTTTACTCGTTGGCCCCCATGGGCACAGGGAACGGTCGCCG
 ACGGATCCAGTAA

Figura 30J

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+R53I+E80S+A90L (SEQ ID NO:186)

MKMASNDAAPSTDGAAGLVPESNNEVMALPEVAGAALAVPTGQTNIIDPWIIANFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLLN
LSLGPENPYLLHARMYNGYAGGMEVQVMLAGNAFTAGKLVFAAVPPHPVENLSPQQITMFPHVIIDVRTLEPVLLPL
PDVRNFFHYNQKDDPKMRIVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFTYLVPPPTVESKTKPFTLPILTGLSLSNS
RFPVSIDQMYTSPNEVISVQCQNGRCTLGELQGTTLQVQSGICAFKGEVTAHLHDNDHLYNVTITNLNGSPFDPSEDIP
APLGVPDFQGRVFGVISQRDKHNTPGHNEPANRAHDAVVPTYTAQYTPKLGQIQIGTWQTDDLTVNQPVKFTPVGLND
TDHFNQWVVPYAGALNLTNLAPSVAPVFPGERLLFFRSYIPLKGGYGTPAIDCLLPQEWVQHFYQEAAPSMSEVALV
RYINPDTGRALFEAKLHRAGFMTVSSNTSAPVVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRIQ

Figura 30K

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.2_CGMH47_A39V+R53I+E80S+A90L otimizada para códon humano

ATGAAGATGGCATCCAACGACGCCGACCCAGCACAGACGGAGCTGCCGGATTGGTACCCGAGTCTAATAACGAG
GTGATGGCCTTGAGGCCTGTTGACAGGGGCTGCCCTCGCAGTGCCTGTGACCGGGCAGACAAATATCATCGATCCTT
GGATTATCGCTAATTCGTGCAAGCCCCAAATGGGGAGTTACGGTCAGCCCTAGAAATAGCCCTGGGGAAGTGCT
CCTCAATCTCAGCCTGGGACCAGAAGTAAATCCGTACCTGCTCCACCTGGCCCGGATGTACAATGGATATGCAGGAG
GGATGGAGGTGCAGGTTATGTGCGCTGGCAATGCCTTTACAGCAGGCAAACTCGTTTTCGCAGCCGTCCTCCCCAC
TTCCAGTTGAAAATCTTTCCCTCAGCAGATTACCATGTTTCCCATGTCATCATCGATGTGCGTACCCTGGAACCTG
TGCTGTTGCCCTTACCAGACGTGCGGAATAATTTCTTCACTATAATCAGAAGGATGACCCAAAAATGCGGATCGTTG
CGATGCTTTATACTCCCCTGCGTAGCAATGGTAGTGGGGATGACGTTTTTACAGTGAGTTGTGCGGGTACTAACTCGC
CCTCACCAGACTTCGACTTTACGTACTTGGTGCTCCCACTGTGAAAGCAAACTAAGCCATTACACTTCCCATCC
TCACCCTCGGAGAACTCTCGAACTCCCGCTTCCCTGTTCAATTGATCAGATGTACACGTCTCCAAATGAAGTCATTT
TGTGCAGTGTGAGAACGGCAGGTGCACCTTAGACGGTGAAGTGCAGGGGACAACGCAGTTGCAGGTGAGTGAAT
TTGCGCCTTAAGGGCGAAGTGACAGCTCACCTCCACGACAACGATCATCTCTACAATGTTACTATTACTAATCTCAA
TGGAAGTCCTTTCGACCCCTCGGAAGATATCCCGCTCCACTCGGAGTACCTGACTTTCAGGGACGCGTCTTCGGCG
TGATATCACAACGAGATAAGCATAACACACCCGGACATAATGAGCCAGCCAATAGAGCCACGACGAGTCGTTCC
GACCTATACGGCTCAGTACACCCAAAGCTCGGCCAGATACAAATCGGGACTTGGCAGACCGATGACCTCACTGTG
AATCAACCTGTGAAATTCAGTCCAGTAGGTCTGAATGATACAGACCACTTAAACAGTGGGTGGTCCCTAGATACGC
CGGAGCCTTGAACCTAAACCTAACCTTGCCCTTCCGTTGCACCTGTGTTTCCGGGGGAGCGGTTGCTCTTCTTAG
AAGCTATATTCCTCTGAAGGGCGGGTATGGTACTCCAGCAATCGACTGCCTGCTACCTCAGGAGTGGGTCAACATT
TCTATCAAGAGGCCGCACCTAGTATGAGCGAGGTGGCTTTGGTCAGATACATCAATCCAGACACAGGAAGAGCACT
GTTTCAGGGCCAAGCTGCACAGAGCCGGCTTCATGACCGTCTCATCAATACATCCGCACCCGATAGTAGTCCCCGCCA
ACGGGTACTTCAGATTGCAGAGTTGGGTGAATCAGTTTTACTCGTTGGCCCCCATGGGCACAGGGAACGGTGCCTCG
ACGGATCCAGTAA

Figura 30L (SEQ ID NO: 187)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.3_Jing_E80S (SEQ ID NO:46)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEISSEAMALEPVAGAAIAAPLTGQQNIIDPWIMNMFVQAPGGFTVSPRNSPGEVLLN
LSLGPENPYLAHARMYNGYAGGFEVQVVLAGNAFTAGKIIFAAIPPNFIDNLSAAQITMCPHVIVDVRQLEPVNLMP
DVRNFFHYNQGSRLRLIAMLYTPLRANNSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFSFLVPPTVESKTKPFLPILTISEMSNSRF
PVPIDSLHTSPTENIVVQCQNGRVTLGELMGTTQLLPQICAFRGTLTRSTRASDQADTATPRLFNYYWHIQLDNLNG
TPYDPAEDIPAPLGTDFGRKVFVVASQRNPDATTRAHEAKIDTSSGRFTPKLGSLEISTESGDFDQNPTRFTPVGIGVD

Figura 31A

HEPDFQQWALPDYAGQFTHNMNLAFAVAPNFPGEQLLFFRSQLPSSGGRSNGILDCLVPQEWVQHFYQESAPSQTQV
ALVRYVNPDTGRVLFEAKLHLRFMTIAKSGDSPITVPPNGYFRFESWVNPFTLAPMGTGNRRRIQ

Figura 31A (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.3_Jing_E80S otimizada para códon humano (SEQ ID NO:47)

ATGAAATGGCTTCCAACGATGCAGCACCTCTAATGATGGCGCTGCCGGACTGTGCCGGAGATTAGCTCTGAGG
CTATGGCCCTAGAACAGTAGCCGGGGCAGCCATAGCTGCCCACTGACTGGCCAGCAGAATATCATTGACCCCTG
GATAATGAACAATTCGTGCAGGCACCGGGGGGAGAATTCACGGTCTCTCCTCGAACTCCCCGGGGAGGTTCTCT
TGAATTTGAGCCTGGGCCCTGAAATTAATCCTTATCTGGCCCATCTAGCCGAATGTACAACGGCTACGCCGGAGGT
TTCGAGGTCCAGGTGGTGCTCGCTGGTAACGCCTTCACAGCTGGCAAGATCATTTTTGCAGCAATCCCTCCAACTTC
CCTATCGATAATCTTAGTGCCGCCAGATCACAATGTGCCCTCACGTTATCGTAGATGTGAGGCAGCTGGAACCTGT
CAATCTCCCAATGCCCGACGTGCGCAACAACCTCTTCACTATAACCAGGGATCTGACTCCCGCTTCGCCTTATCGCT
ATGCTGTACACCCCTCTGAGGGCTAACAAATCCGGAGATGACGTTTTCACTGTGAGTTGTCGAGTCCTGACACGTCC
ATCTCTGACTTTAGCTTAAATTCCTCGTGCCCCCAGTGGAATCCAAACTAAGCCATTCTCTCTGCCAATTCCT
ACCATTAGCGAAATGTCGAATAGTAGGTTCCCGGTGCCCATAGATTCACTGCATACCAAGTCCAACAGAAAACATCGT
CGTACAGTGTGAGAACGGACGCGTACTCTCGACGGGGAGCTTATGGGCACTACCCAGCTGCTGCCAGCCAGATA
TGCGCCTTCGCGGCACACTGACTAGAAGCACTTCGCGTGCTTCTGACCAGGCAGATACAGTACACCAAGGCTGTT
CAATTATTATTGGCATATACAACCGATAATCTGAATGGCACTCCTTATGACCCAGCCGAGGACATCCCCGCCCCACT
TGGCACCCCGGACTTTAGAGGGAAGGTCTTTGGAGTGGCTTCTCAAAGAAATCCCGACGCAACCAACCGGGCCAC
GAGGCCAAAATCGATACTACATCAGGGCGTTTACCCCTAAGTTAGGCAGTCTGGAGATATCTACCGAAAGTGGAG
ATTCGATCAGAACCAACCCGGTTTACCCCGTGGAATCGGGTTGACCACGAACCGGATTTCAGCAGTG
GGCTCTGCCTGATTACGCAAGGCCAGTTCACACATAACATGAATCTTGCCCCGCTGTGGCCCCAACTTCCGGGAG
AACAACTTCTGTTTTTCAGGAGCCAACTGCCTCCAGCGGCGCGGATCTAACGGGATTTTGGAGTGTCTCGTGCCCC
AGGAATGGGTGCAGCATTTTTACAGGAGTCCGCGCCCTCCAGACGCAAGTGGCTCTGTTAGATATGTCAATCCC
GACACCGGCAGGGTGCTATTTGAGGCAAAGCTGCACAAGCTTCGCTTATGACTATCGCTAAGAGCGGTGATTGCCC
TATTACAGTGCCCCCAACGGATATTCAGATTTGAGAGTTGGGTGAACCCATTCTATACCCTGGCCCCCATGGGTAC
AGGCAATGGCAGACGGCGGATCCAGTAA

Figura 31B

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.3_Jing_A90L (SEQ ID NO:48)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEISSEAMALEPVAGAAIAAPLTGQQNIIDPWIMNNFVQAPGGEFTVSPRNSPGEVLLN
LELGPEINPYLLHARMYNGYAGGFEVQVVLAGNAFTAGKIIFAAIPPNFPIDNLSAAQITMCPHVIVDVRQLEPVNLPMP
DVRNFFHYNQSDSRLRLIAMLYTPLRANNSGDDVFTVSCRVLTRSPDFSNFLVPPTVESKTKPFSLPILTISEMSNSRF
PVPIDSLHTSPTENIVVQCQNGRVTLTGELMGTQQLPSQICAFRGTLTRSTSASDQADTATPRLFNYYWHIQLDNLNG
TPYDPAEDIPAPLGTDPFRGKVFVASQRNPDATTRAHEAKIDTSGRFTPCLGSLEISTESGDFDQNPTRFTPVGIGVD
HEPDFQQWALPDYAGQFTHNMNLAFAVAPNFPGEQLLFFRSQLPSSGGRSNGILDCLVPQEWVQHFYQESAPSQTQV
ALVRYVNPDTGRVLFEAKLHLRFMTIAKSGDSPITVPPNGYFRFESWVNPFTLAPMGTGNRRRIQ

Figura 31C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.3_Jing_A90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:49)

```
ATGAAAATGGCTTCCAACGATGCAGCACCTCTAATGATGGCGCTGCCGGACTTGCGCCGAGATTAGCTCTGAGG
CTATGGCCCTAGAACAGTAGCCGGGGCAGCCATAGCTGCCCCACTGACTGGCCAGCAGAATATCATTGACCCCTG
GATAATGAACAATTCGTGCAGGCACCGGGGGGAGAATTCACGGTCTCTCCTCGAAACTCCCCGGGGAGGTTCTCT
TGAATTTGGAAGTGGGCCCTGAAATTAATCCTTATCTGCTCCATCTAGCCCGAATGTACAACGGCTACGCCGGAGGT
TTCGAGGTCCAGGTGGTGCTCGCTGGTAACGCCTTCACAGCTGGCAAGATCATTTTTGCAGCAATCCCTCCAACTTC
CCTATCGATAATCTTAGTGCCGCCAGATCACAATGTGCCCTCACGTTATCGTAGATGTGAGGCAGCTGGAACCTGT
CAATCTCCCAATGCCCGACGTGCGCAACAACCTCTTCACTATAAACCAGGGATCTGACTCCCGCCTTCGCTTATCGCT
ATGCTGTACACCCCTCTGAGGGCTAACAAATTCGGGAGATGACGTTTTCACTGTGAGTTGTCGAGTCTGACACGTCC
ATCTCCTGACTTTAGCTTTAATTTCTCGTGCCCCCACAGTGGAATCCAAACTAAGCCATTCTCTCGCCAATTTCTT
ACCATTAGCGAAATGTGCAATAGTAGGTTCCCGGTGCCCATAGATTCACTGCATACCAGTCCAACAGAAAACATCGT
CGTACAGTGTGAGAACGGACGCGTGACTCTCGACGGGGAGCTTATGGGCACTACCCAGCTGTGCCAGCCAGATA
TGCGCCTTCGCGGCACACTGACTAGAAGCACTTCGCGTGCTTCTGACCAGGCAGATACAGCTACACCAAGGCTGTT
CAATTATTATTGGCATATACAACTCGATAATCTGAATGGCACTCCTTATGACCCAGCCGAGGACATCCCCGCCCACT
TGGCACCCCGGACTTTAGAGGGAAGGTCTTTGGAGTGGCTTCTCAAAGAAATCCCGACGCAACACCCGGGGCCAC
GAGGCCAAAATCGATACTACATCAGGGCGTTTCACCCCTAAGTTAGGCAGTCTGGAGATATCTACCGAAAGTGGAG
ATTTGATCAGAACCAAGCAACCCGTTTACCCCGTGGGAATCGGGGTTGACCACGAACCGGATTTCCAGCAGTG
GGCTCTGCCTGATTACGACAGGCCAGTTCACACATAACATGAATCTTCCCCCGCTGTGGCCCCCAACTTCCGGGAG
AACAACTTCTGTTTTTCAGGAGCCAAGTGCCTTCAGCGGGCGCGGATCTAACGGGATTTTGGACTGTCTCGTGCCCC
AGGAATGGGTGCAGCATTTTACCAGGAGTCCGCGCCCTCCAGACGCAGGTGGCTCTGGTTAGATATGCAATCCC
GACACCGGCAGGGTGCTATTTGAGGCAAAGCTGCACAAGCTTCGCTTATGACTATCGCTAAGAGCGGTGATTGCC
TATTACAGTGCCCCAACCGGATACTTCAGATTTGAGAGTTGGGTGAACCCATTCTATACCTGGCCCCCATGGGTAC
AGGCAATGGCAGACGGCGGATCCAGTAA
```

Figura 31D

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.3_Jing_E80S+A90L (SEQ ID NO:50)

```
MKMASNDAAAPSNDGAAGLVPEISSEAMALEPVAGAAIAAPLTGQQNIIDPWIMNMFVQAPGGEFTVSPRNSPGEVLLN
LSLGPEINPYLLHARMYNGYAGGFVQVVLAGNAFTAGKIIFAAIPPNFPIDNLSAAQITMCPHVIVDVRQLEPVNLMP
DVRNFFHYNQGSRLRLIAMLYTPLRANNSGDDVFTVSCRVLTRSPDFSNFLVPPTVESKTKPFSLPILTISEMSNSRF
PVPIDSLHTSPENIVVQCQNGRVTLDGELMGTTQLLPSQICAFRGLTRSTSRASDQADTATPRLFNYYWHIQLDNLNG
TPYDPAEDIPAPLGTDFRGKVFVGASQRNPDATTRAHEAKIDTTSGRFTPKLGSLEISTESGDFDQNPTRFTVPVIGVD
HEPDFQQWALPDYAGQFTHNMNLAPAVAPNFPGEQLLFFRSQLPSSGGRSNGILDCLVPQEWVQHFYQESAPSQTQV
ALVRYVNPDTGRVLFEAKLHLRFMTIAKSGDSPITVPPNGYFRFESWVNPFTLAPMGTGNRRRIQ
```

Figura 31E

Sequência de ácidos nucleicos VP1_GII.3_Jing_E80S+A90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:51)

```
ATGAAAATGGCTTCCAACGATGCAGCACCTCTAATGATGGCGCTGCCGGACTTGCGCCGAGATTAGCTCTGAGG
CTATGGCCCTAGAACAGTAGCCGGGGCAGCCATAGCTGCCCCACTGACTGGCCAGCAGAATATCATTGACCCCTG
GATAATGAACAATTCGTGCAGGCACCGGGGGGAGAATTCACGGTCTCTCCTCGAAACTCCCCGGGGAGGTTCTCT
TGAATTTGAGCCTGGGCCCTGAAATTAATCCTTATCTGCTCCATCTAGCCCGAATGTACAACGGCTACGCCGGAGGT
```

Figura 31F

TTCGAGGTCCAGGTGGTGCCTGCTGCTGGTAACGCCTTCACAGCTGGCAAGATCATTTTTGCAGCAATCCCTCCAACTTC
 CCTATCGATAATCTTAGTGCCGCCAGATCACAAATGTGCCCTCACGTTATCGTAGATGTGAGGCAGCTGGAACCTGT
 CAATCTCCCAATGCCCGACGTGCGCAACAATCTTTCACTATAACCAGGGATCTGACTCCCGCCTTCGCCTTATCGCT
 ATGCTGTACACCCCTCTGAGGGCTAACAATCCGGAGATGACGTTTTCACTGTGAGTTGTCGAGTCTGACACGTCC
 ATCTCTGACTTTAGCTTTAATTTCTCGTGCCCCCACAGTGGAATCCAAACTAAGCCATTCTCTGCGCAATTCTT
 ACCATTAGCGAAATGTCGAATAGTAGGTTCCCGGTGCCATAGATTCACTGCATACCAGTCCAACAGAAAACATCGT
 CGTACAGTGTGAGAACGGACGCGTACTCTGACGGGGAGCTTATGGGCACTACCCAGCTGTGCCAGCCAGATA
 TGGCCTTCCGCGGCACACTGACTAGAAGCACTTCGCGTGCTTCTGACCAGGCAGATACAGCTACACCAAGGCTGT
 CAATTATTATTGGCATATACAACTCGATAATCTGAATGGCACTCCTTATGACCCAGCCGAGGACATCCCGCCCCACT
 TGGCACCCCGGACTTTAGAGGGAAGGTCTTTGGAGTGCTTCTCAAAGAAATCCCGACGCAACACCCGGGCCCCAC
 GAGGCCAAAATCGATACTACATCAGGGCGTTTACCCCTAAGTTAGGCAGTCTGGAGATATCTACCGAAAGTGGAG
 ATTTGATCAGAACCCAGCCAACCCGTTTACCCCTGGGAATCGGGGTTGACCACGAACCCGATTTCAGCAGTG
 GGTCTGCCTGATTACGACGGCCAGTTCACACATAACATGAATCTTCCCCCGCTGTGGCCCCAACTTCCCGGGAG
 AACAACTTCTGTTTTTTCAGGAGCCAAGTGCCTTCCAGCGCGGCGGATCTAACGGGATTTTGGACTGTCTCGTGCCCC
 AGGAATGGGTGCAGCATTTTTTACCAGGAGTCCGCGCCCTCCAGACGCAGGTGGCTGTGTTAGATATGTCAATCCC
 GACACCGGAGGGTGTATTTGAGGCAAAGCTGCACAAGCTTCGCTTTATGACTATCGCTAAGAGCGGTGATTCGCC
 TATTACAGTGCCCCCAACGGATACTTCAGATTGAGAGTTGGGTGAACCCATTCTATACCCTGGCCCCCATGGGTAC
 AGGCAATGGCAGACGCGGATCCAGTAA

Figura 31F (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_A39V (SEQ ID NO:53)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNVMALEPVVGAIAVPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
 WSAPLGPDLNPLYSLHARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
 PLPDVRNNFYHYNQSDPTIKLIAMLYPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSDFDFIFLVPPTVESRTKPFSPVPLTVEEMT
 NSRFPIPLEKLTGPSSAFVVQPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEIP
 APLGTPDFVGKIQGVLTQTRTDGSTRGHKATVYTGSAFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVQIDGGTTHR
 NEPQQWVLPSSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLCLLPQEWVQYFYQEAAPASQDVAL
 LRFVNPDTGRVLFECKLHKSQYVTVAGTGQHDVLIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMNGTGRRRAV

Figura 32A

Sequência de ácidos nucleicos VP1_GII.4_Syd12_A39V otimizada para códon humano (SEQ ID NO:54)

ATGAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGTCCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTG
 GATACGCAACAATTTGTCCAAGCCCTGGTGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTG
 TGGTGGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGG
 ATTTGAAGTGACGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCAGTCTGGCAAAGTGATCTTGCAGCGGTGCCTCCCAACT
 TCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCT
 GTCCTGATTCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACCTCATCG
 CGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTATGCAGAGTGCTCACCAGA
 CCTTACCAGACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTAC
 TCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTC

Figura 32B

GTGGTTAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
 CTGTACGTTTAGAGGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAACCCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
 ACACAAACCACCAGAACCAGTGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGAGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTGAGGACGGGGGACCACTCACCAGGACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTCTTTTTCGTTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
 CAAGAGGCCGACCAAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGA
 GTGCAAAATGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCAACGGAT
 ATTTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
 GTCTGA

Figura 32B (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_V47P (SEQ ID NO:55)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNPIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
 WSAPLGPDLNPLYSLHARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVDVVRQLEPVL
 PLPDVRNNFYHYNQSDPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFIFLVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMT
 NSRFFIPLEKLTGPSSAFVQPPQNGRCTTDGVLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTEEIP
 APLGTPDFVGKIQGVLTQTTTRTDGSTRGHKATVYTGSAADFAPKLGRVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVQIDGGTTHR
 NEPQQWVLPSSYSGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVAL
 LRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTQHDLVIPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_V47P otimizada para códon humano (SEQ ID NO:56)

ATGAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCCGTGGCCGGTCAGCAGAATCCATTGACCCGTG
 GATACGCAACAATTTTGCCAAGCCCTGGTGGGGAGTTACCGTTAGCCCGAGAAATGCCAGGAGAAATCCTG
 TGGTCGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGG
 ATTTGAAGTGACGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCACT
 TCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCT
 GTCCTGATTTCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACATCATCG
 CGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTCATGCAGAGTGCTCACCAGA
 CCTTACCAGACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTAC
 TCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTG
 GTGGTTAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
 CTGTACGTTTAGAGGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAACCCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
 ACACAAACCACCAGAACCAGTGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGAGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTGAGGACGGGGGACCACTCACCAGGACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG

Figura 32D

AGGAATACTCATAATGTGCATTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACTGCTCTTTTTTCGTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTTAT
 CAAGAGGCCCGACCCAGCCCAATCCGACGTCGCACCTTCTGCGGTTCTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
 GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCAAACGGAT
 ATTTTAGGTTGCACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
 GTCTGA

Figura 32D (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_R53I (SEQ ID NO:57)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIINNFBVQAPGGEFTVSPRNAPGEILW
 SAPLGPDLNPLYSLHARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAPPNFPTGLSPSQVTMFPHIVDVRQLEPVLPL
 PDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMTN
 SRFPIPLEKLTGPSSAFVQPNQNGRCTTDGVLGTTQLSPVNICTFRGDTVHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEIPAP
 LGTPDFVGKIQGVLTQTRTDGSTRGHKATVYTGSAFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVIQDGGTTHRNE
 PQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVPTFPGEQLFFRSTMPGCSGYPNMDLCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVALLR
 FVNPDTRGVLFECKLHKSGYVTVAHGTQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRAV

Figura 32E

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_R53I otimizada para códon humano (SEQ ID NO:58)

ATGAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCCTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGT
 GGATAATCAACAATTTTGTCCAAGCCCTGGTGGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCT
 GTGGTCGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCG
 GATTTGAAGTGACAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCAGTCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCTCCCAAC
 TTCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCACAATGTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCC
 TGTCTGATTCCCCCTCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACTCATC
 GCGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGCATGCAGAGTGCTCACCAG
 ACCTTCACCAAGACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTA
 CTCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTTC
 GTGGTTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
 CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCCAAACGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGAACCCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
 ACACAAACCACCAGAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGACGTTTGTAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTACAGGACGGGGGACCACTCACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCATTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACTGCTCTTTTTTCGTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTTAT
 CAAGAGGCCCGACCCAGCCCAATCCGACGTCGCACCTTCTGCGGTTCTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
 GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCAAACGGAT
 ATTTTAGGTTGCACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
 GTCTGA

Figura 32F

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S (SEQ ID NO:59)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
WSASLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAPVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMT
NSRFPIPLEKLTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEEIP
APLGTPDFVGIQVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSAADFAPKLGRVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHR
NEPQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVAL
LRFVNPDTGRVLFECKLHKSQYVTVAHGTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32G

Sequência de ácidos nucleicos VP1_GII.4_Syd12_P80S otimizada para códon humano (SEQ ID NO:60)

ATGAAATGCGCTCGAGTGACGCTAACCCCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGCTGCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCGCTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGT
GGATACGCAACAATTTGTCCAAGCCCTGGTGGGAGTTACCCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCT
GTGGTCGGCCAGCTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCG
GATTTGAAGTGACAGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTGCAGCGGTGCTCCCAAC
TTCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCAATGTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCC
TGTCTGATTTCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACATCATC
GCGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTCATGCAGAGTGCTCACCAG
ACCTTCACCACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTA
CTCAGAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTC
GTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
CTGTACGTTTAGAGGGGACGTAACCTCACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
ATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCTGCACTCTTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTCTG
ACACAAACCAACGAGAACCATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
GAACTGGGTAGAGTGACGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
GTAGGAGTGATTCAGGACGGGGGACCACTCACCGGAACGAGCCGCAACATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCTGCACTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACTGCTCTTTTTCGTTCA
ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAATTTTTAT
CAAGAGGCCCGACCAAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
GTGCAAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCAACGGAT
ATTTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGACGGGCT
GTCTGA

Figura 32H

Sequência de aminoácidos VP1_GII.4_Syd12_S90L (SEQ ID NO:61)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
WSAPLGPDLNPYLLHARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAPVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMT
NSRFPIPLEKLTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEEIP

Figura 32I

APLGTPDFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVIQDGGTTHR
 NEPQQWVLPSPSYGRNTHNVHLAPAVPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPQSDVAL
 LRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTAHTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32I (cont)

Sequência de ácidos nucleicos VP1_GII.4_Syd12_S90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:62)

ATGAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGAGCCATAGCAGCGCCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGT
 GGATACGCAACAATTTGTCCAAGCCCCTGGTGGGAGTTACCGTTAGCCCAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCT
 GTGGTCGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGCTGCATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCG
 GATTGAAGTGACAGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTGCAGCGGTGCCTCCCAAC
 TCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCC
 TGTCTGATTCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACATC
 GCGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTATGCAGAGTGCTACCCAG
 ACCTTCACCAAGCTTTGACTTTATCTTCTAGTCCCCCTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTGTGTCCCCGTA
 CTCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTC
 GTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACGACGGCGTGTGCTCGGAACCAACCGCTTAGCCCTGTTAATAT
 CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTCACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGGCGTCTG
 ACACAAACCACAGAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAACTGGGTAGAGTGAGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTAGGACGGGGGACCACTACCGGAACGAGCCGAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCCTGCAGTGGCTCCCGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTCTTTTTCGTTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
 CAAGAGGCCGACCAAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGA
 GTGCAAAATGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCAACGGAT
 ATTTAGGTTGCACTCCTGGGTGAATCAGTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGACGGGCT
 GTCTGA

Figura 32J

Sequência de aminoácidos VP1_GII.4_Syd12_Δ35-42 (SEQ ID NO:63)

MKMASSDANPSDGSANLVPEVNNVMALEPVVGGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGFTVSPRNAPGEILWSAPLGPD
 LNPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVLIPDPVRNN
 FYHYNQSNPTIKLIAMLYPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSVPLTVEEMTNSRFPIPLE
 KLFTGPSSAFVVQPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEEIPAPLGTPDFV
 GKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVIQDGGTTHRNEPQQWVL
 PSYSGRNTHNVHLAPAVPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPQSDVALLRFVNPDTG
 RVLFECKLHKSGYVTAHTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32K

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_Δ35-42 otimizada para códon humano (SEQ IDNO:64)

```
ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCCCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGGTGAGCAGAATGTGATTGACCCGTGGATACGCAACAATTTGTCCAAGC
CCCTGGTGGGGAGTTACCCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTGTGGTCGGCCCCATTGGGACCCGAT
CTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTGAAGTGCAGGTGATTCTGGC
TGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTGCAGCGGTGCCTCCCACTTCCCACTGAAGGACTGTCTCAA
GCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCTGATTCCCTCCCTGATGTA
CGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACCTCATCGCGATGTTGTACACCCCTCTGCGC
GCTAACAAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTGATGCAGAGTGCTCACCAGACCTTCACCAGACTTTGACTTTATC
TTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTAGTGTCCTCCGTAAGTGCAGTGCAGGAGATGACAAA
TAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTCTGTGTTGAGCCACAGAACGGACG
CTGCACAACGTACGGCGTGTGCTCGGAACCAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATATCTGTACGTTTAGAGGCGACGTAA
CTCACATAACTGGCTCAGGAACTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCAACCGAAGAG
ATTCGCCGACCTCTTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTGACACAAACCACCAAGAACCGATGG
CTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACTGGCTCTGCGGATTTGCCCGAACTGGGTAGAGTGACGTTTGA
AGACCGACACTGACCGGACTTTGAAGCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTGAGGACGGGGG
CACCCTCACCAGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTATAGCGGGAGGAATACTCATAATGTGCATTGG
CTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAAGTCTCTTTTTCGTTCAACCATGCCTGGATGCTCCGGATATC
CCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTATCAAGAGGCCGACCAAGCCCAATCC
GACGTCGCACTTCTCGGTTCTGTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGAGTGCAAATTGCACAAATCAGGATA
CGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCAACGGATATTTAGGTTGACTCCTGGGTGA
ATCAGTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCAGACGCGAGGGCTGTCTGA
```

Figura 32L

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_SSTAVATA (SEQ ID NO:65)

```
MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNNEVMALEPVVGSSTAVATAGQQNVDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
WSAPLPGDLNPLYSHLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
PLPDVRNNFHYNQSDPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPPTVESRTKPFVSPVLVEEMT
NSRFPIPLEKLTGPSSAFVQPPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLSQNWNDYDPTTEEIP
APLGTPDFVQKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLRVQFETDTRDDEANQNTKFTPVGVQDGGTTHR
NEPQQWVLPSPSYSGRNTHNVHLAPAVAPTFFPGEQLFFRSTMPGCSGYPNMDLCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVAL
LRFVNPDTGRVLFECKLHKSQYVTVAHGTQHDLVIPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV
```

Figura 32M

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_SSTAVATA otimizada para códon humano (SEQ ID NO:66)

```
ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCCCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGAGCTCCACCGCGTCTGCTACAGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTG
GATACGCAACAATTTGTCCAAGCCCTGGTGGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTG
TGGTCGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGG
ATTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTGCAGCGGTGCCTCCCACT
```

Figura 32N

TCCCCACTGAAGGACTGTCTCCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCT
 GTCCTGATTCCCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACCTCATCG
 CGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTACCGTGTGCATGCAGAGTGCTCACCAGA
 CCTTCACCAGACTTTGACTTTATCTTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTAC
 TCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTG
 GTGGTTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACGACGGCGTGCTGCTCGGAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
 CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTG
 ACACAAACCACCAGAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGACGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTGAGGACGGGGGACCACTCACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTCTTTTTTCGTTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
 CAAGAGGCCGACCCAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGA
 GTGCAAAATGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGAT
 ATTTTAGGTTGCACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
 GTCTGA

Figura 32N (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+A39V (SEQ ID NO:67)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNNEVMALEPVVGAIAVPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGFEFTVSPRNPAGEIL
 WSASLGPDLNPLYSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
 PLPDVRNNFYHYNQSDPTIKLIAMLYPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSDFDFIFLVPPTVESRTKFPSPVPLVTEEMT
 NSRFPIPLEKLTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLSQNWNDYDPTTEIP
 APLGTPDFVGKIQGLVTQTRTDGSTRGHKATVYTGSAFAPKLRVQFETDTRDREANQNTKFTPVGVQDGGTTHR
 NEPQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLCLLPQEWVQYFYQEAAPASDVAL
 LRFVNPDTGRVLFECKLHSGYVTVHTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32O

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+A39V otimizada para códon humano (SEQ ID NO:68)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGTCCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTG
 GATACGCAACAATTTGTCCAAGCCCCTGGTGGGGAGTTACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTG
 TGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGG
 ATTTGAAGTGACAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCACT
 TCCCCACTGAAGGACTGTCTCCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCT
 GTCCTGATTCCCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACCTCATCG
 CGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTACCGTGTGCATGCAGAGTGCTCACCAGA
 CCTTCACCAGACTTTGACTTTATCTTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTAC
 TCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTG
 GTGGTTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACGACGGCGTGCTGCTCGGAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT

Figura 32P

CTGTACGTTT AGAGGCGACGTA AACTCACATA AACTGGCTCACGGA AACTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
 ACACAAACCACCAAGACCGATGGCTCCACAGGGGACACAAGGCAACCGTCTACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGCAGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTAGGACGGGGGACCACTACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCCTGCCCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCAATTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACA AACTGCTCTTTTTCTGTTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
 CAAGAGGCCGACCAAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTTGTTGA
 GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGAT
 ATTTTAGGTTGCACTCCTGGGTGAATCAGTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGACGGGCT
 GTCTGA

Figura 32P (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+V47P (SEQ ID NO:69)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAAPVAGQQNPIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
 WSASLGPDLNPLYSLHARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
 PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSDFDFILVPPTVESRTKPFVSVPLTVEEMT
 NSRFPIPLEKLTGPSSAFVVQPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTEEIP
 APLGTPDFVGKIQGVLTQTRTDGSTRGHKATVYTGSAADFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVIQDGGTTHR
 NEPQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPASDVAL
 LRFVNPDTGRVLFECKLHKSQYVTVAHGTQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMNGTGRRRAV

Figura 32Q

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+V47Potimizada para códon humano (SEQ ID NO:70)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCCAGTGACGGCAGCGCCCAATCTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCGTGGCCGGTCAGCAGAATCCCATTTGACCCGTG
 GATACGCAACAATTTTGCCAAGCCCTGGTGGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTG
 TGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGG
 ATTTGAAGTGCAAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCACT
 TCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCT
 GTCCTGATTTCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACCTCATCG
 CGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGCATGCAGAGTGCTCACCAGA
 CCTTCACCAGACTTTGACTTTATCTTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTAC
 TCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTC
 GTGGTTCAGCCACAGAACGACGCTGCACAACTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACCAAGCCCTTTAGTGTCCCCGTAC
 CTGTACGTTT AGAGGCGACGTA AACTCACATA AACTGGCTCACGGA AACTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
 ATGACTACGACCCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
 ACACAAACCACCAAGACCGATGGCTCCACAGGGGACACAAGGCAACCGTCTACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGCAGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTAGGACGGGGGACCACTACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCCTGCCCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCAATTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACA AACTGCTCTTTTTCTGTTCA

Figura 32R

ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
 CAAGAGGCCGACCAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
 GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCGGAT
 ATTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
 GTCTGA

Figura 32R (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+R53I (SEQ ID NO:71)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALPVPVGAIAAPVAGQQNVIDPWIINNFPVQAPGGEFTVSPR
 NAPGEILWSASLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAPVPPNFPTEGLSPSQVTMF
 PHIVVDVRQLEPVLIPDPVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILV
 PPTVESRTPKFSVPVLTVTEMTNSRPIPLEKLTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTRFGDVT
 HITGSRNYTMNLAQNWNNDYDPTTEIPAPLGPDPFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSAADFAPKLG
 RVQFETDTRDRFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHRNEPQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVAPTFFPGEQLLF
 RSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPQSDVALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTQ
 HDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRAV

Figura 32S

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+R53I otimizada para códon humano (SEQ ID NO:72)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTATTGACCCGT
 GGATAATCAACAATTTTGCCAAGCCCCTGGTGGGAGTTACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCT
 GTGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCG
 GATTTGAAGTCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCCTGCTGGCAAAGTGATCTTGCAGCGGTGCCTCCCAAC
 TTCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCC
 TGTCTGATTCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACCTCATC
 GCGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGATTACCGTGTATGCAGAGTGCTCACCAG
 ACCTTACCCAGACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTATGTCCCCGTA
 CTCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATT
 GTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAAGTACGGCGTGTGCTCGGAACCAACCAAGCTTAGCCCTGTTAATAT
 CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCAGAAATTGGA
 ATGACTACGACCCAACCGAAGAGATCCCGCACCTCTTGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
 ACACAAACCACCAAGACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
 GAAACTGGGTAGAGTGAGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
 GTAGGAGTGATTAGGACGGGGGCACCACTCACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCTCTTATAGCGGG
 AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTCTTTTTCGTTCA
 ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
 CAAGAGGCCGACCAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
 GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCGGAT
 ATTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
 GTCTGA

Figura 32T

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+S90L (SEQ ID NO:73)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGGQNNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
WSASLGPD LNPLYLHARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVL
PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMT
NSRFPIPLEKFTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEEIP
APLGTPDFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSAFAPKLGRVQFETDTRDFEANTKFTPVGVIQDGGTTHR
NEPQQWVLPSSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVAL
LRFVNPDTGRVLFECKLHKSgyVTVaHTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRAV

Figura 32U

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+S90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:74)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTGTGCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGT
GGATACGCAACAATTTTGTCCAAGCCCTGGTGGGAGTTTACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCT
GTGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGCTGCATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCG
GATTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGAGCGGTGCCTCCCAAC
TTCCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCC
TGTCCTGATTCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACATCATC
GCGATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGATTACCGTGTGATGCAGAGTGCTCACCAG
ACCTTCACCACTTTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTAGTGTCCTCCGTA
CTCAGAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTC
GTGGTTGAGCCACAGAACGACGCTGCACAACGACGCGTGCTGCTCGGAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
ATGACTACGACCCAAACGAAGAGATTCGCGCACCTCTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
ACACAAACCACCAAGACGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCC
GAACTGGGTAGAGTGAGTTTGAAGCCGACCTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
GTAGGAGTGATTACGAGCGGGGGACCACTACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
AGGAATACTCATAATGTGATTTGGCTCCTGCACTGGCTCCCGCTTTCCCGGGGAACAACTGCTCTTTTTCGTTCA
ACCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAATTTTTAT
CAAGAGGCCGACCAAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGAT
ATTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCAGACGACGGGCT
GTCTGA

Figura 32V

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+Δ35-42 (SEQ ID NO:75)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGGQNNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEILWSASLGPD
LNPLYLHARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVVDVRQLEPVLPLPDVRNN
FYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSPVLTVEEMTNSRFPIPLE
KLFTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEEIPAPLGTPDFV

Figura 32W

GKIQGVLTQTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLGRVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHRNEPQQWVL
 PSYSGRNTHNHVLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVALLRFVNPDTG
 RVLFECKLHKSGYVTVAHGTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32W (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de
 VP1_GII.4_Syd12_P80S+Δ35-42 otimizada para códon humano
 (SEQ ID NO:76)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
 TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGGTGAGCAGAAATGTGATTGACCCGTGGATACGCAACAATTTGTCCAAGC
 CCCTGGTGGGGAGTTACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTGTGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGAT
 CTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTGAAGTGCAGGTGATTCTGGC
 TGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCTCCCACTTCCCACTGAAAGGACTGTCTCAA
 GCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCCTGATTCCCTCCCTGATGTA
 CGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACTCATCGCGATGTTGTACACCCCTCTGCGC
 GCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTGATGAGAGTGCTCACCAGACCTTACCAGACTTTGACTTTATC
 TTCTAGTGGCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGTCCCGTACTCACAGTCGAGGAGATGACAAA
 TAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTCTGTTGTTGAGGACAGAACGGACG
 CTGCACAACTGACGGCGTGTGCTCGGAACCAACCGCTTAGCCCTGTTAATATCTGTACGTTAGAGGCGACGTAA
 CTCACATAACTGGCTCACGGAATATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCAACCGAAGAG
 ATTCCCGCACCTCTTGGAAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTGACACAAACCAACAGAACCGATGG
 CTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGGCCGAAACTGGGTAGAGTGACGTTTG
 AGACCGACACTGACCGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTGAGGACGGGG
 CACCACTCACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCTCTTATAGCGGGAGGAATACTCATAATGTGCAATTTGG
 CTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAAGTCTCTTTTTCGTTCAACCATGCCTGGATGCTCCGGATATC
 CCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGACGATTTTTATCAAGAGGCCGACCAACGCAATCC
 GACGTGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGAAGTCAAATTGCACAAATCAGGATA
 CGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGATATTTAGGTTGCACTCCTGGGTGA
 ATCAGTTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGACGGGCTGTCTGA

Figura 32X

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+SSTAVATA
 (SEQ ID NO:77)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGSSTAVATAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPRNAPGEIL
 WSASLGPDLNPLYSLHARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHIVDVRQLEPVL
 PLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILVPPTVESRTKPFVSVPLTVEEMT
 NSRFPIPLEKLFTGPSSAFVVPQNGRCTTDGVLGTTQLSPVNICTFRGDVTHITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEIP
 APLGTPDFVGKIQGVLTQTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLGRVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHR
 NEPQQWVLPSYSGRNTHNHVLAPAVAPTFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVAL
 LRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTGQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32Y

Sequência de ácidos nucleicos de
VP1_GII.4_Syd12_P80S+SSTAVATA otimizada para códon humano
(SEO ID NO:78)

ATGAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGAGCTCCACCGCGTCGCTACAGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTG
GATACGCAACAATTTTGTCCAAGCCCTGGTGGGAGTTACCGTTAGCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTG
TGGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGG
ATTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCAGTCTGGCAAAGTGATCTTTGACGCGGTGCCTCCCACT
TCCCCACTGAAGGACTGTCTCCAAGCCAGGTCACAATGTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCT
GTCCTGATTCCCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAAGTCAATCG
CGATGTTGTACCCCTCTGCGCGCTAACAAATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTATGCAGAGTGCTCACCAGA
CCTTCACCAGACTTTGACTTTATCTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTAGTGTCCTCCGTAC
TCACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTCT
GTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATAT
CTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTCACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGA
ATGACTACGACCCAACCGAAGAGATTCGCGCACCTCTTGGAAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCCTG
ACACAAACCACAGAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCC
GAAACTGGGTAGAGTGCACTTTGAGACCGACACTGACGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCT
GTAGGAGTGATTCAGGACGGGGGCACCACTACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGG
AGGAATACTCATAATGTGCATTTGGCTCTGCACTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTCTTTTTCGTCA
ACCATGCCTGGATGCTCCGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTAT
CAAGAGGCCGACACGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCCAACGGAT
ATTTTAGGTTGCACTCTGGGTGAATCAGTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGCAGGGCT
GTCTGA

Figura 32Z

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.4 Syd12 A39V+R53I (SEQ
ID NO:188)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAIAVPVAGQQNVIDPWIIINNFVQAPGGFTVSPR
NAPGEILWSAPLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAPPPNFTEGLSPSQVTMF
PHIVVDVRQLEPVLIPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILV
PPTVESRTKPFVSVPLTVEEMTNSRFPIPLEKLTGPSSAFVQPNQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVT
HITGSRNYTMNLSQNWNDYDPTTEIPAPLGTPDFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSAFAPKLG
RVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHRNEPQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVAPTFFPGEQLLFF
RSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPQSDVALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTGQ
HDLVIPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32AA

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 GII.4_Syd12_A39V+R53I otimizada para códon humano (SEQ ID NO:189)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCGAATCTTGTGCCTGAGGTTAAT
AATGAGGTGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGTCCCCGTGGCCGGTCAGCAGAA
TGTGATTGACCCGTGGATAATCAACAATTTTGTCCAAGCCCCTGGTGGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGA
AATGCGCCAGGAGAAATCTGTGGTCGGCCCCATTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCG
CTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCCTG
CTGGCAAAGTGATCTTTGCGACGGTGCCCTCCCACTTCCCACTGAAGGACTGTCTCCAAGCCAGGTCAC
AATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCCTGATTCCCCTCCCTGATGTACGC
AATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAAGTATCATCGCGATGTTGTACACCCCTCTG
CGCGCTAACAAATGCTGGAGACGACGATTACCGGTGCATGCAGAGTGCTCACCAGACCTTCACCAGACT
TTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTATGTTGCCCCGTA CTCTACA
GTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCAT
TCGTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACTACGCGGTGCTGCTCGGAACCACCCAGCTTAGCC
CTGTTAATATCTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACACATAACTGGCTCACGGAACATATACCATGAATCTG
GCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGAACCCCCGACTTTG
TGGGAAAATACAGGGCGTCTGACACAAACCACGAAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCA
ACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGCCCCGAACTGGGTAGAGTGACGTTTGAGACCGACACTGACC
GGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTACAGGACGGGGGCACCACTC
ACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGGAGGAATACTCATAATGTGCATTTGG
CTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCGGGGAACTGCTCTTTTTCGTTCAACCATGCCTGGATGCTCC
GGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTATCAAGAGGCCG
CACCAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGAGTG
CAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCCCAAC
GGATATTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCA
GACGCAGGGCTGTCTGA

Figura 32BB

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.4 Syd12 A39V+R53I+P80S (SEQ ID NO:190)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAAIAPVAGQQNVIDPWIINNFVQAPGGFTVSPR
NAPGEILWSASLGPLNPLYSLARMYNGYAGGFEVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMF
PHIVVDVRQLEPVLIPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILV
PPTVESRTKPFVSPVLTVEEMTNSRFPIPLEKLTGPSSAFVVQPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTRFGDVT
HITGSRNYTMNLSQNWNDYDPTTEEIPAPLGTPDFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLG
RVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHRNEPQQWVLPYSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLFF
RSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPQSDVALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTQ
HDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMNGTGRRRAV

Figura 32CC

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 GII.4_Syd12_A39V+R53I+P80S otimizada para códon humano (SEQ ID NO:191)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCCCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGG
TGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGTCCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTG
GATAATCAACAATTTTGTCCAAGCCCCTGGTGGGGAGTTACCCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTGT
GGTCGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGA
TTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCAACTT
CCCCACTGAAGGACTGTCTCCAAGCCAGGTCACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTG
TCCTGATTCCCCTCCCTGATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACCTCATCGC
GATGTTGTACACCCCTCTGCGCGCTAACCAATGCTGGAGACGACGTATTACCCGTGTCATGCAGAGTGCTCACCAGAC
CTTCACCAGACTTTGACTTTATCTTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTACT
CACAGTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCATTGCG
TGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACCCAGCTTAGCCCTGTTAATATC
TGACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACATATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGAA
TGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTGA
CACAAACCACAGAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTGGCCCG
AAACTGGGTAGAGTGAGTTTGAAGCCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTG
TAGGAGTGATTGAGGACGGGGGACCACTACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCCTGCCCTCTTATAGCGGGA
GGAATACTCATAATGTGATTTGGCTCCTGAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAAGTCTCTTTTTCGTTCAA
CCATGCCTGGATGCTCCGGATATCCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGAGTATTTTATC
AAGAGGCCGACAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGA
GTGCAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGAT
ATTTAGGTTGCACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCAGACGCAAGGGCT
GTCTGA

Figura 32DD

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 GII.4_Syd12_P80X otimizada para códon humano; onde X = A (xxx=GCC), N (xxx=AAC), K (xxx=AAG), ou H (xxx=CAC) (SEQ ID NO:287)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCCCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAAT
AATGAGGTGATGGCCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCCGTGGCCGGTCAGCAGAA
TGTGATTGACCCGTGGATACGCAACAATTTTGTCCAAGCCCCTGGTGGGGAGTTACCCGTTAGCCCGAGA
AATGCGCCAGGAGAAATCCTGTGGTCGGCCxxxTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCG
CTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTTGAAGTGCAGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCACTG
CTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCAACTTCCCCACTGAAGGACTGTCTCCAAGCCAGGTCAC
AATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCTGATTCCCCTCCCTGATGTACGC
AATAATTTCTACCACTACAATCAATCCAATGATCCGACCATTAACCTCATCGCGATGTTGTACACCCCTCTG
CGCGCTAACCAATGCTGGAGACGACGTATTACCCGTGTCATGCAGAGTGCTCACCAGACCTTCACCAGACT
TTGACTTTATCTTCTTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTTAGTGCCCCGTACTCACA
GTGCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAAACTGTTACAGGACCTTCCTCGGCAT
TCGTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACCCAGCTTAGCC

Figura 32EE

CTGTTAATATCTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTG
GCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCCAACCGAAGAGATTCCTGGAACCCCGACTTTG
TGGGAAAAATACAGGGCGTCTGACACAAACCACGAAACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCA
ACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTCCCCGAAACTGGGTAGAGTGAGTTGAGACCGACACTGACC
GGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTGAGGACGGGGGCACCACTC
ACCGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGGAGGAATACTCATAATGTGCATTTGG
CTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACTGCTCTTTTTCTGTTCAACCATGCCTGGATGCTCC
GGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTTATCAAGAGGCCG
CACCAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGTAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGAGTG
CAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAAC
GGATATTTAGGTTGACTCCTGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGGAATGGGACTGGCA
GACGCAGGGCTGTCTGA

Figura 32EE (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80X; onde X = A, N, K, ou H (SEQ ID NO:286)

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALPEVVGAAIAAPVAGQQNVDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPR
NAPGEILWSAXLGPDLNPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAPPPNFPTEGLSPSQVTMF
PHIVVDVRQLEPVLIPLDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILV
PPTVESRTKPFVSVPLTVEEMTNSRFPIPLEKLTGPSSAFVQVQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICFRGDTV
HITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEIPAPLGTDPFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSADFAPKLG
RVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVQDGGTTHRNEPQQWVLPSSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFF
RSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQYFYQEAAPQSDVALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSQYVTVTAHTGQ
HDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMNGTGRRAV

Figura 32FF

Sequência otimizada hCod de VP1_GII.4_Syd12_P80S+A39X; X = I (XXX=ATC), M (XXX=ATG), G (XXX=GGC), S (XXX=AGC), E (XXX=GAG), D (XXX=GAC), N (XXX=AAC), Q (XXX=CAG), K (XXX=AAG), ou H (XXX=CAC)

ATGAAAATGGCCTCGAGTGACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCGCAATCTTGTGCCTGAGGTTAAT
AATGAGGTGATGGCCTGGAGCCTGTGGTGGGCGCAGCCATAGCAXXXCCCGTGGCCGGTCAGCAGAA
TGTGATTGACCCGTGGATACGCAACAATTTGTCCAAGCCCTGGTGGGGAGTTCACCGTTAGCCCGAGA
AATGCGCCAGGAGAAATCCTGTGGTGGGCCAGCTTGGGACCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCG
CTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTTGAAGTGACGGTGATTCTGGCTGGGAACGCGTTCAGTG
CTGGCAAAGTGATCTTTGCAGCGGTGCCTCCCACTTCCCACTGAAGGACTGTCTCAAGCCAGGTCAC
AATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCTGATTCCCTCCCTGATGTACGC
AATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACTCATCGCGATGTTGTACACCCCTCTG
CGCGCTAACAATGCTGGAGACGACGTATTACCGTGTCTGAGAGTGCTCACCAGACCTTCACCAGACT
TTGACTTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTAGTGTCCTCCGTACTCACA

Figura 32GG (SEQ ID NO: 289)

GTCGAGGAGATGACAAATAGCCGCTTTCCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCAT
 TCGTGGTTCAGCCACAGAACGGACGCTGCACAACCTGACGGCGTGCTGCTCGGAACCAACAGCTTAGCC
 CTGTTAATATCTGTACGTTTAGAGGCGACGTAACCTACATAACTGGCTCACGGAACCTATACCATGAATCTG
 GCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCAACCGAAGAGATTCCCGCACCTCTTGAACCCCGACTTTG
 TGGGAAAAATACAGGGCGTCCTGACACAAACCACCAAGACCGATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCA
 ACCGTCTACACTGGCTCTGCCGATTTTCCCCGAACTGGGTAGAGTGCACTTTGAGACCGACACTGACC
 GGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTGAGGACGGGGGACCACCTC
 ACCGGAACGAGCCGCAACATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGGAGGAATACTCATAATGTGCATTGG
 CTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTCTTTTTCGTTCAACCATGCCTGGATGCTCC
 GGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTATCAAGAGGCCG
 CACCAGCCCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTCTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTGTTGAGTG
 CAAATTGCACAAATCAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAAC
 GGATATTTAGTTGCGACTCTGGGTGAATCAGTTTATACATTAGCCCCCATGGGAATGGGACTGGCA
 GACGCAGGGCTGTCTGA

Figura 32GG (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.4_Syd12_P80S+A39X; onde X = I, M, G, S, E, D, N, Q, K, ou H

MKMASSDANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALEPVVGAIAXPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGEFTVSPR
 NAPGEILWSASLGPDLPYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGKVIFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMF
 PHIVVDVRQLEPVLPLPDVRNNFYHYNQSNPTIKLIAMLYTPLRANNAGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFILV
 PPTVESRTKPFSPVPLTVEEMTNSRFPIPLEKLTGPSSAFVQVQPNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDTV
 HITGSRNYTMNLASQNWNDYDPTTEEIPAPLGTDPFVGKIQGVLTQTTRTDGSTRGHKATVYTGSAFAPKLG
 RVQFETDTRDFEANQNTKFTPVGVIQDGGTTHRNEPQQWVLPSSYGRNTHNVHLAPAVAPTFPGEQLLFF
 RSTMPGCSGYPNMDLCLLPQEWVQYFYQEAAPAQSDVALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVTAHTGQ
 HDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRAV

Figura 32HH (SEQ ID NO: 288)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.6_Ohio_E80S (SEQ ID NO: 79)

MKMASNDAAPSNDGAANLVPEANNEVMALEPVVGSIAAPVVGQQNIIDPWIRENFVQAPQGEFTVSPRNSPGEMLL
 NLSLGPENPYLSHLARMYNGYAGGMQVQVVLAGNAFTAGKIIFAAVPPHFPVENINAAQITMCPHVIVDVRQLEPVLLP
 LPDIRNRFFHYNQENTSRMRLVAMLYTPLRANSGEDVFTVSCRVLTRPAPDFEFTFLVPPTVESKTKPFSLPILTGLSLSNR
 FPAPIDMLYTDPNEGIVVQPNGRCTLDGTLQGTTLVPTQJCAFRGTIGQTSRSPDSTDSAPRRRDHPLHVQLKNLDG
 TQYDPTDEVPAVLGAIDFKGTVFGVASQRDVSQQVQVATRAHEVHINTDPRYTPKLGSILMYSESDDFVTGQVPRFTPI
 GMGDNDWHQWELPDYPGHLTLNMNLAPAVAPAFPGERILFFRSIVPSAGGYGSGQIDCLIPQEWVQHFYQEAAPSQS
 AVALIRYVNPDTGRNIFEAKLHREGFITVANSNNPIVPPNGYFRFEAWVNQFYTLTPMGTGQGRRRDQ

Figura 33A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.6_Ohio_E80S
otimizada para códon humano (SEQ ID NO:80)

ATGAAGATGGCAAGCAACGACGAGCTCCCTCCAATGATGGTGCCGCCAACCTGGTCCCCGAAGCTAATAATGAGG
TGATGGCGTTAGAGCCGGTGGTTGGCGCATCTATTGCAGCGCCTGTGGTCGGACAGCAGAACATCATTGATCCCTG
GATTCGCGAGAACTTCGTACAAGCTCCACAGGGGGAGTTCACAGTCTCCCCCGGAACCTCCCGGGCGAGATGCTG
CTCAATCTGAGCCTCGGCCCTGAACTAAACCCTTATCTGTACACCTTTACGGATGTACAATGGCTACGCAGGAGG
AATGCAAGTTCAGGTGGTCTGGCCGGCAATGCTTTCACCGCGGGCAAATCATCTTTCGCGCCGTTCTCCCACT
TCCCTGTGAAAAATATCAACGCCGCCAGATTACTATGTGCCCCCAGTGATTGTGGATGTGCGACAGTTAGAGCCA
GTTCTGCTGCCCTGCCCGACATCAGAAACCGGTTCTTCCATTACAATCAAGAGAATACTTCACGGATGAGACTTGT
GCGATGCTGACACCCCTTCTGTGCAAATCCGGCGAAGACGTGTTCACTGTGCTTGTGAGTACTTACCCGACCC
GCCCCGATTTGCAATTACCTTCTGTTCCCTACTGTGGAGAGCAAGACAAAACCTTCAGCTCCCAATCTTA
ACACTCGGGGAGTGCTAATTACGCTTCCCGCACCTATTGATATGCTGTATACTGACCCCAACGAGGGGATAGT
GGTGACGCCCCAAATGGACGGTGTACTCTGACGGCACGCTCCAGGGCACAACCCAACCTGGTGCCAAACCCAGATT
TGTGCATTACAGGGGCACTTTGATTGGGCGACATCGAGATCTCCAGATTCTACTGATTCCGCGCAAGGAGGAGGG
ACCACCACTCCACGTTCAAGTAAAAAACCTGGACGGAACCCAGTACGACCTACAGACGAGGTCCCCGCTGTCCTC
GGAGCCATCGACTTTAAAGGAACTGTATTTGGAGTGGCATCCCAAAGGGATGTCTCGGGGCGAGAGTGGGAGCT
ACGAGAGCATGAAGTCCACATTAACACCACAGACCCAGATATACCCAAAACCTAGGGTCAATTTAATGTATTC
GGAATCAGACGATTTTGTACAGGTGAGCCGTCGCGTTTACCCGATCGGAATGGGGGACAACGATTGGCACCAG
TGGGAATTGCCGATTACCTGGACACCTCACCTGAATATGAATCTGCCCCAGCCGTCGCGCCGCCCTCCCCGGT
GAGCGGATCCTCTTTTGAAGCATAGTGCCCTCCGAGGTGGGTATGGATCAGGGCAGATTGATTGCCTGATCCC
CCAAGAATGGGTACAGCATTCTACAGGAAGCAGCCCTAGCCAGTCCGAGTAGCACTGATCAGATATGTTAATC
CTGATACGGGAAGGAACATCTTGAAGCAAACTGCACCTGAGGGCTTCATTACCGTCGCAACAGTGGTAATAA
CCCTATTGTGGTGCCTCCTAATGGATACTTCAGGTTTGAGGCATGGGTGAATCAGTTTTATACTCTGACTCCCATGGG
GACAGGCCAGGGGCGACGCCGGGATCAGTGA

Figura 33B

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.6_Ohio_S90L (SEQ ID NO:81)

MKMASNDAAPSNDGAANLVPEANNEVMALPEVVGASIAAPVVGQQNIIDPWIRENFVQAPQGEFTVSPRNSPGEMLL
NLELGPENLPYLLHLSRMVNGYAGGMQVQVVLAGNAFTAGKIIFAAVPPHFPVENINAAQITMCPHVIVDVRQLEPVLLP
LPDIRNRRFFHYNQENTSRMRLVAMLYPLRANSGEDVFTVSCRVLTRPAPDFEFTFLVPPTVESKTKPFSLPILTLGELSNSR
FPAPIDMLYDPNEGIVVQPNQGRCTLDGTLQGTQLVPTQICAFRGTGIGQTSRSPDSTDSAPRRRDHPLHVQLKNLDG
TQYDPTDEVPAVLGAIDFKGTVFGVASQRDVSGQQVGATRAHEVHINTDPRYTPKLSILMYSESDDFVTGQPVRFPTPI
GMDGNDWHQWELPDYPGHLTLNMLNAPAVAPAFGERILFFRSIVPSAGGYGSGQIDCLIPQEWVQHFYQEAAPSQS
AVALIRYVNPDTGRNIFEAKLHREGFITVANSNNPIVPPNGYFRFEAWVNQFYTLTPMGTGQGRRRDQ

Figura 33C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.6_Ohio_S90L
otimizada para códon humano (SEQ ID NO:82)

ATGAAGATGGCAAGCAACGACGAGCTCCCTCCAATGATGGTGCCGCCAACCTGGTCCCCGAAGCTAATAATGAGG
TGATGGCGTTAGAGCCGGTGGTTGGCGCATCTATTGCAGCGCCTGTGGTCGGACAGCAGAACATCATTGATCCCTG
GATTCGCGAGAACTTCGTACAAGCTCCACAGGGGGAGTTCACAGTCTCCCCCGGAACCTCCCGGGCGAGATGCTG
CTCAATCTGGAACCTCGGCCCTGAACTAAACCCTTATCTGTCTCACCTTTACGGATGTACAATGGCTACGCAGGAGG

Figura 33D

AATGCAAGTTCAGGTGGTCTGGCCGGCAATGCTTTCACCGCGGGCAAAATCATCTTTGCGGCCGTTCTCCACACT
 TCCCTGTGAAAAATATCAACGCCGCCAGATTACTATGTGCCCCACGTGATTGTGGATGTGCGACAGTTAGAGCCA
 GTTCTGTGCCCCGACATCAGAAACCGGTTCTTCCATTACAATCAAGAGAATACTTCACGGATGAGACTTGTT
 GCGATGCTGTACACCCCTCTTCGTGCAAATCCGGCGAAGACGTGTTCACTGTCTTGTGAGTACTTACCCGACCC
 GCCCCGATTTCGAATTCACCTTCTGGTTCCCCCTACTGTGGAGAGCAAGACAAAACCTTCAGCCTCCCAATCTTA
 AACTCGGGGAGCTGTCTAATTCACGCTTCCCCGCACCTATTGATATGCTGTATACTGACCCCAACGAGGGGATAGT
 GGTGCAGCCCCAAAATGGACGGTGTACTCTGACGGCAGCTCCAGGGCACAACCAACTGGTGCCAACCCAGATT
 TGTGCAATTCAGGGGCACTTTGATTGGGCAGACATCGAGATCTCCAGATTCTACTGATTCCGCGCCAAGGAGGAGGG
 ACCACCCACTCCACGTTCAAGTAAAAACCTGGACGGAACCCAGTACGACCTACAGACGAGGTCCCCGCTGTCTC
 GGAGCCATCGACTTTAAAGGAAGTGTATTTGGAGTGGCATCCCAAAGGGATGTCTCGGGGAGCAGGTGGGAGCT
 ACGAGAGCACATGAAGTCCACATTAACACCACAGACCAAGATATACCCAAAAGTGGGTCAATTTTAAATGTATTC
 GGAATCAGACGATTTTGTACAGGTGAGCCCGTGGGTTTACCCCGATCGGAATGGGGGACAACGATTGGCACCAG
 TGGGAATTGCCGATTACCTGGACACCTCACCTGAATATGAATCTGGCCCCAGCGTCGCGCCCGCTTCCCCGGT
 GAGCGGATCTCTTTTGAAGCATAGTCCCTCCGAGGTGGGTATGGATCAGGGCAGATTGATTGCCTGATCCC
 CCAAGAATGGGTACAGCATTTCTACAGGAAGCAGCCCTAGCCAGTCCGAGTAGCACTGATCAGATATGTTAATC
 CTGATACGGGAAGGAACATCTTGAAGCAAAATGCACCGTGAGGGCTTCATTACCGTCGCCAACAGTGGTAATAA
 CCTATTGTGGTGCCTCTAATGGATACTTCAGGTTTGAGGCATGGGTGAATCAGTTTATACTCTGACTCCCATGGG
 GACAGGCCAGGGGCGACGCCGGGATCAGTGA

Figura 33D (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.6_Ohio_E80S+S90L (SEQ ID NO:83)

MKMASNDAAPSNDGAANLVPEANNEVMALEPVVGASIAAPVVGQNIIDPWIRENFVQAPQGEFTVSPRNSPGEMLL
 NLSLGPENLPYLLHLSRMYNGYAGGMQVQVVLAGNAFTAGKIIFAAVPPHFPVENINAAQITMCPHVIVDVRQLEPVLLP
 LPDIRNRFHYNQENTSRMLVAMLYPLRANSGEDVFTVSCRVLTRPAPDFEFTFLVPPTVESKTKPFLPILTLGELSISR
 FPAPIDMLYTPNEGIVVQPNQNGRCLDGLTQGTTLVPTQICAFRGLIGQTSRSPDSDSAPRRRDHPLHVQLKNLDG
 TQYDPTDEVPVLAIDFKGTVFGVASQRDVSGQVQVATRAHEVHINTTDPRTYTKLSILMYSESDDFVTGQPVRFPI
 GMGDNDWHQWELPDYPGHLTLNMNLAPAVAPAFPERILFFRSIVPSAGGYSGQIDCLIPQEWVQHIFYQEAAPSQS
 AVALIRYVNPDTGRNIFEAKLHREGFITVANSNNPIVPPNGYFRFEAWVNQFYTLTPMGTGQRRRDQ

Figura 33E

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.6_Ohio_E80S+S90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:84)

ATGAAGATGGCAAGCAACGACGCGAGCTCCCTCCAATGATGGTGCCGCAACCTGGTCCCCGAAGCTAATAATGAGG
 TGATGGCGTTAGAGCCGGTGGTTGGCGCATCTATTGCAGCGCCTGTGTCGGACAGCAGAACATCATTGATCCCTG
 GATTTCGCGAGAACTTCGTACAAGCTCCACAGGGGGAGTTCACAGTCTCCCCCGGAACTCCCCGGGCGAGATGCTG
 CTTCAATCTGAGCTCGGCCCTGAAGTAAACCTTATCTGCTCCACCTTTCACGGATGTACAATGGCTACGACGAGGGA
 ATGCAAGTTCAGGTGGTCTGGCCGGCAATGCTTTCACCGCGGGCAAAATCATCTTTGCGGCCGTTCTCCACACTTC
 CCTGTGCAAAATATCAACGCCGCCAGATTACTATGTGCCCCACGTGATTGTGGATGTGCGACAGTTAGAGCCAGT
 TCTGCTGCCCCGCCCCGACATCAGAAACCGTTCTTCCATTACAATCAAGAGAATACTTCACGGATGAGACTTGTTGC
 GATGCTGTACACCCCTCTTCGTGCAAATCCGGCGAAGACGTGTTCACTGTGTCTTGTGAGTACTTACCCGACCCGC
 CCCCATTTCGAATTCACCTTCTGGTTCCCCCTACTGTGGAGAGCAAGACAAAACCTTCAGCCTCCCAATCTTAAC
 ACTCGGGGAGCTGTCTAATTCACGCTTCCCCGCACCTATTGATATGCTGTATACTGACCCCAACGAGGGGATAGTGG

Figura 33F

TGCAGCCCCAAAATGGACGGTGTACTCTCGACGGCACGCTCCAGGGCACAACCCAACTGGTGCCAACCCAGATTTGT
 GCATTAGGGGGCACTTTGATTGGGCAGACATCGAGATCTCCAGATTCTACTGATTCCGCGCCAAGGAGGAGGGACC
 ACCCACTCCACGTTCAAGTTAAAAAACCTGGACGGAACCCAGTACGACCTACAGACGAGGTCCCCGCTGTCTCGGA
 GCCATCGACTTTAAAGGAACTGTATTTGGAGTGGCATCCCAAAGGGATGTCTCGGGGCAGCAGGTGGGAGCTACGA
 GAGCATGAAGTCCACATTAACACCACAGACCCAAGATATACCCAAAACCTAGGGTCAATTTTAATGTATTCGGAA
 TCAGACGATTTTGTACAGGTGACCCCGTGCAGTTTACCCCGATCGGAATGGGGGACAACGATTGGCACCAAGTGGG
 AATTGCCCCGATTACCTGACACCTCACCTTGAATATGAATCTGGCCCCAGCCGTCGCGCCCGCTTCCCCGGTGAGC
 GGATCCTCTTTTTAGAAGCATAGTGCCTCCGACGGTGGGTATGGATCAGGGCAGATTGATTGCCTGATCCCCAA
 GAATGGGTACAGCATTCTACCAGGAAGCAGCCCCAGCCAGTCCGCACTAGCACTGATCAGATATGTTAATCCTGA
 TACGGGAAGGAACATCTTGAAGCAAACTGCACCGTGAGGGCTTCATTACCGTCGCCAACAGTGGTAATAACCCT
 ATTGTGGTGCCTCTAATGGATACTTCAGGTTTGAGGCATGGGTGAATCAGTTTATACTCTGACTCCCATGGGGAC
 AGGCCAGGGGCACGCCGGGATCAGTGA

Figura 33F (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.12_HS10_E80S (SEQ ID NO:88)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEVNNETMALEPVAGASIAAPLTGQNNVIDPWIRLNFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
 NLSLGPENLPYLAHLSRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPLENISPGQITMFPHVIDVRTLEPVLLPLP
 DVRNFFHYNQNEPRMRLVAMLYPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFNYLVPPTVESKTKPFTLPILTIGELTNS
 RFPVPIDELYTSPNESLVVQPNQGRCALDGELOQTTQLLPTAICSFGRINQKVSGENHVWNMQVTNIDGTPDPTEDV
 PAPLGTPDFSGKLFGLVLSQRDHDNACRSHDAVIATNSAKFTPKLGAIQIGTWEQDDVHINQPTKFTPVGLFESEGNQW
 TLPNYSGALTLMGLAPPVAPTFFGEQILFFRSHIPKGGVADPVIDCLLPQEWIQLHYQESAPSQTDVALIRFTNPDTGRV
 LFEAKLHRSGYITVANTGSRPIVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRVQ

Figura 34A

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.12_HS10_E80S
 otimizada para códon humano (SEQ ID NO:89)

ATGAAGATGGCGTCTAATGATGCTGCTCCTCCAATGATGGCGCAGCCGGCCTGGTCCCTGAAGTGAATAACGAGA
 CTATGGCTCTCGAACCCGTGGCCGAGCCCTCAATTGCCGCCCCCTCACTGGCCAGAACAACGTGATTGATCCCTGG
 ATCAGACTGAACCTCGTTCAAGCTCCTAATGGGGAGTTACCGTGTCCCGAGAACTCCCCGGCGAAGTGTTATT
 GAATTTGAGCTTAGGACCAGAACTCAACCCCTATCTGGCACATCTGTCTCGGATGTACAACGGCTATGCGGGCGGAG
 TGGAGGTGCAAGTCTTCTCGCTGGTAATGCATTACAGCAGGAAATAGTATTTGCAGCGGTTCCACCCATTTTC
 CACTTGAAACATAAGCCCAGGCCAGATCACCATGTTCCCTCACGTGATAATCGACGTGCGGACATTAGAGCCCGTG
 CTGCTACCCCTGCCCAGCTGAGGAACAATTTCTTCACTACAATCAGCAAAATGAACCAAGAATGCGCCTGGTCGC
 CATGCTCTATACTCCTTAAGAAGTAATGGCAGTGGGGATGACGTGTTTACTGTTAGCTGTCGGGTGCTACCCGAC
 CTTCCCCAGATTTGACTTCAATTATCTGGTCCCCCAGCGTAGAGTCCAAAACAAAGCCTTCACTCTTCAATCCT
 TACAATTGGCGAACTGACCAACTCAGCTTTCCAGTGCCTATTGATGAGCTGTACACAAGTCCAAATGAATCCCTGT
 CGTTCAGCCACAGAATGGGCGCTGCGCGCTTGACGGTGAGCTCCAGGGCACAACACAACCTGTTGCCAACCGCTATA
 TGCTCTTTCAGGGGGCGTATTAATCAGAAGGTCTCCGGGGAGAACACGTGTGGAACATGCAAGTGACGAATATCG
 ACGGGACACCTTTGATCCAACAGAGGATGTCCAGCGCCTCTAGGTACCCCTGACTTCTCAGGCAAGTTGTTCCGGC
 GTCCTTTCCAGCGCGACCATGATAATGCTTGCCGGAGCCACGATGCCGTCATTGCCACCAACTCAGCCAAATTCACC
 CAAAACCTTGAGCGATACAGATCGGAACCTGGGAACAAGACGACGTCCATATCAACCAACCAACAAAGTTTACCCC
 TGTGGCCTTTTCGAAAGCGAAGGCTTTAACAGTGGACACTTCCAATTACAGCGGGGCTCTCACTCTTAATATGG

Figura 34B

GACTCGCACCACCCGTCGCTCCAACGTTTCTGTTGAGCAGATTTTGTTCCTCCGAGTCATATCCACTGAAGGGTG
 GAGTTGCTGATCCCGTGATAGACTGCCTCCTCCCTCAGGAATGGATTGAGCACTTGTATCAGGAGTCCGCTCCCTCGC
 AGACCGATGTGGCCCTGATACGCTTCACAAACCCCGATACCGGAAGAGTGTGTTTGAAGCTAAACTTCATCGCTCC
 GGTTACATCACAGTAGCCAACACGGGTTCCAGGCCAATCGTAGTTCGGGCAAACGGATACTTTGATTTCGACAGTTG
 GGTCATCAGTTCTACAGCCTGGCTCCAATGGGAACAGGAAATGGGAGGAGGCGTGTGCAGTAA

Figura 34B (cont)

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.12_HS10_A90L (SEQ ID NO:90)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEVNNETMALEPVAGASIAAPLTGQNNVIDPWIRLNFVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
 NLELGPENPYLLHLSRMVNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKLVFAAVPPHFPLENISPGQITMFPHVVIDVRLTLPVLLPLP
 DVRNNFFHYNQQNEPRMRLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFNYLVPPTVESKTKPFTLPILTIGELTNS
 RFPVPIDELYTPNESLVVQPNQRCALDGELQGTQLLPTAICSFGRINQKVSNGENHVWNMQVTNIDGTPFDPTEDV
 PAPLGTGPDGSKLFGVLSQRDHDNACRSHDAVIATNSAKFTPKLGAIQIGTWEQDDVHINQPTKFTPVGLFESEGFNQW
 TLPNYSGALTLMGLAPPVAPTFPGEQILFFRSHIPLKGGVADPVIDCLLPQEWIQHLYQESAPSQTDVALIRFTNPDTGRV
 LFEAKLHRSGYITVANTGSRPIVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRVQ

Figura 34C

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.12_HS10_A90L
 otimizada para códon humano (SEQ ID NO:91)

ATGAAGATGGCGTCTAATGATGCTGCTCCTCCAATGATGGCGCAGCCGGCCTGGTCCCTGAAGTGAATAACGAGA
 CTATGGCTCTCGAACCCGTGGCCGAGCCTCAATTGCCGCCCCCTCACTGGCCAGAACAACGTATTGATCCTGG
 ATCAGACTGAACCTTCGTTAGGCTCCTAATGGGAGTTACCGTGTCCCCGAGAACTCCCCGGCGAAGTGTATT
 GAATTTGGAATTAGGACCAGAATAACCCCTATCTGCTCCATCTGTCTCGGATGTACAACGGCTATGCGGGCGGAG
 TGGAGGTGCAAGTCTTCTCGCTGGTAATGCATTACAGCAGGAAAATTAGTATTTGCAGCGTTCCACCCATTTTC
 CACTTGAACATAAGCCAGGCCAGATCACCATGTTCCCTCACGTGATAATCGACGTGCGGACATTAGAGCCCGTG
 CTGCTACCCCTGCCGACGTGAGGAACAATTTCTTCACTACAATCAGCAAAATGAACCAAGAATGCGCCTGGTCGC
 CATGCTCTATACTCCTTTAAGAAGTAATGGCAGTGGGGATGACGTGTTTACTGTTAGCTGTCGGGTGCTACCCGAC
 CTCCCCAGATTTGACCTCAATTATCTGGTCCCCCCCACGGTAGAGTCCAAAACAAAGCCTTTCCTCTTCAATCCT
 TACAATTGGCGAACTGACCAACTCACGCTTTCAGTGCCTATTGATGAGCTGTACACAAGTCCAAATGAATCCCTGT
 CGTTCAGCCACAGAATGGGCGCTGCGCGCTTGACGGTGAGCTCCAGGGCACAACACAACGTGGCAACCGCTATA
 TGCTCTTTCAGGGGGCGTATTAATCAGAAGGTCTCCGGGGAGAACCACGTGTGGAACATGCAAGTGACGAATATCG
 ACGGGACACCTTTCGATCCAACAGAGGATGTCCAGCGCCTCTAGGTACCCCTGACTTCTCAGGCAAGTTGTTGGC
 GTCCTTTCAGCGCGACCATGATAATGCTTGCCGGAGCCACGATGCCGTATTGCCACCAACTCAGCCAAATTCACC
 CAAAACCTGGAGCGATACAGATCGGAACCTGGGAACAAGACGACGTCCATCAACCAACCAACAAAGTTTACCCC
 TGTTGGCCTTTTCGAAAGCGAAGGCTTTAACCAGTGGACACTTCCAATTACAGCGGGGCTCTCACTCTTAATATGG
 GACTCGCACCACCCGTCGCTCCAACGTTTCTGTTGAGCAGATTTTGTTCCTCCGAGTCATATCCACTGAAGGGTG
 GAGTTGCTGATCCCGTGATAGACTGCCTCCTCCCTCAGGAATGGATTGAGCACTTGTATCAGGAGTCCGCTCCCTCGC
 AGACCGATGTGGCCCTGATACGCTTCACAAACCCCGATACCGGAAGAGTGTGTTTGAAGCTAAACTTCATCGCTCC
 GGTTACATCACAGTAGCCAACACGGGTTCCAGGCCAATCGTAGTTCGGGCAAACGGATACTTTGATTTCGACAGTTG
 GGTCATCAGTTCTACAGCCTGGCTCCAATGGGAACAGGAAATGGGAGGAGGCGTGTGCAGTAA

Figura 34D

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.12_HS10_E80S+A90L (SEQ ID NO:92)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEVNNETMALEPVAGASIAAPLTGQNNVIDPWIRLNFBVQAPNGEFTVSPRNSPGEVLL
NLSLGPENLPYLLHLSRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKLVFAAVPPHPLENISPGQITMFPHVVIDVRLTLEPVLLPLP
DVRNFFHYNQNEPRMRLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPSPDFDFNYLVPPTVESKTKPFTLPILTIGELTNS
RFPVPIDELYTPNESLVVQPNQNGRCALDQELQGTTLPTAICSFGRINQKVSGENHVWNMQVTNIDGTPDFDPTEDV
PAPLGTPDFSGKLFGLVLSQRDHDNACRSHDAVIATNSAKFTPKLGAIQIGTWEQDDVHINQPTKFTPVGLFESEGFNQW
TLPNYSGALTLMNGLAPPVAPTFPGEQILFFRSHIPLKGGVADPVIDCLLPQEWIQHLYQESAPSQTDVALIRFTNPDTGRV
LFEAKLHRSYGITVANTGSRPIVVPANGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRVQ

Figura 34E

Sequência de ácidos nucleicos de VP1_GII.12_HS10_E80S+A90L otimizada para códon humano (SEQ ID NO:93)

ATGAAGATGGCGTCTAATGATGCTGCTCCTTCCAATGATGGCGCAGCCGGCCTGGTCCCTGAAGTGAATAACGAGA
CTATGGCTCTCGAACCCTGGCCGAGCCTCAATTGCCGCCCTCACTGGCCAGAACACGTGATTGATCCCTGG
ATCAGACTGAACCTCGTTCAGGCTCCTAATGGGGAGTTCACCGTGTCCCGAGAACTCCCGGCGAAGTGTTATT
GAATTTGAGCTTAGGACCAGAACTCAACCCCTATCTGCTCCATCTGTCTCGGATGTACAACGGCTATGCGGGCGGAG
TGGAGGTGCAAGTCTTCTCGTGGTAATGCATTACAGCAGGAAAATTAGTATTTGCAGCGGTTCCACCCATTTTC
CACTTGAACATAAGCCAGGCCAGATCACCATGTTCCCTCACGTGATAATCGACGTGCGGACATTAGAGCCCGTG
CTGCTACCCCTGCCGACGTGAGGAACAATTTCTTCACTACAATCAGCAAAATGAACCAAGAAATGCGCCTGGTCGC
CATGCTCTATACTCTTTAAGAAGTAATGGCAGTGGGGATGACGTGTTTACTGTTAGCTGTCGGGTGCTCACCCGAC
CTTCCCGAGATTTGACTTCAATTATCTGGTCCCCCAGCGTAGAGTCCAAAACAAAGCCTTTCACTCTTCAATCCT
TACAATTGGCGAAGTACCAACTCAGCTTTCCAGTGCCTATTGATGAGCTGTACACAAGTCCAAATGAATCCCTGT
CGTTCAGCCACAGAATGGGCGCTGCGCGCTTGACGGTGAGCTCCAGGGCACACAACTGTTGCCAACCGCTATA
TGCTCTTTCAGGGGGCGTATTAATCAGAAGGTCTCCGGGGAGAACCGTGTGGAACATGCAAGTGACGAATATCG
ACGGGACACCTTCGATCCAACAGAGGATGTCCAGCGCCTTAGGTACCCCTGACTTCTCAGGCAAGTTGTTCCGGC
GTCCTTTCCAGCGCGACCATGATAATGCTTGCCGGAGCCACGATGCCGTGATTGCCACCAACTCAGCCAAATTCACC
CCAAAACCTTGGAGCGATACAGATCGGAACCTTGGGAACAAGACGACGTCCATATCAACCAACCAACAAAGTTTACCC
TGTTGGCCTTTTCGAAAGCGAAGGCTTTAACCAGTGGACACTTCCCAATTACAGCGGGGCTCTCACTCTTAATATGG
GACTCGACCAACCCGCTCGCTCCAACGTTTCTGGTGAGCAGATTTTGTTCGCGAGTCATATCCACTGAAGGGTG
GAGTTGCTGATCCCGTATAGACTGCCTCCTCCCTCAGGAATGGATTGAGCACTTGATCAGGAGTCCGCTCCCTCGC
AGACCGATGTGGCCCTGATACGCTTCAAAACCCGATACCGGAAGAGTGTGTTGAAGCTAACTTCATCGCTCC
GGTTACATCACAGTAGCCAACACGGGTCCAGGCCAATCGTAGTTCCGGCAAACGGATACTTTCGATTGACAGTTG
GGTCAATCAGTTCTACAGCCTGGCTCCAATGGGAACAGGAAATGGGAGGAGGCGTGTGCAGTAA

Figura 34F

Sequência de aminoácidos de VP1_GII.17_Kawa_2014 A0A077KVU6_A39V (SEQ ID NO:192)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEGNNETLPLEPVAGAAIAVPVTGQNNIIDPWIRTNFBVQAPNGEFTVSPRNS
PGEILLNLELPDLNPYLAHLSRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVEFLSPAQITMLPHLI
VDVRTLEPIMIPDLVRNFTFFHYNNQPNRMRMLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEFTYLVPP
SVESKTKPFSPLILTSELNTRFPVPIDSLFTAQNNVLQVQCQNGRCTLQDQELQGTTLPSGICAFGRVTA
TDHRDKWHMQLQLNLNGTGYDPTDDVPAPLGTPDFKGVVFGVASQRNVGNDAPGSTRAHEAVISTYSPQFV

Figura 34G

PKLGSVNFRSNDNDFQLQPTKFTPVGINDDGDHPFRQWELPDYSGLLTLNMNLAPPVAPNFPGEQLLFFRSF
VPCSGGYNQGIVDCLIPQEWIQHFYQESAPSQSDVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGYITVAHSGDYPLVPA
NGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRAQ

Figura 34G (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_A39V (SEQ ID NO:193)

ATGAAAATGGCATCTAACGACGCAGCCCCCTCAAACGATGGCGCTGCTGGACTCGTGCCGGAGGGGAAT
AATGAGACACTTCCACTAGAGCCGTTGCAGGCGCCGCTATAGCTGTGCCAGTGACAGGGCAGAATAAT
ATTATAGACCCTTGATTGCGACAACTTCGTGCAGGCACCCAACGGCGAGTTTACAGTATCCCCCGGA
ACTCCCCAGGTGAGATACTCTGAATCTTGAGCTCGGCCCTGACCTCAATCCATATCTGGCTCATCTGAGC
CGCATGTACAATGGTTACGCTGGGGGGGTCGAAGTGCAGGTCCTCCTGGCCGAAACGCCTTTACCGCT
GGCAAATTCTGTTTGCCGCCGTTCCACCAAATTTCCAGTCGAATTCCTCTCTCCCGCGCAAATAACCAT
GCTGCCACATTTGATCGTTGACGTGCGGACCTGGAGCCAATAATGATTCCCCTGCCGGATGTGCGTAAC
ACCTTTTTCCATTATAACAATCAGCCAACTCTCGGATGAGACTTGTTGCTATGCTGTACACCCCCCTGCG
GAGCAACGGCAGTGGCGATGATGTGTTTACCGTGAGTTGCAGAGTCTGACGCGCCCAACCCCGGACTT
CGAGTTCACCTACCTGGTGCCCCCTTCTGTGGAATCTAAGACCAAACCGTTTTCACTGCCAATCTTAACCTCT
CTCCGAACTGACTAACAGCCGGTTTCCAGTACCCATAGATTCTCTTTTACCGCTCAAACAACGTACTCC
AAGTCCAGTGCCAGAACGGCCGCTGTACGCTTGATGGTGAGTTGCAGGGGACAACACAGCTACTCCCA
GTGGCATCTGTGATTCCGGGGCCGCTGACCGCTGAGACAGACCATCGTGACAAATGGCACATGCAAC
TCCAAAACCTTAAACGGGACCACCTACGACCAACCGACGACGTCCCTGCTCCGCTAGGGACTCCTGACTT
TAAGGGGGTGGTGTTCCGAGTGCCCTCTCAGCGGAATGTTGGGAATGACGCCCCCGGCTCTACCCGAGC
TCACGAGGCCGTTATCTAACATATAGCCCCAATTTGTGCCAAGCTCGGATCCGTTAATTTTCGTAGTA
ACGACAACGACTTCCAACGCAACGAAGTTTACGCCAGTGGGGATTAATGATGATGGAGACCATC
CTTCCGCCAATGGGAATACCAGATTATTCTGGGCTGCTCACCTCAATATGAACCTCGCCCCACCCGTG
GCCCCAATTTCCCCGGTGAGCAGCTGCTGTTTTTCGGAGCTTTGTCCATGCAGTGGCGGATATAATCA
AGGCATCGTAGACTGCTTGATTCCCCAAGAGTGGATACAACATTTTACCAGGAAAGTGCGCCCTCCCAG
TCCGATGTGGCCCTGATACGGTACGTTAACCCCGATACCGGAAGAACATTATTCGAAGCGAAATTGCACA
GATCAGGGTACATTACCGTTGCACATTCCGGCGATTATCCCCTGGTGGTTCGCCCAACGGTTACTTTAG
GTTGATAGTTGGGTCAACAGTTCTATTCACTAGCCCCAATGGGCACCGGTAACGGCAGACGCCGGGCT
CAGTAG

Figura 34H

Sequência de aminoácidos de VP1 GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_R53I (SEQ ID NO:194)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEGNNETLPLEPVAGAAIAAPVTGQNNIIDPWITNFVQAPNGEFTVSPRNS
PGEILLNELGPDLPNYPYLAHLRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVEFLSPAQITMLPHLI
VDVRTLEPIMIPDPVRNTFFHYNNQPNRMRVLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEFTYLVPP
SVESKTKPFSLPILTLSELTNSRFPVPIDSLFTAQNNVLQVQCQNGRCTLGELQGTQLLPSGICAFGRVTA
TDRDKWHMQLQLNLNGTTPDTPDDVPAPLGTDFKGVVFGVASQRNVGNDAPGSTRAHEAVISTYSPQFV

Figura 34I

PKLGSVNFRSNDNDFQLQPTKFTPVGINDDGDHPFRQWELPDYSGLLTNLMNLAPPVAPNFPGEQLFFRSF
 VPCSGGYNQGIVDCLIPQEWIQHFYQESAPSQSDVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGYITVAHSGDYPLVWPA
 NGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRAQ

Figura 34I (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014
 A0A077KVU6_R53I (SEQ ID NO:195)

ATGAAAATGGCATCTAACGACGCGAGCCCCCTCAAACGATGGCGCTGCTGGACTCGTGCCGGAGGGGAAT
 AATGAGACACTTCCACTAGAGCCGGTTGCAGGCGCCGCTATAGCTGCCCCAGTGACAGGGCAGAATAAT
 ATTATAGACCCCTTGATTATCACAACTTCGTGCAGGCACCCAACGGCGAGTTTACAGTATCCCCCGGA
 ACTCCCCAGGTGAGATACTCTGAATCTTGAGCTCGGCCCTGACCTCAATCCATATCTGGCTCATCTGAGC
 CGCATGTACAATGGTTACGCTGGGGGGGTCGAAGTGACAGTCCTCCTGGCCGAAACGCCTTTACCGCT
 GGCAAAATCTGTTTGCCGCCGTTCCACCAAACCTTCCAGTCGAATTCCTCTCTCCCGCGCAAATAACCAT
 GCTGCCACATTTGATCGTTGACGTGCGGACCCTGGAGCCAATAATGATTCCTCGCCGATGTGCGTAAC
 ACCTTTTTCCATTATAACAATCAGCCAACTCTCGGATGAGACTTGTTGCTATGCTGTACACCCCCCTGCG
 GAGCAACGGCAGTGCGGATGATGTGTTTACCGTGAGTTGCAGAGTCCTGACGCGCCCAACCCCGGACTT
 CGAGTTCACCTACCTGGTGCCCCCTCTGTGGAATCTAAGACCAAACCGTTTTCTACTGCCAATCTTAACTCT
 CTCCGAAGTACTAACAGCCGGTTTCCAGTACCCATAGATTCTCTTTTACCGCTCAAAACAACGTACTCC
 AAGTCCAGTGCCAGAACGGCCGCTGTACGCTTGATGGTGAGTTGCAGGGGACAACACAGCTACTCCCCA
 GTGGCATCTGTGATTCCGGGGGCCGCTGACCGCTGAGACAGACCATCGTGACAAATGGCACATGCAAC
 TCCAAACTTAAACGGGACCACCTACGACCCAACCGACGACGTCCTGCTCCGCTAGGGACTCCTGACTT
 TAAGGGGGTGGTGTTCCGAGTGGCCTCTCAGCGGAATGTTGGGAATGACGCCCCCGGCTCTACCCGAGC
 TCACGAGGCCGTTATCTCAACATATAGCCCCAATTTGTGCCAAGCTCGGATCCGTTAATTTTCGTAGTA
 ACGACAACGACTTCCAACGCAACCAACGAAGTTTACGCCAGTGGGGATTAATGATGATGGAGACCATC
 CTTTCCGCAATGGGAACTACCAGATTATTCTGGGCTGCTACCCCTCAATATGAACCTCGCCCCACCCGTG
 GCCCTAATTTCCCGGTGAGCAGCTGCTGTTTTTTCGGAGCTTTGTGCCATGCAGTGCGGATATAATCA
 AGGCATCGTAGACTGCTTGATTCCTCAAGAGTGGATACAACATTTTACCAGGAAAGTGCGCCCTCCAG
 TCCGATGTGGCCCTGATACGGTACGTTAACCCCGATACCGGAAGAACATTATTCGAAGCGAAATTGCACA
 GATCAGGGTACATTACCGTTGCACATTCCGGCGATTATCCCTGGTGGTTCGCCCAACGGTTACTTTAG
 GTTCGATAGTTGGGTCAACCAGTCTATTCACTAGCCCCAATGGGCACCGGTAACGGCAGACGCCGGGCT
 CAGTAG

Figura 34J

Sequência de aminoácidos de VP1GII.17 Kawa 2014
 A0A077KVU6_A90L (SEQ ID NO:196)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEGNNETLPLEPVAGAAIAAPVTGQNNIIDPWIRTNFVQAPNGEFTVSPRNS
 PGEILLNLELGPDLNPLYLLHLSRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVEFLSPAQITMLPHLIV
 DVRTLPIPIPLPDVRNTFFHYNNQPNSRMRLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEFTYLVPSP
 VESKTKPFLPILTLSELNSRFPVPIDSLFTAQNNVLQVQCQNGRCTLDGELQGTQQLPSGICAFGRVTAET
 DHRDKWHMQLQNLNGTTPDPTDDVPAPLGTGDFKGVVFGVASQRNVGNDAPGSTRAHEAVISTYSPQFVP

Figura 34K

KLGSVNFRSNDNDFQLQPTKFTPVGINDDGDHPFRQWELPDYSGLLTNLMNLAPPVAPNFPGEQLLFFRSFV
PCSGGYNQGIVDCLIPQEWIQHFYQESAPSQSDVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGYITVAHSGDYPLVSPA
NGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRAQ

Figura 34K (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_A90L (SEQ ID NO:197)

ATGAAAATGGCATCTAACGACGAGCCCCCTCAAACGATGGCGCTGCTGGACTCGTGCCGGAGGGGAAT
AATGAGACACTTCCACTAGAGCCGGTTGCAGGCGCCGCTATAGCTGCCCCAGTGACAGGGCAGAATAAT
ATTATAGACCCTTGATTGCGACAACTTCGTGAGGCACCCAACGCGAGTTTACAGTATCCCCCGGA
ACTCCCAGGTGAGATACTCTGAATCTTGAGCTCGGCCCTGACCTCAATCCATATCTGCTGCATCTGAGC
CGCATGTACAATGGTTACGCTGGGGGGGTGCAAGTGCAGGTCTCTGCGCGAAACGCCTTTACCGCT
GGCAAATTCTGTTGCCGCCGTTCCACAACTTTCCAGTGAATTCTCTCTCCCGCGCAAATAACCAT
GCTGCCACATTTGATCGTTGACGTGCGGACCCTGGAGCCAATAATGATTCCTGCGGATGTGCGTAAC
ACCTTTTTCCATTATAACAATCAGCCAACTCTCGGATGAGACTTGTTGCTATGCTGTACACCCCCCTGCG
GAGCAACGGCAGTGGCGATGATGTGTTACCGTGAGTTGCAGAGTCTGACGCGCCCAACCCCGGACTT
CGAGTTCACCTACCTGGTGCCCCCTTCTGTGGAATCTAAGACCAAACCGTTTTCACTGCCAATCTTAATCT
CTCCGAAGTACTAACAGCCGGTTTCCAGTACCCATAGATTCTCTTTTACCGCTCAAACAACGTAATCC
AAGTCCAGTGCCAGAACGGCCGCTGTACGCTTGATGGTGAGTTGCAGGGGACAACACAGCTACTCCCCA
GTGGCATCTGTGCATTCCGGGGCCGCGTGACCGCTGAGACAGACCATCGTGACAAATGGCACATGCAAC
TCCAAAACCTAAACGGGACCACCTACGACCCAACCGACGACGTCCTGCTCCGCTAGGGACTCCTGACTT
TAAGGGGGTGGTGTTGCGAGTGGCCTCTCAGCGGAATGTTGGGAATGACGCCCCCGGCTCTACCCGAGC
TCACGAGGCCGTTATCTCAACATATAGCCCCCAATTTGTGCCAAGCTCGGATCCGTTAATTTTCGTAGTA
ACGACAACGACTTCCAACGCAACGAAGTTACGCCAGTGGGGATTAATGATGATGGAGACCATC
CTTCCGCCAATGGGAATACCAGATTATTCTGGGCTGCTCACCCTCAATATGAACCTCGCCCCACCCGTG
GCCCCAATTTCCCGGTGAGCAGCTGCTGTTTTTTCGAGCTTTGTGCCATGCAGTGGCGGATATAATCA
AGGCATCGTAGACTGCTTGATTCCCAAGAGTGGATACAACATTTTACCAGGAAAGTGCGCCCTCCAG
TCCGATGTGGCCCTGATACGGTACGTTAACCCCGATACCGGAAGAACATTATTCGAAGCGAAATTGCACA
GATCAGGGTACATTACCGTTGCACATTCCGGCGATTATCCCTGGTGGTTCCCGCAACGGTTACTTTAG
GTTGATAGTTGGGTCAACCAGTTCTATTACTAGCCCCAATGGGCACCGGTAACGGCAGACGCCGGGCT
CAGTAG

Figura 34L

Sequência de aminoácidos de VP1GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_A39V+M53I (SEQ ID NO:198)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEGNNETLPLEPVAGAAIAVPVTGQNNIIDPWITNFVQAPNGEFTVSPRNS
PGEILLNLELGPDLNPLYLAHLRMYNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVEFLSPAQITMLPHLI
VDVRTLEPIMIPDPVRNTFFHYNNQPNRMRMLVAMLYTLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTPDFEFTYLVP
SVESKTKPFSLPILTLSELNTRFPVPIDSLFTAQNNVLQVQCQNGRCTLDELQGTTLQLPSCICAFRGRVTA
TDHRDKWHMQLQNLNGTTYDPTDDVPAPLGTDFKGVVFGVASQRNVGNDAPGSTRAHEAVISTYSPQFV

Figura 34M

PKLGSVNFRSNDNDFQLQPTKFTPVGINDDGDHPFRQWELPDYSGLLTLNMNLAPPVAPNFPGEQLLFFRSF
VPCSGGYNQGIVDCLIPQEWIQHFYQESAPSQSDVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGYITVAHSGDYPLVPA
NGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNRRRAQ

Figura 34M (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_A39V+M53I (SEQ ID NO:199)

ATGAAAATGGCATCTAACGACGACGCCCCCTCAAACGATGGCGCTGCTGGACTCGTGCCGGAGGGGAAT
AATGAGACACTTCCACTAGACCGGTTGCAGGCGCCGCTATAGCTGTGCCAGTGACAGGGCAGAATAAT
ATTATAGACCTTGGATTATCACAACTTCGTGCAGGCACCCAACGGCGAGTTTACAGTATCCCCCGGA
ACTCCCCAGGTGAGATACTCCTGAATCTTGAGCTCGGCCCTGACCTCAATCCATATCTGGCTCATCTGAGC
CGCATGTACAATGTTACGCTGGGGGGGTGCAAGTGCAGGTCCTCCTGGCCGAAACGCCTTTACCGCT
GGCAAAATCTGTTTGCCGCGGTTCCACCAAACCTTTCAGTCAATTCCTCTCTCCCGCGCAAATAACCAT
GCTGCCACATTTGATCGTTGACGTGCGGACCCTGGAGCCAATAATGATTCCCTGCCGATGTGCGTAAC
ACCTTTTCCATTATAACAATCAGCCAACTCTCGGATGAGACTTGTGCTATGCTGTACACCCCTGCG
GAGCAACGGCAGTGCGGATGATGTGTTACCGTGAGTTGCAGAGTCTGACGCGCCCAACCCCGGACTT
CGAGTTCACCTACCTGGTGCCCCCTTCTGTGGAATCTAAGACCAAACCGTTTTCACTGCCAATCTTAACCT
CTCCGAACTGACTAACAGCCGGTTTCCAGTACCCATAGATTCTCTTTTACCGCTCAAAACAACGTACTCC
AAGTCCAGTGCCAGAACGGCCGCTGTACGCTTGATGGTGAGTTGCAGGGGACAACACAGCTACTCCCA
GTGGCATCTGTGCATTCCGGGGCCGCGTGACCGCTGAGACAGACCATCGTGACAAATGGCACATGCAAC
TCCAAAACCTAAACGGGACCACTACGACCAACCGACGACGTCCTGCTCCGCTAGGGACTCTGACTT
TAAGGGGGTGGTGTTCCGAGTGGCCTCTCAGCGGAATGTTGGGAATGACGCCCCCGGCTCTACCCGAGC
TCACGAGGCCGTTATCTCAACATATAGCCCCAATTTGTGCCAAGCTCGGATCCGTTAATTTTCGTAGTA
ACGACAACGACTTCCAACGCAACCAAGATTTACGCCAGTGGGGATTAATGATGATGGAGACCATC
CTTCCGCCAATGGGAACCTACCAGATTATTCTGGGCTGCTCACCTCAATATGAACCTCGCCCCACCCGTG
GCCCCAATTTCCCGGTGAGCAGCTGCTGTTTTTTCGGAGCTTTGTGCCATGCAGTGGCGGATATAATCA
AGGCATCGTAGACTGCTTGATTCCCAAGAGTGGATACAACATTTTACCAGGAAAGTGCGCCCTCCAG
TCCGATGTGGCCCTGATACGGTACGTTAACCCCGATACCGGAAGAACATTATTCGAAGCGAAATTGCACA
GATCAGGGTACATTACCGTTGCACATTCCGGCGATTATCCCTGGTGGTTCGCGCAACGGTTACTTTAG
GTTGATAGTTGGGTCAACCAGTTCTATTCACTAGCCCCAATGGGCACCGGTAACGGCAGACGCCGGGCT
CAGTAG

Figura 34N

Sequência de aminoácidos de VP1GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_E80S+A90L (SEQ ID NO:200)

MKMASNDAAPSNDGAAGLVPEGNNETLPLEPVAGAAIAAPVTGQNNIIDPWIRTNFVQAPNGEFTVSPRNS
PGEILLNLSGLPDLPNLYLLHLSRMVNGYAGGVEVQVLLAGNAFTAGKILFAAVPPNFPVEFLSPAQITMLPHLIV
DVRTLEPIMIPLDVRNTFFHYNNQPNRMRMLVAMLYTPLRSNGSGDDVFTVSCRVLTRPTDFEFTYLVPPS
VESKTKPFLPILTSELNTRFPVPIDSLFTAQNNVLQVQCQNGRCTLGELQGTQLLPSGICAFRGRVTAET
DHRDKWHMQLQNLNGTTPDDVPAPLGTDFKGVVFGVASQRNVGNDAPGSTRAHEAVISTYSPQFVP

Figura 34O

KLGSVNFRSNDNDFQLQPTKFTPVGINDDGDHPFRQWELPDYSGLLTLNMNLAPPVAPNFPGEQLLFFRSFV
PCSGGYNQGIVDCLIPQEWIQHFYQESAPSQSDVALIRYVNPDTGRTLFEAKLHRSGYITVAHSGDYPLVVPA
NGYFRFDSWVNQFYSLAPMGTGNGRRRAQ

Figura 340 (cont)

Sequência de ácidos nucleicos de VP1 hCod GII.17 Kawa 2014
A0A077KVU6_E80S+A90L (SEQ ID NO:201)

ATGAAAATGGCATCTAACGACGCAGCCCCCTCAAACGATGGCGCTGCTGGACTCGTGCCGGAGGGGAAT
AATGAGACACTTCCACTAGAGCCGTTGCGAGCGCCGCTATAGCTGCCCCAGTGACAGGGCAGAATAAT
ATTATAGACCTTGGATTTCGACAACTTCGTGCAGGCACCCAACGGCGAGTTTACAGTATCCCCCGGA
ACTCCCCAGGTGAGATACTCCTGAATCTTAGCCTCGGCCCTGACCTCAATCCATATCTGCTGCATCTGAGC
CGCATGTACAATGGTTACGCTGGGGGGTCTGAAGTGCAGGTCCTCTGGCCGAAACGCCTTTACCGCT
GGCAAAATTCTGTTTGGCCCGTTCCACAACTTTCCAGTCAATTCTCTCTCCCGCGCAAATAACCAT
GCTGCCACATTTGATCGTTGACGTGCGGACCCCTGGAGCCAATAATGATTCCCCTGCCGGATGTGCGTAAC
ACCTTTTTCATTATAACAATCAGCCAACTCTCGGATGAGACTTGTGCTATGCTGTACACCCCTGCG
GAGCAACGGCAGTGGCGATGATGTGTTTACCGTGAGTTGCAGAGTCCTGACGCGCCCAACCCCGGACTT
CGAGTTCACCTACCTGGTGCCCCCTTCTGTGGAATCTAAGACCAAACCGTTTTCACTGCCAATCTTAACTCT
CTCCGAAGTACTAACAGCCGTTTCCAGTACCCATAGATTCTCTTTTACCGCTCAAAACAACGTACTCC
AAGTCCAGTGGCAGAACGGCCGCTGTACGCTTGATGGTGAGTTGCAGGGGACAACACAGCTACTCCCCA
GTGGCATCTGTGATTCCGGGGCCGCTGACCGCTGAGACAGACCATCTGACAAATGGCACATGCAAC
TCCAAAACCTTAAACGGGACACCTACGACCCAACCGACGACGTCCCTGCTCCGCTAGGGACTCCTGACTT
TAAGGGGGTGGTGTTCCGAGTGGCCTCTCAGCGGAATGTTGGGAATGACGCCCCCGGCTCTACCCGAGC
TCACGAGGCCGTTATCTCAACATATAGCCCCAATTTGTGCCAAGCTCGGATCCGTTAATTTTCGTAGTA
ACGACAACGACTTCCAATGCAACCAACGAAGTTTACGCCAGTGGGGATTAATGATGATGGAGACCATC
CTTCCGCCAATGGGAATACCAGATTATTCTGGGCTGCTCACCTCAATATGAACCTCGCCCCACCCGTG
GCCCTAATTTCCCGGTGAGCAGCTGCTGTTTTTTCGGAGCTTTGTGCCATGCAGTGGCGGATATAATCA
AGGCATCGTAGACTGCTTGATTCCCCAAGAGTGGATACAACATTTTACCAGGAAAGTGCGCCCTCCAG
TCCGATGTGGCCCTGATACGGTACGTTAACCCCGATACCGGAAGAACATTATTCGAAGCGAAATTGCACA
GATCAGGGTACATTACCGTTGCATTCCGGCGATTATCCCTGGTGGTTCCCGCAACGGTTACTTTAG
GTTGATAGTTGGGTCAACCAGTTCTATTCTAGCCCCAATGGGCACCGGTAACGGCAGACGCCGGGCT
CAGTAG

Figura 34P

Sequência de aminoácidos de VP2_GI.1_Norwalk (SEQ ID NO:99)

MAQAIIIGAIAGSTAGSALGAGIQVGGEAALQSQRYYQNLQLQENSFKHREMIGYQVEASNQLLAKNLATRYSLRAGG
LTSADAARSVAGAPVTRIVDWNGVVRVSAPESSATTLRSGGFMSPVPIFASKQKQVQSSGISNPYSPSSISRTTSWVESQ
NSSRFGNLSPHYAEALNTVWLTPPGSTASSTLSSVPRGYFNTDRLPLFANNRR

Figura 35A

Sequência de ácidos nucleicos de VP.2_GI1_Norwalk otimizada para códon humano (SEQ ID NO:100)

```
ATGGCTCAGGCCATTATTGGCGCCATCGCTGCAAGTACAGCCGGGAGTGCATTGGGGGCCGGAATACAGGTGGGC
GGGGAAGCTGCATTGCAGAGCCAGCGGTACCAGCAAAACCTGCAGTTACAGGAGAATAGCTTTAAACACGACAGG
GAGATGATTGGATATCAGGTGGAGGCCAGCAATCAGCTGCTCGCCAAAACTTGGCTACTCGATACTCATTACTGCG
CGCCGGGGGGTTGACTAGCGCCGACGCCGACGATCTGTGCGAGGCGCCCCGTGACTCGGATCGTAGACTGGAA
CGGGGTACGAGTCTCGGCTCCCGAGTCGTCTGCAACCACCTGAGGTCGGGAGGGTTTATGTCCGTGCCATCCCAT
TCGCTAGCAAAACAGAAACAGGTCCAGAGCTCCGGAATCTCCAATCCCAATTACTCCCCTAGCTCTATCTCTCGTACCA
CTTCTGGGTGCGAGAGTCAGAACAGCAGTAGATTTGGCAACCTGAGCCCCTACCATGCTGAAGCCCTGAACACTGTG
TGGTTGACTCCACCTGGTAGCAGGCCTCCTCAACCCTGAGTTCGTGCTCGCGGGTACTTCAATACCGACAGACTT
CCTCTGTTGCTAACAACCGCGCTGA
```

Figura 35B

Sequência de aminoácidos de VP2_GI.3_Lil08 (SEQ ID NO:94)

```
MAQAIFGAIAATAAGSAVGAGIQAGTEAALQHQRFAQDQLQSNLTKHDKEMLGQVQVASTALLQNSLNTRYNMLTD
AGLSSSDAARMVVGAPATRVVDWNGTRISAPRSTATLRSGGFMTIPTLYKGKQQKAPTEIGLSNPNGYSSVSRVAD
WVSSQNSSHSLGPYHPSALQTTWVTPPGSSSTSTISSVSTVPRYFNTDRLPLFANMRK
```

Figura 36A

Sequência de ácidos nucleicos de VP2_GI.3_Lil08 otimizada para códon humano (SEQ ID NO:95)

```
ATGGCTCAGGCAATCTTCGGCGCAATCGCTGCCACTGCTGCCGGATCCGCTGTGGGAGCCGGCATAACAGGCCGGAA
CTGAGGCGGCCCTTCAGCATCAGCGGTTCCAGCAGGATCTGACATTACAGAGTAACACATTCAAACATGACAAGGA
GATGCTGGGTCTGCAGGTGGGTGCCAGTACTGCCCTGCTCCAAAACCTCTCTGAATACCAGATATAACATGTAACTG
ATGCGGGACTGTCTAGTAGCGACGCAGCTCGCATGGTCGTGGGCGCCCCAGCTACGAGAGTTGTGGACTGGAATG
GCACCCGAATCAGTGCACCAAGGTCTACAGCCACTACCTCAGAAAGTGGCGGCTTTATGACCATCCCGACTTTATAC
AAGGGCAAACAACAGCAGAAGGCACCTACTGAAATCGGTCTCTCCAATCCCAACTACGGCAGCAGTGTGTCTTCTCG
CGTGGCCGATTGGGTCTCAAGCCAGAACTCCAGTCATAGTTCTCTTGGGCCTTATCATCCATCAGCCTTGACAGAAC
TTGGGTACCCCCACCGGGTCCAGTAGCACGTCAACCATCAGTTCGTCTCCACAGTCCCTCGCTATTTTAATACTGA
TAGGCTTCCCTGTTCGCAACATGAGGAAGTGA
```

Figura 36B

Sequência de aminoácidos de VP2_GII6_HS10 (SEQ ID NO:96)

```
MASAFLAGLAGDVITNGVGSINAGANAVNQKVEYDFNKQLQMASFKHDKEMLQSQVLATKQLQQEMMNIRQGVLT
AGGFSPADAARGAVNAPMTKILDWNGTRYWAPNSMKTTSSYGQFSSSPVHKSPAPSQHTALPKSRLQNDFAVSYFSP
SVSSQSTHSTALSAGTGSSRSISPSTATPTLSRTSDWVRGQNERLSPFMDGALQTAFTVTPSSKASSNGTVSTVPKAVLDS
WTPMFNTHRQPLFAHPRRRGESQV
```

Figura 37A

Sequência de ácidos nucleicos de VP2_GII6_HS10 otimizada para códon humano (SEQ ID NO:97)

```
ATGGCCTCCGATTTCTAGCTGGATTGGCCGGGGACGTGATACCAACGGCGTAGGATCGCTGATTAATGCAGGCG
CCAATGCTGTTAATCAGAAGGTTGAATACGACTTCAACAAACAACTGCAGATGGCTTCATTCAAGCACGACAAAGAA
ATGTTGCAGTCACAGGTTCTCGCCACCAAGCAGCTACAACAGGAGATGATGAACATTCGGCAGGGCGTACTGACCG
CTGGAGGATTACGCCCTGCTGACGACGACGCGGGGGCCGTGAACGCGCCGATGACCAAGATCCTGGATTGGAACG
GAACTCGGTATTGGGCTCCCAACTCTATGAAAACCACTTCTTACTCTGGTCAGTTCTCCAGCTCGCCAGTCCACAAAA
GTCCGGCCCCCTCACAGCACACAGCACTCCCTAAGTCCAGGCTGCAAAACGACTTTGCCTCCGTGTACTCCTCCCAT
CCAGCGTGTCTCTCAGAGCACTCATTCAACCGCCCTGTCCGCGGAACTGGGTCTAGCCGACGATTTCCCAAGC
ACAGCTACTCCAACCTCTGAGCAGGACTAGCGATTGGGTCTAGAGGACAAAACGAACGACTGTCCCTTTTCATGGACG
GAGCTCTGCAAAACCGCCTTCGTCACTCCACTAGCAGCAAGGCTCGAGCAACGGTACGTTAGTACCGTGCCAAAG
GCTGTTCTTGACAGCTGGACCCCATGTTTAACACACACAGGCAGCCATTGTTTGCACACCCAGGCGACGGGGAGA
ATCACAAGTTTAG
```

Figura 37B

Vetor de clonagem 1190 T-DNA da direita para a esquerda (SEQ ID NO: 162)

```
TGGCAGGATATATTGTGGTGTAACAAATTGACGCTTAGACAACCTAATAACACATTGCGGACGTTTTTAATGTACT
GAATTAACGCCGAATCCCGGGCTGGTATATTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAGTTTAAGTTAGCA
AGTGTGTACATTTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAAT
ATGGATGATAAGAACAAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTTGTGCAACATTTGAGAAAAATTTTGTGTTCTCTC
TTTTATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGA
AAGTTGTACAAAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGT
TAATTGCTGTAAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTGGCAAGTCATTAAGAA
AAGAATAAATTTTAAAAATTTAAAGTTGAGTCATTTGATTAAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGT
TGGATTAAAGTTGTATTAGTAATTAGAATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCA
TAGAGTCAGTTAACTCATTTTTATATTTATAGATCAAATAAGAGAAAATAACGGTATATTAATCCCTCCAAAAA
AAACGGTATATTTACTAAAAATCTAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCC
AACCAATCACAAACATCCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCAC
ACATTCTCCACACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCATTCTATAAAAAATCACACTTTGTG
AGTCTACACTTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAAATG
GAACGAGCTATACAAGGAAACGACGCTAGGGAACAAGCTAACAGTGAACGTTGGGATGGAGGATCAGGAGGTACC
ACTTCTCCCTTCAAACCTCCTGACGAAAGTCCGAGTTGGACTGAGTGGCGGCTACATAACGATGAGACGAATTCGAA
TCAAGATAATCCCTTGGTTTCAAGGAAAGCTGGGGTTTCGGGAAAGTTGATTTAAGAGATATCTCAGATACGACA
GGACGGAAGCTTCACTGCACAGAGTCCTTGATCTTGACGGGAGATTGCGTTAACTATGCAGCATCTCGATTTTTC
GGTTTCGACCAGATCGGATGTACCTATAGTATTCGGTTTCGAGGAGTTAGTATCACCGTTTCTGGAGGGTCGCGAAC
TCTTCAGCATCTCTGTGAGATGGCAATTCGGTCTAAGCAAGAACTGCTACAGCTTGCCCAATCGAAGTGGAAAGTA
ATGTATCAAGAGGATGCCCTGAAGGTAAGTCAAACTTCGAAAAAGAAAGCGAGTAAGTTAAATGCTTCTTCTGCTC
CTATTTATAATATGGTTTGTATTGTTAATTTTGTCTGTAGAAAGAGCTTAATTAATCGTTGTTGTTATGAAATACTAT
TTGTATGAGATGAACCTGGTGTAAATGTAATTCATTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCCTCCATAACTAAC
TAGACATGAAGACCTGCCGCTACAATTGTCTTATATTGAACAACTAAAATTGAACATCTTTGCCACAACCTTTATA
AGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCATAGATTAATAATGGAAATATCAGTTATCGAAATTCATTAAC
AATCAACTTAACGTTATTAATACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACCAATTAGGAAGGAGCAT
GCTCGCTAGGAGATTGTCGTTTCCCGCCTTCAGTTTGAAGCTGCTCTAGCCGTGTAGCCAATACGCAAAACGCGCTC
```

Figura 38A

TCCCCGCGCGTTGGGAATTACTAGCGCGTGTGACAAAGCTTGCATGCCGGTCAACATGGTGGAGCACGACACACTT
 GTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAAGGGCAATTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATC
 CGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGTCACTTTATTGTGAAGATAGTGAAAAAGGAAGGTGGCTCCT
 ACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACC
 CCCACCCACGAGGAGCATCGTGAAAAAAGAACGTTCCAACACGCTCTCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATAAC
 ATGGTGGAGCACGACACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAAGGGCAATTGAGA
 CTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGGAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGTCACTTTATTGTGAAGATAG
 TGGAAAAAGGAAGGTGGCTCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGA
 CAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCAACCCACGAGGAGCATCGTGAAAAAAGAACGTTCCAACACGCTCTCAAAG
 CAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACTATCCTTCGCAAGACCCCTTCTCT
 ATATAAGGAAGTTCATTTCAATTTGGAGAGGTATTAATTAAGTTTTGATAAAAGCGAACGTGGGGAAACCC
 GAACCAACCTTCTCTAACTCTCTCTCATCTCTTAAAGCAAACCTCTCTTGTCTTTCTTGCCTGAGCGATCTTC
 AACGTTGTGAGATCGTCTCGGCACCGCGGATGGCGAAAAACGTTGCGATTTTCGGCTTATTGTTTTCTCTTGT
 GTTGGTTCTTCTCAGATCTTCGCTGCAGGCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTG
 GATCTGTGCCCCAACTAACTCCATGGTGACCCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTG
 ACCTGGAACCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGCTGTCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGC
 AGCTCAGTGACTGTCCCTCCAGCACCTGGCCAGCGAGACCGTCACTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCAC
 CAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGGGATTGTGGTTGAAGCCTTGATATGTACAGTCCAGAAAGTATCATCTG
 TCTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTACGTGTGTTGTGGTAGACA
 TCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACC
 CCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACTTCCGCTCAGTCAGTGAACCTCCCATCATGCACAGGACTGGCTCAATGGCA
 AGGAGCGATCGCTCACCATCACCATCACCATCACCATCACCATTAAAGGCCTATTTTCTTTAGTTTGAATTTACTGTTA
 TTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAGCGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTTATGTAATTTAATTTCTTGT
 GAGCTCTGTTTAGCAGGTCGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTTAAATTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 GACCGGGGAATTCGATATCAAGCTTATCGACCTGCAGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGAATC
 CTGTTGCCGGTCTTGCGATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCAT
 GACGTTATTTATGAGATGGGTTTTATGATTAGAGTCCCACAATTATACATTAATACGCGATAGAAAACAAAATATA
 GCGCGCAAACTAGGATAAATTATCGCGCGCGGTGTCTATGTTACTAGATCTCTAGAGTCTCAAGCTTGGCGCGC
 CCACGTGACTAGTGGCACTGGCCGTGTTTTACAACGTGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAACCTAATCGC
 CTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCG
 CAGCCTGAATGGCGAATGCTAGAGCAGCTTGAAGTTGGATCAGATTGTCGTTTCCCGCTTCAGTTTAACTATCAG
 TGTTTGACAGGATATATTGGCGGGTAAACCTAAGAGAAAAGAGCGTTTA

Figura 38A (cont)

Construção 2724 do promotor 2X35S ao terminador NOS (SEQ ID NO:163)

GTCAACATGGTGGAGCACGACACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAAGGGCAA
 TTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGGAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGTCACTTTATTGTGA
 AGATAGTGAAAAAGGAAGGTGGCTCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTC
 TGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCAACCCACGAGGAGCATCGTGAAAAAAGAACGTTCCAACACGCTCT
 TCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATAACATGGTGGAGCACGACACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGT
 CTCAGAAGACCAAAGGGCAATTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGGAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAG
 CTATCTGTCACTTTATTGTGAAGATAGTGAAAAAGGAAGGTGGCTCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAG
 GCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCAACCCACGAGGAGCATCGTGAAAAAG
 AAGACGTTCCAACACGCTCTCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCC

Figura 38B

CACTATCCTTCGCAAGACCCCTTCTCTATATAAGGAAGTTCATTTTCATTTGGAGAGGTATTAATCTTAATAGGTTTT
 GATAAAGCGAACGTGGGGAAACCCGAACCAACCTTCTCTAACTCTCTCATCTCTCTTAAGCAAACCTTCTCT
 CTTGTCTTTCTTGCCTGAGCGATCTTCAACGTTGTCAGATCGTGCTTCGGCACCAAGTACAATGATGATGGCTAGTAAA
 GATGCGACCTCCTCTGTGGATGGTGCCTCAGGGGACAGGACAACCTCGTACCCGAGGTAAACGCCAGCGACCCACTTG
 CCATGGACCCCGTTGCCGGAAGTCCACAGCAGTGGCCACAGCCGGTCAAGTGAATCCAATTGATCCGTGGATTATC
 AACAAATTCGTCCAGGCACCCAGGGCGAGTTCACAATTTACCAACAATACACCGGGCGATGTGCTATTGATCT
 TTCCCTGGGTCCTCACCTTAACCTTTTCTACTCCATCTCTCACAGATGTACAATGGTTGGTAGGAAACATGAGAGT
 CCGGATCATGTGGCTGGCAATGCCTTTACCGCTGGCAAGATCATCGTCAGTTGTATTCTCCCGGATTTGGATCTCA
 TAATCTGACCATTTGCTCAAGCGACTCTTTTCCCATGTCTGCGGACGTTAGGACCTGGACCCCATCGAGGTGCC
 CCTGGAGGACGTCCGGAATGTTTTGTTCCACAACAACGACAGAAACAGCAGACGATGAGACTTGTCTGTATGCTCT
 ATACCCCACTGCGGACTGGAGGCGGGACTGGAGACTCCTTCTGTTGGCAGGAAGAGTGTGACATGCCCTCCCTCC
 CGACTTCAACTTTCTTTTCTGGTCCCAACCGTTGAGCAGAAGACGCGGCCCTTACTGCCCCAATCTCCCGCTT
 TCAAGTCTGAGTAATTCACGGGCCCCATTGCCGATCTCTCAATGGGAATCTCCCCGACAACGTCCAGTCTGTCCAA
 TTCCAAAATGGGAGATGCACACTGGACGGTCCCTGGTGGGAACAACCTCCGGTGTCCCTCTCACATGTCCGCAAAAT
 CCGCGGCACATCAATGGTACCGTAATCAATCTGACAGAATTTGATGGCACGCCCTTCCATCCCTTTGAAGGACCAG
 CCCCTATTGGATTTCTGATCTGGGAGGTTGCGACTGGCACATAAATGACACAGTTTGGCCACTCCAGCCAGACA
 CAGTATGATGTGATACAACCCAGATACCTTCGTGCCACCTGGGATCTATTCAAGCTAACGGTATTGGATCCGG
 CAACTACGTGGGAGTCTTATCTGGATCTCACCACCATCCACCCCTCAGGATCCAGGTTGACTTGTGGAAGATAAC
 GAATTATGGATCTCGATCACTGAAGCCACGCACTCGCACCTTCCGTCTACCCACCAAGGTTTTGGAGAAGTCTGGT
 GTTTTTCATGAGCAAAATGCCCGGCCCTGGAGCCTACAATCTCCCTGCTACTCCCTCAAGAGTATATTAGTCACT
 CGCATCTGAGCAGGCCCGACCGTTGGCGAGGCAGCCCTGCTGCATTATGTGGATCCGGACCCGGCAGGAACCTG
 GGTGAGTTCAAAGCTTATCCTGACGGTTTTCTAACATGTGTACCAATGGCGCTTCCAGCGGCCCTCAACAGCTCCCA
 ATCAATGGCGTGTCTGTTTTGTCAGCTGGGTAAGCCGCTTCTACAGCTGAAGCCCGTGGGGACAGCTTCTTCTGC
 CCGCGGACGCTCGGTCTGCGGAGATAAAGGCCTATTTTCTTATGTTGAATTTACTGTTATTGGTGTGCATTCTA
 TGTTTTGGTGAGCGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTATGTAATTTAATTTCTTGTGAGCTCCTGTTAGCAG
 GTCGTCCTTTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTAATTTTATTAATAAAAAAAAAAAAAAGACCGGGAATTCGATAT
 CAAGCTTATCGACCTGCGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGG
 ATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGAT
 GGGTTTTTATGATTAGATCCCGCAATTATACATTTAATACGGATAGAAAAACAAATATAGCGCGCAAACTAGGAT
 AAATTATCGCGCGCGGTGTCATCTATGTTACTAGAT

Figura 38B (cont)

Vetor de clonagem 3677 T-Dna da esquerda para a direita (SEQ ID NO:164)

TGGCAGGATATATTGTGGTGTAACAAATTGACGCTTAGACAACCTAATAACACATTGCGGACGTTTTTAATGTACT
 GAATTAACGCCGAATCCCGGGCTGGTATATTTATATGTTGTCAAATAACTCAAAAACCATAAAAAGTTTAAGTTAGCA
 AGTGTGTACATTTTACTTGAACAAAAATATTCACCTACTACTGTTATAAATCATTATTAACATTAGAGTAAAGAAAT
 ATGGATGATAAAGAACAGAGTAGTGATATTTTGACAACAATTTGTTGCAACATTTGAGAAAAATTTGTTGTTCTCTC
 TTTTCATTGGTCAAAAACAATAGAGAGAGAAAAAGGAAGAGGGAGAATAAAAAACATAATGTGAGTATGAGAGAGA
 AAGTTGTACAAAAGTTGTACCAAAATAGTTGTACAAATATCATTGAGGAATTTGACAAAAGCTACACAAATAAGGGT
 TAATTGCTGTAATAAATAAGGATGACGCATTAGAGAGATGTACCATTAGAGAATTTTGGCAAGTCATTAAGGA
 AAGAATAAATATTTTAAATTAAGTTGAGTCATTTGATTAAACATGTGATTATTTAATGAATTGATGAAAGAGT
 TGGATTAAAGTTGATTAGTAATTAAGATTTGGTGTCAAATTTAATTTGACATTTGATCTTTTCTATATATTGCCCA
 TAGAGTCAGTTAACTCATTTTATATTTATAGATCAAATAAGAGAAATAACGGTATATTAATCCCTCAAAAAA
 AAACGGTATATTTTAAATAAATAAGCCACGTAGGAGGATAACAGGATCCCGTAGGAGGATAACATCCAATCC
 AACCAATCACAAACCTCTGATGAGATAACCCACTTTAAGCCACGCATCTGTGGCACATCTACATTATCTAAATCAC
 ACATTTCTCCACATCTGAGCCACACAAAAACCAATCCACATCTTTATCACCCTTCTATAAAAAATCACACTTTGTG
 AGTCTACATTTGATTCCCTTCAAACACATACAAAGAGAAGAGACTAATTAATTAATTAATCATCTTGAGAGAAATG
 GAACGAGCTATACAAGGAAACGACGCTAGGGAACAAGCTAACAGTGAACGTTGGGATGGAGGATCAGGAGGTACC

Figura 38C

AACTCTCCCTTCAAACTTCTGACGAAAGCTCCGAGTTGGACTGATGGCGGCTACATAACGATGAGACGAATTGCAA
 TCAAGATAATCCCCTTGGTTTCAAGGAAAGCTGGGGTTTCGGGAAAGTTGTATTTAAGAGATATCTCAGATACGACA
 GGACGGAAGCTTCACTGCACAGAGTCTTGGATCTTGGACGGGAGATTTCGGTTAACTATGCAGCATCTCGATTTTTT
 GGTTCGACCAGATCGGATGTACCTATAGTATTCGGTTTCGAGGAGTTAGTATCACCGTTTCTGGAGGGTCGCGAAC
 TCTTCAGCATCTCTGTGAGATGGCAATTCGGTCTAAGCAAGAACTGCTACAGCTTCCCCAATCGAAGTGGAAAGTA
 ATGTATCAAGAGGATGCCCTGAAGGTCACTCAAACTCTCGAAAAAGAAAGCGAGTAAGTTAAATGCTCTTCGTCT
 CTATTTATAATATGGTTTGTATTGTAAATTTGTTCTTGAAGAGCTTAATAACCTGTTGTGTTGATAAATCATAT
 TTGTATGAGATGAAGTGGTGAATGTAATTCATTACATAAGTGGAGTCAGAATCAGAATGTTTCTCCACAACATAAC
 TAGACATGAAGACCTGCCGCGTACAATGTCTTATATTTGAACAACATAAAATGAACATCTTTGCCACAACCTTTATA
 AGTGGTTAATATAGCTCAAATATATGGTCAAGTTCATAGATTAATAATGGAATATCAGTTATCGAAATTCATTAAC
 AATCAACTTAACGTTATTAATACTACTAATTTTATATCATCCCTTTGATAAATGATAGTACACCAATTAGGAAGGAGCAT
 GCTCGCCTAGGAGATTGTCGTTTCCCGCCTTCAGTTTGCAAGCTGCTCTAGCCGTGTAGCCAATACGCAAAACCGCCT
 TCCCCGCGCTTGGGAATTACTAGCGCGTGTGACACAAGCTTGCATGCCGGTCAACATGGTGGAGCACGACACACTT
 GTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAGGGCAATTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATC
 CGGAAACCTCTCGGATTCATTGCCAGCTATCTGCTCTTATTGTGAAGATAGTGGAAAGGAAGGTGGCTCCT
 ACAAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAGGCGCATCGTTGAAGATGCCTTCCGCAGAGTGGTCCCAAAGATGGACC
 CCCACCCACGAGGAGCATCTGGAAAAAGAAGACGTTCCAACCACGCTTCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATAAC
 ATGGTGGAGCACGACACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAGGGCAATTGAGA
 CTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGGAACCTCTCGGATTCATTGCCAGCTATCTGTCACTTTATTGTGAAGATAG
 TGGAAAAAGGAAGGTGGCTCTACAATAGCCATCATTGCGATAAAGGAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGA
 CAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCCACCCACGAGGAGCATCTGGAAAAAGAAGACGTTCCAACCACGTTCAAAG
 CAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCCCACTACTCTTCGCAAGACCCCTCTCT
 ATATAAGGAAGTTCATTTCATTGGAGAGGTATTAATCTTAATAGTGTTTTGATAAAAGCGACGTGGGGAACCCC
 GAACCAACCACTTCTCTAACTCTCTCATCTCTTAAGCAAACTCTCTGTGTCTTCTGCTGAGCGATCTTC
 AACGTTGTGAGATCGTGCTTCGGCACCGCGGATGGCGAAAAACGTTGCGATTTTCGGCTATTGTTTTCTCTCTGT
 GTTGGTTCTTCTCAGATCTTCGCTGCAGGCTCTCAGCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTG
 GATCTGCTGCCCAAACATACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTG
 ACCTGGAACCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGCTGTCTCGAGTCTGACCTCTACACTCTGAGC
 AGCTCAGTGACTGTCCCTCCAGCACCTGGCCACGAGACCGTCACTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCAC
 CAAGGTGGACAAGAAAAATGTGCCAGGGATTTGGTGTGAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAGAAGTATCATCTG
 TCTCATCTTCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCTTAAGGTCACGTTGTTGTGGTAGACA
 TGCACGAAGATGATCCGAGGCGCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGGAGGTGCACAGCTCAGACGCAACC
 CCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCATCTTCCGCTCAGTCAGTGAACTTCCCATCTGCACCAAGGACTGGCTCAATGGCA
 AGGAGCGATCGCTCACCATCACCATCACCATCACCATCACCATTAAAGGCCTATTTCTTTAGTTTGAATTTACTGTTA
 TTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAGCGGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTATTTTATGTAATTTAATTTCTTGT
 GAGCTCTGTTTAGCAGGTGTCCTTCAGCAAGGACACAAAAGATTTAATTTTATTATCGTTCAAACATTTGGCA
 ATAAAGTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCATGATTATCATATAATTTCTGTTGAATTACGTTAAGCAT
 GTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTTTATGATTAGAGTCCCGCAATTATACATTTAA
 TACGCGATAGAAAAACAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATATCGCGCGCGGTGCATCTATGTTACTAGATCT
 CTAGTGAAAAATCCCAATATATTTGGTCTAATTTAGTTTGTGATTGAGTAAAAAAATCGAACCAAAACCAAAAT
 AAATATATAGTTTTATATATATGCTTTAAGACTTTTTATAGAAATTTCTTTAAAAAATCTAGAAATATTTGCGACT
 CTTCTGGCATGTAATATTTCTGTTAAATATGAAGTGCTCCATTTTTATTAACITTAATAAATTGGTTGTACGATCACITTT
 TTATCAAGTGTACTAAAATGCGTCAATCTCTTGTCTTCCATATTCATATGTCAAAATCTATCAAAATCTTATATAT
 CTTTTTGAATTTGAAGTGAATTTTCGATAATTTAAATTAATAAGAACATATCATTATTTAGGTATCATATTGATTTT
 ATACTTAATTAATAATTTGGTTAACTTTGAAAGTGTACATCAACGAAAAATTAGTCAAACGACTAAAAATAATAAT
 ATCATGTGTTATTAAGAAAAATCTCCTATAAGAATATTTAATAGATCATATGTTTGTAAAAAAAATTAATTTTACTA
 ACACATATATTTACTTATCAAAAATTTGACAAAGTAAGATTAAAAATAATATTCATCTAACAAAAAAAACCAGAAAA
 TGCTGAAACCCCGGCAAAACCGAACCAATCCAAACCGATATAGTTGGTTGGTTGATTTGATATAAACCCGAACCA
 AACTGGTCCATTGTGACCCCTAATCAATAGCTTTAATTTCAAGATATTAAGTTAACGTTGCAATGTGCAATCTCGG
 AATTTTGCAAAATGAATCAAGCCTATATGGCTGTAATATGAATTTAAAGCAGCTCGATGTGGTGGTAATATGAA

Figura 38C (cont)

TTTACTTGATTCTAAAAAATATCCCAAGTATTAATAATTTCTGCTAGGAAGAAGGTTAGCTACGATTTACAGCAAAG
 CCAGAATACAAAGAACCATAAAGTGATTGAAGCTCGAAATATACGAAGGAACAAATATTTTAAAAAATACGCAAT
 GACTTGGAACAAAGAAAGTGATATATTTTGTCTTAAACAAGCATCCCTCTAAAGAATGGCAGTTTTCTTTGC
 ATGTAACATTATGCTCCCTTCGTTACAAAAATTTTGGACTACTATTGGGAACCTCTTCTGAAAAATTCTAGAGTCTCAA
 GCTTGGCGCGCCACGTGACTAGTGGCACTGGCCGTCGTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCC
 AACTTAATCGCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCC
 AACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGCTAGAGCAGCTTGAGCTTGGATCAGATTGTCGTTTCCCGCCTTCAGTTT
 AAACATCAGTGTTTGACAGGATATATTGGCGGGTAAACCTAAGAGAAAAGAGCGTTTA

Figura 38C (cont)

Construção 4133 do promotor 2X35S ao terminador NOS (SEQ ID NO:165)

GTCAACATGGTGGAGCACGACACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAAGGGCAA
 TTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGCACTTTATTGTGA
 AGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTC
 TGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCCACCCACGAGGAGCATCGTGAAAAAGAACGTTCCAAACCAGTCT
 TCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATAACATGGTGGAGCACGACACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGT
 CTCAGAAGACCAAAGGGCAATTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAG
 CTATCTGCACTTTATTGTGAAGATAGTGGAAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAG
 GCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCCACCCACGAGGAGCATCGTGAAAAAG
 AAGACGTTCCAAACCAGTCTTCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCC
 CACTATCCTTCGAAGACCTTCTCTATATAAGGAAGTTCAATTCATTGGAGAGGTATTTAAATCTTAATAGGTTTT
 GATAAAAGCGAACGTGGGGAAACCCGAACCAACCTTCTTCTAAACTCTCTCATCTCTCTTAAAGCAAACTTCTCT
 CTTGCTTTCTTGGTGGAGCATCTTCAACGTTGTCAGATCGTCTCGGCACCAAGTACAATGAAAATGGCCTCGAGT
 GACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTTGTGCTGAGGTTAATAATGAGGTGATGGCCCTGGAGCCTG
 TGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTGGATACGCAACAATTTTGT
 CCAAGCCCTGGTGGGGAGTTACCGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTGTGCTCGGCCAGCTTGGGA
 CCCGATCTGAACCCCTATTTGTCACATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTTGAAGTGCAAGTGAT
 TCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGATCTTTCAGCGGTGCCTCCCAACTTCCCACTGAAGGACTGT
 CTCGAAGCCAGGTACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCCTGATTCCTCCCTCCT
 GATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAAACTCATCGCGATGTTGTACACCCCTC
 TGCGCGCTAACATGCTGGAGACGACGTATTCACCGTGTATGAGAGTGTCTCACCAGACCTTACCAGACTTTGAC
 TTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTATGTTCCCCGTAATCAGTCTGAGGAGATG
 ACAAATAGCCGCTTTCAATCCCCCTTGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTCTGTTGTTAGCCACAGAAC
 GGACGCTGCACAACCTGACGGCGTCTGCTCGGAACCAACAGCTAGCCCTGTTAATATCTGTACGTTTAGAGGCGA
 CGTAACACATAACTGGCTCACGGAACATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCAACCG
 AAGAGATTCGCGACCTCTTGGAAACCCCGACTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTGACACAAACCAACAGAAC
 GATGGCTCCACACGGGGACACAAGGCAACCGTCTACACTGGCTGCGCGATTTTGGCCGAAACTGGGTAGAGTGC
 AGTTTGAGACCGACACTGACCGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTACGGA
 CGGGGGCACCACTCACGGGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTCTTATAGCGGGAGGAATACTCATAATGTG
 CATTGGCTCCTGCACTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACTGCTCTTTTTCTTCAACCATGCCTGGATGCTCC
 GGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAATTTTTATCAAGAGGCCGACACAGC
 CCAATCCGACGTGCACTTCTGCGGTTCTGGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTGAGTGCAAAATGCACAAAT
 CAGGATACGTTACAGTGGCTCATCTGGACAGCATGACCTGGTGATCCACCAACCGGATATTTAGGTTGCACTCC
 TGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGAGGGCTGTCTGAAGGCCTATTT
 TCTTAGTTTGAATTTACTGTTATTCGGGTGTCATTTCTATGTTTGGTGAGCGGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTAT
 TTTATGTAATTTAATTTCTTGTGAGTCTCTGTTAGCAGGTGCTCCCTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTAATTTT
 ATTATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGGTCTTGCATGATTATCATATAATT
 TCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTTTATGATTAG

Figura 38D

AGTCCCGCAATTATACATTTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATTATCGCGCGCGG
TGTCATCTATGTTACTAGAT

Figura 38D (cont)

Construção 4135 do promotor 2X35S ao terminador NOS (SEQ ID NO:166)

GTCAACATGGTGGAGCAGCAGACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGTCTCAGAAGACCAAAGGGCAA
TTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAGCTATCTGTCACTTTATTGTGA
AGATAGTGGAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAGGCCATCGTTGAAGATGCCTC
TGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCAACACGAGGAGCATCGTGGAAAAAGAACGTTCCAACCACTGTCT
TCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATAACATGGTGGAGCAGCAGACACTTGTCTACTCCAAAAATATCAAAGATACAGT
CTCAGAAGACCAAAGGGCAATTGAGACTTTTCAACAAAGGGTAATATCCGGAAACCTCCTCGGATTCCATTGCCAG
CTATCTGTCACTTTATTGTGAAGATAGTGGAAAGGAAGGTGGCTCCTACAAATGCCATCATTGCGATAAAGGAAAG
GCCATCGTTGAAGATGCCTCTGCCGACAGTGGTCCCAAAGATGGACCCCAACACGAGGAGCATCGTGGAAAAAG
AAGACGTTCCAACCACTGTCTCAAAGCAAGTGGATTGATGTGATATCTCCACTGACGTAAGGGATGACGCACAATCC
CACTATCCTTCGAAGACCTTCTCTATATAAGGAAGTTCAATTCATTTGGAGAGGTATTAAAACTTAATAGGTTTT
GATAAAGCGAACGTGGGGAAACCCGAACCAACCTTCTTCTAACTCTCTCTCATCTCTTAAAGCAAACTTCTCT
CTTGCTCTTTCTTGGTGGAGCGATCTTCAACGTTGTGAGATCGTGTCCGGCACCAGTACAATGAAAATGGCCTCGAGT
GACGCTAACCTAGTGACGGCAGCGCCCAATCTTGTGCCTGAGGTTAATAATGAGGTGATGGCCCTGGAGCCTG
TGGTGGGCGCAGCCATAGCAGCGCCGTGGCCGGTCAGCAGAATGTGATTGACCCGTGGATACGCAACAATTTTGT
CAAAGCCCTGGTGGGGAGTTCAACGTTAGCCCGAGAAATGCGCCAGGAGAAATCCTGTGGTGGCCAGCTTGGGA
CCCATCTGAACCCCTATTGCTGCATCTCGCTCGGATGTACAACGGGTATGCCGGCGGATTTGAAGTGCAGGTGAT
TCTGGCTGGGAACGCGTTCACTGCTGGCAAAGTGTCTTTGACGCGGTGCCTCCCAACTTCCCACTGAAGGACTGT
CTCAAGCCAGGTACAATGTTTCCACACATCGTGGTGGACGTACGGCAGCTAGAGCCTGTCTGATTCCCTCCCT
GATGTACGCAATAATTTCTACCACTACAATCAATCAATGATCCGACCATTAACTCATCGCGATGTTGTACACCCCTC
TGCGCGCTAACCAATGCTGGAGACGACGTATTACCGTGTGCATGCAGAGTGTCCACAGACCTTCCACAGACTTTGAC
TTTATCTTCTAGTGCCCCCACTGTTGAGAGCCGAACCAAGCCCTTGTGTCCCGTACTCACAGTCGAGGAGATG
ACAAATAGCCGCTTTTCAATCCCTTGGAGAACTGTTACAGGACCTTCTCGGCATTGCTGGTTCAGCCACAGAAC
GGACGCTGCACAACTGACGGCGTGTCTCGGAACCAACCACTAGCCCTGTTAATATCTGTACGTTTAGAGGCGA
CGTAACTCACATAACTGGCTCAGGAACTATACCATGAATCTGGCATCACAGAATTGGAATGACTACGACCCAACCG
AAGAGATTCGCGCACTCTTGAACCCCGACTTTGTGGGAAAAATACAGGGCGTCTGACACAAACCAACAGAAC
GATGGCTCCACAGGGGACACAAGGCAACCGTCTCACTGGCTCTGCCGATTTTGGCCGAACTGGGTAGAGTGC
AGTTTGAGACCGACACTGACCGGGACTTTGAAGCCAATCAGAATACTAAGTTCACACCTGTAGGAGTGATTGAGGA
CGGGGGCAACCACTCACCAGAACGAGCCGCAACAATGGGTCTGCCCTTTATAGCGGGAGGAATACTCATATAATGTG
CATTTGGCTCCTGCAGTGGCTCCACGTTTCCCGGGGAACAACCTGCTTTTTTTCGTTCAACCATGCCTGGATGCTCC
GGATATCCCAATATGGATCTCGATTGCCTGCTCCACAGGAATGGGTGCAGTATTTTATCAAGAGGGCCGACCAAGC
CCAATCCGACGTCGCACTTCTGCGGTTTGTGAATCCAGACACAGGCCGCGTGTGTTTGTAGTGCAAATTCACAAAT
CAGGATACGTTACAGTGGCTCATACTGGACAGCATGACCTGGTGATCCCAACCAACGGATATTTAGGTTGCACTCC
TGGGTGAATCAGTTTTATACATTAGCCCCATGGGGAATGGGACTGGCAGACGCAAGGGCTGTCTGAAGGCCTATTT
TCTTTAGTTTGAATTTACTGTTATTCGGTGTGCATTTCTATGTTTGGTGAGCGGTTTTCTGTGCTCAGAGTGTGTTAT
TTTATGTAATTTAATTTCTTTGTGAGCTCCTGTTTAGCAGGTGTCCTTTCAGCAAGGACACAAAAAGATTTAATTTT
ATTATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGAATCCTGTTGCCGCTTTCGATGATTATCATATAATT
TCTGTTGAATTACGTTAAGCATGTAATAATTAACATGTAATGCATGACGTTATTTATGAGATGGGTTTTATGATTAG
AGTCCCGCAATTATACATTTAATACGCGATAGAAAACAAAATATAGCGCGCAAACTAGGATAAATTATCGCGCGCGG
TGTCATCTATGTTACTAGAT

Figura 38E

Construção 2724 (VP1 Wt GI.1 hCod)

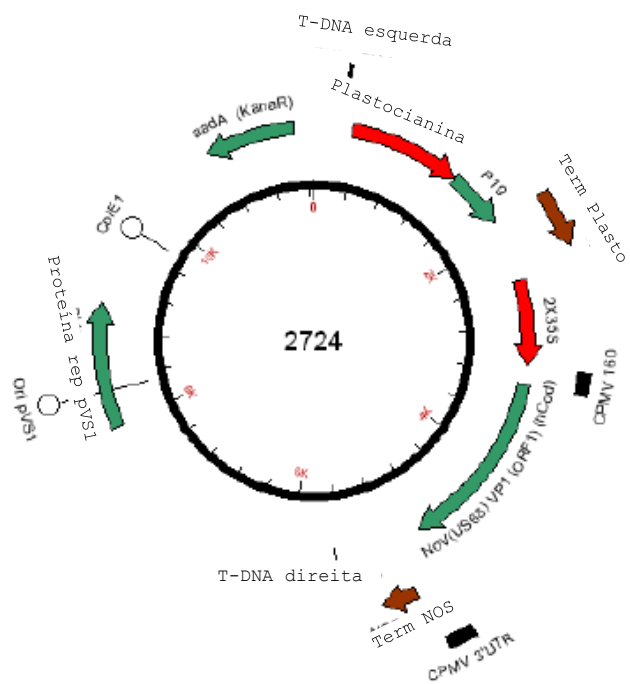


Figura 39A

Construção 3300
(Wt GI.2 hCod)

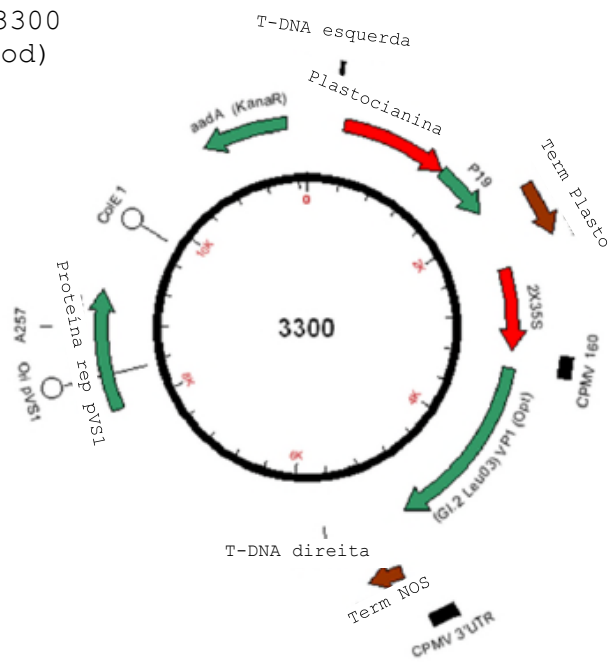


Figura 39B

Construção 3979 (Wt GI.3 hCod)

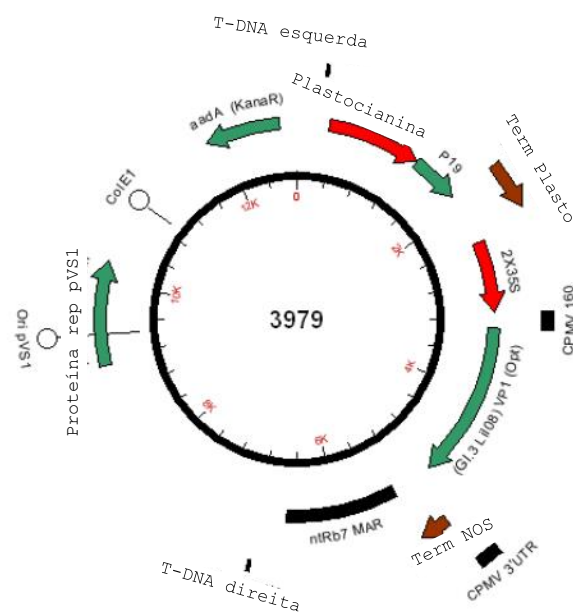


Figura 39C

Construção 4140
(VP1 GI.3_Q84S hCod)

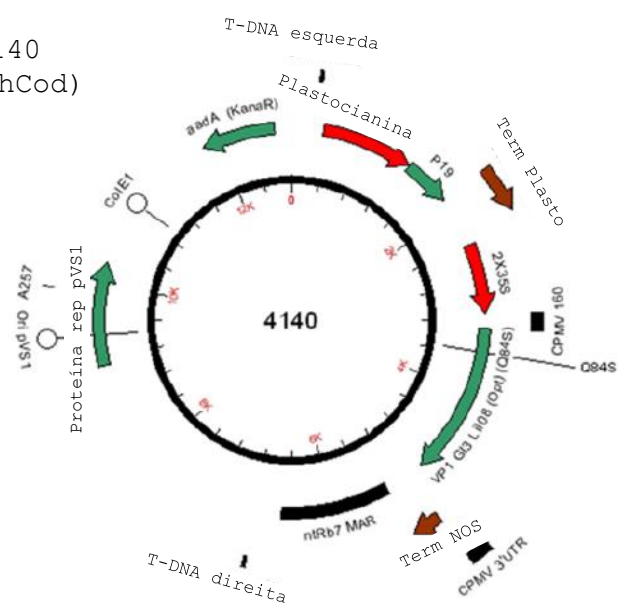


Figura 40A

Construção 4141
(VP1 GI.3_S94L hCod)

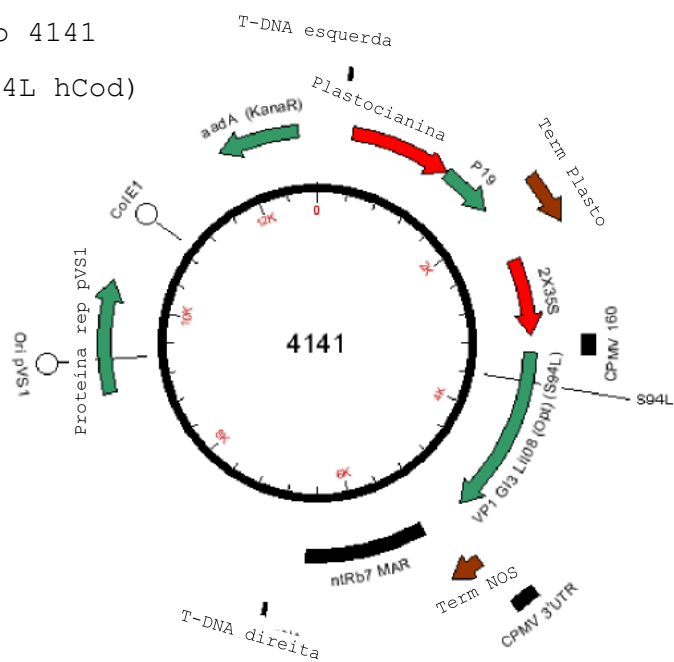


Figura 40B

Construção 4142
(VP1 GI.3_Q84S+S94L hCod)

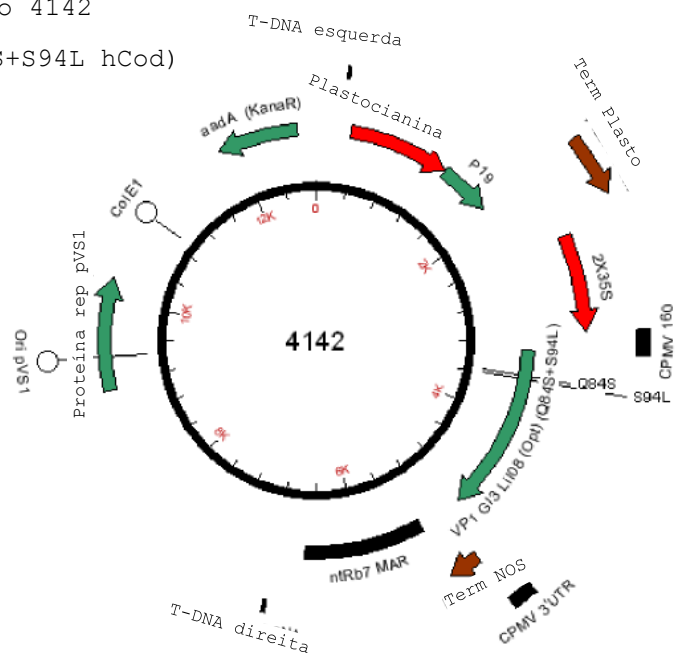


Figura 40C

Construção 4179
(VP1 GI.3_A43V+S94L hCod)

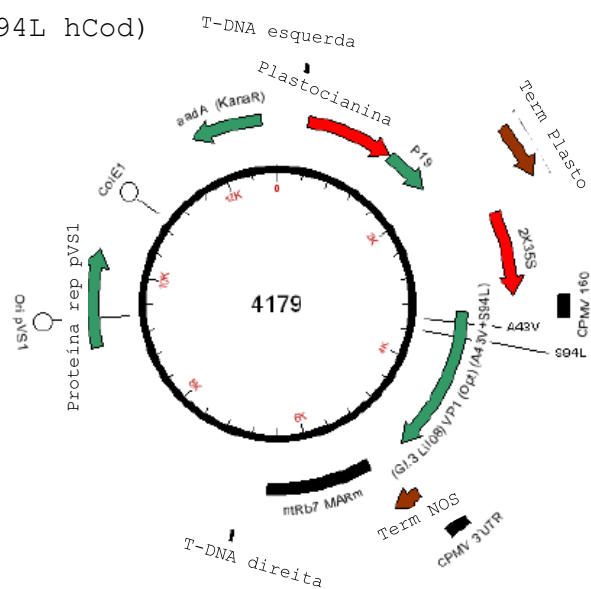


Figura 40D

Construção 4180
(VP1 GI.3_M57I+S94L hCod)

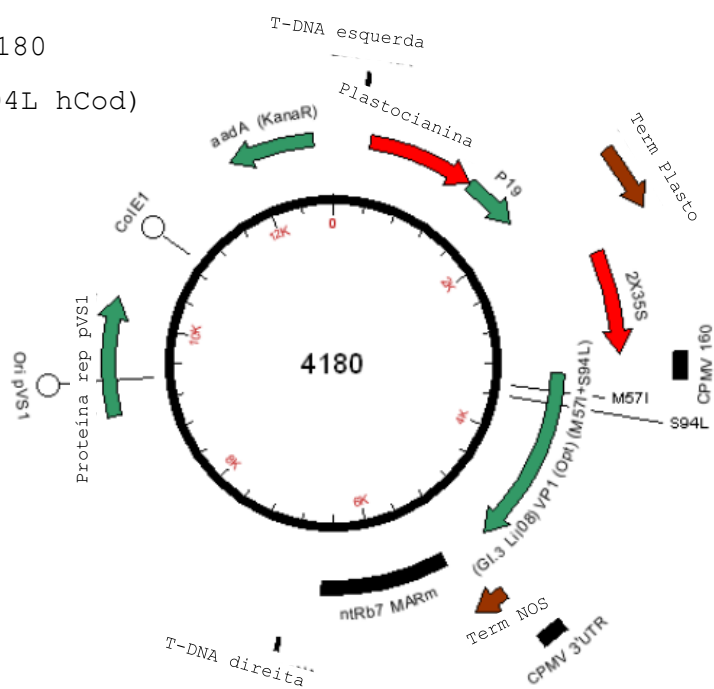


Figura 40E

Construção 4181
(VP1 GI.3_A43V+M57I+S94L hCod)

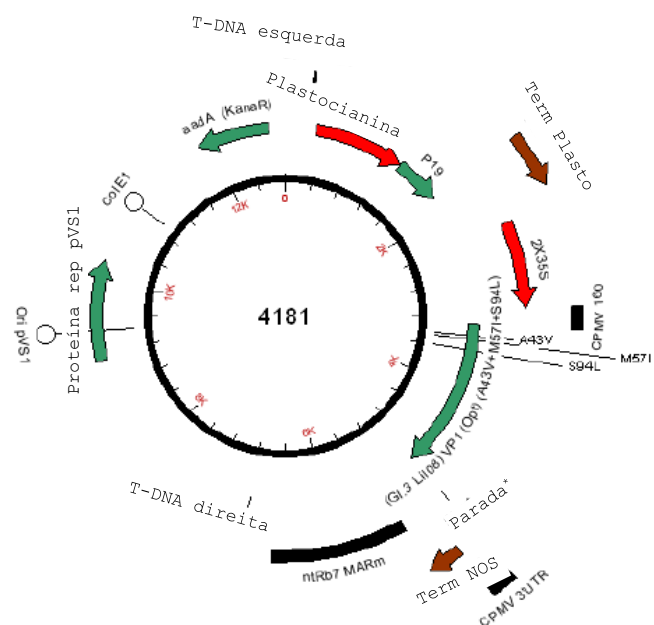


Figura 40F

Construção 3980
(VP1 Wt GI.5 hCod)

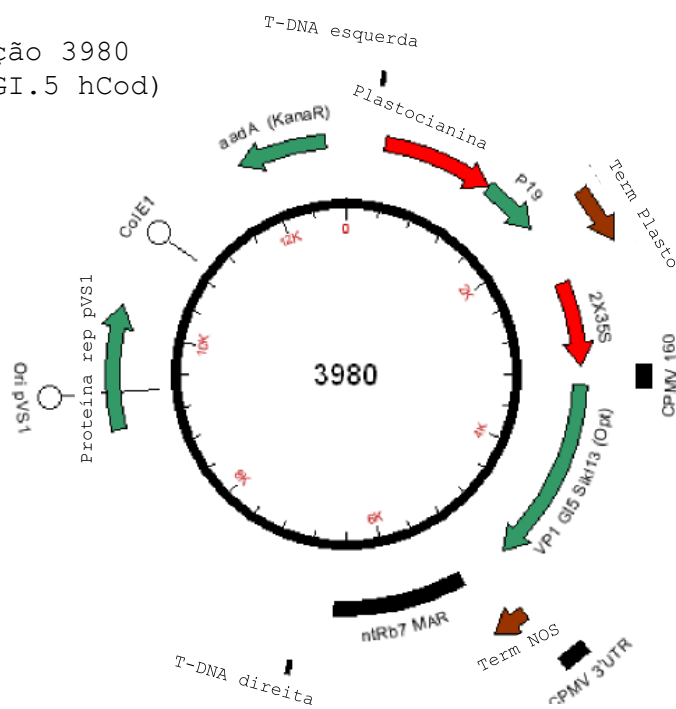


Figura 41A

Construção 4130
(VP1 GI.5_Q84S)

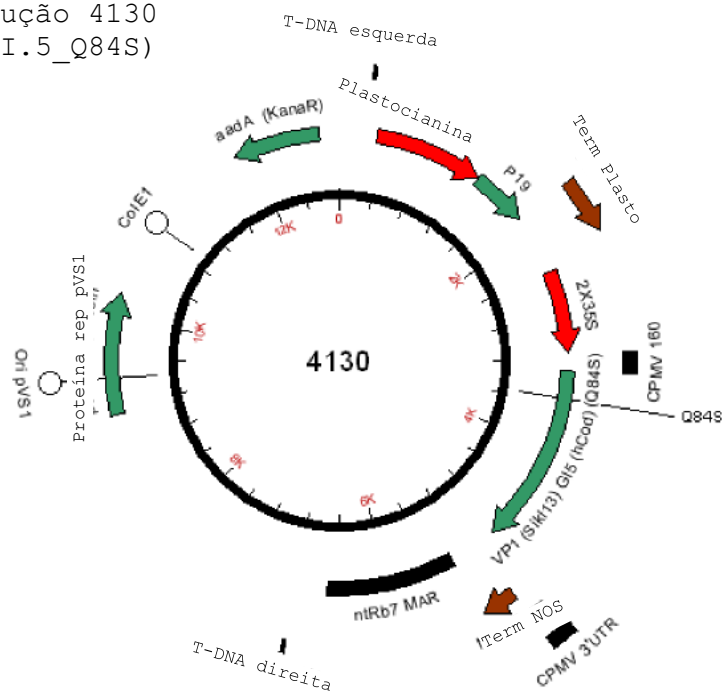


Figura 41B

Construção 4131
(VP1 GI.5_A94L hCod)

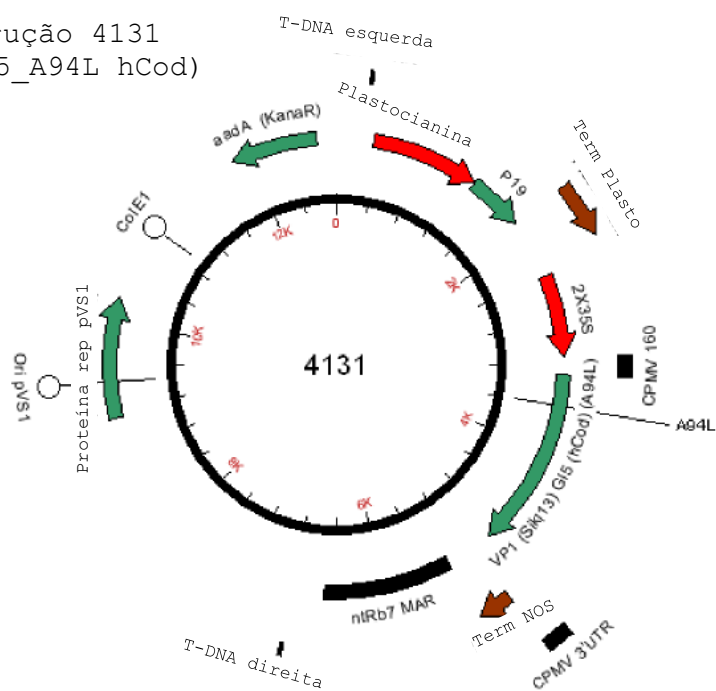


Figura 41C

Construção 4132
(VP1 GI.5_Q84S+A94L hCod)

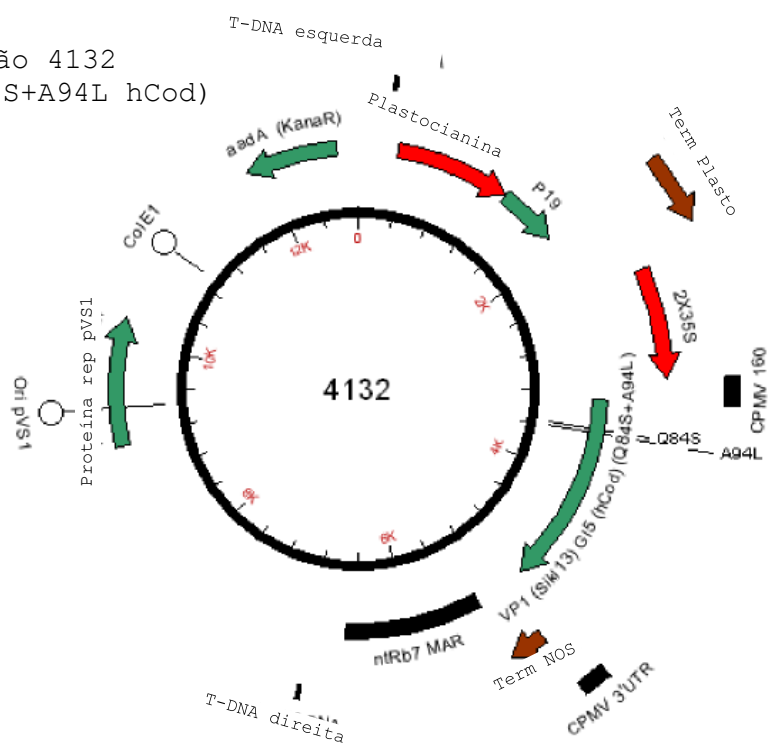


Figura 41D

Construção 4210
(VP1 GI.7_R84S hCod)

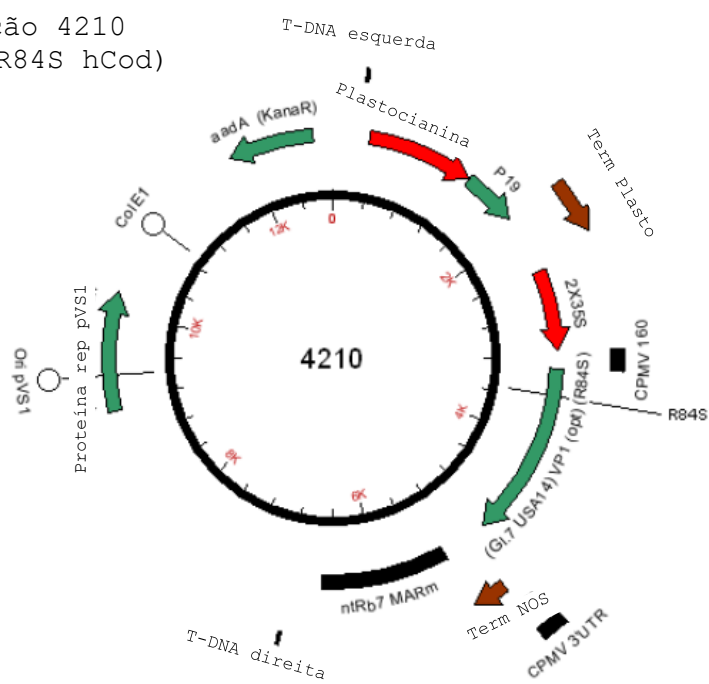


Figura 41E

Construção 4217
(VP1 GI.7_M57I hCod)

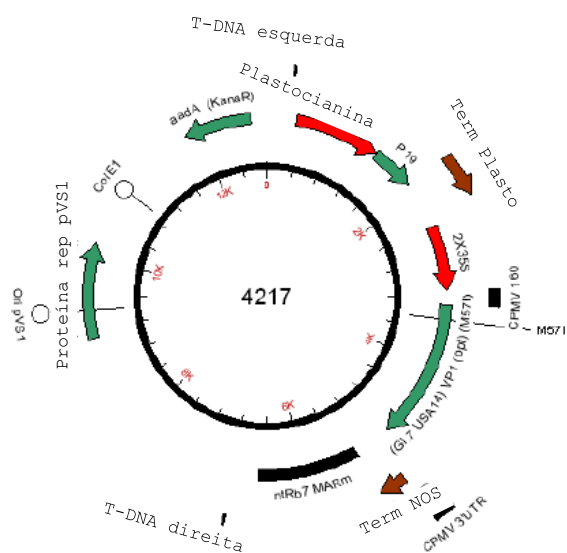


Figura 41F

Construção 4218
(VP1 GI.7_M57I+R84S hCod)

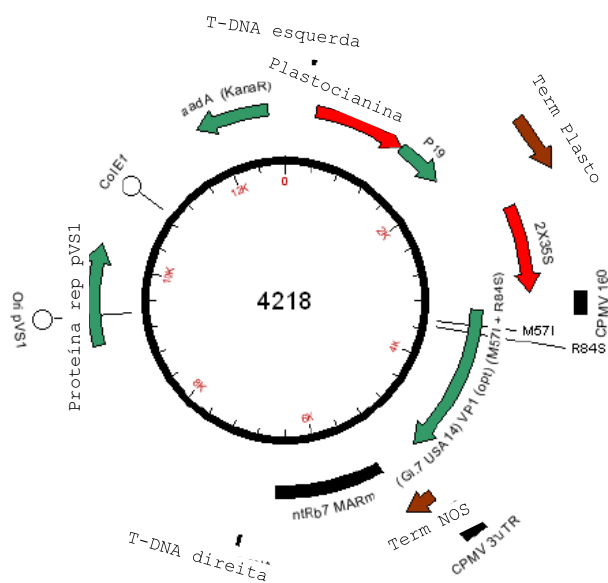


Figura 41G

Construção 3982
(Wt VP1 GII.2 hCod)

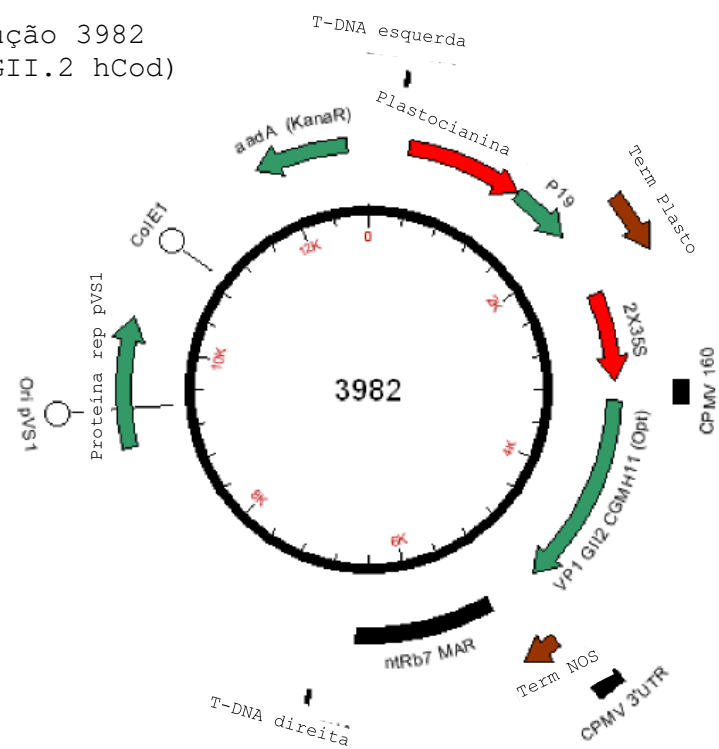


Figura 42A

Construção 4143
(VP1 GII.2_E80S)

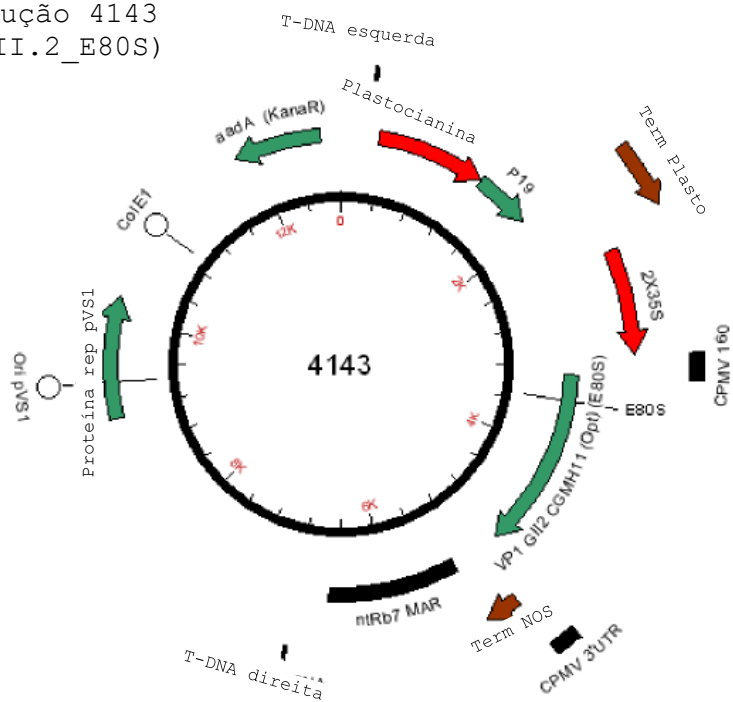


Figura 42B

Construção 4144
(VP1 GII.2_A90L hCod)

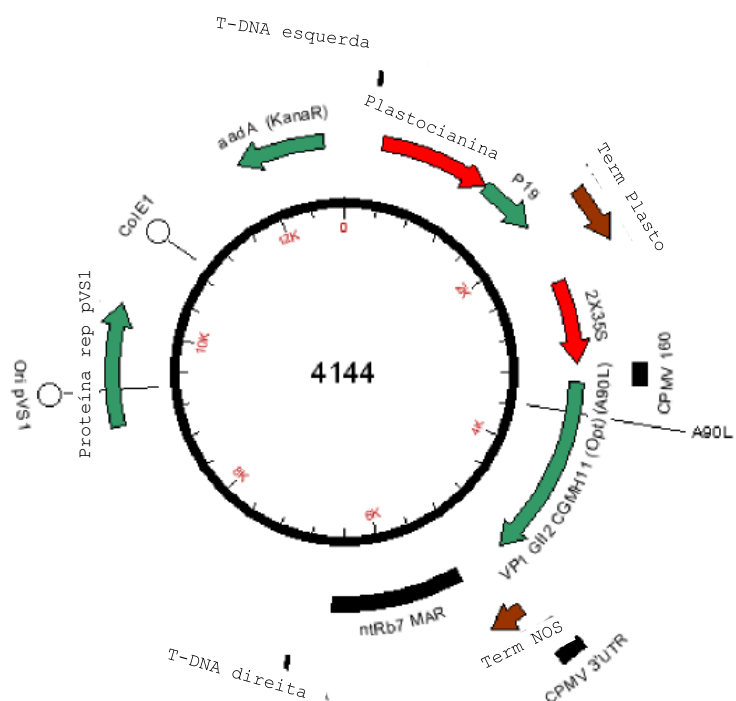


Figura 42C

Construção 4145
(VP1 GII.2_E80S+A90L hCod)

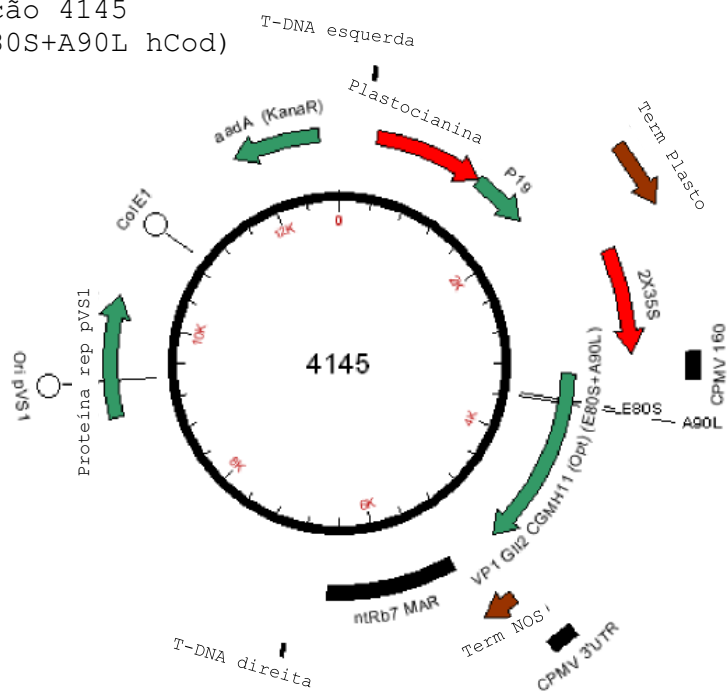


Figura 42D

Construção 4182
(VP1 GII.2 A39V+E80S+A90L hCod)

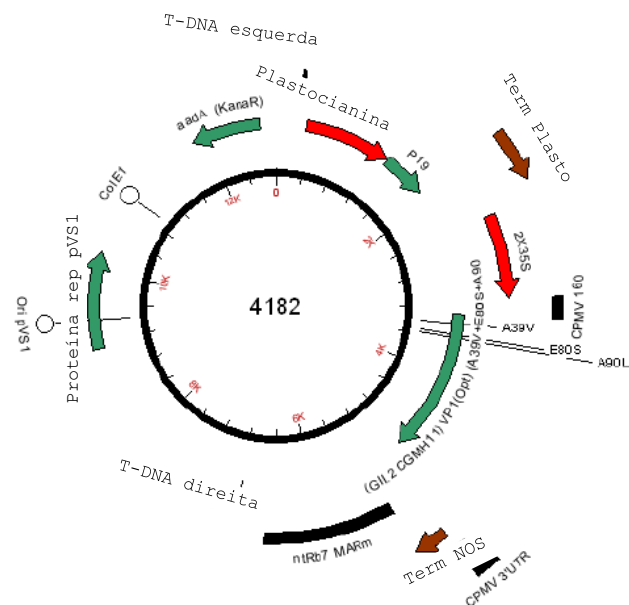


Figura 42E

Construção 4183Y
(VP1 GII.2_R53I+E80S+A90L hCod)

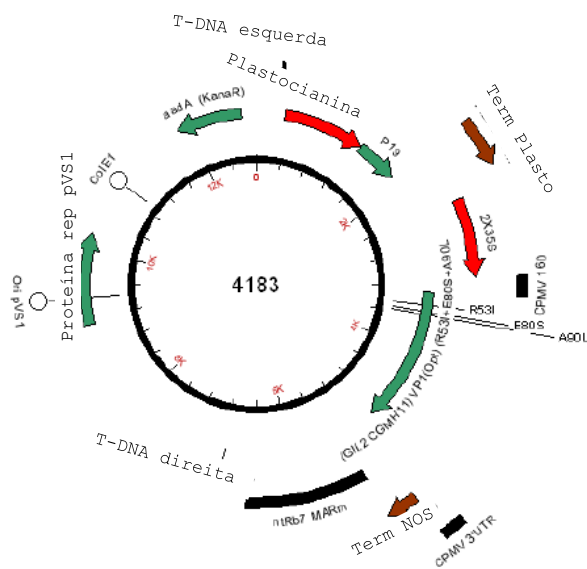


Figura 42F

Construção 4184
(VP1 GII.2 A39V+R53I+E80S+A90L hCod).

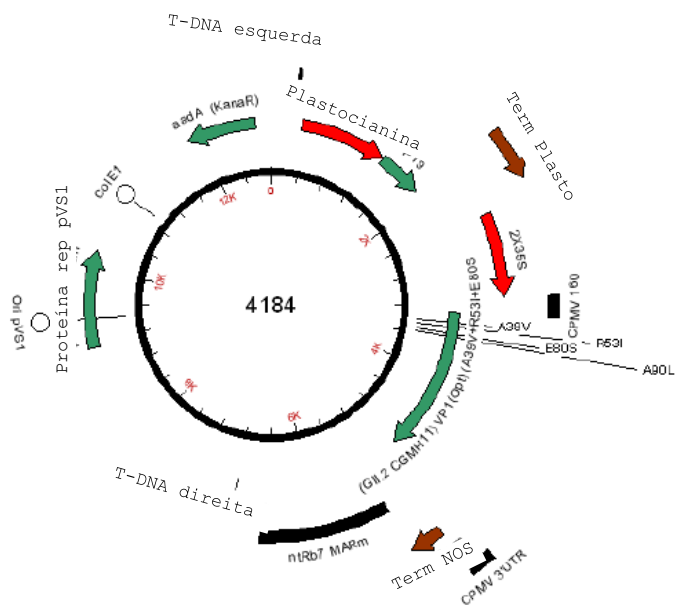


Figura 42G

Construção 3983
(Wt VP1 GII.3 hCod)

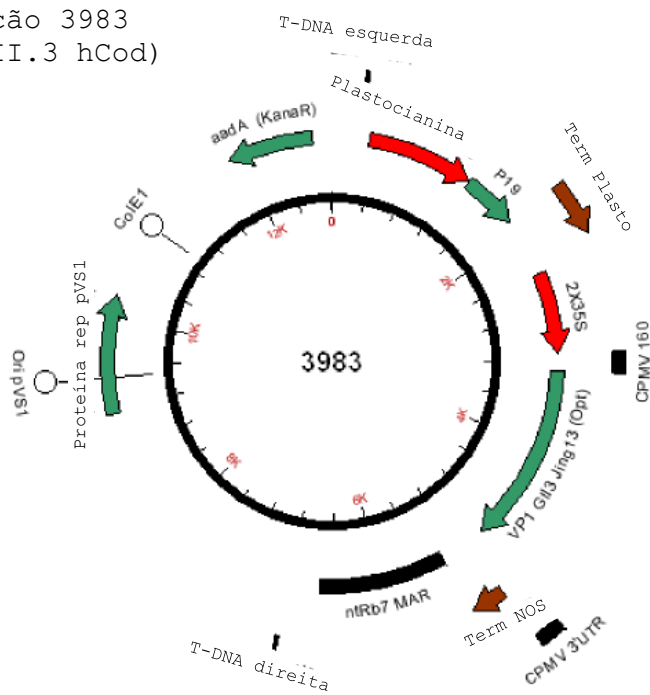


Figura 43A

Construção 4146
(VP1 GII.3_E80S hCod)

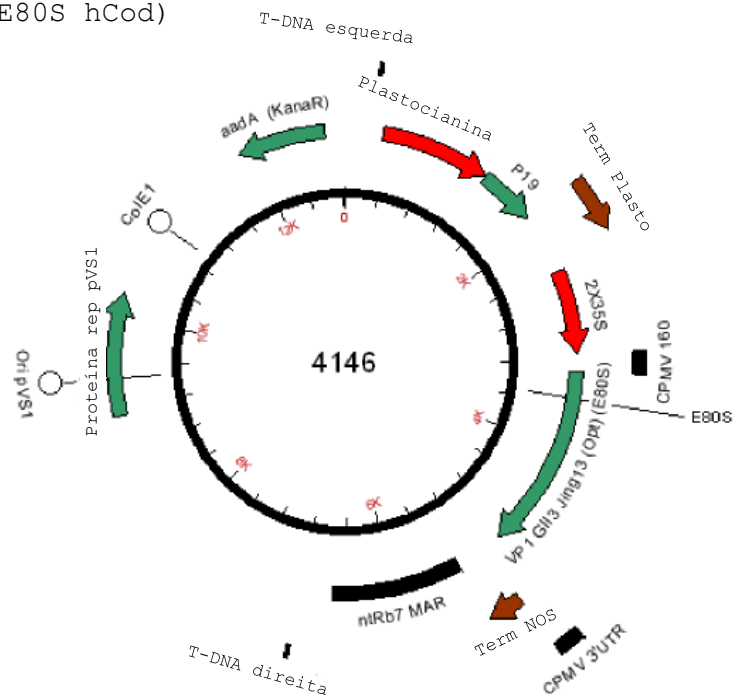


Figura 43B

Construção 4147
(VP1 GII.3_A90L hCod)

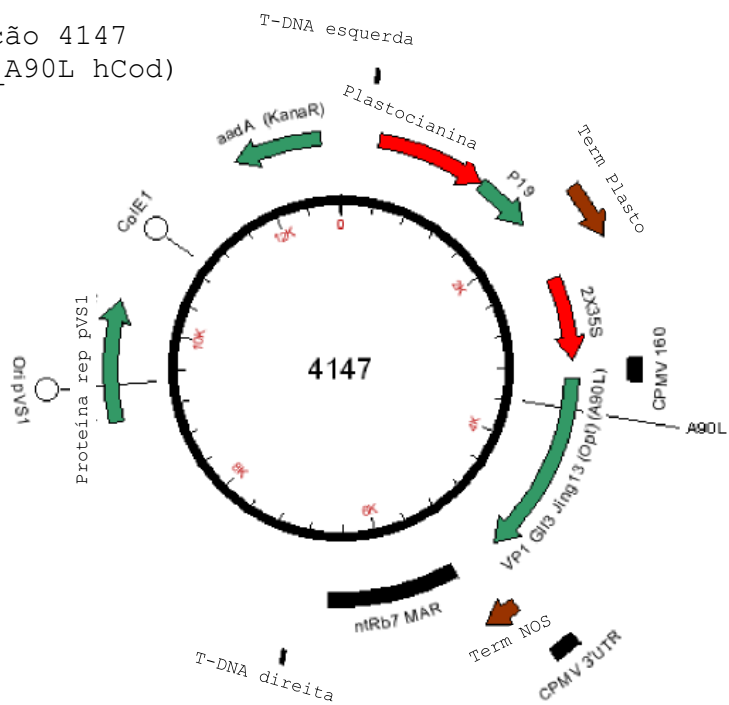


Figura 43C

Construção 4148
(VP1 GII.3_E80S+A90L)

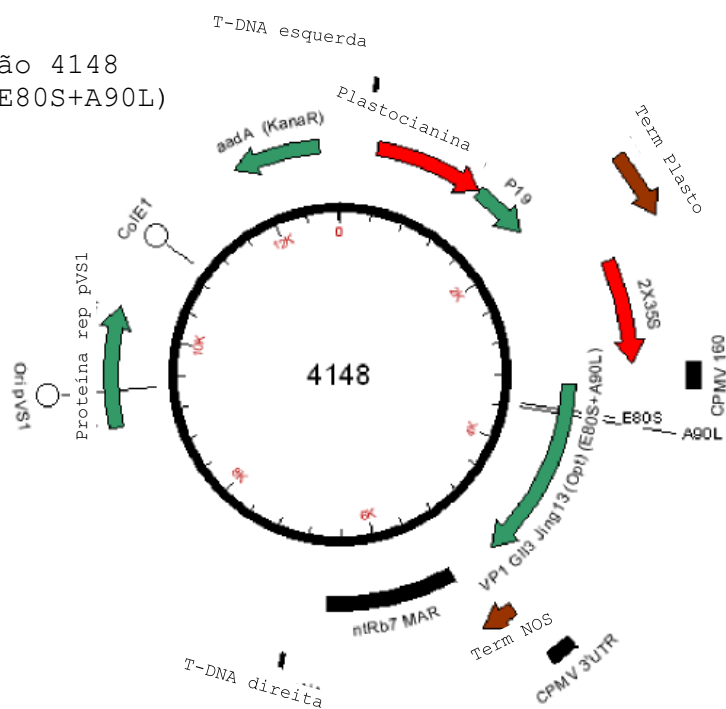


Figura 43D

Construção 3760
(Wt VP1 GII.4 hCod)

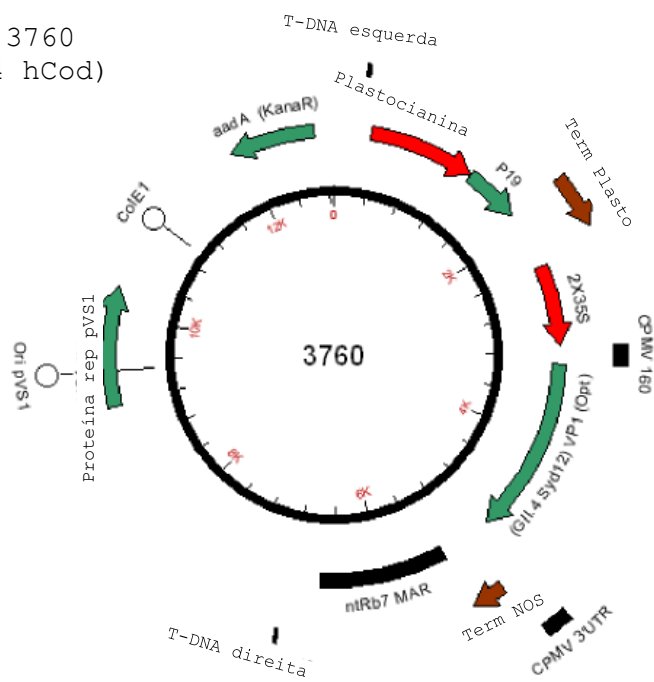


Figura 44A

Construção 4155
(VP1 GII.4_A39V hCod)

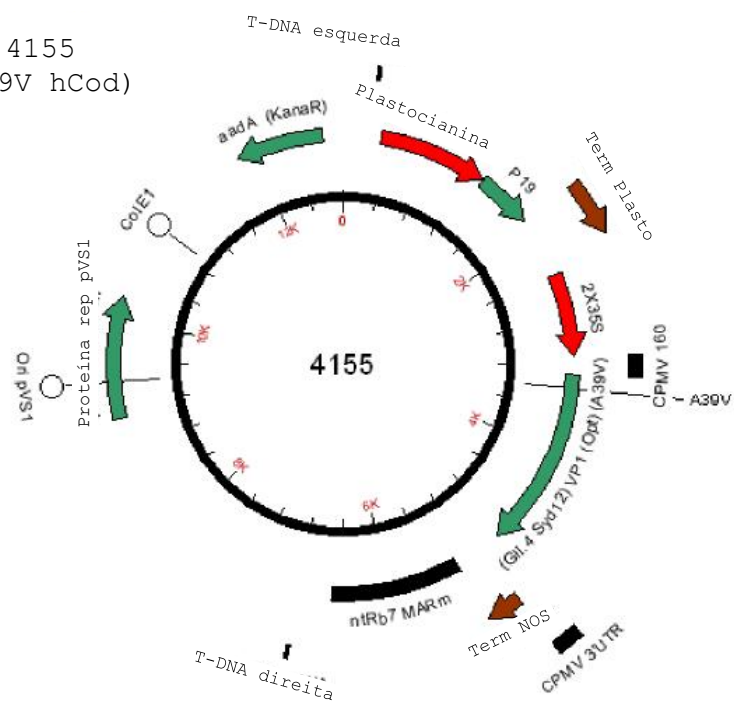


Figura 44B

Construção 4156
(VP1 GII.4_V47P hCod)

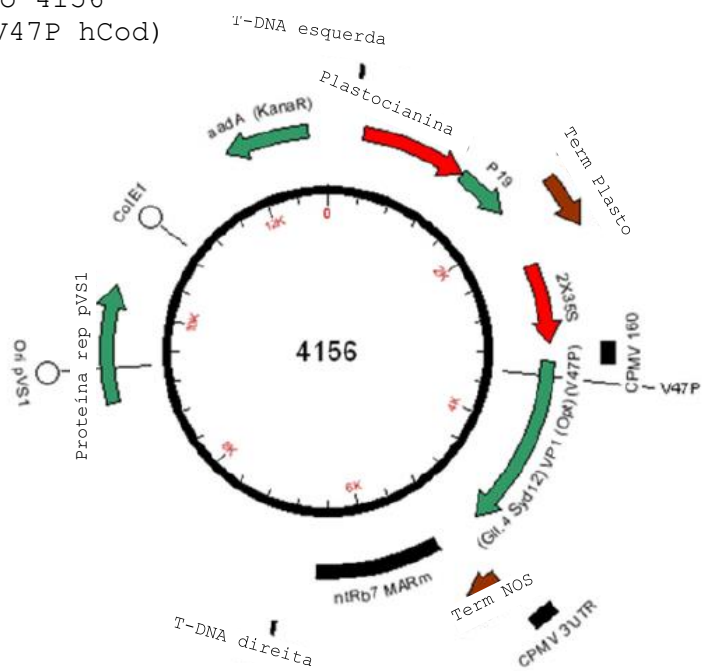


Figura 44C

Construção 4157
(VP1 GII.4_R53I hCod)

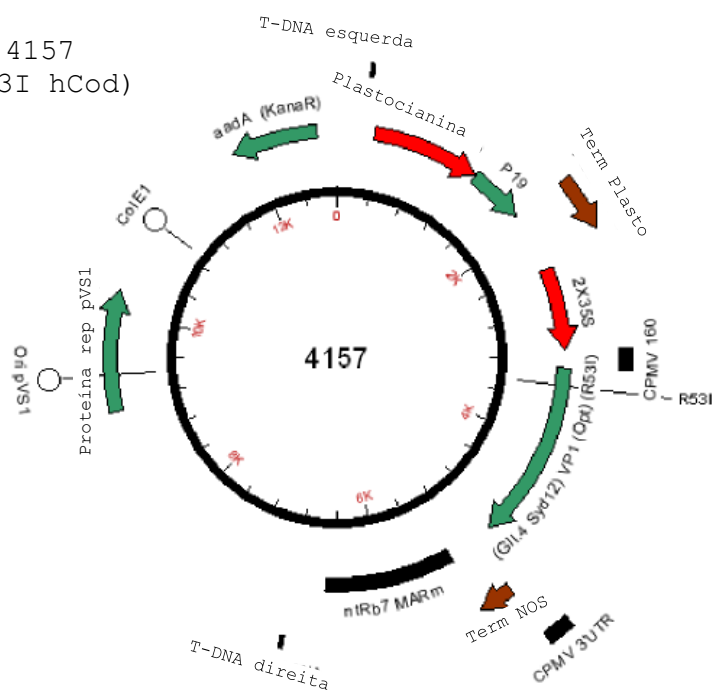


Figura 44D

Construção 4133
(VP1 GII.4_P80S hCod)

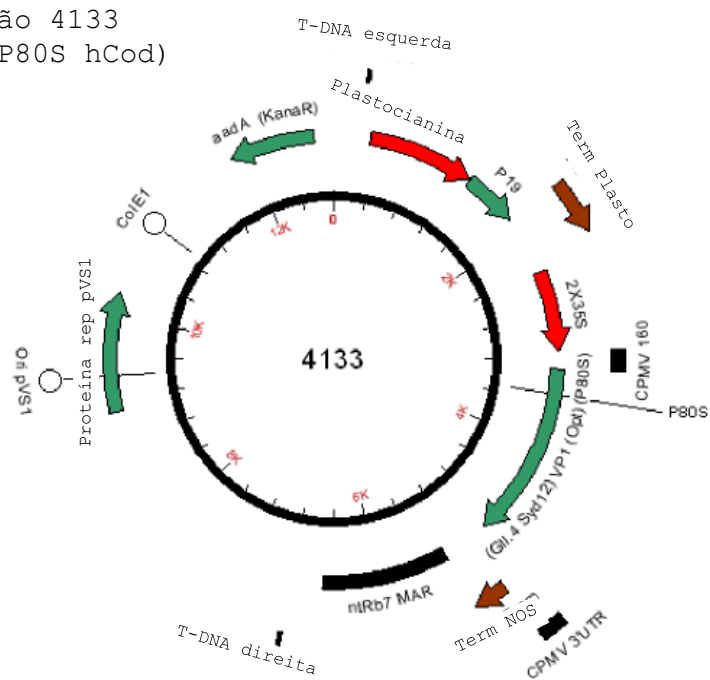


Figura 44E

Construção 4134
(VP1 GII.4_S90L hCod)

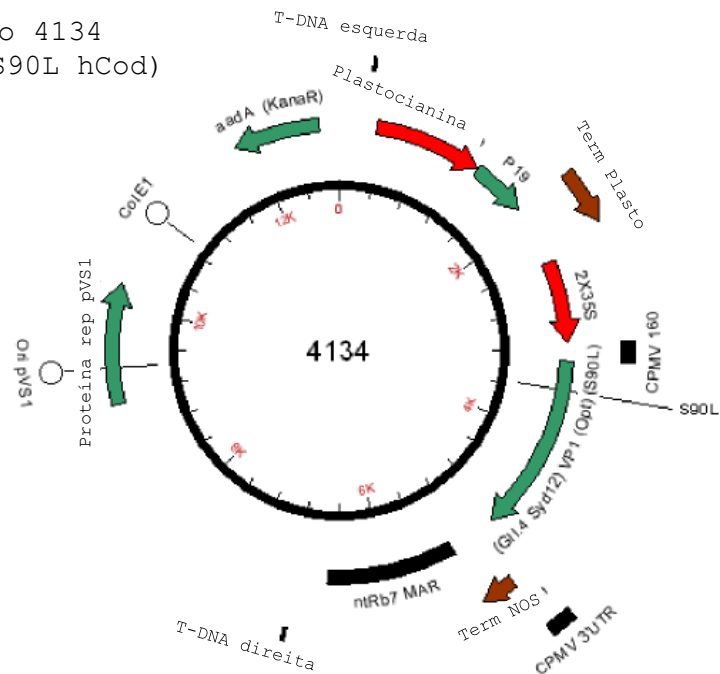


Figura 44F

Construção 4158
(VP1 GII.4_ Δ35-42)

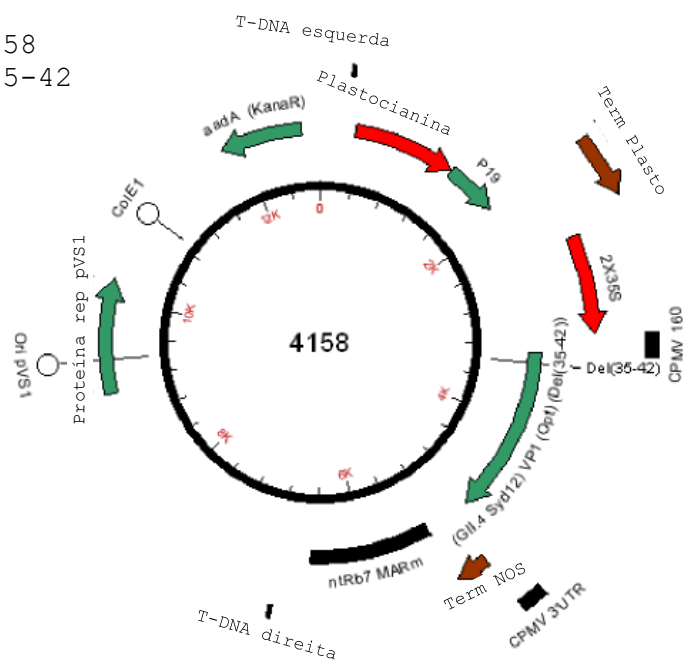


Figura 44G

Construção 4159
(VP1 GII.4_SSTAVATA hCod)

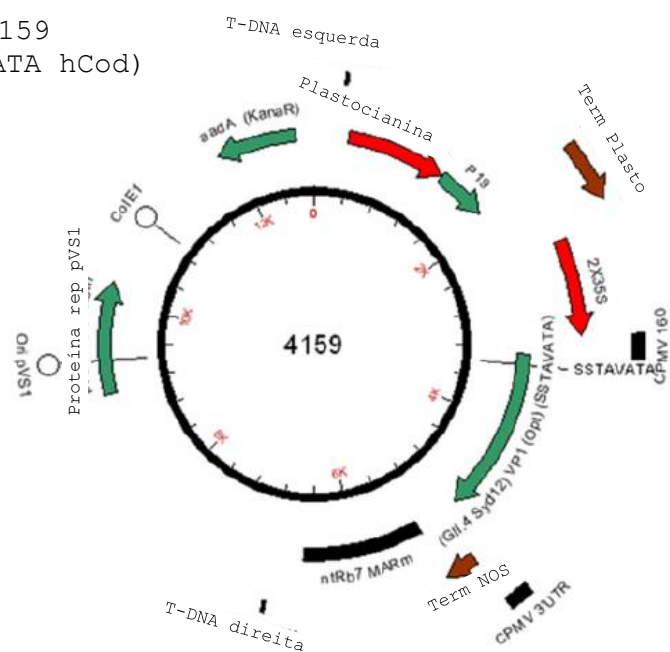


Figura 44H

Construção 4165
(VP1 GII.4_A39V+P80S hCod)

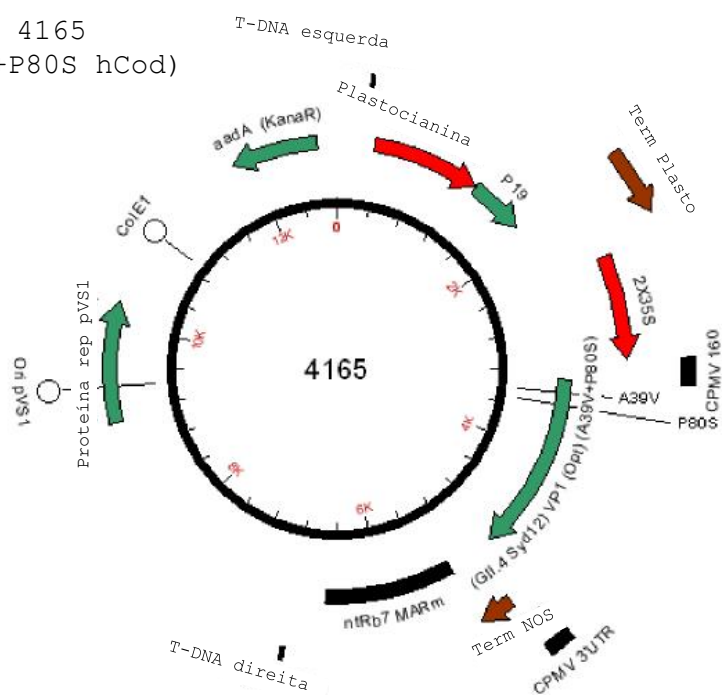


Figura 44I

Construção 4166
(VP1 GII.4_V47P+P80S)

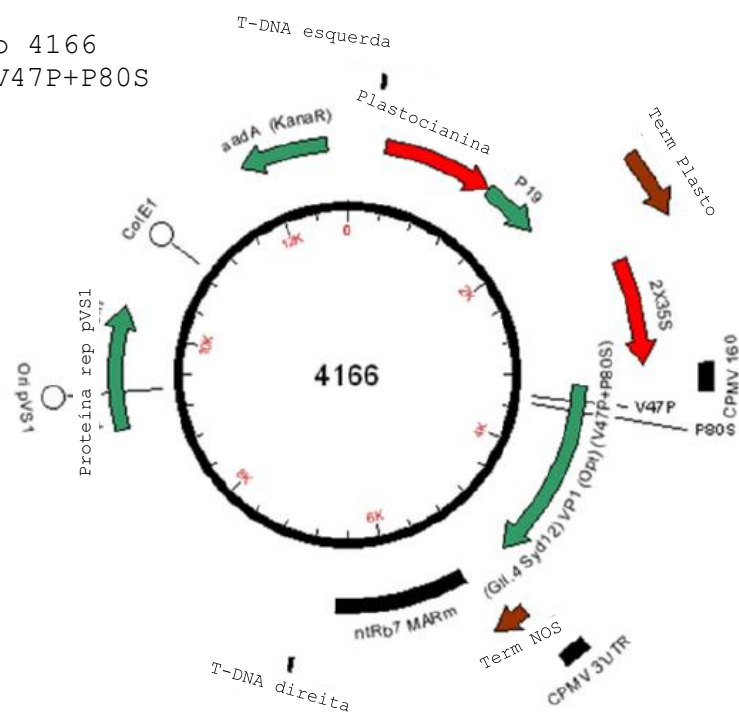


Figura 44J

Construção 4167
(VP1 GII.4_R53I+P80S hCod)

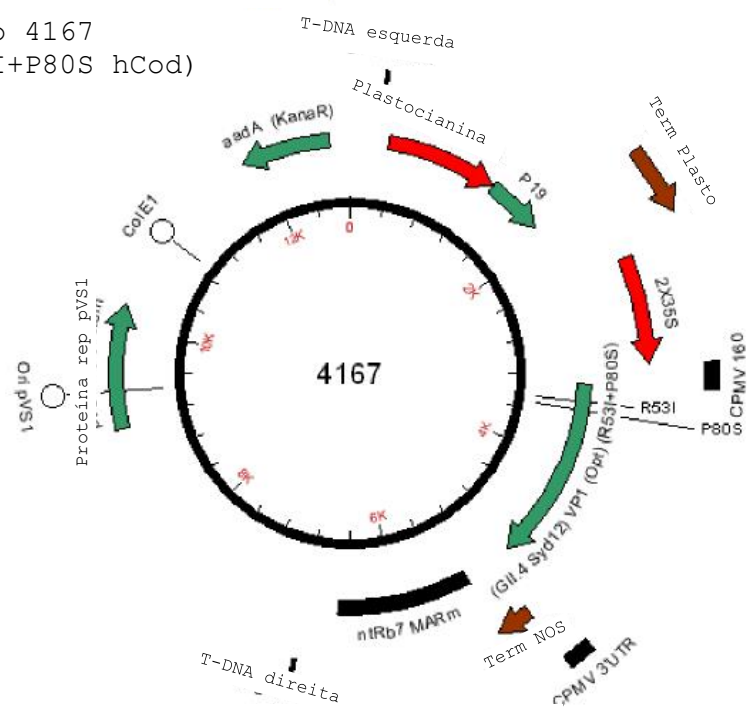


Figura 44K

Construção 4135
(VP1 GII.4_P80S+S90L hCod)

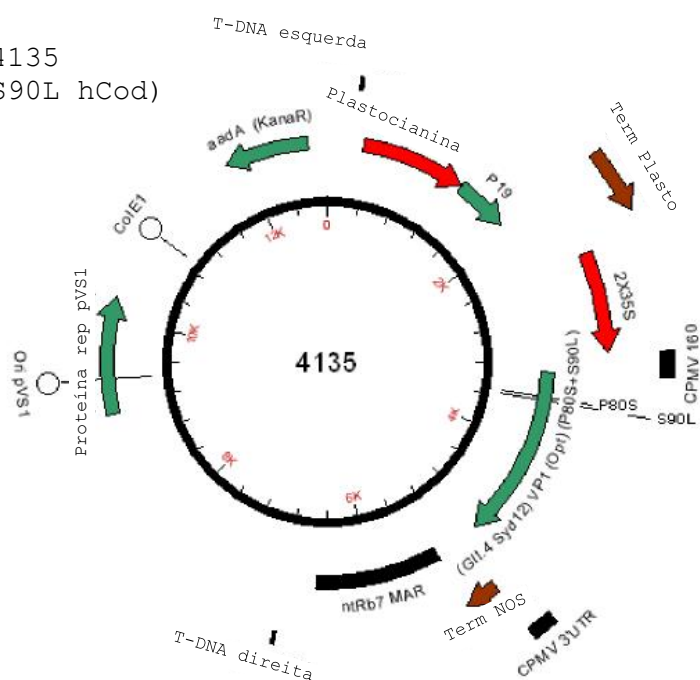


Figura 44L

Construção 4168
(GII.4_P80S+Δ35-42 hCod)

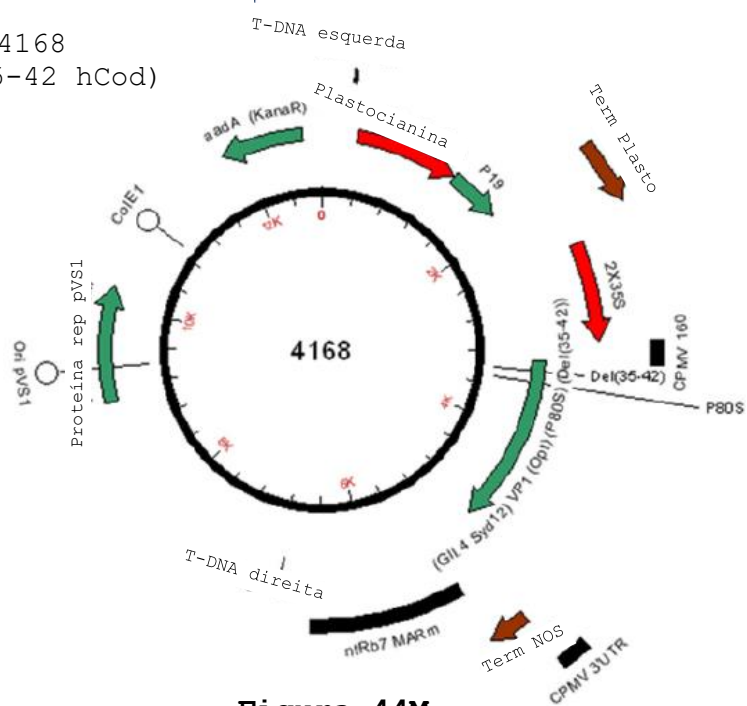


Figura 44M

Construção 4169
(VP1 GII.4_P80S+SSTAVATA hCod)

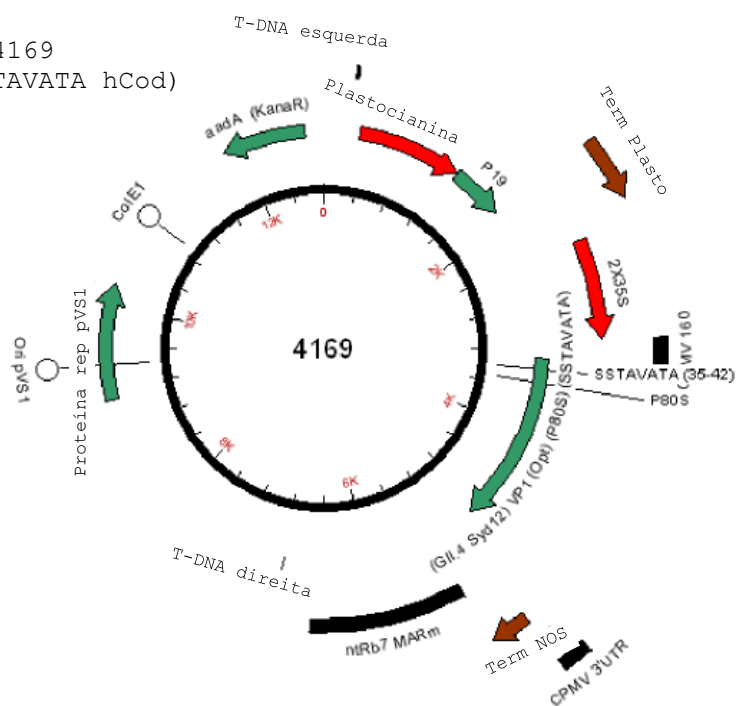


Figura 44N

Construção 4185
(VP1 GII.4_A39V+R53I hCod);

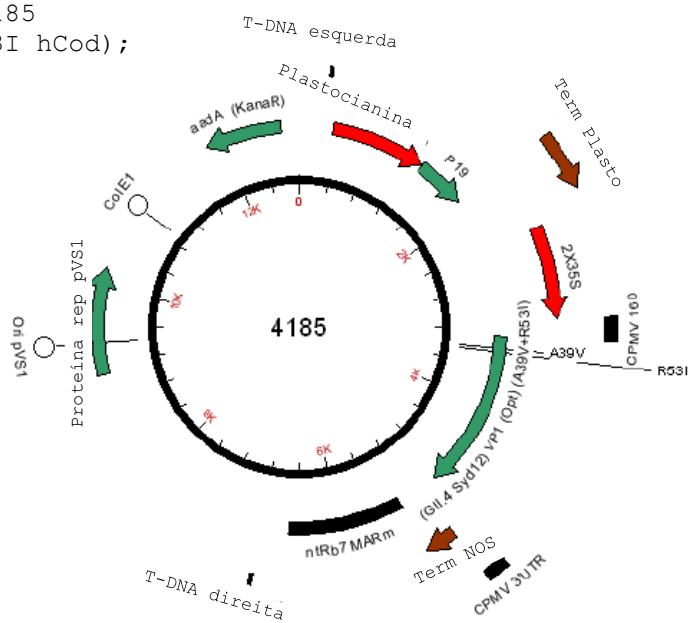


Figura 44O

Construção 4186Y
(VP1 GII.4_A39V+R53I+P80S hCod)

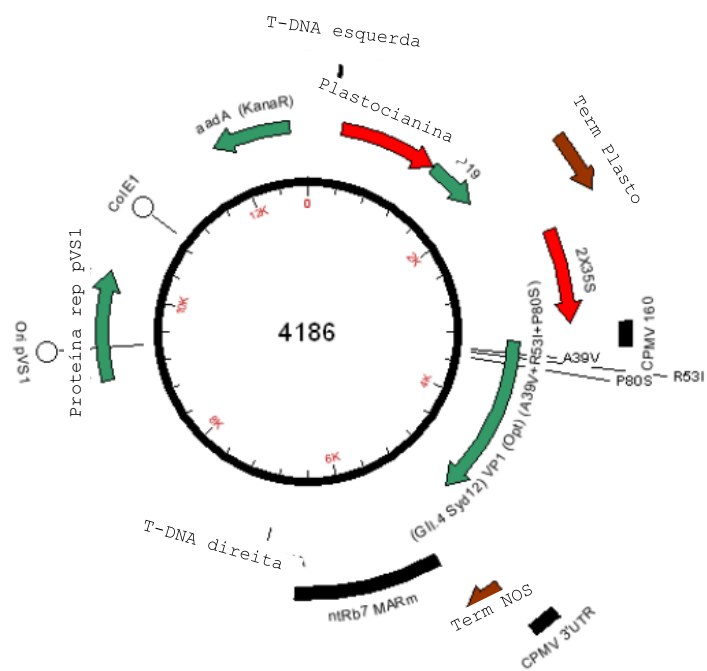


Figura 44P

Construção 3993
(Wt VP1 GII.6 hCod)

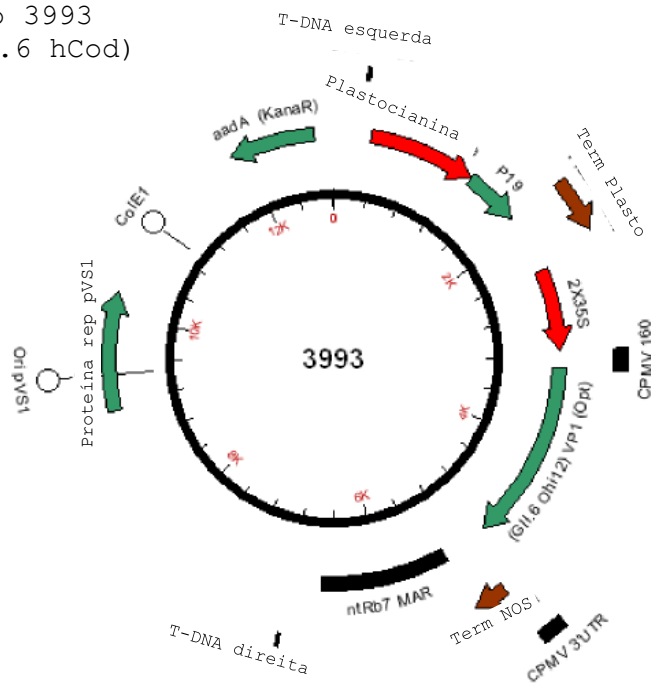


Figura 45A

Construção 4149
(VP1 GII.6_E80S hCod)

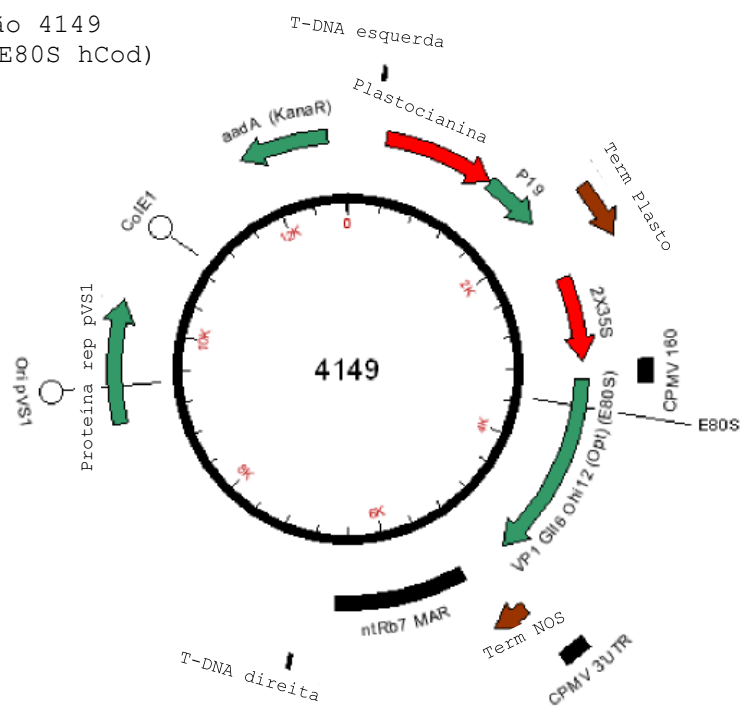


Figura 45B

Construção 4150
(VP1 GII.6_S90L hCod)

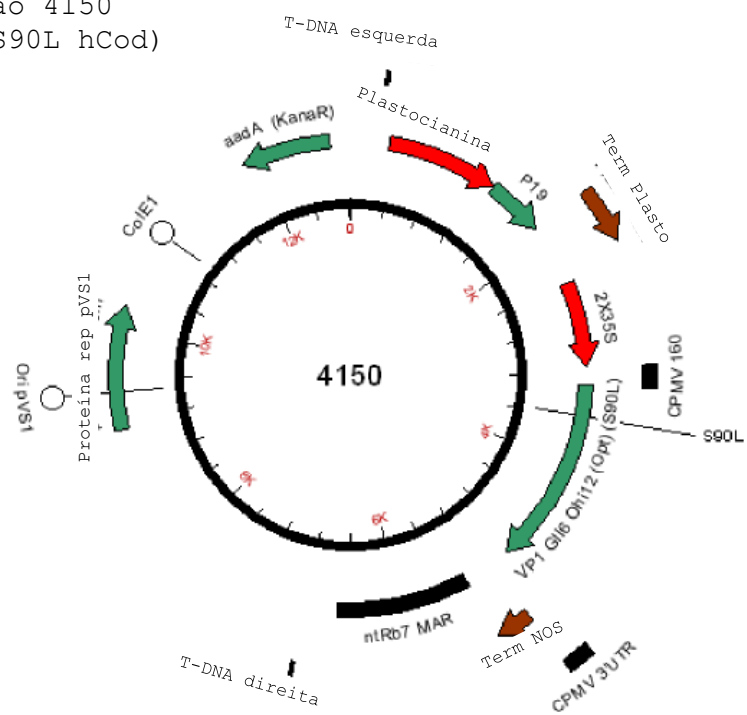


Figura 45C

Construção 4151
(VP1 GII.6_E80S+S90L)

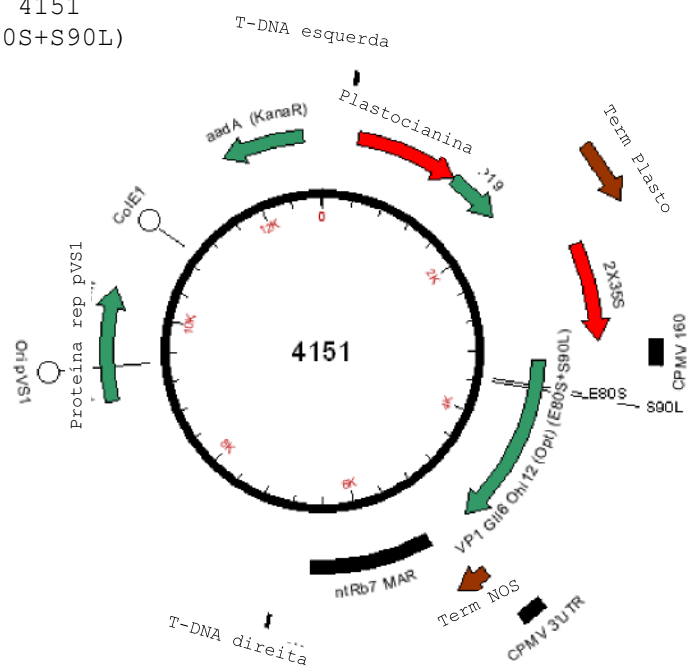


Figura 45D

Construção 3995
(Wt VP1 GII.12 hCod)

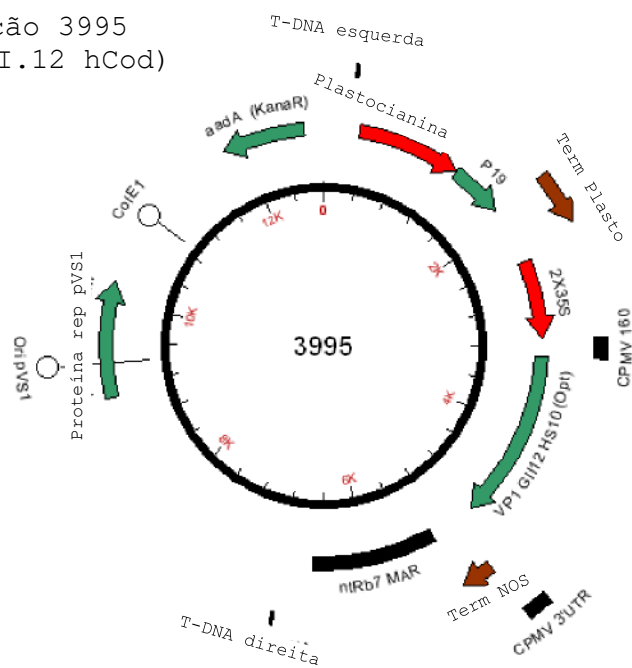


Figura 46A

Construção 4136
(VP1 GII.12_E80S hCod)

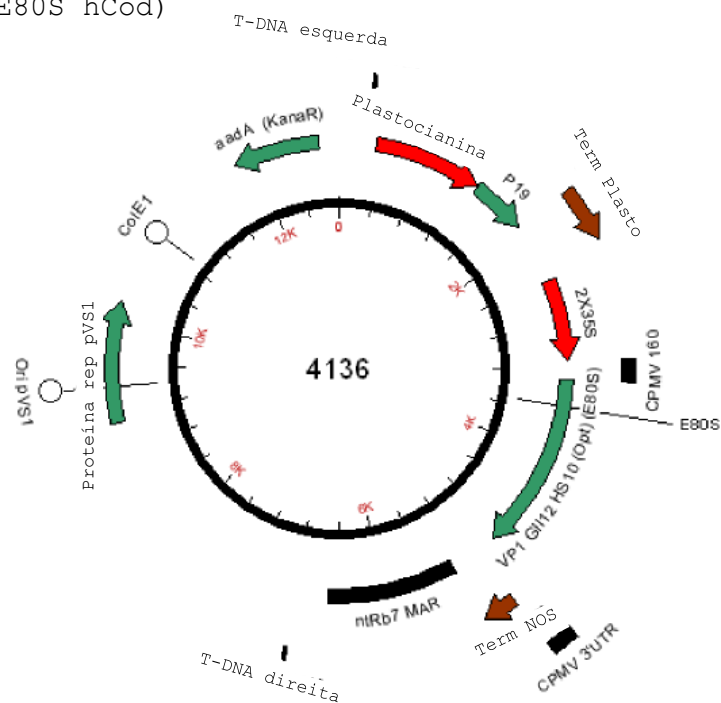


Figura 46B

Construção 4137
(VP1 GII.12_A90L hCod)

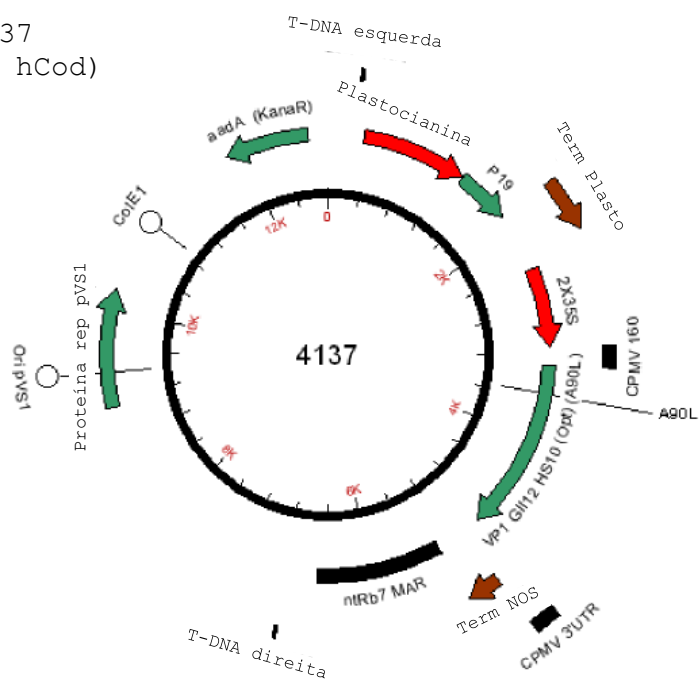


Figura 46C

Construção 4138
(VP1 GII.12_E80S+A90L)

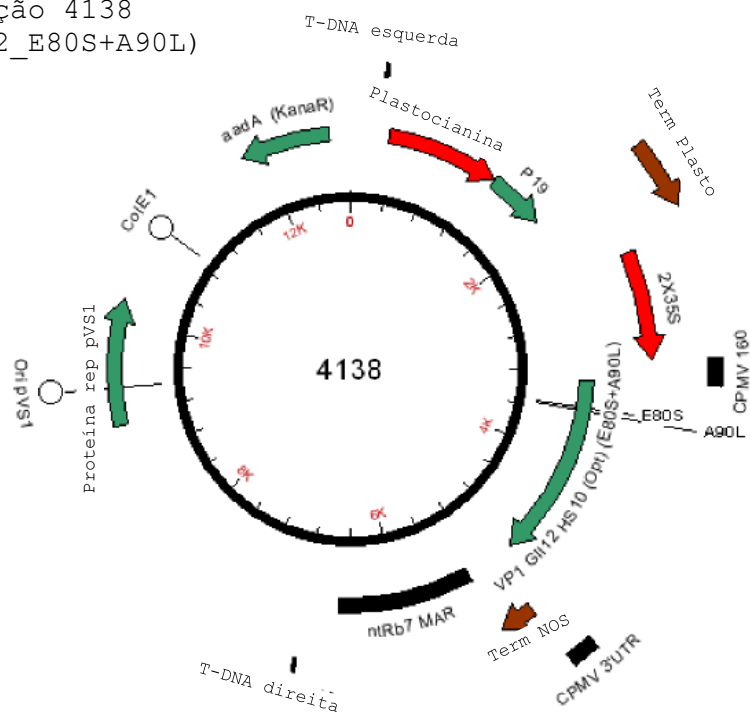


Figura 46D

Construção 4234
(VP1 GII.17_A39V hCod)

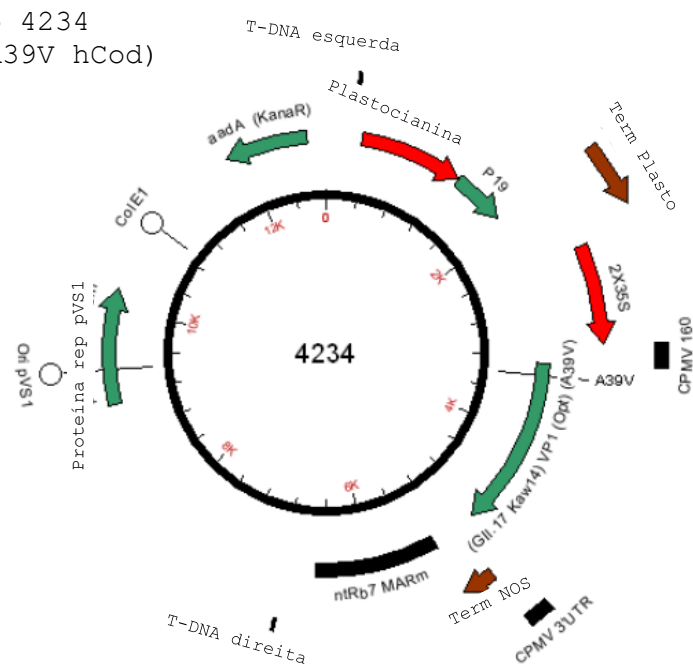


Figura 46E

Construção 4235
(VP1 GII.17_R53I hCod)

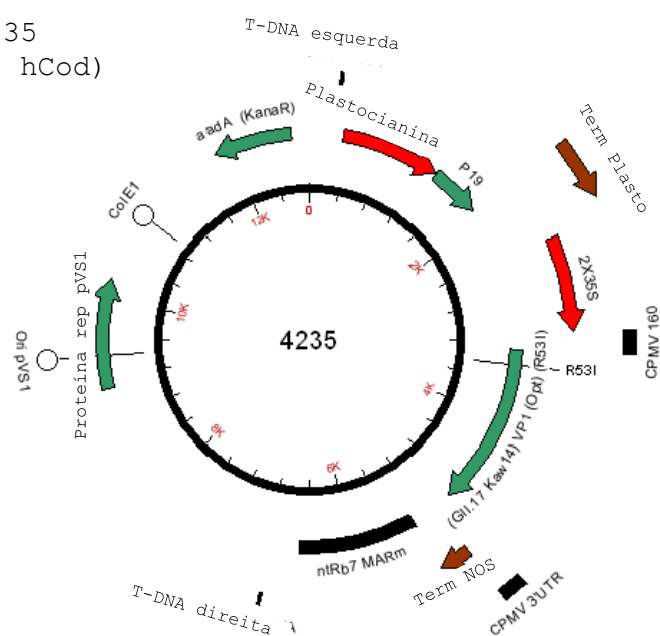


Figura 46F

Construção 4232
(VP1 GII.17_A90L hCod)

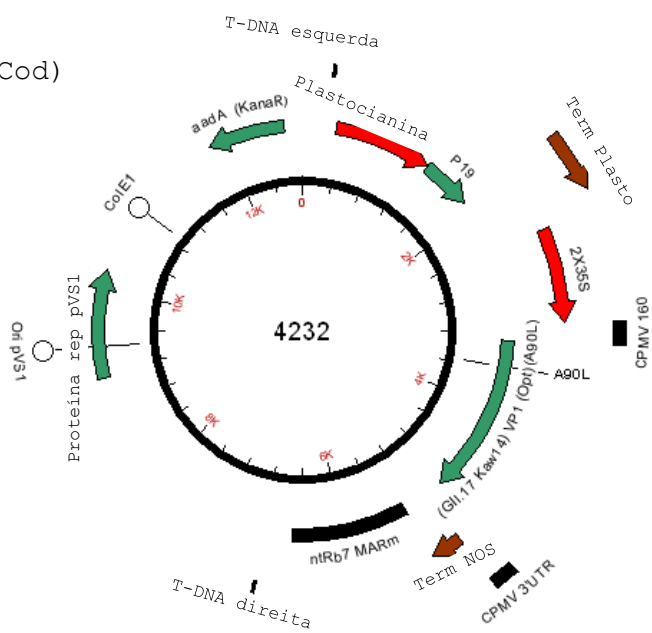


Figura 46G

Construção 4236
(VP1 GII.17_A39V+R53I
hCod)

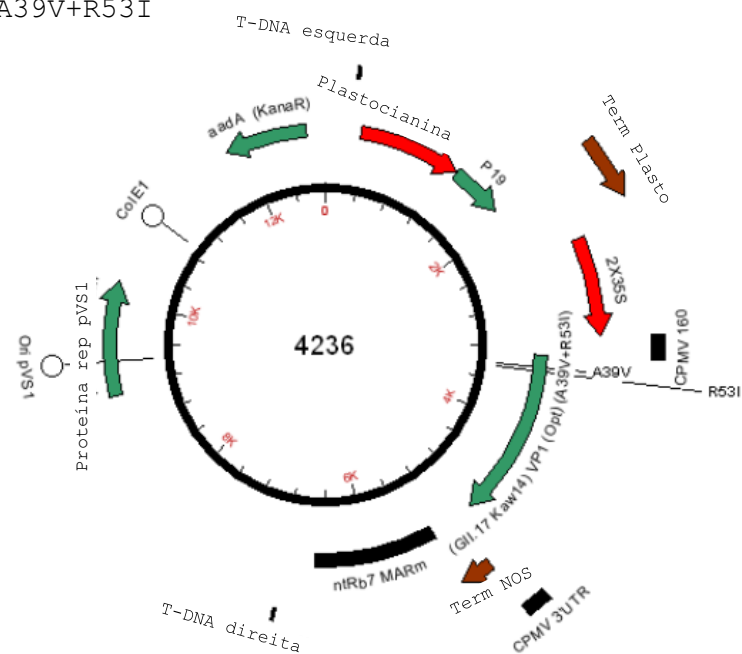


Figura 46H

Construção 4233
(VP1 GII.17_E80S+A90L
hCod)

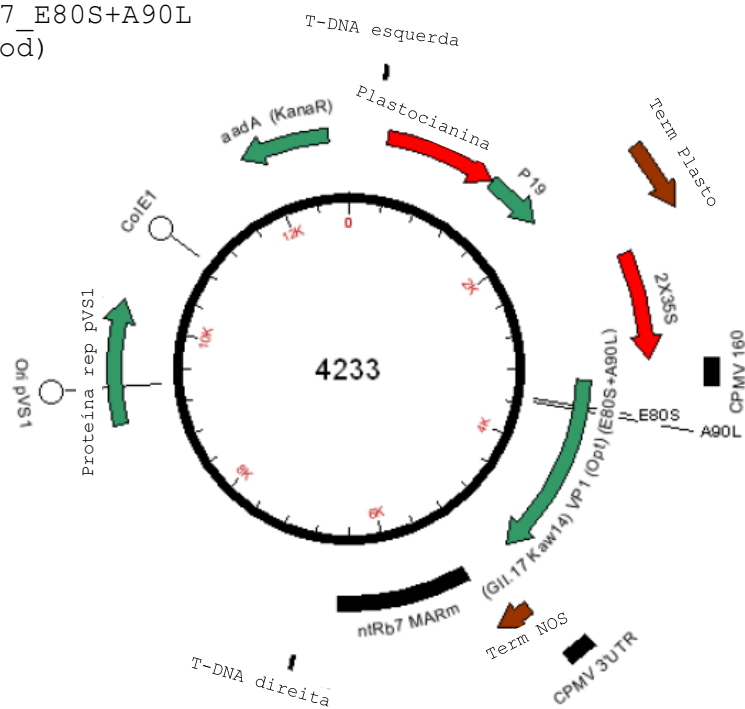


Figura 46I

Construção 2725 (Wt VP2 GI.1)

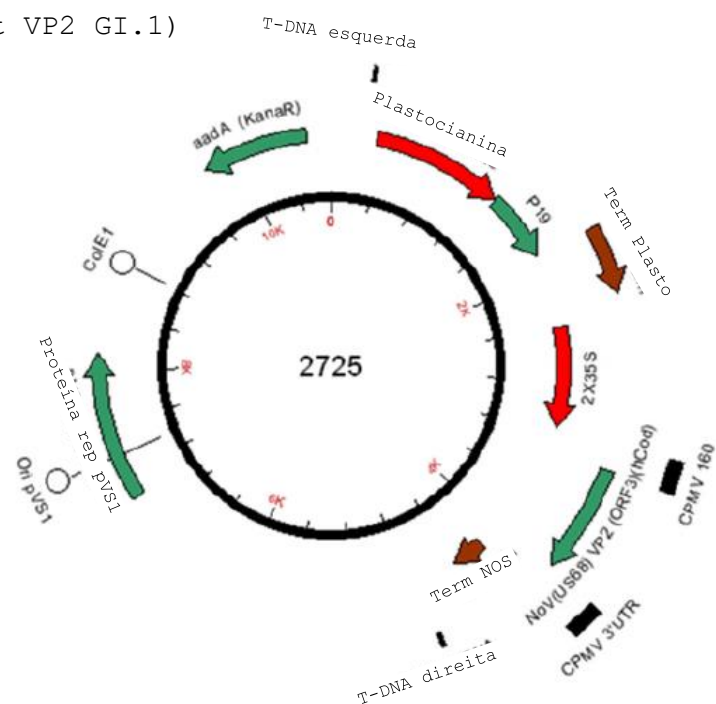


Figura 47A

Construção 3303
(Wt VP2 GI.3 hCod)

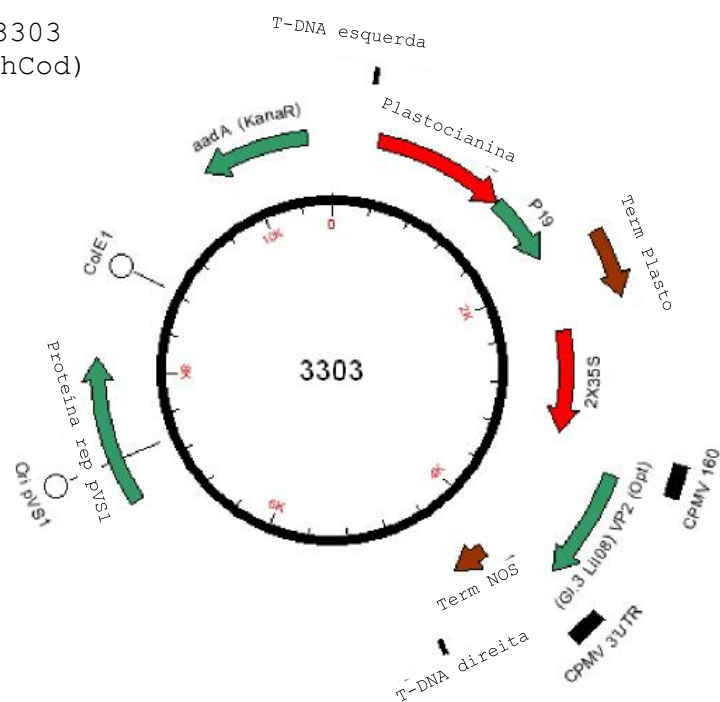


Figura 47B

Construção 3307
(Wt VP2 GII.6)

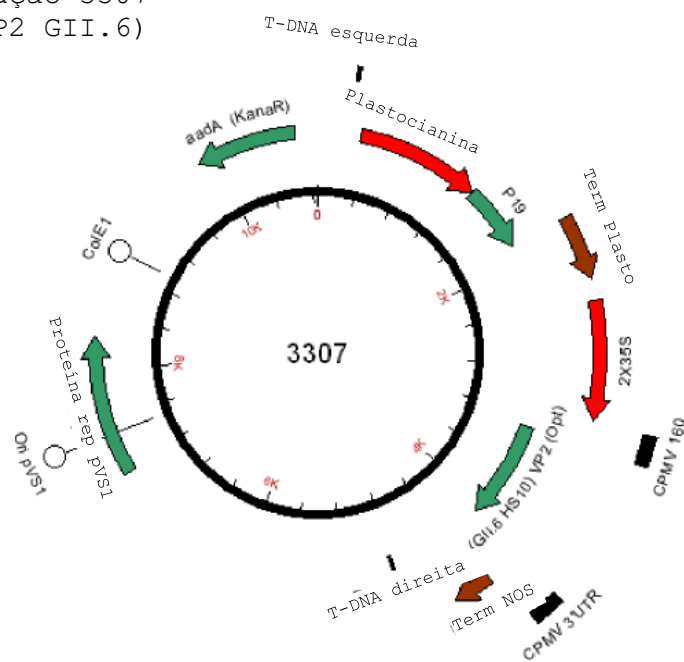


Figura 47C

Construção 1190 (Vetor
de clonagem vector 1190)

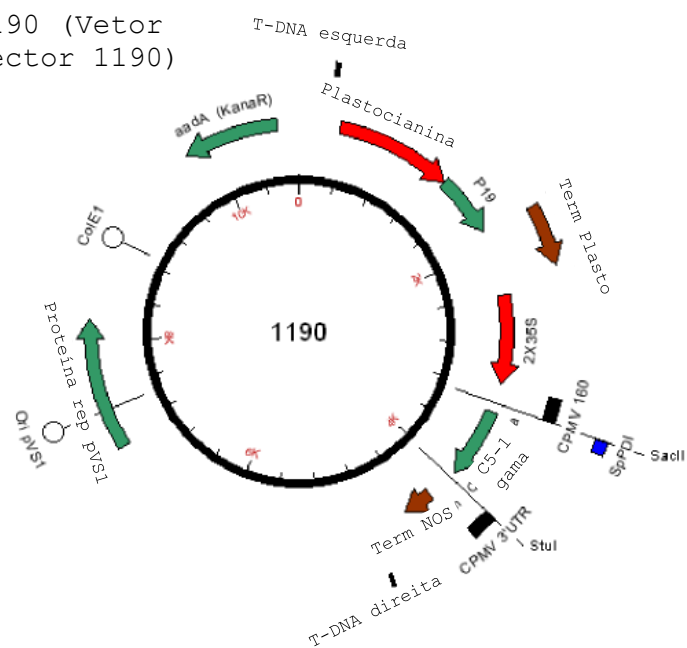


Figura 48

Construção 3677
(Vetor de clonagem 3677)

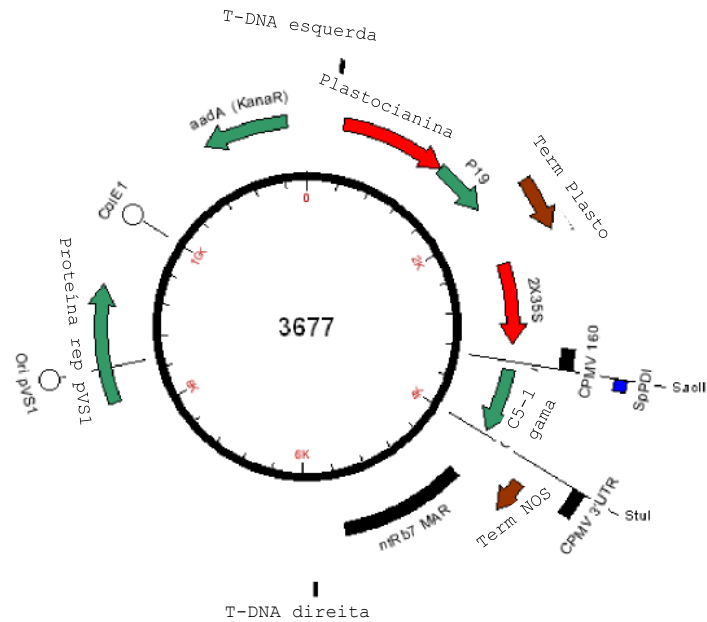


Figura 49

Construções GII.4 P80X (vetores de clonagem), em que X=A (4281); X=N (4285); X=K (4286); X=H (4287)

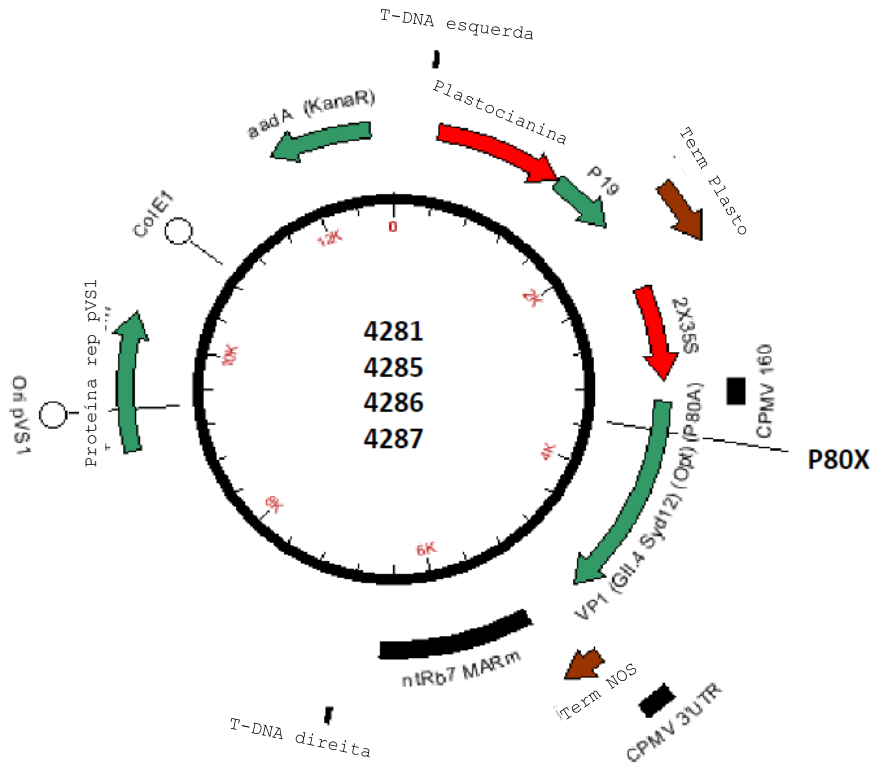


Figura 50A

Construções GII.4 P80s+A39X (vetores de clonagem), em que X=I (4256); X=M (4257); X=G (4258); X=S (4259); X=E (4260); X=D (4261); X=N (4262); X=Q (4263); X=K (4264); X=H (4265)

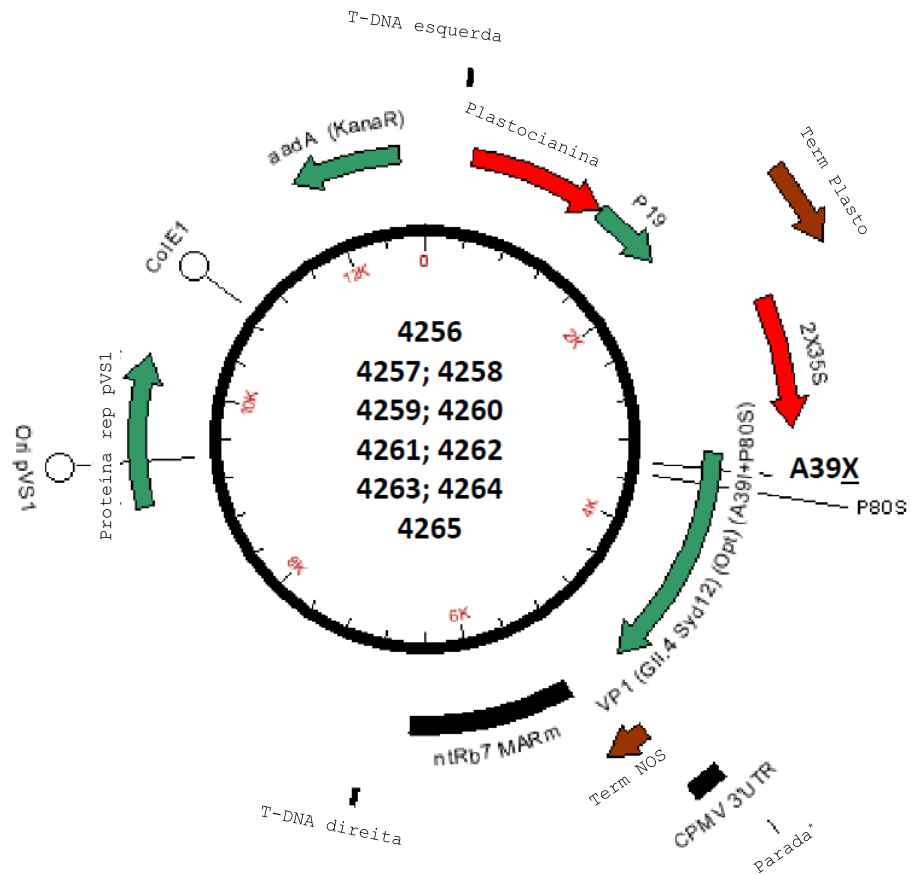


Figura 50B

Construções GI.7 M57X (vetores de clonagem), em que X= L (4266); G (4268); S (4269); T (4270); N (4273); Q (4274); K (4275); ou H (4276).

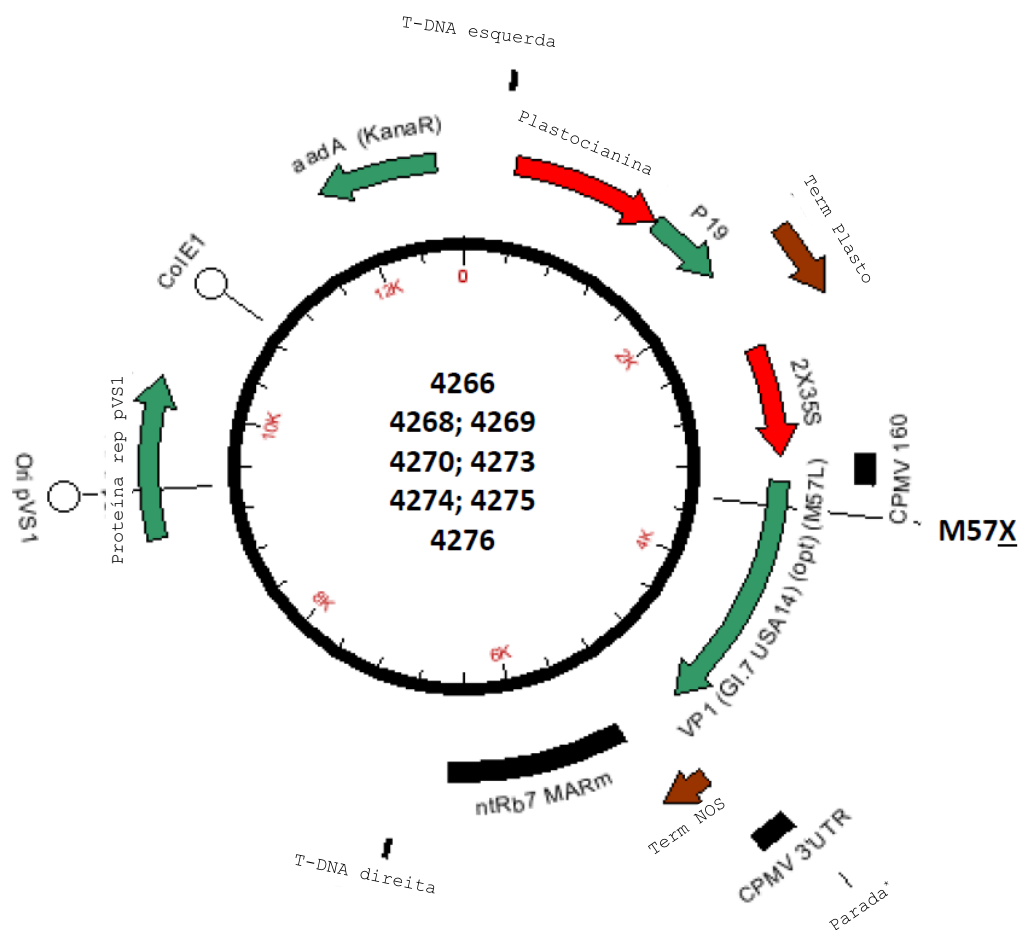


Figura 51

Construções GI.3 S94X (vetores de clonagem), em que X=V (4288); I (4289); M (4290); T (4292); E (4293); D (4294); N (4295); Q (4296); K (4297); ou H (4298).

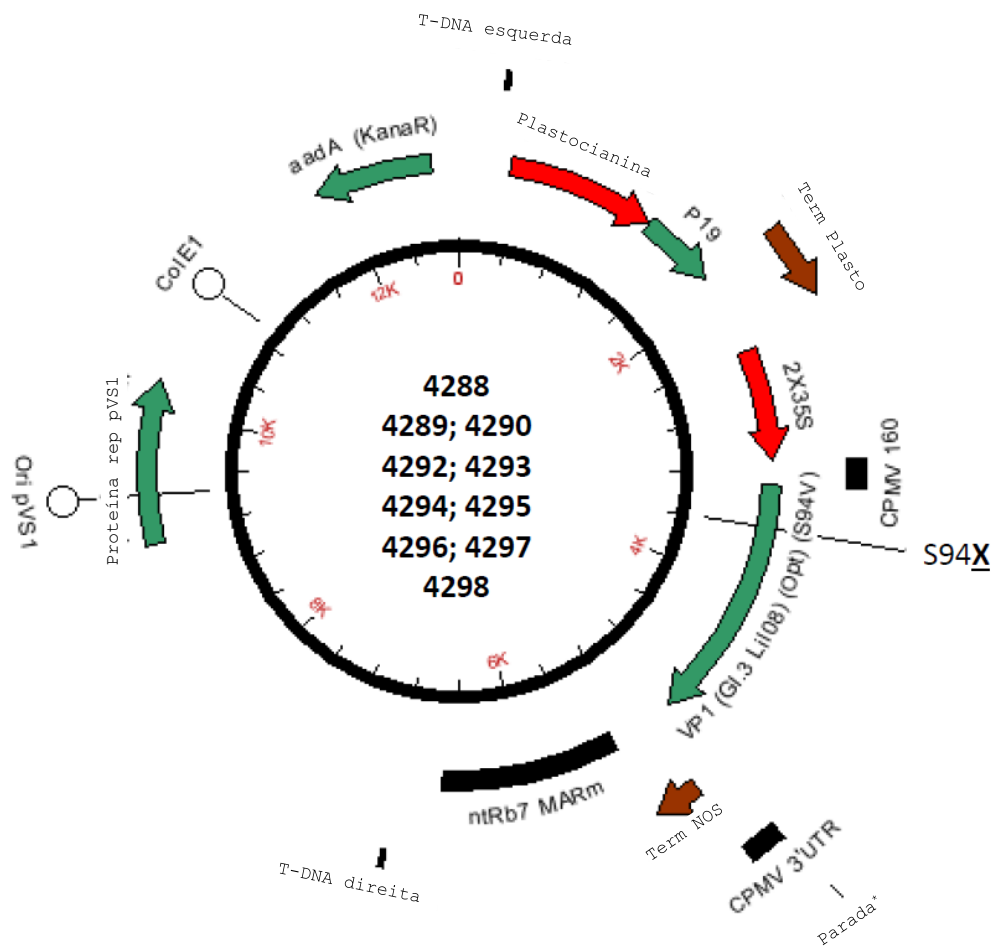


Figura 52

RESUMO

**PROTEÍNAS VP1 MODIFICADAS DE NOROVÍRUS E VLPS QUE
COMPREENDEM PROTEÍNAS VP1 MODIFICADAS DE NOROVÍRUS**

São fornecidos ácidos nucleicos que codificam proteínas VP1 modificadas de norovírus e VLPs compreendendo uma ou mais das proteínas VP1 modificadas de norovírus. Também são descritos métodos para a proteína VP1 modificada de norovírus e VLP de norovírus, produção em plantas, partes da planta ou célula vegetal.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: PN008685 - LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS.txt
- Data de Geração do Código: 28/05/2020
- Hora de Geração do Código: 16:59:02
- Código de Controle:
 - Campo 1: 45208C760163DB19
 - Campo 2: 8567E661C26B84E3