



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025764

(51)⁷ A61K 39/12

(13) B

(21) 1-2015-03656

(22) 13/03/2014

(86) PCT/IB2014/059729 13/03/2014

(87) WO/2014/141125 18/09/2014

(30) 61/779,888 13/03/2013 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/12/2015 333A

(73) 1. NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

2. SYNTHETIC GENOMICS VACCINES, INC. (US)

11149 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037, United States of America

(72) DORMITZER, Philip (US); MASON, Peter (US); SUPHAPHIPHAT, Pirada (TH); GOMILA, Raul (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) VIRUT CÚM B TÁI SẮP XẾP, HỆ THỐNG BIỂU HIỆN CHỨA VIRUT VÀ VACXIN ĐƯỢC SẢN XUẤT TỪ VIRUT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các phương pháp tạo ra virus cúm B tái sắp xếp, virus cúm B tái sắp xếp thu được bằng phương pháp này, và hệ thống biểu hiện và tế bào vật chủ có liên quan. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tạo ra vaccine, và vaccine thu được bằng phương pháp này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực tái sắp xếp virus cúm B. Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến việc sản xuất vaccine để bảo vệ kháng lại các virus cúm B.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc bảo vệ hữu hiệu nhất kháng lại sự lây nhiễm cúm là việc dùng vaccine kháng lại các chủng tuần hoàn và nó là quan trọng để tạo ra virus cúm để sản xuất vaccine nhanh ở mức có thể thực hiện được.

Virus cúm kiểu hoang dại thường sinh trưởng đến độ chuẩn thấp trong trứng và môi trường nuôi cấy tế bào. Để thu được chủng virus sinh trưởng tốt hơn để tạo ra vaccine, có thể tái sắp xếp chủng vaccine tuần hoàn với chủng cho có sản lượng ở mức cao sinh trưởng nhanh hơn. Việc này có thể đạt được bằng việc đồng lây nhiễm vật chủ nuôi cấy với chủng cúm tuần hoàn và chủng cho có sản lượng ở mức cao và chọn lọc virus tái sắp xếp mà chứa các đoạn hemagglutinin (HA) và neuraminidase (NA) từ chủng vaccine và các đoạn virus khác (nghĩa là, các đoạn mã hoá PB1, PB2, PA, NP, M₁, M₂, NS₁ và NS₂) từ các chủng cho. Phương pháp khác là để tái sắp xếp virus cúm bằng di truyền ngược (xem, ví dụ các tài liệu tham khảo 1 và 2).

Trong khi thực tiễn chung để sử dụng các chủng cúm A tái sắp xếp trong sản xuất vaccine, các chủng cúm B tái sắp xếp thường không được sử dụng bởi vì các virus cúm B kiểu hoang dại thường tạo ra sản lượng thích hợp trong trứng. Hơn nữa, virus cúm B kiểu hoang dại đã được báo cáo có thuận lợi sinh trưởng so với virus cúm B tái sắp xếp (xem, ví dụ tài liệu tham khảo 3). Do đó, thể tái sắp xếp cúm B sinh trưởng ở mức cao đã được tạo ra chỉ đối với lượng nhỏ của virus cúm B đã tồn tại. Các thể tái sắp xếp này thường chứa hỗn hợp gồm các đoạn gen khung chính thu được từ B/Lee/40, B/Brisbane/60/08 và B/Panama/45/90 (4, 5).

Cho đến nay, chỉ có hai virus cúm B tái sắp xếp (BX-35 và BX-39) đã được sử dụng để sản xuất vaccine thương mại. BX-35 chứa các đoạn HA, NA, PA, PB1, và NS từ chủng B/Brisbane/60/08, các đoạn PB2 và M từ B/Panama/45/90, và đoạn NP từ B/Lee/40. BX-39 chứa các đoạn HA, NA, PB1, và M từ chủng tuần hoàn B/Hubei-Wujiagang/159/08, các đoạn PA và NS từ B/Panama/45/90, và các đoạn PB2 và NP từ B/Lee/40 (6, 7).

Hiện nay, chỉ có số lượng giới hạn các chủng cho để tái sắp xếp virus cúm B để sản xuất vaccine và các virus cúm B tái sắp xếp đã biết thường không sinh trưởng tốt

hơn so với chủng cha mẹ. Do đó, vẫn có nhu cầu trong lĩnh vực này để tạo ra các chủng cho hơn nữa và được cải thiện để sắp xếp virus cúm B.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề xuất virus cúm B tái sắp xếp mà có thể sinh trưởng ở cùng tốc độ hoặc nhanh hơn trong vật chủ nuôi cấy (cụ thể là, môi trường nuôi cấy tế bào) so với virus cúm B kiểu hoang dại tương ứng mà từ đó thu được đoạn HA. Ví dụ, ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng virus cúm B tái sắp xếp mà bao gồm đoạn HA từ virus cúm B thứ nhất và đoạn NP và/hoặc PB2 từ virus cúm B thứ hai mà là chủng tương tự B/Victoria/2/87 sinh trưởng tốt một cách đặc biệt trong môi trường nuôi cấy tế bào và trứng. Chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể là B/Brisbane/60/08.

Sáng chế cũng đề xuất virus cúm B tái sắp xếp bao gồm đoạn HA từ virus cúm B thứ nhất và đoạn NP từ virus cúm B thứ hai mà không phải là B/Lee/40 hoặc B/Ann Arbor/1/66 hoặc B/Panama/45/90. Ví dụ, virus cúm B tái sắp xếp có thể có đoạn NP mà không có trình tự của SEQ ID NO: 33, 38, 39 hoặc 43. Virus cúm B tái sắp xếp cũng có thể có đoạn NP mà không mã hoá protein của SEQ ID NO: 19, 23, 44 hoặc 45. Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng virus cúm B tái sắp xếp mà bao gồm đoạn NP từ virus cúm B khác với B/Lee/40 hoặc B/Ann Arbor/1/66 hoặc B/Panama/45/90 có thể sinh trưởng rất tốt trong vật chủ nuôi cấy. Virus cúm B tái sắp xếp có thể bao gồm các đoạn NP và PB2 từ virus cúm B thứ hai. Virus cúm B thứ hai tốt hơn là chủng tương tự B/Victoria/2/87. Chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể là B/Brisbane/60/08.

Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng virus cúm B tái sắp xếp bao gồm đoạn HA từ chủng tương tự B/Yamagata/16/88 và ít nhất một đoạn khung chính từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể sinh trưởng tốt trong vật chủ nuôi cấy. Virus cúm B tái sắp xếp có thể bao gồm hai, ba, bốn, năm hoặc sáu đoạn khung chính từ chủng tương tự B/Victoria/2/87. Theo phương án được ưu tiên, virus cúm B tái sắp xếp bao gồm tất cả các đoạn khung chính từ chủng tương tự B/Victoria/2/87. Chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể là B/Brisbane/60/08.

Sáng chế cũng đề xuất virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn virus từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 và chủng tương tự B/Yamagata/16/88, trong đó tỷ lệ của các đoạn từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 và chủng tương tự B/Yamagata/16/88 bằng 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 hoặc 7:1. Tỷ lệ bằng 7:1, 6:2, 4:4, 3:5 hoặc 1:7, cụ thể là tỷ lệ bằng 4:4, là được ưu tiên bởi vì virus cúm B tái sắp xếp này sinh trưởng tốt một cách đặt biệt trong vật chủ nuôi cấy. Chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể là B/Brisbane/60/08. Chủng tương tự B/Yamagata/16/88 có thể là B/Panama/45/90. Theo các phương án này, virus cúm B tái sắp xếp thường không bao gồm tất cả các đoạn khung chính từ cùng chủng cho cúm B.

Sáng chế cũng đề xuất virus cúm B tái sắp xếp mà bao gồm:

- a) đoạn PA của SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 của SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 16 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 15; hoặc
- b) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 31, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34; hoặc
- c) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 31, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 32, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 16 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 15; hoặc
- d) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 30, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 16 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 15, hoặc
- e) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 3 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34, hoặc
- f) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 30, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 31, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 33, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34, hoặc
- g) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 30, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 31, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 32, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34, hoặc
- h) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 33, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34, hoặc
- i) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 32, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34, hoặc
- j) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 30, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34, hoặc
- k) đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 30, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 31, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34.

Trong các virut cúm B tái sắp xếp này, các đoạn HA và NA có thể là từ chủng cúm B bất kỳ.

Virut cúm B tái sắp xếp với các tổ hợp của các đoạn như được mô tả trong phần từ (a) đến (k) trên đây là được ưu tiên bởi vì các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chúng sinh trưởng tốt một cách đặc biệt trong vật chủ nuôi cấy. Các chủng cúm B tái sắp xếp của các phần (a), (b) và (e) sinh trưởng tốt một cách đặc biệt trong vật chủ nuôi cấy và do đó là được ưu tiên một cách đặc biệt.

Sáng chế cũng đề xuất các biến thể của virut cúm B tái sắp xếp được nhận dạng trong các phần từ (a) đến (k) trên đây mà bao gồm các đoạn virut mà có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98% giống với, hoặc ít nhất 99% giống với đoạn virut được nhận dạng trong các phần này. Tốt hơn là, các biến thể này có thể sinh trưởng đến độ chuẩn virut trong vật chủ nuôi cấy mà nằm trong 3% của độ chuẩn virut đạt được với chủng cúm B tái sắp xếp mà từ đó biến thể thu được trong cùng thời gian và trong cùng các điều kiện sinh trưởng.

Sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra virut cúm B tái sắp xếp của sáng chế. Các phương pháp này bao gồm các bước (i) đưa vào trong vật chủ nuôi cấy một hoặc nhiều cấu trúc biểu hiện mà mã hoá các đoạn virut được đòi hỏi để tạo ra virut cúm B tái sắp xếp của sáng chế và (ii) nuôi cấy vật chủ nuôi cấy để tạo ra virut tái sắp xếp; và tùy ý (iii) tinh chế virut thu được ở bước (ii).

Các phương pháp này còn bao gồm các bước: (iv) lây nhiễm vật chủ nuôi cấy với virut thu được ở bước (ii) hoặc bước (iii); (v) nuôi cấy vật chủ nuôi cấy từ bước (iv) để tạo ra virut khác; và tùy ý (vi) tinh chế virut thu được ở bước (v).

Các cấu trúc biểu hiện mà có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế cũng được đề xuất.

Ví dụ, (các) cấu trúc biểu hiện có thể mã hoá virut cúm B tái sắp xếp bao gồm đoạn HA từ virut cúm B thứ nhất và đoạn NP và/hoặc PB2 từ virut cúm B thứ hai mà là chủng tương tự B/Victoria/2/87. Các đoạn NP và PB2 có thể là từ chủng tương tự B/Victoria/2/87. Tốt hơn là, chủng tương tự B/Victoria/2/87 là B/Brisbane/60/08.

(Các) cấu trúc biểu hiện cũng có thể mã hoá virut cúm B tái sắp xếp bao gồm đoạn HA từ virut cúm B thứ nhất và đoạn NP từ virut cúm B thứ hai mà không phải là B/Lee/40 hoặc B/Ann Arbor/1/66 hoặc B/Panama/45/90. Ví dụ, (các) cấu trúc biểu hiện có thể mã hoá đoạn NP với trình tự của SEQ ID NO: 19, 23, 44 hoặc 45. Các đoạn NP và PB2 có thể là từ virut cúm B thứ hai. Virut cúm B thứ hai có thể là chủng B/Victoria/2/87 và tốt hơn là B/Brisbane/60/08.

“Virut cúm thứ nhất” và “virut cúm thứ hai” là khác nhau.

(Các) cấu trúc biểu hiện có thể mã hoá virut cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn virut từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 và chủng tương tự B/Yamagata/16/88, trong đó tỷ lệ của các đoạn từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 và chủng tương tự B/Yamagata/16/88 bằng 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 hoặc 7:1. Tỷ lệ bằng 7:1, 6:2, 4:4,

3:5 hoặc 1:7, cụ thể là tỷ lệ bằng 4:4, là được ưu tiên. Chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể là B/Brisbane/60/08. Chủng tương tự B/Yamagata/16/88 có thể là B/Panama/45/90.

Cũng được đề xuất là (các) cấu trúc biểu hiện mà mã hoá virus cúm B tái sắp xếp như được mô tả trên đây.

Sáng chế đề xuất hệ thống biểu hiện bao gồm một hoặc nhiều cấu trúc biểu hiện của sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất tế bào vật chủ bao gồm hệ thống biểu hiện của sáng chế. Các tế bào vật chủ này có thể biểu hiện virus cúm B từ (các) cấu trúc biểu hiện trong hệ thống biểu hiện.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra virus cúm bao gồm các bước (a) lây nhiễm vật chủ nuôi cấy với virus tái sắp xếp của sáng chế; (b) nuôi cấy vật chủ từ bước (a) để tạo ra virus; và tùy ý (c) tinh chế virus thu được ở bước (b).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra vaccine, bao gồm các bước (a) tạo ra virus bằng các phương pháp theo bất kỳ một trong số các phương án được mô tả trên đây và (b) tạo ra vaccine từ virus.

Cũng được đề xuất là phương pháp tạo ra vaccine từ virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vaccine mà có thể thu được bằng các phương pháp của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 so sánh hiệu suất HA của các chủng cúm B tái sắp xếp khác nhau ở tế bào MDCK so với chủng B/Brisbane/60/08 kiểu hoang dại (WT) hoặc thu được từ di truyền ngược (RG). Các đoạn virus của virus cúm B được thử nghiệm được thể hiện trong bảng 1. Trục y cho biết hiệu suất HA theo $\mu\text{g/mL}$.

Fig.2 so sánh hiệu suất HA của các chủng cúm B tái sắp xếp khác nhau ở tế bào MDCK so với chủng B/Panama/45/90 kiểu hoang dại (WT) hoặc thu được từ di truyền ngược (RG). Các đoạn virus của virus cúm B được thử nghiệm được thể hiện trong bảng 1. Trục y cho biết hiệu suất HA theo $\mu\text{g/mL}$.

Fig.3 so sánh hiệu suất HA của virus cúm B tái sắp xếp bao gồm khung chính B/Panama/45/90 hoặc B/Brisbane/60/08 với hiệu suất HA thu được với chủng kiểu hoang dại tương ứng. Các thử nghiệm khác nhau được thực hiện bằng cách sử dụng các đoạn B/Brisbane/60/08 HA và NA (A), các đoạn B/Panama/45/90 HA và NA (B), các đoạn B/Florida/4/06HA và NA (C) hoặc các đoạn B/Lee/40 HA và NA (D). Cột màu trắng thể hiện kết quả với chủng kiểu hoang dại, cột khắc đường chéo song song thể hiện các kết quả với khung chính B/Panama/45/90 và cột kiểm tra thể hiện các kết quả với khung chính B/Brisbane/60/08. Trục y trong các hình vẽ Fig.3(A), Fig.3(B) và

Fig.3(C) thể hiện hiệu suất HA theo $\mu\text{g/mL}$ như được xác định bằng ELISA và trực y trên Fig.3(D) thể hiện độ chuẩn HA như được xác định bằng thử nghiệm HA.

Fig.4 so sánh hiệu suất HA của virus cúm B tái sắp xếp bao gồm khung chính lai #2, #9, #32, hoặc #34 (như được thể hiện trong bảng 1) với hiệu suất HA thu được với khung chính BX-35, B/Panama/45/90, hoặc B/Brisbane/60/08 hoặc virus kiểu hoang dại tương ứng. Các thử nghiệm khác nhau được thực hiện bằng cách sử dụng các đoạn B/Brisbane/60/08 HA và NA (A), các đoạn B/Panama/45/90 HA và NA (B), các đoạn BX-35 HA và NA (C) hoặc các đoạn B/Florida/4/06 HA và NA (D). Trực y thể hiện hiệu suất HA theo $\mu\text{g/mL}$.

Fig.5 so sánh hiệu suất HA của virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các khung chính #34 hoặc B/Brisbane/60/08 với hiệu suất HA thu được với chủng kiểu hoang dại tương ứng. Các thử nghiệm khác nhau được thực hiện bằng cách sử dụng các đoạn B/Panama/45/90 HA và NA (A), các đoạn B/Brisbane/60/08 HA và NA (B), các đoạn B/Florida/4/06HA và NA (C), các đoạn B/Brisbane/03/07HA và NA (D), các đoạn B/Brisbane/32/02 HA và NA (E), các đoạn BX-35 HA và NA (F), các đoạn B/Malaysia/2506/04 HA và NA (G) hoặc các đoạn B/Hubei-Wujiagang/159/08 HA và NA (H). Cột màu trắng thể hiện các kết quả với khung chính B/Brisbane/60/08, cột gạch chéo song song thể hiện các kết quả với khung chính #34 và cột kiểm tra thể hiện các kết quả với chủng kiểu hoang dại. Trực y thể hiện hiệu suất HA theo $\mu\text{g/mL}$.

Fig.6 so sánh độ chuẩn HA (A) và sự sinh trưởng của virus (B) của (a) virus cúm B tái sắp xếp thu được từ di truyền ngược bao gồm tất cả các đoạn khung chính từ các đoạn B/Brisbane/60/08 (#35) và các đoạn HA và NA từ B/Wisconsin/1/10, (b) virus cúm B tái sắp xếp mà bao gồm các đoạn PB2, NP và M từ B/Lee/40 và tất cả các gen khác từ B/Wisconsin/1/10 (#41), và (c) chủng B/Wisconsin/1/10 kiểu hoang dại (WT) sau khi sinh trưởng trong trứng gà kết phôi. Mỗi hình tam giác là trứng đơn lẻ và các cột là các trị số trung bình. “280” và “2800” thể hiện các liều lây nhiễm (IU) mà với trứng được tiêm truyền. Trực y trong (A) là hiệu suất HA và trực y trong (B) là IU/mL.

Mô tả chi tiết sáng chế

Virus tái sắp xếp

Các chủng cúm B tái sắp xếp của sáng chế chứa các đoạn virus từ chủng vaccin và một hoặc nhiều chủng cho. Chủng vaccin là chủng cúm mà tạo ra đoạn HA của chủng cúm B tái sắp xếp. Chủng vaccin có thể là chủng bất kỳ và có thể thay đổi từ mùa này sang mùa khác.

Chủng cho là chủng cúm B mà tạo ra một hoặc nhiều đoạn khung chính (*nghĩa là* các đoạn mã hoá PB1, PB2, PA, NP, M₁, M₂, NS₁ và NS₂) của chủng cúm B. Đoạn NA cũng có thể được tạo ra bởi chủng cho hoặc có thể được tạo ra bởi chủng vaccin. Virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều, nhưng

không phải tất cả, đoạn khung chính từ chủng vaccin. Do virus cúm B tái sắp xếp chứa tổng cộng tám đoạn, do đó nó sẽ chứa x (trong đó x là từ 1 đến 7) đoạn virus từ chủng vaccin và $8-x$ đoạn virus từ một hoặc nhiều chủng cho.

Như được mô tả trên đây, mục đích của sáng chế là đề xuất các chủng cúm B tái sắp xếp mà, khi được giải thoát, có thể sinh trưởng đến độ chuẩn virus cao hơn hoặc tương tự trong vật chủ nuôi cấy. Do đó, các chủng virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế có thể sinh trưởng đến độ chuẩn virus cao hơn hoặc tương tự trong môi trường nuôi cấy tế bào và/hoặc trong trứng trong cùng thời gian (ví dụ 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ hoặc 72 giờ) và trong cùng các điều kiện sinh trưởng so với chủng vaccin kiểu hoang dại. Cụ thể là, chúng có thể sinh trưởng đến độ chuẩn cao hơn hoặc tương tự trong tế bào MDCK (như MDCK 33016) trong cùng thời gian và trong cùng các điều kiện sinh trưởng so với chủng vaccin kiểu hoang dại. Độ chuẩn virus có thể được xác định bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Có lợi là, virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế có thể đạt được độ chuẩn virus mà ít nhất lớn hơn 5%, ít nhất lớn hơn 10%, ít nhất lớn hơn 20%, ít nhất lớn hơn 50%, ít nhất lớn hơn 100%, ít nhất lớn hơn 200% hoặc ít nhất lớn hơn 500% so với độ chuẩn virus của chủng vaccin kiểu hoang dại trong cùng thời gian và trong cùng các điều kiện. Virus cúm B tái sắp xếp cũng có thể sinh trưởng đến độ chuẩn virus trong cùng thời gian và trong cùng các điều kiện sinh trưởng so với chủng vaccin kiểu hoang dại. Độ chuẩn tương tự trong bản mô tả này có nghĩa là virus cúm B tái sắp xếp sinh trưởng đến độ chuẩn mà nằm trong 3% độ chuẩn virus đạt được với chủng vaccin kiểu hoang dại trong cùng thời gian và trong cùng các điều kiện sinh trưởng (*nghĩa là* độ chuẩn kiểu hoang dại $\pm 3\%$).

Hiện nay, virus cúm B không thể hiện các kiểu phụ HA khác nhau, nhưng các chủng virus cúm B nằm trong hai dòng khác biệt. Các dòng này được phát hiện ra vào cuối những năm 1980 và có HA mà có thể được khác biệt về mặt kháng nguyên và/hoặc về mặt di truyền với nhau [8]. Các chủng virus cúm B hiện nay là tương tự với B/Victoria/2/87 hoặc tương tự với B/Yamagata/16/88. Các chủng này thường được khác biệt về mặt kháng nguyên, nhưng khác nhau về trình tự axit amin cũng đã được mô tả để phân biệt hai dòng, ví dụ các chủng tương tự B/Yamagata/16/88 thường (nhưng không phải luôn luôn) có các HA protein với việc loại bỏ ở gốc axit amin 164, được đánh số tương ứng với trình tự 'Lee40' HA [9]. Theo một số phương án, virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế có thể bao gồm các đoạn virus từ chủng tương tự B/Victoria/2/87. Chúng có thể bao gồm các đoạn virus từ chủng tương tự B/Yamagata/16/8. Theo cách khác, chúng có thể bao gồm các đoạn virus từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 và chủng tương tự B/Yamagata/16/88.

Khi virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn virus từ hai hoặc nhiều chủng virus cúm B, các đoạn virus này có thể thu được từ các chủng cúm B mà có các

neuraminidaza liên quan. Ví dụ, các chủng cúm B mà tạo ra các đoạn virus có thể có neuraminidaza tương tự B/Victoria/2/87 [10] hoặc có thể có neuraminidaza tương tự B/Yamagata/16/88. Ví dụ, hai neuraminidaza tương tự B/Victoria/2/87 có thể có một hoặc nhiều trong số các đặc điểm trình tự sau đây: (1) không có serin ở gốc 27, nhưng tốt hơn là leuxin; (2) không có glutamat ở gốc 44, nhưng tốt hơn là lysin; (3) không có threonin ở gốc 46, nhưng tốt hơn là isoleuxin; (4) không có prolin ở gốc 51, nhưng tốt hơn là serin; (5) không có arginin ở gốc 65, nhưng tốt hơn là histidin; (6) không có glyxin ở gốc 70, nhưng tốt hơn là glutamat; (7) không có leuxin ở gốc 73, nhưng tốt hơn là phenylalanin; và/hoặc (8) không có prolin ở gốc 88, nhưng tốt hơn là glutamin. Tương tự, theo một số phương án neuraminidaza có thể có sự loại bớt ở gốc 43, hoặc có thể có threonin; loại bớt ở gốc 43, xuất hiện từ việc loại bớt trinucleotit trong gen NA, mà đã được báo cáo là đặc điểm của các chủng tương tự B/Victoria/2/87, mặc dù các chủng gần đây đã lấy lại được Thr-43 [10]. Ngược lại, tất nhiên, các đặc điểm đối diện có thể được dùng chung bởi hai neuraminidaza tương tự B/Yamagata/16/88, ví dụ S27, E44, T46, P51, R65, G70, L73, và/hoặc P88. Các axit amin này được đánh số tương ứng với trình tự 'Lee40' neuraminidaza [11]. Virus cúm B tái sắp xếp có thể bao gồm đoạn NA với các đặc điểm được mô tả trên đây. Theo cách khác hoặc ngoài ra, virus cúm B tái sắp xếp có thể bao gồm đoạn virus (không phải NA) từ chủng cúm B với đoạn NA với các đặc điểm được mô tả trên đây.

Các đoạn virus khung chính của virus cúm B mà là chủng tương tự B/Victoria/2/87 có thể có mức giống nhau cao hơn với đoạn virus tương ứng từ B/Victoria/2/87 so với nó có với đoạn virus tương ứng của B/Yamagata/16/88 và ngược lại. Ví dụ, đoạn NP của B/Panama/45/90 (mà là chủng tương tự B/Yamagata/16/88) có 99% giống với đoạn NP của B/Yamagata/16/88 và chỉ có 96% giống với đoạn NP của B/Victoria/2/87.

Khi virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế bao gồm đoạn virus khung chính từ chủng tương tự B/Victoria/2/87, các đoạn virus có thể mã hoá protein có các trình tự sau đây. PA protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 1. PB1 protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 2. PB2 protein có thể có ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 3. NP protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 4. M₁ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 5. M₂ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 6. NS₁ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 7. NS₂ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 8.

Theo một số phương án, virus cúm B tái sắp xếp cũng có thể bao gồm tất cả trong số các đoạn khung chính này.

Khi virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế bao gồm đoạn virus khung chính từ chủng tương tự B/Yamagata/16/88, đoạn virus có thể mã hoá protein có các trình tự sau đây. PA protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 20. PB1 protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 21. PB2 protein có thể có ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 22. NP protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 23. M₁ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 24. M₂ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 25. NS₁ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 26. NS₂ protein có thể có ít nhất 97% giống với, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO: 27.

Sáng chế có thể được thực hiện với các chủng cho có đoạn virus mà có ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95% hoặc ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự của SEQ ID NO từ 11 đến 16 hoặc từ 30 đến 35. Do sự thoái hoá mã di truyền, nên có thể có cùng polypeptit được mã hoá bởi vài axit nucleic với các trình tự khác nhau. Ví dụ, các trình tự axit nucleic của SEQ ID NO: 40 và 41 chỉ có 73% giống nhau thậm chí chúng mã hoá cùng protein virus. Do đó, sáng chế có thể được thực hiện với các đoạn virus mà mã hoá cùng polypeptit như các trình tự của SEQ ID NO từ 11 đến 16 hoặc từ 30 đến 35.

Nói chung, virus cúm tái sắp xếp sẽ chỉ chứa một trong số mỗi đoạn khung chính. Ví dụ, khi virus cúm bao gồm đoạn NP từ B/Brisbane/60/08, nó sẽ không ở cùng thời gian bao gồm đoạn NP từ chủng cúm khác.

Theo một số phương án, virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế có thể bao gồm tất cả các đoạn khung chính từ cùng chủng cho cúm B. Theo cách khác, có thể bao gồm các đoạn khung chính từ nhiều hơn một chủng cho cúm, ví dụ từ hai, ba, bốn hoặc năm chủng cho. Khi virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính từ hai hoặc ba chủng cho, mỗi chủng cho có thể tạo ra nhiều hơn một trong số các đoạn khung chính của virus cúm B tái sắp xếp, nhưng một hoặc hai trong số các chủng này cũng chỉ có thể tạo ra đoạn khung chính đơn lẻ. Được ưu tiên rằng ít nhất một trong số các đoạn khung chính là từ chủng tương tự B/Yamagata/16/88 như các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các virus cúm tái sắp xếp sinh trưởng tốt trong môi trường nuôi cấy tế bào. Chủng

tương tự B/Yamagata/16/88 được ưu tiên trong bản mô tả của sáng chế là B/Panama/45/90. Nói chung, virus cúm B tái sắp xếp có thể không bao gồm nhiều hơn sáu đoạn khung chính. Do đó, ví dụ, nếu một trong số các chủng cho tạo ra nằm trong số các đoạn virus, virus cúm B tái sắp xếp chỉ có thể bao gồm các đoạn khung chính từ tổng số hai chủng virus khác nhau (ví dụ, hai chủng cho hoặc một chủng cho và một chủng vaccine).

Khi virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính từ chủng cho đơn lẻ, virus tái sắp xếp sẽ thường bao gồm các đoạn từ chủng cho và chủng vaccine với tỷ lệ bằng 1:7, 2:6, 3:5, 4:4, 5:3, 6:2 hoặc 7:1. Khi virus tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính từ hai chủng cho, virus tái sắp xếp có thể bao gồm các đoạn từ chủng cho thứ nhất, chủng cho thứ hai và chủng vaccine với tỷ lệ bằng 1:1:6, 1:2:5, 1:3:4, 1:4:3, 1:5:2, 1:6:1, 2:1:5, 2:2:4, 2:3:3, 2:4:2, 2:5:1, 3:1:4, 3:2:3, 3:3:2, 3:4:1, 4:1:3, 4:2:2, 4:3:1, 5:1:2, 5:2:1 hoặc 6:1:1.

Virus cúm B tái sắp xếp chứa đoạn HA từ chủng vaccine như mã hoá kháng nguyên vaccine chính của virus cúm và do đó đến từ chủng vaccine. Tốt hơn là, virus tái sắp xếp của sáng chế cũng có đoạn NA từ chủng vaccine, nhưng sáng chế cũng bao gồm các thể tái sắp xếp mà bao gồm các đoạn HA và NA từ các chủng khác nhau.

Các chủng mà có thể được sử dụng như chủng vaccine bao gồm các chủng mà kháng với liệu pháp điều trị kháng virus (ví dụ kháng với oseltamivir [12] và/hoặc zanamivir), bao gồm các chủng kháng dịch bệnh lớn [13].

Các virus tái sắp xếp mà chứa đoạn NS mà không mã hoá NS protein chức năng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Các thể đột biến bất hoạt NS1 được mô tả trong tài liệu tham khảo 14. Các chủng virus đột biến NS1 là thích hợp một cách đặc biệt để tạo ra vaccine cúm giảm sức sống.

Các biến thể về trình tự ADN và axit amin có thể bắt nguồn từ các đột biến tự phát mà có thể xảy ra trong thời gian đi qua của virus. Các chủng cúm biến thể này cũng có thể được sử dụng trong sáng chế.

Di truyền ngược

Sáng chế là thích hợp một cách đặc biệt để tạo ra chủng virus cúm B tái sắp xếp thông qua các kỹ thuật di truyền ngược. Trong các kỹ thuật này, virus được tạo ra trong vật chủ nuôi cấy bằng cách sử dụng một hoặc nhiều cấu trúc biểu hiện. (Các) cấu trúc biểu hiện có thể mã hoá tất cả các đoạn mà cần thiết để tạo ra virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế.

Di truyền ngược đối với virus cúm có thể được thực hiện với 12 plasmit để biểu hiện bốn protein được đòi hỏi để khởi mào sự sao chép và phiên mã (PB1, PB2, PA và NP) và tất cả tám đoạn hệ gen virus. Tuy nhiên, để làm giảm số lượng cấu trúc, nhiều cat xét phiên mã ARN polymeraza I (để tổng hợp ARN virus) có thể được bao gồm trên

plasmid đơn lẻ (ví dụ, các trình tự mã hoá 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc tất cả 8 đoạn ARN virus cúm) và nhiều vùng mã hoá protein với các đoạn khởi đầu ARN polymeraza II trên plasmid khác (ví dụ các trình tự mã hoá 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 lần phiên mã ARN thông tin cúm) [15]. Cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều đoạn ARN virus cúm dưới sự kiểm soát của đoạn khởi đầu pol I và một hoặc nhiều vùng mã hoá protein cúm dưới sự kiểm soát của đoạn khởi đầu khác, cụ thể là đoạn khởi đầu pol II, trên cùng plasmid. Tốt hơn là, việc này được thực hiện bằng cách sử dụng các plasmid định hướng kép.

Các khía cạnh được ưu tiên của phương pháp của tài liệu tham khảo 15 bao gồm: (a) các vùng mã hoá ARN thông tin PB1, PB2, NP và PA trên cấu trúc biểu hiện đơn lẻ; và (b) tất cả 8 đoạn mã hoá ARN virus trên cấu trúc biểu hiện đơn lẻ. Việc bao gồm các đoạn neuraminidaza (NA) và hemagglutinin (HA) trên một cấu trúc biểu hiện và sáu đoạn virus khác trên cấu trúc biểu hiện khác là được ưu tiên một cách đặc biệt do mới xuất hiện các chủng virus cúm thường có các đột biến trong đoạn NA và/hoặc HA. Do đó, lợi ích của việc có các đoạn HA và/hoặc NA trên cấu trúc biểu hiện riêng biệt là mà chỉ có vật truyền bao gồm trình tự HA và NA cần phải được thay thế. Do đó, theo một khía cạnh của sáng chế, các đoạn NA và/hoặc HA của chủng vaccine có thể được bao gồm trên một cấu trúc biểu hiện và các đoạn mã hoá ARN virus từ (các) chủng cho của sáng chế, ngoại trừ (các) đoạn HA và/hoặc NA, là được bao gồm trên cấu trúc biểu hiện khác nhau. Do đó, sáng chế đề xuất cấu trúc biểu hiện bao gồm một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu đoạn virus khung chính mã hoá ARN virus của chủng cho của sáng chế. Cấu trúc biểu hiện có thể không bao gồm các đoạn virus HA và/hoặc NA mà tạo ra HA và/hoặc NA protein chức năng.

Các hệ di truyền ngược đã biết bao gồm việc biểu hiện phân tử ADN mà mã hoá các phân tử ARN virus mong muốn (ARN virus) từ các đoạn khởi đầu pol I, đoạn khởi đầu ARN polymeraza vi khuẩn, đoạn khởi đầu polymeraza thể thực khuẩn, v.v. Do virus cúm cần phải có mặt polymeraza virus để bắt đầu chu trình sống, các hệ cũng có thể có các protein này, ví dụ hệ còn bao gồm các phân tử ADN mà mã hoá protein polymeraza virus sao cho sự biểu hiện của hai kiểu ADN dẫn đến sự nhóm hợp của virus lây nhiễm hoàn chỉnh. Cũng có thể cung cấp polymeraza virus như protein.

Khi di truyền ngược được sử dụng để biểu hiện ARN virus cúm, sẽ có rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng việc tạo khoảng trống chính xác của các yếu tố trình tự với việc tham khảo với nhau là quan trọng để polymeraza bắt đầu sao chép. Do đó, quan trọng rằng phân tử ADN mã hoá ARN virus được định vị một cách chính xác giữa đoạn khởi đầu pol I và trình tự kết thúc, nhưng việc định vị này cũng nằm trong khả năng của những người mà làm việc với các hệ di truyền ngược.

Để tạo ra virus tái tổ hợp, tế bào phải biểu hiện tất cả các đoạn của hệ gen virus mà cần thiết để lắp ráp virion. ADN được tạo dòng thành các cấu trúc biểu hiện của sáng chế tốt hơn là có tất cả ARN virus và protein, nhưng cũng có thể sử dụng virus hỗ

trợ để tạo ra một vài ARN và protein, mặc dù các hệ mà không sử dụng virus hỗ trợ là được ưu tiên. Do virus cúm là virus chia đoạn, hệ gen virus sẽ thường được biểu hiện bằng cách sử dụng nhiều hơn một cấu trúc biểu hiện trong các phương pháp của sáng chế. Tuy nhiên, cũng được hiển thị để tổ hợp một hoặc nhiều đoạn hoặc thậm chí tất cả các đoạn của hệ gen virus trên cấu trúc biểu hiện đơn lẻ.

Theo một số phương án, cấu trúc biểu hiện cũng sẽ được bao gồm mà dẫn đến sự biểu hiện của protein bổ sung trong tế bào vật chủ. Ví dụ, có thể có lợi để biểu hiện serin proteaza không phải virus (ví dụ trypsin) như một phần của hệ di truyền ngược.

Cấu trúc biểu hiện

Các cấu trúc biểu hiện được sử dụng trong hệ thống biểu hiện của sáng chế có thể là các cấu trúc biểu hiện định hướng đơn nhất hoặc định hướng kép. Khi nhiều hơn một gen chuyển transgen được sử dụng trong các phương pháp (nếu trên cùng cấu trúc biểu hiện hoặc khác nhau) có thể sử dụng sự biểu hiện định hướng đơn nhất và/hoặc định hướng kép.

Do virus cúm cần phải có protein để lây nhiễm, thường được ưu tiên để sử dụng các cấu trúc biểu hiện định hướng kép do việc này làm giảm tổng số lượng các cấu trúc biểu hiện được đòi hỏi bởi tế bào vật chủ. Do đó, phương pháp của sáng chế có thể sử dụng ít nhất một cấu trúc biểu hiện định hướng kép trong đó gen hoặc ADN bổ trợ được định vị giữa đoạn khởi đầu pol II ngược dòng và đoạn khởi đầu pol I xuôi dòng không phải nội sinh. Việc phiên mã của gen hoặc ADN bổ trợ từ đoạn khởi đầu pol II tạo ra ARN thông tin virus nghĩa dương được đẩy nắp mà có thể được dịch mã thành protein, trong khi sự phiên mã từ đoạn khởi đầu pol I không phải nội sinh tạo ra ARN virus nghĩa âm. Cấu trúc biểu hiện định hướng kép có thể là vật truyền biểu hiện định hướng kép.

Các cấu trúc biểu hiện định hướng kép chứa ít nhất hai đoạn khởi đầu mà điều khiển sự biểu hiện theo hai hướng khác nhau (*nghĩa là từ 5' đến 3' và từ 3' đến 5'*) từ cùng cấu trúc. Hai đoạn khởi đầu có thể được liên kết một cách chặt chẽ với các sợi khác của cùng ADN sợi kép. Tốt hơn là, một trong số các đoạn khởi đầu là đoạn khởi đầu pol I và ít nhất một trong số các đoạn khởi đầu khác là đoạn khởi đầu pol II. Điều này là hữu ích như đoạn khởi đầu pol I có thể được sử dụng để biểu hiện ARN virus không đẩy nắp trong khi đoạn khởi đầu pol II có thể được sử dụng để phiên mã ARN thông tin mà có thể được dịch mã tiếp theo thành protein, do đó cho phép sự biểu hiện đồng thời của ARN và protein từ cùng cấu trúc. Khi nhiều hơn một cấu trúc biểu hiện được sử dụng nằm trong hệ thống biểu hiện, các đoạn khởi đầu có thể là hỗn hợp gồm các đoạn khởi đầu nội sinh và không phải nội sinh.

Các đoạn khởi đầu pol I và pol II được sử dụng trong các cấu trúc biểu hiện có thể là nội sinh đối với sinh vật từ cùng bộ phân loại mà từ đó thu được tế bào vật chủ.

Theo cách khác, các đoạn khởi đầu có thể thu được từ sinh vật trong các bộ phân loại khác nhau so với tế bào vật chủ. Thuật ngữ “bộ” dùng để chỉ khoảng phân loại thông thường và các ví dụ về bộ là bộ linh trưởng, bộ gặm nhấm, bộ ăn thịt, bộ thú có túi, bộ cá voi, v.v. Con người và tinh tinh là trong cùng bộ phân loại (bộ linh trưởng), nhưng con người và chó là trong các bộ khác nhau (bộ linh trưởng đối lại bộ cá voi). Ví dụ, đoạn khởi đầu pol I của người có thể được sử dụng để biểu hiện các đoạn virus ở tế bào của chó (ví dụ tế bào MDCK) [16].

Cấu trúc biểu hiện sẽ thường bao gồm trình tự kết thúc phiên mã ARN. Trình tự kết thúc có thể là trình tự kết thúc nội sinh hoặc trình tự kết thúc mà không phải là nội sinh đối với tế bào vật chủ. Các trình tự kết thúc thích hợp sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trình tự kết thúc phiên mã ARN polymeraza I, trình tự kết thúc phiên mã ARN polymeraza II và ribozym. Hơn nữa, các cấu trúc biểu hiện có thể chứa một hoặc nhiều tín hiệu polyadenyl hoá đối với các ARN thông tin, cụ thể là ở đầu cuối của gen mà sự biểu hiện của nó được kiểm soát bởi đoạn khởi đầu pol II.

Hệ thống biểu hiện có thể chứa ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một hoặc ít nhất mười hai cấu trúc biểu hiện.

Cấu trúc biểu hiện có thể là vật truyền, như plasmid hoặc cấu trúc bổ sung khác. Các vật truyền này sẽ thường bao gồm ít nhất một nguồn gốc sao chép vi khuẩn và/hoặc sinh vật nhân chuẩn. Hơn nữa, vật truyền có thể bao gồm chất đánh dấu có thể chọn lọc mà cho phép sự lựa chọn ở tế bào nhân sơ và/hoặc nhân chuẩn. Các ví dụ về chất đánh dấu có thể chọn lọc là gen tạo ra sức kháng với chất kháng sinh, như ampicilin hoặc kanamycin. Vật truyền còn có thể bao gồm một hoặc nhiều vị trí đa tạo dòng để tạo thuận tiện cho việc tạo dòng trình tự ADN.

Theo cách khác, cấu trúc biểu hiện có thể là cấu trúc biểu hiện tuyến tính. Các cấu trúc biểu hiện tuyến tính này sẽ thường không chứa trình tự khuếch đại và/hoặc lựa chọn bất kỳ. Tuy nhiên, các cấu trúc tuyến tính bao gồm các trình tự khuếch đại và/hoặc lựa chọn cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Tài liệu tham khảo 17 mô tả các cấu trúc biểu hiện tuyến tính riêng rẽ đối với mỗi đoạn virus. Cũng có thể bao gồm nhiều hơn một, ví dụ hai, ba, bốn, năm hoặc sáu đoạn virus trên cùng cấu trúc biểu hiện tuyến tính. Hệ này đã được mô tả, ví dụ, trong tài liệu tham khảo 18. Cũng có thể sử dụng hệ thống biểu hiện mà trong đó một vài các đoạn virus (ví dụ đoạn HA và/hoặc NA) được mã hoá trên cấu trúc tuyến tính và các đoạn virus (ví dụ các đoạn khung chính) còn lại được mã hoá trên cấu trúc không tuyến tính, như vật truyền, plasmid hoặc cấu trúc bổ sung khác.

Các cấu trúc biểu hiện có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các phương pháp này được mô tả, ví dụ, trong tài liệu

tham khảo 19. Khi cấu trúc biểu hiện là cấu trúc biểu hiện tuyến tính, có thể xuất hiện nó trước khi đưa vào trong tế bào vật chủ bằng việc dùng vị trí enzym giới hạn đơn. Theo cách khác, có thể cắt bỏ cấu trúc biểu hiện ra khỏi vật truyền bằng cách sử dụng ít nhất hai vị trí enzym giới hạn. Hơn nữa, có thể thu được cấu trúc biểu hiện tuyến tính bằng cách khuếch đại nó bằng cách sử dụng kỹ thuật khuếch đại axit nucleic (ví dụ bằng PCR).

Các cấu trúc biểu hiện được sử dụng trong các hệ này của sáng chế có thể là các cấu trúc biểu hiện không phải vi khuẩn. Điều này có nghĩa rằng cấu trúc có thể điều khiển sự biểu hiện ở tế bào chân chuẩn chứa đoạn ARN virus được mã hoá trong đó, nhưng không bao gồm các thành phần mà sẽ được đòi hỏi để nhân giống cấu trúc ở vi khuẩn. Do đó, cấu trúc sẽ không bao gồm nguồn gốc sao chép vi khuẩn (ori), và thường sẽ không bao gồm gen đánh dấu lựa chọn vi khuẩn (ví dụ, gen đánh dấu kháng chất kháng sinh). Các cấu trúc biểu hiện này được mô tả trong tài liệu tham khảo 20.

Các cấu trúc biểu hiện có thể được tạo ra bằng việc tổng hợp hoá học. Cấu trúc biểu hiện có thể được tạo ra theo cách toàn bộ bằng tổng hợp hoá học hoặc riêng phần. Các phương pháp thích hợp để tạo ra cấu trúc biểu hiện bằng việc tổng hợp hoá học được mô tả, ví dụ, trong tài liệu tham khảo 20.

Cấu trúc biểu hiện của sáng chế có thể được đưa vào trong tế bào vật chủ bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, cấu trúc biểu hiện có thể được đưa vào trong tế bào vật chủ bằng cách dùng việc bắn điện, DEAE-dextran, kết tủa canxi phosphat, liposom, vi tiêm hoặc bắn vi hạt. (Các) cấu trúc biểu hiện có thể được đưa vào trong cùng loại tế bào mà tiếp theo được sử dụng để nhân giống virus cúm B tái sắp xếp. Theo cách khác, tế bào mà trong đó cấu trúc biểu hiện được đưa vào và tế bào được sử dụng để nhân giống virus cúm B tái sắp xếp có thể là khác nhau. Theo một số phương án, tế bào không được lây nhiễm của cùng loại tế bào hoặc các loại tế bào khác nhau có thể được bổ sung vào tế bào vật chủ sau khi lây truyền tế bào vật chủ với (các) cấu trúc biểu hiện, như được mô tả trong tài liệu tham khảo 21.

Tái sắp xếp thông thường

Theo truyền thống, virus cúm được tái sắp xếp bằng cách đồng lây nhiễm vật chủ nuôi cấy, thường là trứng, với chủng cho và chủng vaccin. Virus tái sắp xếp được chọn bằng cách bổ sung kháng thể có tính đặc hiệu đối với HA và/hoặc NA protein của chủng cho để chọn virus tái sắp xếp mà chứa HA và/hoặc NA protein của chủng vaccin. Trong vài lần đi của điều trị này, một đường có thể chọn đối với virus tái sắp xếp sinh trưởng nhanh chứa các đoạn HA và/hoặc NA của chủng vaccin.

Virus cúm tái sắp xếp cũng có thể được chọn bằng cách bổ sung chất ức chế mà theo cách ưu tiên làm giảm sự phiên mã và/hoặc dịch mã của các đoạn virus không có

mặt trong virut cúm tái sắp xếp mong muốn, như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2011/145081.

Sáng chế là thích hợp để sử dụng trong các phương pháp này. Có thể dễ dàng hơn để sử dụng chủng vacxin từ dòng cúm B khác nhau so với (các) chủng cho do việc này tạo điều kiện thuận lợi cho việc lựa chọn virut tái sắp xếp. Tuy nhiên, cũng có thể sử dụng chủng vacxin từ cùng dòng cúm B như (các) chủng cho và theo một số khía cạnh của sáng chế, việc này là được ưu tiên. Trong trường hợp này, các kháng thể hoặc chất ức chế với tính đặc hiệu ưu tiên đối với HA và/hoặc NA protein của (các) chủng cho nên là sẵn có.

Vật chủ nuôi cấy

Vật chủ nuôi cấy để sử dụng trong sáng chế, có thể là tế bào nhân chuẩn bất kỳ mà có thể tạo ra virut quan tâm. Thông thường, sáng chế sẽ sử dụng dòng tế bào mặc dù, ví dụ, tế bào nguyên sinh có thể được sử dụng theo cách thay thế. Thông thường, tế bào sẽ là động vật có vú hoặc chim. Tế bào động vật có vú thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuột đồng, gia súc, linh trưởng (bao gồm con người và khỉ) và tế bào của chó. Các loại tế bào khác nhau có thể được sử dụng, như tế bào thận, nguyên bào sợi, tế bào võng mạch, tế bào phổi v.v. Các ví dụ về tế bào chuột đồng thích hợp là dòng tế bào có tên BHK21 hoặc HKCC. Các tế bào của khỉ thích hợp là ví dụ tế bào của khỉ xanh châu Phi, như tế bào thận như trong dòng tế bào Vero [22-24]. Tế bào của chó thích hợp là ví dụ tế bào thận, như trong dòng tế bào CLDK và MDCK. Tế bào mầm phôi của chim thích hợp, bao gồm dòng tế bào Ebx thu được từ tế bào mầm phôi của gà, EB45, EB14, và EB14-074 [25]. Nguyên bào sợi của phôi gà (CEF) cũng có thể được sử dụng.

Các tế bào thích hợp khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: CHO; 293T; BHK; MRC 5; PER.C6 [26]; FRhL2; WI-38; v.v. Các tế bào thích hợp là sẵn có ở mức rộng rãi ví dụ từ Bộ gom giống chuẩn của Mỹ (ATCC) [27], từ Coriell Cell Repositories [28], hoặc từ Ngân hàng tế bào châu Âu (ECACC). Ví dụ, ATCC cung cấp các tế bào Vero khác nhau dưới số danh mục CCL 81, CCL 81.2, CRL 1586 và CRL-1587, và cung cấp tế bào MDCK dưới số danh mục CCL 34. PER.C6 là sẵn có từ ECACC dưới số lưu trữ 96022940.

Tế bào được ưu tiên để sử dụng trong sáng chế là tế bào MDCK [29-31], thu được từ thận chó Madin Darby. Tế bào MDCK ban đầu là sẵn có từ ATCC như CCL 34. Được ưu tiên rằng các dẫn xuất của tế bào MDCK là được sử dụng. Các dẫn xuất này được mô tả, ví dụ, trong tài liệu tham khảo 29 mà bộc lộ tế bào MDCK mà được làm thích ứng để sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy huyền phù ('MDCK 33016' hoặc '33016-PF', được lưu trữ là DSM ACC 2219). Hơn nữa, tài liệu tham khảo 32 bộc lộ tế bào thu được từ MDCK mà sinh trưởng trong huyền phù trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh ('B-702', được lưu trữ là FERM BP-7449). Theo một số

phương án, dòng tế bào MDCK được sử dụng có thể là có xu hướng sinh khối u. Cũng có thể được hình dung để sử dụng tế bào MDCK không sinh khối u. Ví dụ, tài liệu tham khảo 33 bộc lộ tế bào MDCK không sinh khối u, bao gồm 'MDCK-S' (ATCC PTA-6500), 'MDCK-SF101' (ATCC PTA-6501), 'MDCK-SF102' (ATCC PTA-6502) và 'MDCK-SF103' (ATCC PTA-6503). Tài liệu tham khảo 34 bộc lộ tế bào MDCK với tính nhạy ở mức cao với sự lây nhiễm, bao gồm tế bào 'MDCK.5F1' (ATCC CRL 12042).

Có thể sử dụng hỗn hợp gồm nhiều hơn một loại tế bào để thực hiện các phương pháp của sáng chế. Tuy nhiên, được ưu tiên rằng các phương pháp của sáng chế được thực hiện với loại tế bào đơn lẻ, ví dụ với tế bào đơn dòng. Tốt hơn là, tế bào được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là từ dòng tế bào đơn lẻ. Hơn nữa, cùng dòng tế bào có thể được sử dụng để tái sắp xếp virus và để nhân giống tiếp theo bất kỳ của virus.

Tốt hơn là, tế bào được nuôi cấy với sự không có mặt của huyết thanh, để tránh nguồn lây nhiễm chung. Các môi trường không chứa huyết thanh khác nhau đối với môi trường nuôi cấy tế bào nhân chuẩn là đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này (ví dụ, môi trường Iscove, môi trường siêu CHO (BioWhittaker), EX-CELL (JRH Biosciences)). Hơn nữa, môi trường không chứa protein có thể được sử dụng (ví dụ PF-CHO (JRH Biosciences)). Mặt khác, tế bào để sao chép cũng có thể được nuôi cấy trong môi trường chứa huyết thanh thông thường (ví dụ môi trường MEM hoặc DMEM với từ 0,5% đến 10% huyết thanh bào thai bò).

Tế bào có thể là trong môi trường nuôi cấy dính bám hoặc trong huyền phù.

Virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế cũng có thể được nhân giống bằng cách sử dụng trứng làm vật chủ nuôi cấy. Phương pháp tiêu chuẩn hiện nay để sinh trưởng virus cúm để tạo vaccine sử dụng trứng gà kết phôi, với virus được tinh chế từ hàm lượng trứng (dịch lỏng túi niệu). Cũng có thể cho virus đi qua trứng và tiếp theo nhân giống virus trong môi trường nuôi cấy tế bào và ngược lại.

Tạo ra virus

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra virus cúm bao gồm các bước (a) lây nhiễm vật chủ nuôi cấy với virus tái sắp xếp của sáng chế; (b) nuôi cấy vật chủ từ bước (a) để tạo ra virus; và tùy ý (c) tinh chế virus được tạo ra ở bước (b).

Vật chủ nuôi cấy ở bước (b) có thể là tế bào (như được mô tả trên đây) hoặc trứng gà kết phôi. Khi tế bào được sử dụng làm vật chủ nuôi cấy trong khía cạnh này của sáng chế, đã biết được rằng các điều kiện nuôi cấy tế bào (ví dụ nhiệt độ, mật độ tế bào, giá trị độ pH, v.v) là sẵn có trong khoảng rộng đối tượng đối với dòng tế bào và virus được dùng và có thể được làm thích ứng với các đòi hỏi áp dụng. Do đó, các thông tin sau đây chỉ đơn thuần là các nguyên tắc.

Tốt hơn là, tế bào được nuôi cấy trong môi trường không chứa huyết thanh hoặc không chứa protein.

Sự nhân lên của tế bào có thể được thực hiện theo các phương pháp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, tế bào có thể được nuôi cấy trong hệ tràn ngập bằng cách sử dụng phương pháp mang thông thường tương tự ly tâm hoặc lọc. Hơn nữa, tế bào có thể được nhân lên gấp bội theo sáng chế trong hệ mẻ tầng trước khi tiêm. Trong bản mô tả sáng chế, hệ nuôi cấy được dùng để chỉ hệ mẻ tầng trong đó tế bào được nuôi cấy ban đầu trong hệ mẻ và loại hết chất dinh dưỡng (hoặc một phần chất dinh dưỡng) trong môi trường là được bù bằng việc nạp có kiểm soát chất dinh dưỡng được cô đặc. Có thể có lợi để điều chỉnh độ pH của môi trường trong thời gian nhân lên gấp bội của tế bào trước khi tiêm đến giá trị nằm trong khoảng từ độ pH=6,6 đến độ pH=7,8 và đặc biệt là giá trị nằm trong khoảng từ độ pH=7,2 đến độ pH=7,3. Tốt hơn là, việc nuôi cấy tế bào xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C. Khi việc nuôi cấy tế bào lây nhiễm (bước b), tế bào tốt hơn là được nuôi cấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 36°C hoặc nằm trong khoảng từ 32°C đến 34°C hoặc ở 33°C. Việc này là được ưu tiên một cách đặc biệt, do nó đã được thể hiện rằng việc ủ tế bào lây nhiễm trong khoảng nhiệt độ này dẫn đến việc tạo ra virus mà dẫn đến hiệu quả được cải thiện khi được bào chế thành vaccine [35].

Áp suất riêng phần oxy có thể được điều chỉnh trong thời gian nuôi cấy trước khi tiêm tốt hơn là ở giá trị nằm trong khoảng từ 25% đến 95% và đặc biệt là ở giá trị nằm trong khoảng từ 35% đến 60%. Các giá trị đối với áp suất riêng phần oxy được nêu trong bản mô tả của sáng chế được dựa vào sự bão hòa của không khí. Sự lây nhiễm của tế bào xảy ra ở mật độ tế bào tốt hơn là khoảng từ 8 đến 25×10^5 tế bào/mL trong hệ mẻ hoặc tốt hơn là khoảng từ 5 đến 20×10^6 tế bào/mL trong hệ tràn ngập. Tế bào có thể được lây nhiễm với liều virus (giá trị MOI, "tính gấp bội lây nhiễm"; tương ứng với số lượng đơn vị virus/tế bào ở thời gian lây nhiễm) nằm trong khoảng từ 10^{-8} đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5.

Virus có thể được sinh trưởng trên tế bào trong môi trường nuôi cấy dính bám hoặc trong huyền phù. Môi trường nuôi vi chất mang có thể được sử dụng. Theo một số phương án, tế bào có thể được làm thích ứng để sinh trưởng trong huyền phù.

Các phương pháp theo sáng chế cũng bao gồm việc thu hoạch và tách virus hoặc protein được tạo ra bởi chúng. Trong quá trình tách virus hoặc protein, tế bào được tách ra khỏi môi trường nuôi cấy bằng các phương pháp tiêu chuẩn tương tự việc tách, lọc hoặc siêu lọc. Sau đó, virus hoặc protein được cô đặc theo các phương pháp đã được biết đến một cách đầy đủ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tương tự ly tâm gradient, lọc, kết tinh, sắc ký, v.v và sau đó tinh chế. Cũng có thể được ưu tiên theo sáng chế mà virus được làm bất hoạt trong quá trình hoặc sau khi tinh chế. Sự bất hoạt

virut có thể xảy ra, ví dụ, bằng β -propiolacton hoặc formaldehyt ở điểm bất kỳ trong quy trình tinh chế.

Vaccin

Vaccin (tốt hơn là đối với virut cúm) thường được dựa trên virut sống hoặc trên virut bất hoạt. Vaccin bất hoạt có thể được dựa trên toàn bộ virion, virion 'tách' hoặc trên kháng nguyên bề mặt được tinh chế. Các kháng nguyên cũng có thể được thể hiện ở dạng virosom. Sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất bất kỳ trong số các loại vaccin này nhưng vaccin bất hoạt là được ưu tiên.

Khi virut bất hoạt được sử dụng, vaccin có thể bao gồm toàn bộ virion, virion tách hoặc kháng nguyên bề mặt được tinh chế (đối với bệnh cúm, bao gồm hemagglutinin và thông thường, cũng bao gồm neuraminidaza). Các phương tiện hoá học để làm bất hoạt virut bao gồm việc xử lý bằng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất sau đây: chất tẩy rửa, formaldehyt, β -propiolacton, xanh metylen, psoralen, carboxyfulleren (C60), etylamin nhị phân, axetyl etylenimin, hoặc tổ hợp của chúng. Các phương pháp không phải hoá học về sự bất hoạt virut là đã được biết đến trong lĩnh vực này, như ví dụ ánh sáng tia cực tím hoặc bức xạ gama.

Virion có thể được thu hoạch từ dịch lỏng chứa virut, ví dụ dịch túi niệu hoặc dịch nổi nuôi cấy tế bào, bằng các phương pháp khác nhau. Ví dụ, quy trình tinh chế có thể bao gồm việc ly tâm vùng bằng cách sử dụng dung dịch sucroza gradient tuyến tính mà bao gồm chất tẩy rửa để phá vỡ virion. Sau đó, kháng nguyên có thể được tinh chế, sau khi pha loãng tuỳ ý, bằng việc lọc áp lực.

Các virion tách thu được bằng việc xử lý virion được tinh chế bằng chất tẩy rửa (ví dụ etyl ete, polysorbat 80, deoxycholat, tri-*N*-butyl phosphat, Triton X-100, Triton N101, xetyltrimetylamoni bromua, Tergitol NP9, v.v) để tạo ra được phẩm subvirion, bao gồm quy trình tách 'Tween-ete'. Các phương pháp tách virut cúm, ví dụ là đã được biết đến trong lĩnh vực này ví dụ xem tài liệu tham khảo 36-41, v.v. Việc tách virut thường được thực hiện bằng cách phá vỡ hoặc phân đoạn toàn bộ virut, nếu lây nhiễm hoặc không lây nhiễm với việc phá vỡ nồng độ của chất tách. Việc phá vỡ dẫn đến sự hoà tan hoàn toàn hoặc riêng phần của protein virut, làm thay đổi tính nguyên vẹn của virut. Chất tách được ưu tiên là chất hoạt động bề mặt không ion và ion (ví dụ cation) ví dụ alkylglycosit, alkylthioglycosit, axyl đường, sulphobetain, betain, polyoxyetylenalkylete, N,N-dialkyl-Glucamit, Hecameg, alkylphenoxy-polyoxyetanol, NP9, các hợp chất amoni bậc bốn, sarcosyl, CTAB (xetyltrimetyl amoni bromua), tri-*N*-butyl phosphat, Cetavlon, các muối myristyltrimetylamoni, lipofectin, lipofectamin và DOT-MA, octyl- hoặc nonylphenoxypolyoxyetanol (ví dụ chất hoạt động bề mặt Triton, như Triton X-100 hoặc Triton N101), polyoxyetylen sorbitan este (chất hoạt động bề mặt Tween), polyoxyetylen ete, polyoxyetylen este, v.v. Một quy trình tách hữu ích sử dụng tác dụng liên tiếp của natri

deoxycholat và formaldehyt và việc tách có thể xảy ra trong quá trình tinh chế virion ban đầu (ví dụ trong dung dịch gradient dung lượng sucroza). Do đó, quy trình tách có thể bao gồm việc gạn vật liệu chứa virion (để loại bỏ vật liệu không virion), nồng độ của virion được thu hoạch (ví dụ bằng cách sử dụng phương pháp hấp phụ, như sự hấp phụ CaHPO_4), tách toàn bộ virion từ vật liệu không virion, tách virion bằng cách sử dụng chất tách ở bước ly tâm gradient dung lượng (ví dụ bằng cách sử dụng sucroza gradient mà chứa chất tách như natri deoxycholat) và sau đó lọc (ví dụ siêu lọc) để loại bỏ vật liệu không mong muốn. Các virion tách có thể được tạo huyền phù lại một cách hữu ích trong dung dịch natri clorua đẳng trương đệm natri phosphat. Các ví dụ về vaccin cúm tách là các sản phẩm BEGRIVAC™, FLUARIX™, FLUZONE™ và FLUSHIELD™.

Vaccin kháng nguyên bề mặt virus cúm được tinh chế bao gồm kháng nguyên bề mặt hemagglutinin và thông thường, cũng bao gồm neuraminidaza. Các quy trình tạo ra protein này ở dạng được tinh chế là đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các sản phẩm FLUVIRIN™, AGRIPPAL™ và INFLUVAC™ là vaccin dưới đơn vị cúm.

Dạng khác của kháng nguyên bất hoạt là virosom [42] (hạt liposom tương tự virus không chứa axit nucleic). Virosom có thể được tạo ra bằng việc hoà tan virus bằng chất tẩy rửa tiếp theo loại bỏ nucleocapsit và hoàn nguyên màng chứa glycoprotein virus. Phương pháp khác để tạo ra virosom bao gồm việc bổ sung glycoprotein màng virus vào lượng dư phospholipit, để thu được liposom với protein virus trong màng của chúng.

Các phương pháp của sáng chế cũng có thể được sử dụng để tạo ra vaccin sống. Các vaccin này thường được tạo ra bằng cách tinh chế virion từ dịch lỏng chứa virion. Ví dụ, dịch lỏng có thể được gạn bằng việc ly tâm và làm ổn định bằng chất đệm (ví dụ chứa sucroza, kali phosphat và mononatri glutamat). Các dạng khác nhau của vaccin virus cúm là sẵn có (ví dụ xem các chương 17 và 18 của tài liệu tham khảo 43). Vaccin virus cúm sống bao gồm sản phẩm MedImmune's FLUMIST™.

Virus có thể được làm giảm độc lực. Virus có thể nhạy với nhiệt độ. Virus có thể được làm thích ứng mát. Ba dấu hiệu này là hữu ích một cách đặc biệt khi sử dụng virus sống làm kháng nguyên.

HA là chất gây miễn dịch chính trong vaccin cúm bất hoạt hiện nay và liều vaccin được tiêu chuẩn hoá bằng việc tham khảo đến hàm lượng HA, thông thường được đo bằng SRID. Thông thường, vaccin đang tồn tại chứa khoảng 15µg HA/chủng, mặc dù liều thấp hơn có thể được sử dụng ví dụ đối với trẻ nhỏ hoặc trong trường hợp dịch bệnh hoặc khi sử dụng chất phụ trợ. Các liều phân đoạn như ½ (nghĩa là 7,5µg HA/chủng), ¼ và 1/8 đã được sử dụng, do có liều cao hơn (ví dụ 3x hoặc 9x liều [44,45]). Do đó, vaccin có thể bao gồm khoảng từ 0,1 đến 150µg HA/chủng cúm, tốt hơn là khoảng từ 0,1 đến 50µg ví dụ từ 0,1 đến 20µg, từ 0,1 đến 15µg, từ 0,1 đến 10µg,

từ 0,1 đến 7,5µg, từ 0,5 đến 5µg, v.v. Các liều cụ thể bao gồm *ví dụ* khoảng 45, khoảng 30, khoảng 15, khoảng 10, khoảng 7,5, khoảng 5, khoảng 3,8, khoảng 3,75, khoảng 1,9, khoảng 1,5, v.v/chủng.

Đối với vaccin sống, việc dùng liều được đo bằng liều lây nhiễm môi trường nuôi cấy mô trung tuyến (TCID₅₀) tốt hơn là hàm lượng HA và TCID₅₀ nằm trong khoảng từ 10⁶ đến 10⁸ (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10^{6,5} đến 10^{7,5})/chủng là điển hình.

Các chủng cúm được sử dụng theo sáng chế có thể có HA tự nhiên như được phát hiện trong virus kiểu hoang dại hoặc HA cải biến. Ví dụ, đã được biết đến để cải biến HA để loại bỏ các thể quyết định (*ví dụ* vùng bazơ cao quá mức xung quanh vị trí tách HA1/HA2) mà làm cho virus dễ là mầm bệnh ở mức cao trong các loài chim. Việc sử dụng di truyền ngược tạo thuận lợi cho các cải biến này.

Cũng là thích hợp để gây miễn dịch kháng các chủng trong dịch bệnh, vaccin của sáng chế là hữu ích một cách đặc biệt để gây miễn dịch kháng lại các chủng dịch bệnh hoặc dịch bệnh một cách tiềm ẩn. Sáng chế là thích hợp để dùng vaccin cho người cũng như động vật không phải người.

Vaccin của sáng chế có thể bao gồm (các) kháng nguyên từ một hoặc nhiều (*ví dụ* 1, 2, 3, 4 hoặc nhiều) chủng virus cúm, bao gồm virus cúm A và/hoặc virus cúm B với điều kiện rằng ít nhất một chủng cúm là chủng cúm tái sắp xếp của sáng chế. Vaccin trong đó hai kháng nguyên là từ chủng cúm tái sắp xếp của sáng chế cũng được hình dung. Khi vaccin bao gồm nhiều hơn một chủng cúm, các chủng khác nhau thường được sinh trưởng một cách riêng biệt và được trộn lẫn sau khi virus đã được thu hoạch và kháng nguyên đã được tạo ra. Do đó, quy trình của sáng chế có thể bao gồm bước trộn kháng nguyên từ nhiều hơn một chủng cúm. Vaccin hoá trị ba là thông thường, bao gồm các kháng nguyên từ hai chủng virus cúm và một chủng virus cúm B. Vaccin hoá trị bốn là cũng hữu ích [46], bao gồm các kháng nguyên từ hai chủng virus cúm A và hai chủng virus cúm B (tốt hơn là hai chủng cúm B của các dòng khác nhau) hoặc ba chủng virus cúm A và một chủng virus cúm B. Khi vaccin cúm bao gồm kháng nguyên từ nhiều hơn một chủng cúm B, một hoặc nhiều trong số chúng có thể thu được từ virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế.

Vaccin của sáng chế là được dụng. Thông thường, chúng bao gồm các thành phần ngoài kháng nguyên *ví dụ* chúng thường bao gồm một hoặc nhiều chất mang dùng trong dược phẩm và/hoặc tá dược. Như được mô tả dưới đây, chất phụ trợ cũng có thể được bao gồm. Phần mô tả chi tiết của các thành phần này là sẵn có trong tài liệu tham khảo 47.

Thông thường, vaccin sẽ là ở dạng trong nước. Tuy nhiên, một vài vaccin có thể là ở dạng khô, *ví dụ* ở dạng chất rắn có thể tiêm hoặc được phẩm được làm khô hoặc được polyme hoá trên miếng đắp.

Vaccin có thể bao gồm chất bảo quản như thiomersal hoặc 2-phenoxyetanol. Tuy nhiên, được ưu tiên là vaccin sẽ hầu như không chứa (*nghĩa là* ít hơn 5µg/ml) vật liệu thuỷ ngân *ví dụ* không chứa thiomersal [40,48]. Vaccin không chứa là được ưu tiên hơn. α -tocopherol suxinat có thể được bao gồm theo cách thay thế đối với các hợp chất thuỷ ngân [40]. Vaccin không chứa chất bảo quản là được ưu tiên một cách đặc biệt.

Để kiểm soát tính trương, được ưu tiên để bao gồm muối sinh lý, như muối natri. Natri clorua (NaCl) là được ưu tiên, mà có thể có mặt nằm trong khoảng từ 1 đến 20mg/ml. Các muối khác mà có thể có mặt bao gồm kali clorua, kali dihydro phosphat, dinatri phosphat dehydrat, magie clorua, canxi clorua, v.v.

Thông thường, vaccin sẽ có nồng độ osmol/lit nằm trong khoảng từ 200mOsm/kg đến 400mOsm/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 240 đến 360mOsm/kg, và sẽ tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 290 đến 310mOsm/kg. Tuy nhiên, nồng độ osmol/lit đã được báo cáo trước đây không có tác động đến chứng đau do việc dùng vaccin gây ra [49], nhưng bằng cách duy trì nồng độ osmol/lit trong khoảng này là được ưu tiên.

Vaccin có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm. Các chất đệm thông thường bao gồm: chất đệm phosphat; chất đệm Tris; chất đệm borat; chất đệm suxinat; chất đệm histidin (cụ thể là với chất bổ trợ nhôm hydroxit); hoặc chất đệm xitrat. Các chất đệm sẽ thường được bao gồm trong khoảng từ 5 đến 20mM.

Thông thường, độ pH của vaccin nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,1 và thông thường là nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0 *ví dụ từ* 6,5 đến 7,5 hoặc khoảng từ 7,0 đến 7,8. Do đó, quy trình của sáng chế có thể bao gồm bước điều chỉnh độ pH của vaccin khối trước khi bao gói.

Vaccin tốt hơn là vô trùng. Vaccin tốt hơn là không chứa chất gây sốt *ví dụ* chứa <1 EU (đơn vị nội độc tố, phép đo tiêu chuẩn)/liều và tốt hơn là <0,1 EU/liều. Vaccin tốt hơn là không chứa gluten.

Vaccin của sáng chế có thể bao gồm chất tẩy rửa *ví dụ* chất hoạt động bề mặt polyoxyetylsorbitan este (đã được biết đến là 'Tweens'), octoxynol (như octoxynol-9 (Triton X-100) hoặc t-octylphenoxypolyoxyetanol), xetyltrimetyl amoni bromua ('CTAB'), hoặc natri deoxycholat, cụ thể là vaccin tách hoặc vaccin kháng nguyên bề mặt. Chất tẩy rửa có thể có mặt chỉ với lượng tạo vết. Do đó, vaccin có thể bao gồm nhỏ hơn 1mg/ml của mỗi trong số octoxynol-10 và polysorbat 80. Các thành phần gốc khác với lượng tạo vết có thể là thuốc kháng sinh (*ví dụ* neomycin, kanamycin, polymyxin B).

Vacxin có thể bao gồm vật liệu để gây miễn dịch đơn lẻ hoặc có thể bao gồm vật liệu cho đa gây miễn dịch (*nghĩa là 'kit đa liều'*). Việc bao gồm chất bảo quản là được ưu tiên trong cách bố trí đa liều. Theo cách khác (hoặc ngoài ra) để bao gồm chất bảo quản trong vacxin đa liều, vacxin có thể được chứa trong vật chứa có bộ thích ứng vô trùng để loại bỏ vật liệu.

Thông thường, vacxin cúm được dùng với thể tích liều bằng khoảng 0,5ml, mặc dù nửa liều (*nghĩa là khoảng 0,25ml*) có thể được dùng cho trẻ nhỏ.

Vacxin và kit tốt hơn là được lưu trữ ở khoảng từ 2°C đến 8°C. Chúng có thể không được đông lạnh. Lý tưởng là, chúng nên được duy trì tránh ánh sáng trực tiếp.

ADN tế bào vật chủ

Khi virus được phân lập và/hoặc được sinh trưởng trên dòng tế bào, sẽ là thực tiễn tiêu chuẩn để giảm thiểu lượng ADN dòng tế bào gốc trong vacxin cuối cùng, để giảm thiểu hoạt tính gây bệnh ung thư tiềm tàng bất kỳ của ADN.

Do đó, vacxin của sáng chế tốt hơn là chứa ít hơn 10ng (tốt hơn là ít hơn 1ng, và tốt hơn nữa là ít hơn 100pg) ADN tế bào vật chủ gốc, mặc dù lượng tạo vết của ADN tế bào vật chủ có thể là có mặt.

Được ưu tiên rằng chiều dài trung bình của ADN tế bào vật chủ gốc bất kỳ là nhỏ hơn 500bp *ví dụ* nhỏ hơn 400bp, nhỏ hơn 300bp, nhỏ hơn 200bp, nhỏ hơn 100bp, v.v.

ADN lây nhiễm có thể được loại bỏ trong quá trình nhân giống vacxin bằng cách sử dụng các quy trình tinh chế tiêu chuẩn *ví dụ* sắc ký, v.v. Việc loại bỏ ADN tế bào vật chủ gốc có thể được tăng cường bằng việc xử lý nucleaza *ví dụ* bằng cách sử dụng DNaza. Phương pháp thuận tiện để làm giảm sự lây nhiễm ADN tế bào vật chủ là được bộc lộ trong các tài liệu tham khảo 50 và 51, bao gồm việc xử lý hai bước, thứ nhất bằng cách sử dụng DNaza (*ví dụ* Benzonaza), mà có thể được sử dụng trong quá trình sinh trưởng virus và sau đó chất tẩy rửa cation (*ví dụ* CTAB), mà có thể được sử dụng trong quá trình phá vỡ virion. Việc xử lý bằng chất alkyl hoá, như β -propiolacton, cũng có thể được sử dụng để loại bỏ ADN tế bào vật chủ và thuận lợi là cũng có thể được sử dụng để làm bất hoạt virion [52].

Chất bổ trợ

Có lợi là, vacxin của sáng chế có thể bao gồm chất bổ trợ, mà có thể có chức năng làm tăng cường các đáp ứng miễn dịch (thể dịch và/hoặc tế bào) được gọi ra ở đối tượng mà nhận vacxin. Các chất bổ trợ được ưu tiên bao gồm nhũ tương dầu trong nước. Các chất bổ trợ khác nhau là đã được biết đến và chúng thường bao gồm ít nhất một chất dầu và ít nhất một chất hoạt động bề mặt, với (các) dầu và (các) chất hoạt động bề mặt là có thể thoái biến sinh học (có thể chuyển hoá) và có thể tương thích sinh

học. Các giọt nhỏ dầu trong nhũ tương thường có đường kính nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ và lý tưởng là có đường kính dưới micron, với kích cỡ nhỏ này đạt được với tăng vi hoá lỏng để tạo thành nhũ tương ổn định. Giọt nhỏ có kích cỡ nhỏ hơn 220nm là được ưu tiên do chúng có thể được cho vào lọc vô trùng.

Nhũ tương có thể bao gồm dầu như các dầu từ nguồn động vật (như cá) hoặc thực vật. Các nguồn đối với dầu thực vật bao gồm quả hạch, hạt giống và hạt. Dầu lạc, dầu đậu nành, dầu dừa và dầu oliu, hầu hết là sẵn có phổ biến, ví dụ lấy làm minh hoạ là dầu quả hạch. Dầu Jojoba có thể được sử dụng ví dụ thu được từ đậu jojoba. Dầu hạt giống bao gồm dầu rum, dầu hạt bông, dầu hạt hướng dương, dầu hạt vừng và tương tự. Trong nhóm hạt này, dầu ngô là sẵn có nhất, nhưng dầu của hạt ngũ cốc khác lúa mì, yến mạch, lúa mạch đen, lúa gạo, teff, lúa mì lai lúa mạch đen và tương tự cũng có thể được sử dụng. Este của axit béo có từ 6 đến 10 cacbon của glyxerol và 1,2-propandi-ol, trong khi không xuất hiện tự nhiên trong dầu hạt giống, có thể được tạo ra bằng việc thủy phân, tách và este hoá các vật liệu thích hợp bắt đầu từ quả hạch và dầu hạt giống. Chất béo và dầu từ sữa động vật có vú là có thể chuyển hoá và do đó có thể được sử dụng trong thực tiễn của sáng chế. Các quy trình tách, tinh chế, xà phòng hoá và các phương pháp khác cần thiết để thu được dầu tinh khiết từ các nguồn động vật là đã được biết đến trong lĩnh vực này. Hầu hết cá chứa dầu có thể chuyển hoá mà có thể được thu gom một cách dễ dàng. Ví dụ, dầu gan cá tuyết, dầu gan cá mập và dầu lấy từ mỡ cá voi như cá nhà táng minh hoạ vài dầu cá mà có thể được sử dụng trong bản mô tả này. Nhiều dầu mạch nhánh được tổng hợp về mặt sinh hoá học trong các đơn vị isopren 5 cacbon và thường được dùng để chỉ terpenoit. Dầu gan cá mập chứa terpenoit không no mạch nhánh đã được biết đến là squalen, 2,6,10,15,19,23-hexametyl-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaen, mà được ưu tiên một cách đặc biệt trong bản mô tả này. Squalen, chất tương tự bão hoà với squalen, cũng là dầu được ưu tiên. Dầu cá, bao gồm squalen và squalan, là sẵn có từ các nguồn thương mại hoặc có thể thu được bằng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này. Dầu được ưu tiên khác là α -tocopherol (xem dưới đây).

Hỗn hợp gồm các dầu có thể được sử dụng.

Các chất hoạt động bề mặt có thể được phân loại theo 'HLB' của chúng (chỉ số cân bằng ưa nước/ưa lipid). Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên của sáng chế có HLB ít nhất 10, tốt hơn là ít nhất 15, và tốt hơn nữa là ít nhất 16. Sáng chế có thể được sử dụng với các chất hoạt động bề mặt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen sorbitan este (thường được dùng để chỉ là Tweens), đặc biệt là polysorbat 20 và polysorbat 80; các copolyme của etylen oxit (EO), propylen oxit (PO), và/hoặc butylen oxit (BO), được bán dưới tên thương mại DOWFAX™, như các copolyme khối EO/PO mạch thẳng; octoxynol, mà có thể thay đổi trong nhiều nhóm etoxy(oxy-1,2-etandiyl) lặp lại, với octoxynol-9 (Triton X-100, hoặc

t-octylphenoxypolyetoxyetanol) là có sự quan tâm đặc biệt; (octylphenoxy)polyetoxyetanol (IGEPAL CA-630/NP-40); phospholipit như phosphatidylcholin (lecithin); nonylphenoletoxyat, như dãy Tergitol™ NP; este béo polyoxyetylen thu được từ rượu laurylic, xetylic, stearylic và oleylic (đã được biết đến là chất hoạt động bề mặt Brij), như trietylglycolmonolauryl ete (Brij 30); và sorbitan este (thường được biết đến là SPAN), như sorbitantriolate (Span 85) và sorbitanmonolaurat. Các chất hoạt động bề mặt không ion là được ưu tiên. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên để bao gồm trong nhũ tương là Tween 80 (polyoxyetylen sorbitan monooleat), Span 85 (sorbitantriolate), lecithin và Triton X-100.

Hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng ví dụ hỗn hợp Tween 80/Span 85. Tổ hợp của polyoxyetylen sorbitan este như polyoxyetylen sorbitan monooleat (Tween 80) và octoxynol như t-octylphenoxypolyetoxyetanol (Triton X-100) là cũng thích hợp. Tổ hợp hữu ích khác bao gồm laureth 9 cộng với polyoxyetylen sorbitan este và/hoặc octoxynol.

Lượng được ưu tiên của các chất hoạt động bề mặt (% trọng lượng) là: polyoxyetylen sorbitan este (như Tween 80) từ 0,01 đến 1%, cụ thể là khoảng 0,1%; octyl- hoặc nonylphenoxypolyetoxyetanol (như Triton X-100, hoặc các chất hoạt động bề mặt khác trong dãy Triton) từ 0,001 đến 0,1%, cụ thể là từ 0,005 đến 0,02%; polyoxyetylen ete (như laureth 9) từ 0,1 đến 20%, tốt hơn là từ 0,1 đến 10% và cụ thể là từ 0,1 đến 1% hoặc khoảng 0,5%.

Khi vacxin chứa virus tách, được ưu tiên rằng nó chứa chất hoạt động bề mặt tự do trong pha trong nước. Điều này là có lợi do chất hoạt động bề mặt tự do có thể tạo ra 'tác dụng tách' đối với kháng nguyên, nhờ đó phá vỡ các virion không tách bất kỳ và/hoặc khối kết tụ virion mà theo cách khác, có thể có mặt. Điều này có thể cải thiện tính an toàn của vacxin virus tách [53].

Các nhũ tương được ưu tiên có kích cỡ giọt nhỏ trung bình $<1\mu\text{m}$ ví dụ $\leq 750\text{nm}$, $\leq 500\text{nm}$, $\leq 400\text{nm}$, $\leq 300\text{nm}$, $\leq 250\text{nm}$, $\leq 220\text{nm}$, $\leq 200\text{nm}$, hoặc nhỏ hơn. Kích cỡ giọt nhỏ này có thể đạt được một cách thuận lợi bằng các kỹ thuật như vi hoá lỏng.

Các chất hỗ trợ nhũ tương dầu trong nước đặc hiệu hữu ích với sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

- nhũ tương dưới micron của squalen, Tween 80, và Span 85. Chế phẩm nhũ tương theo thể tích có thể bằng khoảng 5% squalen, khoảng 0,5% polysorbat 80 và khoảng 0,5% Span 85. Theo thuật ngữ trọng lượng, tỷ lệ này trở nên 4,3% squalen, 0,5% polysorbat 80 và 0,48% Span 85. Chất hỗ trợ này đã được biết đến là 'MF59' [54-56], như được mô tả chi tiết hơn trong chương 10 của tài liệu tham khảo 57 và chương 12 của tài liệu tham khảo 58. Có lợi là, nhũ tương MF59 bao gồm các ion xitrat ví dụ 10mM chất đệm natri xitrat.

- nhũ tương bao gồm squalen, tocopherol, và polysorbat 80. Nhũ tương có thể bao gồm nước muối đệm phosphat. Các nhũ tương này có thể có theo thể tích từ 2 đến 10% squalen, từ 2 đến 10% tocopherol và từ 0,3 đến 3% polysorbat 80, và tỷ lệ trọng lượng của squalen:tocopherol tốt hơn là <1 (ví dụ 0,90) do việc này có thể tạo ra nhũ tương ổn định hơn. Squalen và polysorbat 80 có thể có mặt với tỷ lệ thể tích bằng khoảng 5:2 hoặc ở tỷ lệ trọng lượng khoảng 11:5. Do đó, ba thành phần (squalen, tocopherol, polysorbat 80) có thể có mặt ở tỷ lệ trọng lượng 1068:1186:485 hoặc khoảng 55:61:25. Một nhũ tương ('AS03') có thể được tạo thành bằng cách hoà tan Tween 80 trong PBS để thu được 2% dung dịch, sau đó trộn 90ml dung dịch này với hỗn hợp gồm (5g DL α tocopherol và 5ml squalen), sau đó vi hoá lỏng hỗn hợp này. Nhũ tương thu được có thể có giọt nhỏ dầu dưới micron ví dụ với đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 250nm, tốt hơn là khoảng 180nm. Nhũ tương cũng có thể bao gồm monophosphoryl lipid A được 3-de-O-axyl hoá (3d MPL). Nhũ tương hữu ích khác thuộc loại này có thể bao gồm, theo liều của con người, từ 0,5 đến 10mg squalen, từ 0,5 đến 11mg tocopherol, và từ 0,1 đến 4mg polysorbat 80 [59] ví dụ với tỷ lệ được mô tả trên đây.
- nhũ tương chứa squalen, tocopherol, và chất tẩy rửa Triton (ví dụ Triton X-100). Nhũ tương cũng có thể bao gồm 3d-MPL (xem dưới đây). Nhũ tương có thể chứa chất đệm phosphat.
- nhũ tương bao gồm polysorbat (ví dụ polysorbat 80), chất tẩy rửa Triton (ví dụ Triton X-100) và tocopherol (ví dụ α -tocopherol suxinat). Nhũ tương có thể bao gồm ba thành phần này ở tỷ lệ khối lượng bằng khoảng 75:11:10 (ví dụ 750 μ g/ml polysorbat 80, 110 μ g/ml Triton X-100 và 100 μ g/ml α -tocopherol suxinat) và nồng độ này sẽ bao gồm sự góp phần bất kỳ của các thành phần từ kháng nguyên. Nhũ tương cũng có thể bao gồm squalen. Nhũ tương cũng có thể bao gồm 3d-MPL (xem dưới đây). Pha trong nước có thể chứa chất đệm phosphat.
- nhũ tương chứa squalen, polysorbat 80 và poloxamer 401 ("Pluronic™ L121"). Nhũ tương có thể được bào chế trong nước muối đệm phosphat, độ pH=7,4. Nhũ tương này là tá dược dạng lỏng phân phối hữu ích đối với muramyl dipeptit và đã được sử dụng với threonyl-MDP trong chất bổ trợ "SAF-1" [60] (từ 0,05 đến 1% Thr-MDP, 5% squalen, 2,5% Pluronic L121 và 0,2% polysorbat 80). Cũng có thể được sử dụng mà không cần Thr-MDP, như trong chất bổ trợ "AF" [61] (5% squalen, 1,25% Pluronic L121 và 0,2% polysorbat 80). Sự vi hoá lỏng là được ưu tiên.
- nhũ tương bao gồm squalen, dung môi trong nước, chất hoạt động bề mặt không ion ưa nước polyoxyetylen alkyl ete (ví dụ polyoxyetylen (12) cetostearyl ete) và chất hoạt động bề mặt không ion kỵ nước (ví dụ asorbitan este hoặc mannit este,

như sorbitanmonoleat hoặc ‘Span 80’). Nhũ tương tốt hơn là có thể nghịch đảo nhiệt và/hoặc có ít nhất 90% giọt dầu (theo thể tích) với kích cỡ nhỏ hơn 200nm [62]. Nhũ tương cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số: alditol; chất bảo vệ cryo (ví dụ đường, như dodexylmaltosit và/hoặc sucroza); và/hoặc alkylpolyglycosit. Nhũ tương có thể bao gồm chất chủ vận TLR4 [63]. Nhũ tương có thể được làm khô lạnh.

- nhũ tương chứa squalen, poloxamer 105 và Abil-Care [64]. Nồng độ cuối cùng (trọng lượng) của các thành phần này trong vacxin chứa chất bổ trợ bằng 5% squalen, 4% poloxamer 105 (pluronicpolyol) và 2% Abil-Care 85 (Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 dimethicon; caprylic/capric triglycerit).
- nhũ tương có từ 0,5 đến 50% dầu, từ 0,1 đến 10% phospholipit và từ 0,05 đến 5% chất hoạt động bề mặt không ion. Như được mô tả trong tài liệu tham khảo 65, các thành phần phospholipit được ưu tiên là phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylinositol, phosphatidylglyxerol, axit phosphatidic, sphingomyelin và cardiolipin. Kích cỡ giọt nhỏ dưới micron là có lợi.
- nhũ tương dầu trong nước dưới đơn vị chứa dầu không thể chuyển hoá (như dầu khoáng nhẹ) và ít nhất một chất hoạt động bề mặt (như lecithin, Tween 80 hoặc Span 80). Các chất phụ gia có thể được bao gồm, như QuilAsaponin, cholesterol, thể tiếp hợp saponin-lipophil (như GPI-0100, được mô tả trong tài liệu tham khảo 66, được tạo ra bằng việc thêm amin béo vào desacylsaponin qua nhóm carboxyl của axit glucuronic), dimethyldioctadexylamoni bromua và/hoặc N,N-dioctadexyl-N,N-bis (2-hydroxyetyl)propandiamin.
- nhũ tương trong đó saponin (ví dụ QuilA hoặc QS21) và sterol (ví dụ cholesterol) được kết hợp như mixen xoắn [67].
- rượu béo được etoxyl hoá ưa lipid không ion và chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion (ví dụ rượu béo được etoxyl hoá và/hoặc copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen) [68].
- nhũ tương bao gồm dầu khoáng, rượu béo được etoxyl hoá ưa nước không ion và chất hoạt động bề mặt ưa lipid không ion (ví dụ rượu béo được etoxyl hoá và/hoặc copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen) [68].

Theo một số phương án, nhũ tương có thể được trộn với kháng nguyên theo các tùy ý, tại thời gian phân phối và do đó chất bổ trợ và kháng nguyên có thể được duy trì theo cách riêng biệt trong vacxin bao gói hoặc được phân bố, sẵn có đối với được phẩm cuối cùng tại thời gian sử dụng. Theo các phương án khác, nhũ tương được trộn với kháng nguyên trong quá trình sản xuất và do đó được phẩm được bao gói ở dạng bổ sung chất bổ trợ dạng lỏng. Thông thường, kháng nguyên là ở dạng trong nước, sao cho

vacxin được tạo ra theo cách cuối cùng bằng cách trộn hai chất lỏng. Tỷ lệ thể tích của hai chất lỏng để trộn có thể thay đổi (ví dụ khoảng từ 5:1 đến 1:5) nhưng thường bằng khoảng 1:1. Khi nồng độ của các thành phần được đưa ra trong phần mô tả trên đây của nhũ tương đặc hiệu, các nồng độ này là thông thường đối với được phẩm không được pha loãng và nồng độ sau khi trộn với dung dịch kháng nguyên do đó sẽ giảm.

Bao gói vacxin

Vật chứa thích hợp đối với vacxin của sáng chế (hoặc các thành phần của kit) bao gồm lọ nhỏ, ống thuốc tiêm (ví dụ ống tiêm dùng một lần), phun mũi, v.v. Các vật chứa này sẽ là vô trùng.

Khi được phẩm/thành phần được định vị trong lọ nhỏ, lọ nhỏ tốt hơn là được sản xuất bằng thủy tinh hoặc vật liệu dẻo. Lọ nhỏ tốt hơn là được vô trùng trước khi được phẩm được bổ sung vào. Để tránh các vấn đề với người bệnh nhạy nhựa mủ, lọ nhỏ tốt hơn là được bịt kín bằng nắp không chứa nhựa mủ và sự không có mặt của nhựa mủ trong tất cả các vật liệu bao gói là được ưu tiên. Lọ nhỏ có thể bao gồm liều vacxin đơn lẻ hoặc có thể bao gồm nhiều hơn một liều (lọ nhỏ 'đa liều') ví dụ 10 liều. Lọ nhỏ được ưu tiên được sản xuất bằng thủy tinh không màu. Lọ nhỏ có thể có nắp mà cho phép loại bỏ vô trùng hàm lượng của nó, cụ thể là đối với lọ nhỏ đa liều.

Khi thành phần được bao gói vào trong ống tiêm, ống tiêm có thể có kim được gắn vào. Nếu kim không được gắn vào, kim riêng rẽ có thể được cung cấp với ống tiêm để lắp ráp và sử dụng. Kim này có thể được bọc màng. Các kim an toàn là được ưu tiên. Các kim 1inso 23-gauge, 1 inso 25-gauge và 5/8 inso 25-gauge là thông thường. Ống tiêm có thể được tạo ra với nhãn hàng hoá bóc được mà trên đó dãy số, mùa cúm và ngày hết hạn của hàm lượng có thể được in, để tạo thuận lợi cho việc ghi chép. Pittong trong ống tiêm tốt hơn là có nắp để ngăn ngừa pittoong không bị loại bỏ một cách tình cờ trong quá trình hít vào. Ống tiêm có thể có nắp cao su nhựa mủ và/hoặc pittong. Ống tiêm dùng một lần chứa liều vacxin đơn lẻ. Thông thường, ống tiêm sẽ có nắp đỉnh để bịt kín đỉnh trước khi gắn kim và nắp đỉnh tốt hơn là được sản xuất bằng cao su butyl. Nếu ống tiêm và kim được đóng gói theo cách riêng biệt thì kim tốt hơn là được lắp vào tấm bảo vệ cao su butyl. Ống tiêm được ưu tiên là ống tiêm được bán trên thị trường dưới tên thương mại "Tip-Lok"TM.

Vật chứa có thể được bán trên thị trường để thể hiện thể tích nửa liều ví dụ để tạo thuận lợi cho việc phân phối cho trẻ nhỏ. Ví dụ, ống tiêm chứa liều 0,5ml có thể có nhãn hàng hoá thể hiện thể tích 0,25ml.

Khi vật chứa bằng thủy tinh (ví dụ ống tiêm hoặc lọ nhỏ) được sử dụng, thì được ưu tiên để sử dụng vật chứa được sản xuất bằng thủy tinh borosilicat tốt hơn là từ thủy tinh thủy tinh vôi natri carbonat.

Kit hoặc vacxin có thể được bao gói (ví dụ trong cùng hộp) với tờ in bao gồm các chi tiết về vacxin ví dụ các chỉ dẫn để dùng, các chi tiết đối với kháng nguyên nằm trong vacxin, v.v. Các chỉ dẫn cũng có thể chứa các cảnh báo ví dụ để giữ dung dịch chứa adrenalin sẵn có trong trường hợp phản ứng quá mẫn sáu khi dùng vacxin, v.v.

Phương pháp điều trị và dùng vacxin

Sáng chế đề xuất vacxin được sản xuất theo sáng chế. Các vacxin này là thích hợp để dùng cho con người hoặc đối tượng là động vật không phải con người, như lợn hoặc chim và sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng sự đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng vacxin của sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất vacxin của sáng chế để sử dụng làm thuốc và đề xuất việc sử dụng vacxin của sáng chế để sản xuất thuốc để làm tăng đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Đáp ứng miễn dịch được tăng bởi các phương pháp này và việc sử dụng sẽ thường bao gồm đáp ứng kháng thể, tốt hơn là đáp ứng kháng thể bảo vệ. Các phương pháp đánh giá các đáp ứng kháng thể, làm trung hoà khả năng và sự bảo vệ sau khi dùng vacxin virus cúm là đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các nghiên cứu của con người đã thể hiện rằng các độ chuẩn kháng thể kháng hemagglutinin của virus cúm của người có tương quan với việc bảo vệ (hemagglutinin hoá mẫu huyết thanh-độ chuẩn ức chế bằng khoảng từ 30 đến 40 thu được sự bảo vệ khoảng 50% không bị lây nhiễm bởi virus tương đồng) [69]. Các đáp ứng kháng thể thường được đo bằng sự ức chế hemagglutinin hoá, vi trung hoà, bằng việc khuếch tán miễn dịch hướng tâm đơn lẻ (SRID), và/hoặc bằng sự tiêu máu hướng tâm đơn lẻ (SRH). Các kỹ thuật thử nghiệm này là đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Vacxin của sáng chế có thể được dùng theo các cách khác nhau. Đường gây miễn dịch được ưu tiên nhất là bằng việc tiêm trong cơ (ví dụ vào trong cánh tay hoặc chân), nhưng các đường sẵn có khác bao gồm tiêm dưới da, trong mũi [70-72], đường miệng [73], trong da [74,75], qua da [76], v.v.

Các vacxin được tạo ra theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho trẻ nhỏ và người lớn. Hiện nay, vacxin cúm được giới thiệu để sử dụng trong việc gây miễn dịch ở khoa nhi và người lớn, từ 6 tháng tuổi. Do đó, đối tượng là con người có thể là nhỏ hơn 1 tuổi, từ 1 đến 5 tuổi, từ 5 đến 15 tuổi, từ 15 đến 55 tuổi hoặc ít nhất 55 tuổi. Các đối tượng được ưu tiên để nhận vacxin là người lớn tuổi (ví dụ ≥ 50 tuổi, ≥ 60 tuổi và tốt hơn là ≥ 65 tuổi), nhỏ tuổi (ví dụ ≤ 5 tuổi), các đối tượng nhập viện, người chăm sóc sức khỏe, nhân viên dịch vụ vũ trang và quân đội, phụ nữ mang thai, ốm mạn tính, các đối tượng suy giảm miễn dịch, các đối tượng và dùng hợp chất kháng virus (ví dụ hợp chất oseltamivir hoặc zanamivir; xem dưới đây) trong 7 ngày trước khi nhận vacxin, người có dị ứng với trứng và người đi du lịch nước ngoài. Tuy nhiên, vacxin là không chỉ thích hợp đối với các nhóm này, và có thể được sử dụng thông thường hơn

trong quần thể. Đối với các chủng dịch bệnh, việc dùng cho tất cả các nhóm tuổi là được ưu tiên.

Vaccin được ưu tiên của sáng chế thỏa mãn 1, 2 hoặc 3 trong số các tiêu chuẩn CPMP đối với hiệu quả. Ở người lớn (từ 18 đến 60 tuổi), các tiêu chuẩn này là: (1) $\geq 70\%$ bảo vệ huyết thanh; (2) $\geq 40\%$ chuyển hoá huyết thanh; và/hoặc (3) GMT gia tăng $\geq 2,5$ lần. Ở người lớn tuổi (>60 tuổi), các tiêu chuẩn này là: (1) $\geq 60\%$ bảo vệ huyết thanh; (2) $\geq 30\%$ chuyển hoá huyết thanh; và/hoặc (3) GMT gia tăng ≥ 2 lần. Các tiêu chuẩn này dựa vào các nghiên cứu đánh dấu mở với ít nhất 50 người bệnh.

Việc điều trị có thể là với chế độ liều đơn hoặc chế độ đa liều. Đa liều có thể được sử dụng trong chế độ gây miễn dịch sơ cấp và/hoặc trong chế độ gây miễn dịch liều cao hơn. Trong chế độ đa liều, các liều khác nhau có thể được dùng theo cùng đường hoặc các đường khác nhau *ví dụ* liều cao chủ yếu ngoài đường tiêu hoá và màng nhầy, liều cao chủ yếu màng nhầy và ngoài đường tiêu hoá, v.v. Việc dùng nhiều hơn một liều (thường là hai liều) là hữu ích một cách đặc biệt ở người bệnh nguyên thể về mặt miễn dịch *ví dụ* đối với người mà chưa bao giờ nhận vaccin cúm trước đây hoặc dùng vaccin kháng kiểu phụ HA mới (như trong đợt dịch bệnh). Thông thường, đa liều sẽ được dùng ít nhất 1 tuần riêng biệt (*ví dụ* khoảng 2 tuần, khoảng 3 tuần, khoảng 4 tuần, khoảng 6 tuần, khoảng 8 tuần, khoảng 10 tuần, khoảng 12 tuần, khoảng 16 tuần, v.v.).

Các vaccin được tạo ra theo sáng chế có thể được dùng cho người bệnh hầu như lúc như (*ví dụ* trong cùng cuộc hội chẩn y học hoặc sự khám bệnh đối với các chuyên gia chăm sóc sức khỏe hoặc trung tâm dùng vaccin) các vaccin khác *ví dụ* hầu như cùng lúc như vaccin sởi, vaccin quai bị, vắ xin rubela, vaccin MMR, vaccin thuỷ đậu, vaccin MMRV, vaccin bạch hầu, vaccin uốn ván, vaccin ho gà, vaccin DTP, vaccin typ b *H.influenzae* tiếp hợp, viêm tuỷ xám bất hoạt, vaccin virus viêm gan B, vaccin tiếp hợp màng não cầu (như vaccin A-C-W135-Y hoá trị bốn), vaccin virus hỗn bào hô hấp, vaccin tiếp hợp phế cầu khuẩn, v.v. Việc dùng hầu như đồng thời là vaccin phế cầu khuẩn và/hoặc vaccin màng não cầu là hữu ích một cách đặc biệt ở những người bệnh lớn tuổi.

Tương tự, các vaccin của sáng chế có thể được dùng cho người bệnh hầu như cùng lúc như (*ví dụ* trong cùng cuộc hội chẩn y học hoặc sự thăm khám của chuyên gia chăm sóc sức khỏe) hợp chất kháng virus và cụ thể là hoạt chất kháng virus kháng virus cúm (*ví dụ* oseltamivir và/hoặc zanamivir). Chất kháng virus này bao gồm các chất ức chế neuraminidaza, như axit (3R,4R,5S)-4-axetylamino-5-amino-3(1-etylpropoxy)-1-xyclohexen-1-carboxylic hoặc axit 5-(axetylamino)-4-[(aminoiminometyl)-amino]-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-glyxero-D-galactonon-2-enonic, bao gồm các este của nó (*ví dụ* etyl este) và các muối của nó (*ví dụ* muối phosphat). Chất kháng virus được ưu tiên là axit (3R,4R,5S)-4-axetylamino-5-amino-3(1-etylpropoxy)-1-xyclohexen-1-

carboxylic, etyl este, phosphat (1:1), cũng đã được biết đến là oseltamivir phosphat (TAMIFLU™).

Mô tả tổng thể

Thuật ngữ “việc bao gồm” bao gồm “việc kể cả” cũng như “gồm có” *ví dụ* được phẩm “bao gồm” X có thể chỉ gồm có X hoặc có thể bao gồm chất bổ sung *ví dụ* X + Y.

Từ “hầu như” không loại trừ “hoàn toàn” *ví dụ* được phẩm mà “hầu như không” chứa Y và có thể là hoàn toàn không chứa Y. Nếu cần, từ “hầu như” có thể được bỏ qua khỏi định nghĩa của sáng chế.

Thuật ngữ “khoảng” đề cập đến giá trị theo số *x* là tùy ý và có nghĩa là, *ví dụ*, $x \pm 10\%$.

Trừ phi có chỉ định khác một cách rõ ràng, quy trình bao gồm bước trộn hai hoặc nhiều thành phần không đòi hỏi thứ tự trộn bất kỳ. Do đó, các thành phần có thể được trộn theo thứ tự bất kỳ. Khi có ba thành phần thì hai thành phần có thể được tổ hợp với nhau và sau đó tổ hợp này có thể được tổ hợp với thành phần thứ ba, v.v.

Các bước khác nhau của phương pháp có thể được thực hiện cùng lúc hoặc ở thời gian khác nhau, trong cùng vị trí địa lý hoặc các vị trí địa lý khác nhau, *ví dụ* các quốc gia và theo cùng người hoặc các người khác nhau hoặc tổ chức.

Khi vật liệu động vật (và cụ thể là bò) được sử dụng trong nuôi cấy tế bào, chúng có thể thu được từ các nguồn mà không mắc bệnh bão xộp (TSE) và cụ thể là không mắc bệnh bò điên (BSE). Tóm lại, được ưu tiên để nuôi cấy tế bào trong tổng số không có mặt của các vật liệu thu được từ động vật.

Khi hợp chất được dùng cho cơ thể như là một phần của dược phẩm thì theo cách khác hợp chất có thể được thay thế bằng tiền dược chất thích hợp.

Tham khảo đến tỷ lệ phần trăm trình tự giống nhau giữa hai trình tự axit amin có nghĩa rằng, khi được căn thẳng hàng, tỷ lệ phần trăm đó của axit amin là giống nhau khi so sánh hai trình tự. Sự căn thẳng hàng này và tỷ lệ phần trăm tương đồng hoặc sự giống nhau về trình tự có thể được xác định bằng cách sử dụng chương trình phần mềm đã được biết đến trong lĩnh vực này, *ví dụ* các chương trình được mô tả trong phần 7.7.18 của tài liệu tham khảo 77. Sự căn thẳng hàng được ưu tiên được xác định bằng thuật toán tìm kiếm tính tương đồng Smith-Waterman bằng cách sử dụng việc tìm kiếm khe afin với phần mở khe bất lợi 12 và mở rộng khe bất lợi 2, ma trận BLOSUM 62. Thuật toán tìm kiếm tính tương đồng Smith-Waterman là được mô tả trong tài liệu tham khảo 78.

Tham khảo đến tỷ lệ phần trăm trình tự giống nhau giữa hai trình tự axit nucleic có nghĩa là, khi được căn thẳng hàng, tỷ lệ phần trăm đó của bazơ là giống nhau khi so sánh hai trình tự. Sự căn thẳng hàng này và tỷ lệ phần trăm tương đồng hoặc giống

nhau có thể được xác định bằng cách sử dụng chương trình phần mềm đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ các chương trình được mô tả trong phần 7.7.18 của tài liệu tham khảo 77. Chương trình căn thẳng hàng được ưu tiên là GCG Gap (Genetics Computer Group, Wisconsin, Suite Version 10.1), tốt hơn là bằng cách sử dụng các tham số mặc định, mà là như sau: khe hở = 3; khe mở rộng = 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phát triển các chủng cho mới

Để tạo ra cá chủng cho sinh trưởng ở mức cao, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính từ B/Brisbane/60/08 và B/Panama/45/90 sinh trưởng tốt một cách đặc biệt trong trứng và trong tế bào, như tế bào MDCK. Để kết thúc việc này, virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính từ các virus này được tạo ra và virus cúm B thu được được sinh trưởng trong tế bào MDCK. Hiệu suất virus được xác định bằng ELISA (như được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/IB2012/057235) hoặc thử nghiệm HA là đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Các đặc điểm sinh trưởng của virus cúm B tái sắp xếp

Virus cúm B tái sắp xếp được tạo ra bằng di truyền ngược mà chứa HA và NA protein từ cá chủng cúm khác nhau và các đoạn virus khác nhau từ B/Brisbane/60/08 và/hoặc B/Panama/45/90. Để đối chứng, chủng cúm B kiểu hoang dại tương ứng là được sử dụng. Các virus này được nuôi cấy trong trứng gà kết phôi hoặc trong tế bào MDCK. Các chủng cúm B sau đây là được sử dụng:

Bảng 1

combo #	Các đoạn khung chính						Thế quyết định khác nguyên	
	PA	PB1	PB2	NP	NS	M	HA	NA
1 (WT)	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
2	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
3	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
4	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
5	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
6	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
7	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
8	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
9	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
10	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
11	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
12	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
13	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane

14	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
15	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
16	Panama	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane
17	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane
20	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
21	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
22	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
23	Panama	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
24	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
25	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
26	Brisbane	Panama	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
27	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
28	Panama	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
29	Panama	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
30	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama	Panama
31	Brisbane	Brisbane	Panama	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
32	Brisbane	Panama	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
33	Panama	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
34	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama	Panama	Panama
35	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Brisbane	Panama	Panama

Các kết quả cho biết rằng virus tái sắp xếp #2, #9, #22, #23, #29, #30, #31, #32, #33, #34 và #35 sinh trưởng cân bằng hoặc thậm chí tốt hơn trong vật chủ nuôi cấy (xem các hình vẽ Fig.1 và 2) so với chủng kiểu hoang đại tương ứng. Hầu hết trong số các chủng này bao gồm đoạn NP từ B/Brisbane/60/08 và một vài (cụ thể là các chủng mà sinh trưởng tốt nhất) còn chứa đoạn PB2 từ B/Brisbane/60/08. Tất cả trong số các virus này cũng chứa các đoạn virus từ chủng tương tự B/Victoria/2/87 và chủng tương tự B/Yamagata/16/88 ở tỷ lệ 7:1, 6:2, 4:4, 3:4 hoặc 1:7.

Các đặc điểm sinh trưởng của virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính từ B/Brisbane/60/08

Để thử nghiệm nếu virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế có thể được sử dụng với các đoạn HA và NA từ các chủng khác nhau, virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn HA và NA từ B/Panama/45/90, B/Lee/40 hoặc B/Florida/04/06 và các đoạn khung chính từ B/Brisbane/60/08 được tạo ra. Các virus cúm B tái sắp xếp được sinh trưởng trong tế bào MDCK trong 60 giờ và hiệu suất HA được xác định bằng thử nghiệm ELISA hoặc HA. Các dữ liệu (xem Fig.3) thể hiện rằng tất cả các virus cúm B tái sắp xếp được sinh trưởng đến độ chuẩn cao hơn so với virus cúm B kiểu hoang đại mà cho biết rằng virus cúm B tái sắp xếp của sáng chế là hữu ích đối với nhiều đoạn HA và NA khác nhau.

Các đặc điểm sinh trưởng của virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính lại

Các đặc điểm sinh trưởng của virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các đoạn khung chính của sáng chế cũng được xác định có liên quan đến virus cúm B kiểu hoang dại và BX35 cúm B tái sắp xếp đã biết mà bao gồm các đoạn HA, NA, PA, PBI, và NS từ B/Brisbane/60/08, các đoạn PB2 và M từ B/Panama/45/90, và đoạn NP từ B/Lee/40. Khung chính được thử nghiệm với HA và NA protein của B/Brisbane/60/08, B/Panama/45/90, BX-35 và B/Florida/04/06. Virus cúm tái sắp xếp được sinh trưởng trong tế bào MDCK trong 60 giờ và hiệu suất HA được xác định bằng ELISA hoặc RP-HPLC. Các dữ liệu (xem Fig.4) thể hiện rằng virus cúm B tái sắp xếp bao gồm các khung chính của sáng chế có thể được sinh trưởng đến các độ chuẩn cao hơn so với kiểu hoang dại và với virus cúm B tái sắp xếp bao gồm khung chính BX35 đã biết.

Hiệu suất HA thu được với #34 và #35 còn được thử nghiệm bằng cách sử dụng nhiều đoạn HA và NA khác nhau. Tế bào MDCK được lây nhiễm với các virus cúm B tái sắp xếp này và virus cúm B kiểu hoang dại tương ứng. Các dữ liệu (xem Fig.5) thể hiện rằng tất cả virus cúm B tái sắp xếp bao gồm khung chính theo sáng chế có thể được sinh trưởng theo cách cân bằng hoặc tốt hơn so với chủng kiểu hoang dại tương ứng.

Các đặc điểm sinh trưởng của virus cúm B tái sắp xếp ở trứng

Trứng gà kết phôi được tiêm truyền với liều lây nhiễm 280 hoặc 2800 (IU) của (a) virus cúm B tái sắp xếp thu được từ di truyền ngược bao gồm tất cả các đoạn khung chính từ B/Brisbane/60/08 (#35 khung chính) và các đoạn HA và NA từ B/Wisconsin/1/10, (b) virus cúm B tái sắp xếp mà bao gồm PB2, các đoạn NP và M từ B/Lee/40 và tất cả các gen khác từ B/Wisconsin/1/10(BX-41), và (c) chủng B/Wisconsin/1/10 kiểu hoang dại. Dịch lỏng túi niêu trứng được thu hoạch 72 giờ sau lây nhiễm và được thử nghiệm đối với độ chuẩn HA bằng thử nghiệm HA hoặc sự sinh trưởng của virus bởi thử nghiệm hình thành ổ bệnh. Các dữ liệu (xem Fig.6) thể hiện rằng virus cúm B tái sắp xếp theo sáng chế có thể được sinh trưởng theo cách cân bằng hoặc tốt hơn so với các chủng đối chứng.

Sẽ được hiểu rằng sáng chế đã được mô tả chỉ bằng cách ví dụ và các cải biến có thể được tạo ra trong khi vẫn duy trì nằm trong phạm vi và nội dung của sáng chế.

Danh mục tài liệu tham khảo

- [1] WO2007/002008
- [2] WO2007/124327
- [3] Goodeveet *et al.* (1985) *Arch Virol.* 83(3-4):169-79.
- [4] Audsley, J 2007, Alternative approaches in the preparation and growth of influenza B vaccine viruses, PhD Thesis, School of Applied Sciences, RMIT University.
- [5] http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/summary_b_cvv_20120621.pdf
- [6] <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/09-318.pdf>
- [7] <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/12-202.pdf>
- [8] Rota *et al.* (1992) *J Gen Virol* 73:2737-42.
- [9] GenBank sequence GI:325176.

- [10] McCullers *et al.* (1999) *J Virol* 73:7343-8.
- [11] GenBank sequence GI:325237.
- [12] Herlocher *et al.* (2004) *J Infect Dis* 190(9):1627-30.
- [13] Le *et al.* (2005) *Nature* 437(7062):1108.
- [14] US6468544
- [15] Neumann *et al.* (2005) *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 16825-9
- [16] WO2010/133964
- [17] WO2009/000891
- [18] US provisional application no. 61/273,151
- [19] Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2 ed., 1989, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y
- [20] WO2011/012999
- [21] WO2011048560
- [22] Kistner *et al.* (1998) *Vaccine* 16:960-8.
- [23] Kistner *et al.* (1999) *Dev Biol Stand* 98:101-110.
- [24] Bruhl *et al.* (2000) *Vaccine* 19:1149-58.
- [25] WO2006/108846.
- [26] Pau *et al.* (2001) *Vaccine* 19:2716-21.
- [27] <http://www.atcc.org/>
- [28] <http://locus.umdj.edu/>
- [29] WO97/37000.
- [30] Brands *et al.* (1999) *Dev Biol Stand* 98:93-100.
- [31] Halperin *et al.* (2002) *Vaccine* 20:1240-7.
- [32] EP-A-1260581 (WO01/64846)
- [33] WO2006/071563
- [34] WO2005/113758
- [35] WO97/37001
- [36] WO02/28422.
- [37] WO02/067983.
- [38] WO02/074336.
- [39] WO01/21151.
- [40] WO02/097072.
- [41] WO2005/113756.
- [42] Huckriede *et al.* (2003) *Methods Enzymol* 373:74-91.
- [43] Vaccines. (eds. Plotkins & Orenstein). 4th edition, 2004, ISBN: 0-7216-9688-0
- [44] Treanore *et al.* (1996) *J Infect Dis* 173:1467-70.
- [45] Keitel *et al.* (1996) *Clin Diagn Lab Immunol* 3:507-10.
- [46] WO2008/068631.
- [47] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [48] Banzhoff (2000) *Immunology Letters* 71:91-96.
- [49] Nonyet *et al.* (2001) *Vaccine* 27:3645-51.
- [50] EP-B-0870508.
- [51] US 5948410.
- [52] WO2007/052163.
- [53] WO2007/052061
- [54] WO90/14837.

- [55] Podda& Del Giudice (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:197-203.
- [56] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680.
- [57] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [58] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [59] WO2008/043774.
- [60] Allison & Byars (1992) *Res Immunol* 143:519-25.
- [61] Hariharan *et al.* (1995) *Cancer Res* 55:3486-9.
- [62] US-2007/014805.
- [63] US-2007/0191314.
- [64] Sulist *et al.* (2004) *Vaccine* 22(25-26):3464-9.
- [65] WO95/11700.
- [66] US patent 6,080,725.
- [67] WO2005/097181.
- [68] WO2006/113373.
- [69] Potter & Oxford (1979) *Br Med Bull* 35: 69-75.
- [70] Greenbaum *et al.* (2004) *Vaccine* 22:2566-77.
- [71] Zurbriggen *et al.* (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:295-304.
- [72] Piascik (2003) *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*.43:728-30.
- [73] Mann *et al.* (2004) *Vaccine* 22:2425-9.
- [74] Halperin *et al.* (1979) *Am J Public Health* 69:1247-50.
- [75] Herbert *et al.* (1979) *J Infect Dis* 140:234-8.
- [76] Chen *et al.* (2003) *Vaccine* 21:2830-6.
- [77] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30.
- [78] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.*2: 482-489.

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

MDTFITRNFQTTIIQKAKNTMAEFSDEPELQPAMLFNICVHLEVCYVISDMNFLDEEG
 KAYTALEGQGKEQNLRPQYEVIEGMPRTIAWMVQRS LAQEHGIETPKYLADLFDYK
 TKRFIEVGITKGLADDYFWKKKEKLGNSMELMIFSYNQDYSLSNESSLDEEGKGRVL
 SRLTELQAELSLKNLWQVLIGEEDVEKGIDFKLGQTISRLRDISVPAGFSNFEGMRSYI
 DNIDPKGAIERNLARMSPLVSVTPKKLTWEDLRPIGPHIYDHELPEVPYNAFLMSDE
 LGLANMTEGKSKPKTLAKECEKYSTLRDQTDPIIMKSEKANENFLWKLWRDCV
 NTISNEETSNELOKQTNIAKWATGDGLTYQKIMKEVAIDDETMCQEEP KIPNKCRAA
 WVQTEMNLLSTLTSKRALDLPEIGPDIAPVEHVGSERRKYFVNEINYCKASTVMMKY
 VLFHTSLLNESNASMGKYKVIPITNRVVNEKGESFDMLYGLAVKGQSHLRGDTDVV
 TVVTFEFSSDPRVDSGKWPKYTVFRIGSLFVSGREKSVYLYCRVNGTNKI QMKWG
 MEARRCLLQSMQQMEAIVEQESSIQGYDMTKACFKGDRVNSPKTFSIGTQEGKLVK
 GSFGKALRVIFTKCLMHYVFGNAQLEGFSAESRRLLLLIQALKDRKGPWVFDLEGM
 YSGIEECISNNPWVVIQSVYWFNEWLGFEKEGNKVLESVDEIMDE

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

MNINPYFLFIDVPVQAAISTTFPYTGVPYSHGTGTGYTIDTVIRTHEYSNKGKQYISD
 VTGCTMVDPTNGPLPEDNEPSAYAQLDCVLEALDRMDEEHPGLFQAASQNAMEAL
 MVTTVDKLTQGRQTFDWTVCRNQPAATALNTTITSFRLNDLNGADKGGLIPFCQDII
 DSLDRPEMTFFSVKNIKKKLPAKNRKGFLIKRIPMKVKDKITKVEYIKRALSNTMTK
 DAERGKLRRAIATAGIQIRGFVLVVENLAKNICENLEQSGLPVGGNEKKAKLSNAV
 AKMLSNCPPGGISMTVTGDNTKWNECLNPRIFLAMTERITRDSVPWFRDFCSIAPVLF
 SNKIARLGKGFMITSKTKRLKAQIPCPDLFSIPLERYNEETRAKLKKLPFFNEEGTAS
 LSPGMMMGMFMNMLSTVLGVAALGIKNIGNKEYLWDGLQSSDDFALFVNAKDEETC
 MEGINDFYRTCKLLGVNMSKKKSYCNETGMFEFTSMFYRDGFVS NFAMELPSFGVA
 GVNESADMAIGMTIKNMINNGMGPATAQTAIQLFIADYRYTYKCHRGDSKVEGK
 RMKIIKELWENTKGRDGLLVADGGPNIYNLRNLHIPEIVLKYNLMDPEYKGRLLHPQ
 NPFVGHLSIEGIKEADITPAHGVPKKMDYDAVSGTHSWRTKRNR SILNTDQRNMILEE
 QCYAKCCNLFEACFNSASYRKPVGQHSML EAMAHRLRMDARLDYESGRMSKDDFE
 KAMAHLGEIGYI

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

MTLAKIELLKQLLRDNEAKTVLKQTTVDQYNIIRKFNTSRIEKNPSLRMKWAMCSNF
 PLALTKGDMANRIPLEYKGIQLKTAEDIGTKGQMCSIAAVTWWNTYGPIGDTEGFE
 RVYESFFLRKMRLDNATWGRITFGPVERVRKRVLLNPLTKEMPPDEASNVIMEILFPK
 EAGIPRESTWIHRELIEKREKLKGTMITPIVLA YMLERELVARRRFLPVAGATSAEFI
 EMLHCLQGENWRQIYHPGGNKLTESRSQSMIVACRKIIRRSIVASNPLELAVEIANKT
 VIDTEPLKSCLAIDGGDVACDIIRAALGLKIRQRQRFGRLELKRISGRGFKNDEEILIG
 NGTIQKIGIWDGEEEFHVRCGECRGILKKSMMKLEKLLINS AKKEDMRDLIILCMVFS
 QDTRMFQGV RGEINFLNRAGQLLSPMYQLQRYFLNRSNDLFDQWGYEESPKASELH
 GINESMNASDYTLKGIVVTRNVIDDFSSIETEKVSITKNLSLIKRTGEVIMGANDVSEL

ESQAQLMITYDTPKMWEMGTTKELVQNTYQWVLKNLVTLKAQFLLGKEDMFQWD
 AFEAFESIIPQKMAGQYSGFARAVLKQMRDQEVMTDQFIKLLPFCFSPPKLRNNGEP
 YQFLKLVLKGGGENFIEVRKGSPLFSYNPQTEVLTICGRMMSLKKGKIEDEERNRSMG
 NAVLAGFLVSGKYDPDLGDFKTIEELEKLKPGEKANILLYQGKPVKVVKRKRYSALS
 NDISQGIKRQRM TVESMGWALS

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

MSNMDIDGINTGTIDKTPEEITSGTSGTTRPIIRPATLAPPSNKRTRNPSPERATTSSADD
 VGRKTQKKQTPTEIKKSVYNMVVVLGEFYNQMMVKAGLNDMDERNLIQNAHAVE
 RILLAATDDKKTEFQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTFYKMVRDDKTIYFSPIRITF
 LKEEVKTMYKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAG
 STVPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKC
 SAPQQKALVDQVIGSRNPGIADIEDLTLLARSMVVRPSVASKVVLPISIYAKIPQLGF
 NVEEYSMVGYEAMALYNMATPVLSILRMGDDAKDKSQLFFMSCFGAAYEDLRVLSA
 LTGTEFKPRSALKCKGFHVPAAKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDG
 GSGQISCSPVFAVERPIALSKQAVRRMLSMNIEGRDADVKNLLKMMNDSMAKKT
 GNAFIGKKMFQISDKNKTNPIEPIKQTIPNFFFGRDTAEDYDDLDY

SEQ ID NO: 5 (M₁, B/Brisbane/60/08)

MSLFGDTIAYLLSLTEDGEGKAELAEKLHCWFGGKEFDLDSALEWIKNKRCLTDIQK
 ALIGASICFLKPKDQERKRRFITEPLSGMGTTATKKKGLILAERKMRRCVSFHEAFEIA
 EGHESALLYCLMVMYLNPGNYSMQVKLGTLCALCEKQASHSHRAHSRAARSSVPG
 VRREMQMVSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAEEQLSNIGVLRSLGASQKNGEGIAK
 DVMEVLKQSSMGNSALVKKYL

SEQ ID NO: 6 (M₂, B/Brisbane/60/08)

MLEPFQILTICSFILSALHFMAWTIGHLNQIKRGINMKIRIKGPNKETINREVSILRHSYQ
 KEIQAKETMKEVLSDNMEVLNDHIIIEGLSAEEIHKMGETVLEIEELH

SEQ ID NO: 7 (NS₁, B/Brisbane/60/08)

MANNMTTTTQIEVGPGATNATINFEAGILECYERLSWQRALDYPGQDRNLRLKRKLE
 SRIKTHNKSEPESEKMSLEERKAIGVKMMKVLLFMNPSAGIEGFEPYCMKSSSNSNCT
 KYNWTDYPSTPERCLDDIEEEPEDVDGPTEIVLRDMNNKDARQKIKEEVNTQKEGKF
 RLTIKRD MRNVLSLRVLVNGTFLKHPNGHKSLSLHRLNAYDQSGRLVAKLVATDD
 LTVEDEEDGHRILNSL FERLNEGHSKPIRAAETA VGVL SQFGQEHRLSPEEGDN

SEQ ID NO: 8 (NS₂, B/Brisbane/60/08)

MANNMTTTTQIEWRMKKMAIGSSSTHSSSVLMKDIQSQFEQLKLRWESYPNLVKSTD
 YHQKRETIRLVTEELYLLSKRIDDNLFHKTIVIANSSIIADMVVSLSLLETLYEMKDVV
 EVYSRQCL

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

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKATATQGEVNVTVGIPLTTTPTKSHFANL
 KGTETRGLKCPKCLNCTDLVALGRPKCTGKIPSARVSILHEVRPVTSGCFPIMHDRT

KIRQLPNLLRGYEHIRLSTHNVINAENAPGGPYKIGTSGSCPNTNGNGFFATMAWAV
 PKNDKNKTATNPLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHSDNEAQMALKYGDSPQKFTSSA
 NGVTTHYVSQIGGFNPQTEDGGLPQSGRIVDYMVQKSGKTGTITYQRGILLPQKVW
 CASGRSKVIKGSPLIGEADCLHEKYGGLNKSHPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPLKLA
 NGTKYRPPAKLLKERGFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKS
 TQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDLRA DTISSQIELA
 VLLSNEGIINSEDEHLLALERKLLKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTF
 DAGEFSLPTFDSL NITAASLND DGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMIAIFVVMVSRD
 NVSCSICL

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

MLPSTIQTLTLFLTSGGVLLSLYVSASLSYLLYSDILLKFSPTTEITAPT MPLDCANASNV
 QAVNRSATKGV TLLLPEPEWTPRLSCPGSTFQKALLISPHRFGETKGNSAPLIIREPFI
 ACGPNECKHFAL THYAAQPGGYNGTRGDRNKLRLHLSVKLGKIPTVENSIFHMAA
 WSGSACHDGKEW TYIGVDGPDNNALLKV KYGEAYTD TYHSYANKILRTQESACNCI
 GGNCYLMITDGSASGVSECRFLKIREGRIIKEIFPTGRVKHTEECTCGFASNKTIECACR
 DNSYTAKRPFVKLN VETDTAEIRLMCTDTYLDTPRPNDGSITGPCE SNGDK GSGGIKG
 GFVHQRMESKIGRWYSRTMSKTERMGMGLYVKYDGPWADSDALAFSGVMVSMK
 EPGWYSFGFEIKDKKCDVPCIGIEMVHDGGKETWHSAAATAIYCLMGSGQLLWDTVT
 GVDMAL

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

AGCAGAAGCGGTGCGTTTGATTTGTCATAATGGATACTTTTATTACAAGAACTT
 CCAGACTACAATAATACAAAAGGCCAAAAACACAATGGCAGAATTTAGTGAAGA
 TCCTGAATTGCAACCAGCAATGCTATTCAATATCTGCGTCCATCTAGAGGTTTGCT
 ATGTAATAAGTGACATGAATTTTCTTGACGAAGAAGGAAAAGCATATACAGCATT
 AGAAGGACAAGGGAAAGAACAAAACCTTGAGACCACAATATGAAGTAATTGAGG
 GAATGCCAAGAACCATAGCATGGATGGTCCAGAGATCCTTAGCTCAAGAGCATG
 GAATAGAGACTCCCAAGTATCTGGCTGATTTGTTTGATTATAAAACCAAAAGATT
 TATAGAAGTTGGAATAACAAAGGGATTGGCTGATGATTACTTTTGAAAAAGAA
 AGAAAAGTTGGGAAATAGCATGGAACCTGATGATATTCAGCTACAATCAAGACTA
 CTCGTTAAGTAATGAATCCTCATTGGATGAGGAAGGGAAAGGGAGAGTGCTAAG
 CAGACTCACAGAACTTCAGGCTGAATTAAGTCTGAAAAATTTATGGCAAGTTCTC
 ATAGGAGAAGAAGATGTTGAAAAGGGAATTGATTTTAACTTGACAAACAATA
 TCTAGACTAAGGGATATATCTGTTCCAGCTGGTTTCTCCAATTTTGAAGGAATGA
 GGAGCTACATAGACAATATAGACCCAAAAGGAGCAATAGAGAGAAATCTAGCAA
 GGATGTCTCCCTTAGTATCAGTCACACCTAAAAAGTTAACATGGGAGGACCTAAG
 ACCAATAGGGCCTCACATTTACGACCATGAGCTACCAGAAGTTCCATATAATGCC
 TTTCTTCTAATGTCTGATGAACTGGGATTGGCCAATATGACTGAGGGAAAGTCCA
 AAAAACC GAAGACATTAGCCAAAGAATGTCTAGAAAAGTACTCAACACTACGGG
 ATCAAAGTACCCCAATATTAATAATGAAAAGCGAAAAAGCTAACGAAAATTTCC
 TATGGAAGCTTTGGAGAGACTGTGTAAATACAATAAGTAATGAGGAAACGAGTA

ACGAGTTACAGAAAACCAATTATGCCAAATGGGCCACAGGGGATGGATTAACAT
 ACCAGAAAATAATGAAAGAAGTAGCAATAGATGACGAAACAATGTGCCAAGAA
 GAGCCTAAAATCCCTAACAAATGTAGAGTGGCTGCTTGGGTTCAAACAGAGATG
 AATCTATTGAGCACTCTGACAAGTAAAAGAGCTCTGGACCTACCAGAAATAGGG
 CCAGACATAGCACCCGTGGAGCATGTAGGAAGTGAAAGAAGGAAATACTTTGTT
 AATGAAATCAACTACTGTAAGGCCTCTACAGTTATGATGAAGTATGTGCTTTTTTC
 AACTTTCATTGTTGAATGAAAGCAATGCCAGCATGGGAAAATACAAAGTAATAC
 CAATAACCAATAGAGTAGTAAATGAAAAAGGAGAAAGTTTCGACATGCTTTACG
 GTCTGGCGGTTAAAGGACAATCTCATCTGAGGGGAGATACTGATGTTGTAACAGT
 TGTAACTTTTCGAATTTAGTAGTACAGATCCAAGAGTGGACTCAGGAAAGTGGCCA
 AAATATACTGTGTTTAGGATTGGCTCCCTATTTGTGAGTGGGAGGGAAAAATCTG
 TGTACTTGTATTGCCGAGTGAATGGCACAAATAAGATCCAAATGAAATGGGGAAT
 GGAAGCTAGAAGATGTTTGCTTCAATCAATGCAACAAATGGAGGCAATTGTTGAA
 CAGGAATCATCAATACAAGGATATGACATGACCAAAGCCTGTTTCAAGGGAGAC
 AGAGTAAATAGCCCCAAAACCTTTCAGTATTGGAAGTCAAGAAGGAAAAGTAGTA
 AAAGGATCCTTTGGAAAAGCACTAAGAGTAATATTTACTAAATGCTTGATGCACT
 ATGTATTTGGAAATGCCCAATTGGAGGGGTTTAGTGCCGAGTCTAGGAGACTTCT
 ACTGTTGATTCAAGCATTAAGGACAGAAAGGGCCCTTGGGTGTTTCGACTTAGAG
 GGAATGTATTCTGGAATAGAAGAATGTATTAGCAACAACCCTTGGGTAATACAGA
 GTGTATACTGGTTCAATGAATGGTTGGGCTTTGAAAAGGAGGGGAATAAAGTGTT
 GGAATCAGTGGATGAAATAATGGATGAATAAAAGGAAATGGTACTCAATTTGGT
 ACTATTTTGTTCATTATGTATCTAAACATCCAATAAAAAGAACCAAGAATCAAAA
 ATGCACGTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCCTTTAAGATGAATATAAATCCTTATTTTCTCTTCATAGATG
 TGCCCGTACAGGCAGCAATTTCAACAACATTCCCATACACTGGTGTTCCCCCTTAT
 TCCCATGGAACAGGAACAGGCTACACAATAGACACCGTGATCAGAACGCATGAG
 TACTCAAACAAGGGGAAACAGTACATTTCTGATGTTACAGGATGCACAATGGTAG
 ATCCAACAAATGGACCATTACCCGAAGATAATGAGCCGAGTGCCTATGCGCAATT
 AGATTGCGTTTTAGAGGCTTTGGATAGAATGGATGAAGAACACCCAGGTCTTTTT
 CAAGCAGCCTCACAGAATGCTATGGAGGCCCTAATGGTCACAACTGTAGACAAA
 TTAACCCAGGGGAGACAGACTTTTGATTGGACAGTATGCAGAAACCAACCTGCTG
 CAACGGCACTGAACACAACAATAACCTCTTTTAGGTTGAATGATTTAAATGGAGC
 CGACAAAGGTGGATTAATACCTTTTTTGCCAGGATATCATTGATTCATTAGACCGA
 CCTGAAATGACTTTCTTCTCAGTAAAGAATATAAAGAAAAAATTGCCTGCCAAAA
 ACAGAAAGGGTTTCCTCATAAAGAGGATACCAATGAAGGTAAAAGACAAAATAA
 CCAAAGTGGAATACATCAAAAAGAGCATTATCATTAACACAATGACAAAAGACG
 CTGAAAGAGGCAAACTGAAAAGAAGAGCGATTGCCACTGCTGGAATACAAATCA
 GAGGGTTTGTATTAGTAGTTGAAAAGTTGGCTAAAAATATATGTGAAAATCTAGA
 ACAAAGTGTTTACCAGTAGGTGGAAACGAGAAGAAAGCCAACTGTCAAACGC
 AGTGGCCAAAATGCTCAGTAACTGCCACCAGGAGGGATTAGCATGACAGTAAC

AGGAGACAATACAAAATGGAATGAATGTTTAAACCCAAGAATCTTTTTGGCTATG
 ACTGAAAGAATAACCAGAGACAGCCCAGTTTGGTTCAGGGATTTTTGTAGTATAG
 CACCGGTCCTGTTCTCCAATAAGATAGCAAGATTGGGGAAAGGGTTTATGATAAC
 AAGCAAAACAAAAAGACTGAAGGCTCAAATACCTTGTCTGATCTGTTTAGTATA
 CCGTTAGAAAGATATAATGAAGAAACAAGGGCAAAATTGAAAAAGCTAAAACCA
 TTCTTCAATGAAGAAGGAACTGCATCTTTGTTCGCCTGGGATGATGATGGGAATGT
 TTAATATGCTATCTACCGTGTTGGGAGTAGCTGCACTAGGTATCAAGAACATTGG
 AAACAAAGAATACTTATGGGATGGACTGCAATCTTCTGATGATTTTGCTCTGTTTG
 TTAATGCAAAGGATGAAGAAACATGTATGGAAGGAATAAACGACTTTTACCGAA
 CATGTAAATTATTGGGAGTAAACATGAGCAAAAAGAAAAGTTACTGTAATGAGA
 CTGGAATGTTTGAATTTACAAGCATGTTCTACAGAGATGGATTTGTATCTAATTTT
 GCAATGGAACCTCCCTTCGTTTGGGGTTGCTGGAGTAAATGAATCAGCAGATATGG
 CAATAGGAATGACAATAATAAAGAACAACATGATCAACAATGGAATGGGTCCGG
 CAACAGCACAAACAGCCATACAGTTATTCATAGCTGATTATAGATACACCTACAA
 ATGCCACAGGGGAGATTCCAAAGTAGAAGGAAAGAGAATGAAAATCATAAAGG
 AGTTATGGGAAAACACTAAAGGAAGAGATGGTCTATTAGTAGCAGATGGTGGGC
 CCAACATTTACAATTTGAGAAACCTGCATATCCCAGAAATAGTATTAAAGTATAA
 TCTAATGGACCCTGAATACAAAGGGCGGTTACTTCATCCTCAAAATCCCTTTGTG
 GGACATTTGTCTATTGAGGGCATCAAAGAGGCAGACATAACCCCAGCACATGGTC
 CAGTAAAGAAAATGGACTACGATGCGGTGTCTGGAACCTCATAGTTGGAGAACCA
 AAAGAAACAGATCTATACTAAACACTGATCAGAGGAACATGATTCTTGAGGAAC
 AATGCTACGCTAAATGTTGCAACCTATTTGAGGCCTGTTTTAACAGTGCATCATAC
 AGGAAGCCAGTGGGTCAACATAGCATGCTTGAGGCTATGGCCCACAGATTAAGA
 ATGGATGCACGATTAGATTATGAATCAGGGAGAATGTCAAAGGATGATTTTGAG
 AAAGCAATGGCTCACCTTGGTGAGATTGGGTACATATAAGCTTCGAAGATGTTTA
 TGGGGTTATTGGTCATCATTGAATACATGCGATACACAAATGATTAATAATGAAAA
 AAGGCTCGTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCGTTTTCAAGATGACATTGGCCAAAATTGAATTGTTAAAAC
 AACTGCTAAGGGACAATGAAGCCAAAACAGTTTTGAAGCAAACAACGGTAGACC
 AATATAACATAATAAGAAAATTCAATACATCAAGGATTGAAAAGAATCCTTCACT
 AAGGATGAAGTGGGCCATGTGTTCTAATTTTCCCTTGGCTCTAACCAAGGGCGAT
 ATGGCAAACAGAATCCCCTTGAATACAAAGGGATACAACCTTAAAACAAATGCT
 GAAGACATAGGAACCAAGGCCAAATGTGCTCAATAGCAGCAGTTACTTGGTGG
 AATACATATGGACCAATAGGAGATACTGAAGGTTTCGAAAGGGTCTACGAAAGC
 TTTTTTCTCAGAAAAATGAGACTTGACAACGCCACTTGGGGCCGAATAACTTTTG
 GCCCAGTTGAAAGAGTGAGAAAAAGGGTACTGCTAAACCCTCTACCAAGGAAA
 TGCCTCCGGATGAGGCGAGCAATGTGATAATGGAAATATTGTTCCCTAAAGAAGC
 AGGAATACCAAGAGAATCCACTTGGATACATAGGGAAGTATGATAAAAGAAAAAG
 AGAAAAATTGAAAGGAACAATGATAACTCCAATCGTACTGGCATAACATGCTTGA
 AAGAGAAGTGGTTGCTCGAAGAAGATTCTTGCCAGTGGCAGGAGCAACATCAGC

TGAGTTCATAGAAATGCTACACTGCTTACAAGGTGAAAATTGGAGACAAATATAT
 CACCCAGGAGGGAATAAATTAAGTCTGAGTCCAGGTCTCAATCAATGATAGTAGCTT
 GTAGAAAAATAATCAGAAGATCAATAGTCGCTTCAAACCCACTGGAGCTAGCTGT
 AGAAATTGCAAACAAGACTGTGATAGATACTGAACCTTTAAAGTCATGTCTGGCA
 GCCATAGACGGAGGTGATGTAGCTTGTGACATAATAAGAGCTGCATTAGGACTA
 AAGATCAGACAAAGACAAAGATTTGGACGGCTTGAGCTAAAAAGAATATCAGGA
 AGAGGATTCAAAAATGATGAAGAAATATTAATAGGGAACGGAACAATACAGAAG
 ATTGGAATATGGGACGGGGAAGAGGAGTTCCATGTAAGATGTGGTGAATGCAGG
 GGAATATTAaaaaagagTAAAATGAAACTGGAAAACTACTGATAAATTCAGCC
 AAAAAGGAGGATATGAGAGATTTAATAATCTTATGCATGGTATTTTCTCAAGACA
 CTAGGATGTTCCAAGGAGTGAGAGGAGAAATAAATTTTCTTAATCGAGCAGGCC
 AACTTTTATCTCCAATGTACCAACTCCAACGATATTTTTTTGAATAGAAGCAACGA
 CCTTTTTGATCAATGGGGGTATGAGGAATCACCCAAAGCAAGTGAACCTACATGGG
 ATAAATGAATCAATGAATGCATCTGACTATACATTGAAAGGGATTGTAGTGACAA
 GAAATGTAATTGACGACTTTAGCTCTATTGAAACAGAAAAAGTATCCATAACAAA
 AAATCTTAGTTTAATAAAAAGGACTGGGGAAGTCATAATGGGAGCTAATGACGT
 GAGTGAATTAGAATCACAAGCACAGCTGATGATAACATATGATACACCTAAAAT
 GTGGGAAATGGGAACAACCAAAGAACTGGTGCAAAACACTTATCAATGGGTGCT
 AAAAACTTGGTGACACTGAAGGCTCAGTTTCTTCTAGGAAAAGAGGACATGTTC
 CAATGGGATGCATTTGAAGCATTGAGAGCATAATTCCTCAGAAGATGGCTGGTC
 AGTACAGTGGATTTGCAAGAGCAGTGCTCAAACAAATGAGAGACCAGGAGGTTA
 TGAAAACTGACCAGTTCATAAAGTTGTTGCCTTTTTGTTTCTCACCACCAAATTA
 AGGAGCAATGGGGAGCCTTATCAATTCTTAAACTTGTGTTGAAAGGAGGAGGG
 GAAAATTTTCATCGAAGTAAGGAAAGGGTCCCCTCTATTTTCCTATAATCCACAAA
 CAGAAGTCCTAACTATATGCGGCAGAATGATGTCATTAAAAGGGAAAATTGAAG
 ATGAAGAAAGGAATAGATCAATGGGTAATGCAGTATTAGCAGGCTTTCTCGTTAG
 TGGCAAGTATGACCCAGATCTTGGAGATTTCAAACCTATTGAAGAACTTGAAAAG
 CTGAAACCGGGGGAAAAGGCAAACATCTTACTTTATCAAGGAAAACCAAGTTAAA
 GTAGTTAAAAGGAAAAGGTATAGTGCTTTGTCCAATGACATTTCAAGGAATTA
 AGAGACAAAGAATGACAGTTGAGTCTATGGGGTGGGCCTTGAGCTAATATAAAT
 TTATCCATTAATTCAATGAACGCAATTGAGTGAAAAATGCTCGTGTCTTCTACT

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

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTGTGAACCTCAAGCACCAGTAAAAGAACTGAAA
 ATCAAAATGTCCAACATGGATATTGACGGTATAAACACTGGGACAATTGACAAA
 ACACCGGAAGAAATAACTTCTGGAACCAGTGGGACAACCAGACCAATCATTAGA
 CCAGCAACCCTTGCCCCACCAAGCAACAAACGAACCCGTAACCCATCCCCGGAA
 AGAGCAACCACAAGCAGTGAAGATGATGTCGGAAGGAAAACCCAAAAGAAACA
 GACCCCGACAGAGATAAAGAAGAGCGTCTACAACATGGTGGTGAACTGGGCGA
 ATTCTATAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAATGATGACATGGAGAGAAA
 TCTAATCCAAAATGCGCATGCCGTGGAAAGAATTCTATTGGCTGCCACTGATGAC
 AAGAAAACCGAGTTCCAGAAGAAAAAGAATGCCAGAGATGTCAAAGAAGGGAA

AGAAGAAATAGATCACAAACAAAACAGGAGGCACCTTTTACAAGATGGTAAGAGA
TGATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTTTAAAAGAAGAGGTG
AAAACAATGTACAAAACCACCATGGGGAGTGATGGCTTCAGTGGACTAAATCAC
ATAATGATTGGGCATTACAGATGAATGATGTCTGTTTCCAAAGATCAAAGGCAC
TAAAAAGAGTTGGACTTGATCCTTCATTAATCAGTACCTTTGCGGGAAGCACAGT
CCCCAGAAGATCAGGTGCGACTGGTGTTGCAATCAAAGGAGGTGGAACCTTAGT
GGCTGAAGCCATTTCGATTTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTATTGAG
AGACATCAAAGCCAAGACTGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTAAAAAACA
ATGCTCTGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGCAGAAAT
CCGGGGATTGCAGACATTGAAGATCTAACCCTGCTTGCTCGTAGTATGGTCGTTG
TTAGGCCCTCTGTGGCAAGCAAAGTGGTGCTTCCCATAAGCATTACGCCAAAAT
ACCTCAACTAGGGTTCAATGTTGAAGAGTACTCTATGGTTGGGTACGAAGCCATG
GCTCTTTACAATATGGCAACACCTGTGTCCATATTAAGAATGGGAGATGATGCAA
AAGATAAATCGCAATTATTCTTCATGTCTTGCTTCGGAGCTGCCTATGAAGACCTG
AGAGTTTTGTCTGCATTAACAGGCACAGAATTCAAGCCTAGATCAGCATTAAAAT
GCAAGGGTTTCCATGTTCCAGCAAAGGAACAGGTAGAAGGAATGGGAGCAGCTC
TGATGTCCATCAAGCTCCAGTTTTGGGCTCCGATGACCAGATCTGGGGGGAACGA
AGTAGGTGGAGACGGAGGGTCTGGCCAAATAAGCTGCAGCCCAGTGTTTGCAGT
GGAAAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTGTCAATGAA
TATTGAGGGACGTGATGCAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGA
CTCAATGGCTAAGAAAACCAAGTGGAAATGCTTTCATTGGGAAGAAAATGTTTCAA
ATATCAGACAAAAACAAAACCAATCCCATTGAAATTCCAATTAAGCAGACCATCC
CCAATTTCTTCTTTGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTA
AGGCAACAAAATAGACACTATGACTGTGATTGTTTCAATACGTTTGGAATGTGGG
TGTTTATTCTTATTAATAAATAAATAAAAAATGCTGTTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCACGCACTTTCTTAAAATGTCGCTGTTTGGAGACACAATTGCCTACC
TGCTTTCATTGACAGAAGATGGAGAAGGCAAAGCAGAACTAGCAGAAAAATTAC
ACTGTTGGTTTGGTGGGAAAGAATTTGACCTAGACTCTGCCTTGGAATGGATAAA
AAACAAAAGATGCTTAAGTATACAAAAAGCACTAATTGGTGCCTCTATATGC
TTTTTAAAACCCAAAGACCAGGAAAGAAAAAGAAAGATTTCATCACAGAGCCCTTA
TCAGGAATGGGAACAACAGCAACAAAAAAGAAAGGCCTGATTCTGGCTGAGAGA
AAAATGAGAAGATGTGTGAGCTTTCATGAAGCATTTGAAATAGCAGAAGGCCAT
GAAAGCTCAGCGCTACTATACTGTCTCATGGTCATGTACCTGAATCCTGGAAATT
ATTCAATGCAAGTAAACTAGGAACGCTCTGTGCTTTATGCGAGAAACAAGCATC
ACATTCACACAGGGCTCATAGCAGAGCAGCGAGATCTTCAGTGCCTGGAGTGAG
ACGAGAAATGCAGATGGTCTCAGCTATGAACACAGCAAAAACAATGAATGGAAT
GGGAAAAGGAGAAGACGTCCAAAAGCTGGCAGAAGAGTTGCAAAGCAACATTG
GAGTGCTGAGATCTCTTGGGGCAAGCCAAAAGAATGGGGAAGGGATTGCAAAGG
ATGTAATGGAAGTGCTAAAGCAGAGCTCCATGGGAAATTCAGCTCTTGTGAAGA
AATATCTATAATGCTCGAACCATTTCAGATTCTTACAATTTGTTCTTTTATCTTATC

AGCTCTCCATTTTCATGGCTTGGACAATAGGGCATTGGAATCAAATAAAAAGAGGA
ATAAACATGAAAATACGAATAAAAGGTCCAAACAAAGAGACAATAAACAGAGA
GGTATCAATTTTGAGACACAGTTACCAAAAAGAAATCCAGGCCAAAGAAACAAT
GAAGGAAGTACTCTCTGACAACATGGAGGTATTGAATGACCACATAATAATTGA
GGGGCTTTCTGCCGAAGAGATAATAAAAATGGGTGAAACAGTTTTGGAGATAGA
AGAATTGCATTAAATTCAATTTTACTGTATTTCTTACTATGCATTAAAGCAAATTG
TAATCAATGTCAGCAAATAAACTGGAAAAAGTGCGTTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCAGAGGATTTGTTTAGTCACTGGCAAACAGGGAAAAATGGCGAACA
ACAACATGACCACAACACAAATTGAGGTGGGTCCGGGAGCAACCAATGCCACCA
TAAACTTTGAAGCAGGAATTCTAGAGTGCTATGAAAGGCTTTCATGGCAAAGAGC
CCTTGACTACCCTGGTCAAGACCGCCTAAACAGACTAAAGAGAAAATTAGAGTC
AAGAATAAAGACTCACAACAAAAGTGAGCCTGAAAGTAAAAGGATGTCCCTTGA
AGAGAGAAAAGCAATTGGAGTAAAAATGATGAAAGTACTCCTATTTATGAATCC
GTCTGCTGGAATTGAAGGGTTTGAGCCATACTGTATGAAAAGTTCCTCAAATAGC
AACTGTACGAAATACAATTGGACTGATTACCCTTCAACACCAGAGAGGTGCCTTG
ATGACATAGAGGAAGAACCAGAGGATGTTGATGGCCCACTGAAATAGTATTAA
GGGACATGAACAACAAAGATGCAAGGCAAAAGATAAAGGAGGAAGTAAACACT
CAGAAAGAAGGGAAGTTCCGTTTGACAATAAAAAGGGATATGCGTAATGTATTG
TCCTTGAGAGTGTTGGTAAACGGAACATTTCCTCAAACACCCCAATGGACACAAGT
CCTTATCAACTCTGCATAGATTGAATGCATATGACCAGAGTGGAAGGCTTGTTGC
TAAACTTGTTGCCACTGATGATCTTACAGTGGAGGATGAAGAAGATGGCCATCGG
ATCCTCAACTCACTCTTCGAGCGTCTTAATGAAGGACATTCAAAGCCAATTCGAG
CAGCTGAAACTGCGGTGGGAGTCTTATCCCAATTTGGTCAAGAGCACCGATTATC
ACCAGAAGAGGGAGACAATTAGACTGGTCACGGAAGAACTTTATCTTTTAAGTA
AAAGAATTGATGATAACATACTATTCCACAAAACAGTAATAGCTAACAGCTCCAT
AATAGCTGACATGGTTGTATCATTATCATTATTAGAAACATTGTATGAAATGAAG
GATGTGGTTGAAGTGACAGCAGGCAGTGCTTGTGAATTTAAAATAAAAATCCTC
TTGTTACTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATTTTCTAATATCCACAAAATGAAGGCAATAATTGTACTAC
TCATGGTAGTAACATCCAATGCAGATCGAATCTGCACTGGGATAACATCGTCAAA
CTCACCACATGTCGTCAAAACTGCTACTCAAGGGGAGGTCAATGTGACTGGTGTA
ATACCACTGACAACAACCCACCAAATCTCATTGCAAATCTCAAAGGAACAG
AAACCAGGGGGAACTATGCCCAAATGCCTCAACTGCACAGATCTGGACGTAG
CCTTGGGCAGACCAAATGCACGGGGAAAATACCCTCGGCAAGAGTTTCAATAC
TCCATGAAGTCAGACCTGTTACATCTGGGTGCTTTCCTATAATGCACGACAGAAC
AAAAATTAGACAGCTGCCTAACCTTCTCCGAGGATACGAACATATCAGGTTATCA
ACCCATAACGTTATCAATGCAGAAAATGCACCAGGAGGACCCTACAAAATTGGA
ACCTCAGGGTCTTGCCCTAACATTACCAATGGAAACGGATTTTCGCAACAATGG

CTTGGGCGGTCCCAAAAAACGACAAAAACAAAACAGCAACAAATCCATTAACAA
 TAGAAGTACCATACATTTGTACAGAAGGAGAAGACCAAATTACCGTTTGGGGGTT
 CCACTCTGACAACGAGGCCCAAATGGCAAAGCTCTATGGGGACTCAAAGCCCCA
 GAAGTTCACCTCATCTGCCAACGGAGTGACCACACATTACGTTTCACAGATTGGT
 GGCTTCCCAAATCAAACAGAAGACGGAGGACTACCACAAAGTGGTAGAATTGTT
 GTTGATTACATGGTGCAAAAATCTGGGAAAACAGGAACAATTACCTATCAAAGG
 GGTATTTTATTGCCTCAAAAGGTGTGGTGCGCAAGTGGCAGGAGCAAGGTAATAA
 AAGGATCCTTGCCTTTAATTGGAGAAGCAGATTGCCTCCACGAAAAATACGGTGG
 ATTAAACAAAAGCAAGCCTTACTACACAGGGGAACATGCAAAGGCCATAGGAAA
 TTGCCCAATATGGGTGAAAACACCCTTGAAGCTGGCCAATGGAACCAAATATAG
 ACCTCCTGCAAACTATTAAGGAAAGGGGTTTCTTCGGAGCTATTGCTGGTTTC
 TTAGAAGGAGGATGGGAAGGAATGATTGCAGGTTGGCACGGATACACATCCCAT
 GGGGCACATGGAGTAGCGGTGGCAGCAGACCTTAAGAGCACTCAAGAGGCCATA
 AACAAGATAACAAAAAATCTCAACTCTTTGAGTGAGCTGGAAGTAAAGAATCTTC
 AAAGACTAAGCGGTGCCATGGATGAACTCCACAACGAAATACTAGAACTAGATG
 AGAAAGTGGATGATCTCAGAGCTGATACAATAAGCTCACAATAGAACTCGCAG
 TCCTGCTTTCCAATGAAGGAATAATAAACAGTGAAGATGAACATCTCTTGGCGCT
 TGAAAGAAAGCTGAAGAAAATGCTGGGCCCCCTCTGCTGTAGAGATAGGGAATGG
 ATGCTTTGAAACCAAACACAAGTGCAACCAGACCTGTCTCGACAGAATAGCTGCT
 GGTACCTTTGATGCAGGAGAATTTTCTCTCCCCACCTTTGATTCACTGAATATTAC
 TGCTGCATCTTTAAATGACGATGGATTGGATAATCATACTATACTGCTTTACTACT
 CAACTGCTGCCTCCAGTTTGGCTGTAACACTGATGATAGCTATCTTTGTTGTTTAT
 ATGGTCTCCAGAGACAATGTTTCTTGCTCCATCTGTCTATAAGGGAAGTTAAGCC
 CTGTATTTTCCTTTATTGTAGTGCTTGTTTACTTGTGTGCATTACAAAGAAACGTTA
 TTGAAAAATGCTCTTGTACTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATCTTCTCAAACTGAAGCAAATAGGCCAAAAATGAACAA
 TGCTACCTTCAACTATACAAACGTTAACCTATTTCTCACATCAGGGGGAGTATTA
 TTATCACTATATGTGTCAGCTTCATTATCATACTTACTATATTTCGGATATATTGCT
 AAAATTCTCACCAACAGAAATAACTGCACCAACAATGCCATTGGATTGTGCAAAC
 GCATCAAATGTTTCAGGCTGTGAACCGTTCTGCAACAAAAGGGGTGACACTTCTTC
 TCCCAGAACCGGAGTGGACATACCCGCGTTTATCTTGCCCGGGCTCAACCTTTCA
 GAAAGCACTCCTAATTAGCCCTCATAGATTTCGGAGAAACCAAAGGAACTCAGC
 TCCCTTGATAATAAGGGAACCTTTTATTGCTTGTGGACCAAATGAATGCAAACAC
 TTTGCTCTAACCCATTATGCAGCCCAACCAGGGGGATACTACAATGGAACAAGAG
 GAGACAGAAACAAGCTGAGGCATCTAATTTTCAGTCAAATTGGGCAAAATCCCAA
 CAGTAGAAAACCTCCATTTTCCACATGGCAGCATGGAGCGGGTCCGCGTGCCATGA
 TGGTAAGGAATGGACATATATCGGAGTTGATGGCCCTGACAATAATGCATTGCTC
 AAAGTAAAATATGGAGAAGCATATACTGACACATACCATTCCCTATGCAAACAAA
 ATCCTAAGAACACAAGAAAGTGCCTGCAATTGCATCGGGGGAAATTGTTATCTTA
 TGATAACTGATGGCTCAGCTTCAGGTGTTAGTGAATGCAGATTCTTAAGATTTCG

AGAGGGCCGAATAATAAAAAGAAATATTTCCAACAGGAAGAGTAAAACACACTGA
 GGAATGCACATGCGGATTTGCCAGCAATAAAACCATAGAATGTGCCTGTAGAGA
 TAACAGTTACACAGCAAAAAGACCTTTTGTCAAATTAAACGTGGAGACTGATACA
 GCAGAAATAAGATTGATGTGCACAGATACTTATTTGGACACCCCCAGACCAAACG
 ATGGAAGCATAACAGGCCCTTGTGAATCTAATGGGGACAAAGGGGAGTGGAGGCA
 TCAAGGGAGGATTTGTTTCATCAAAGAATGGAATCCAAGATTGGAAGGTGGTACTC
 TCGAACGATGTCTAAAACTGAAAGGATGGGGATGGGACTGTATGTCAAGTATGA
 TGGAGACCCATGGGCTGACAGTGATGCCCTAGCTTTTAGTGGAGTAATGGTTTCA
 ATGAAAGAACCTGGTTGGTACTCCTTTGGCTTCGAAATAAAAGATAAGAAATGCG
 ATGTCCCCTGTATTGGGATAGAGATGGTACATGATGGTGGAAAAGAGACTTGGCA
 CTCAGCAGCAACAGCCATTTACTGTTTAATGGGCTCAGGACAGCTGCTGTGGGAC
 ACTGTCACAGGTGTTGACATGGCTCTGTAATGGAGGAATGGTTGAGTCTGTTCTA
 AACCCTTTGTTCTGTTTGTGTTGAACAATTGTCCTTACTAACTTAATTGTTTCTG
 AAAAATGCTCTTGTTACTACT

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

MSNMDIDSINTGTIDKKPEELTPGTSGATRPIIKPATLAPPSNKRTRNPSPERTTTSSET
 DIGRKIQKKQTPTEIKKSVYNMVVKLGEFYNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAQAVE
 RILLAATDDKKTEYQKKRNARDVKEGKEEIDHNKTGGTFYKMVRDDKTIYFSPIKITF
 LKEEVKTMKYTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAG
 STLPRRSGTTGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKC
 SAPQQKALVDQVIGSRNPGIADIEDLTLLARSMIVVRPSVASKVVLPISIYAKIPQLGFN
 IEEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSQLFFMSCFGAAAYEDLRVLSALT
 GTEFKPRSALKCKGFHVPakeQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVSGEGGSG
 QISCSPVFAVERPIALSKQAVRRMLSMNVEGRDADVKGNLLKMMNDSMAKKTSGN
 AFIGKKMFQISDKNKNVNPIEPIKQTIPSFFFGRDTAEDYDDL DY

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

MDTFITRNFQTTIIQKAKNTMAEFSEDPELQPAMLFNICVHLEV CYVISDMNFLDEEG
 KSYTALEGQGKEQNLRPQYEVIEGMPRTIAWMVQRS LAQEHGIETPKYLADLFDYKT
 KRFIEVGITKGLADDYFWKKKEKLGNMELMIFSYNQDYSLSNESSLDEEGKGRVLS
 RLTELQAELSLKNLWQVLIGEEDVEKGIDFKLGQTISR LRDISVPAGFSNFEGMRSYID
 NIDPKGAIERNLARMSPLVSATPKKLKWEDLRPIGPHIYNHELPEVPYNAFLMSDEL
 GLANMTEGKSKPKTLAKECLEKYSTLRDQTDPI LIMKSEKANENFLWKLWRDCVN
 TISNEEMSNE LQKTNYAKWATGDGLTYQKIMKEVAIDDETM CQEEP KIPNKCRVAA
 WVQTEMNLLSTLTSKRALDLPEIGPDVAPVEHVGSERRKYFVNEINCKASTVMMK
 YVLFHTSLLNESNASMGKYKVIPITNRVVNEKGESFDMLYGLAVKGQSHLRGDTDV
 VTVVTFEFSGTDPRVDSGKWPKYTVFRIGSLFVSGREKSVYLYCRVNGTNKI QMKW
 GMEARRCLLQSMQQMEAIVEQESSIQGYDMTKACFKGDRVNSPKTFSIGTQEGKLV
 KGSFGKALRVIFTKCLMHYVFGNAQLEGFSAESRLLLLIQALKDRKGPWVFDLEGM
 YSGIEECISNNPWVIQSAYWFNEWLGFEKEGSKVLESVDEIMNE

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

MNINPYFLFIDVPIQAAISTTFPYTGVPYPYSHGTGTGHTIDTVIRTHEYSNKGKQYVSDI
 TGCTMVDPTNGPLPEDNEPSAYAQLDCVLEALDRMDEEHPGLFQAASQNAMEALM
 VTTVDKLTQGRQTFDWTVCRNQPAATALNTTITSFRLNDLNGADKGGLVPFCQDIID
 SLDKPEMTFFSVKNIKKKLPKAKNRKGFLIKRIPMKVKDRITRVEYIKRALSNTMTKD
 AERGKLRRAIATAGIQIRGFVLVVENLAKNICENLEQSGLPVGGNEKKAKLSNAVA
 KMLSNCPPGGISMTVTGDNTKWNECLNPRIFLAMTERITRDSPIWFRDFCSIAPVLFSN
 KIARLGKGFMITSKTKRLKAQIPCPDLFSIPLERYNEETRAKLKLLKPPFNEEGTASLSP
 GMMMGMFMNMLSTVLGVAALGIKNIGNKEYLWDGLQSSDDFALFVNAKDEETCMEG
 INDFYRTCKLLGINMSKKKSYCNETGMFEFTSMFYRDGFVSNFAMEIPSFGVAGVNE
 SADMAIGMTIHKNNMINNGMGPATAQTAIQLFIADYRYTYKCHRGDSKVEGKRMKII
 KELWENTKGRDGLLVADGGPNIYNLRNLHIPEIVLKYNLMDPEYKGRLLHPQNPFGV
 HLSIEGIKEADITPAHGPPVKMDYDAVSGTHSWRTKRNRSLNTDQRNMILEEQCYA
 KCCNLFEACFNSASYRKPVGQHSMLEAMAHRLRVDARLDYESGRMSKDDFEKAMA
 HLGEIGYI

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

MTLAKIELLKQLLRDNEAKTVLKQTTVDQYNIIRKFNTSRIEKNPSLRMKWAMCSNF
 PLALTKGDMANRIPLEYKGIQLKTNAEDIGTKGQMCSIAAVTWWNTYGPIGDTEGFE
 KVYESFFLRKMRLDNATWGRITFGPVERVRKRVLLNPLTKEMPPDEASNVIMEILFPK
 EAGIPRESTWIHRELIEKREKLKGTMITPIVLA YMLERELVARRRFLPVAGATSAEFI
 EMLHCLQGENWRQIYHPGGNKLTESRSQSMIVACRKIIRRSIVASNPLELAVEIANKT
 VIDTEPLKSCLTADGGDVACDIIRAALGLKIRQRQRFGRLELKRISGRGFKNDEEILIG
 NGTIQKIGIWDGEEEFHVRCGECRGILKSKMRMEKLLINSAKKEDMKDLILCMVFS
 QDTRMFQGVVRGEINFLNRAGQLLSPMYQLQRYFLNRSNDLFDQWGYEESPASELH
 GINELMNASDYTLKGVVVTKNVIDDFSSTETEKVSITKNLSLIKRTGEVIMGANDVSE
 LESQAQLMITYDTPKMWEMGTTKELVQNTYQWVLKNLVTLKAQFLLGKEDMFQW
 DAFEAFESIIPQKMAGQYSGFARAVLKQMRDQEVMTDQFIKLLPFCFSPPKLRRNGE
 PYQFLRLVLKGGGENFIEVRKGSPLFSYNPQTEVLTICGRMMSLKGKIEDEERNRSMG
 NAVLAGFLVSGKYDPDLGDFKTIEELEKLKPGEKANILLYQGKPVKVVRKRKRYALS
 NDISQGIKRQRMTVESMGWALS

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

MSNMDIDGINTGTIDKTPEEITSGTSGTTRPIIRPATLAPPSNKRTRNPSPERATTSSSEAD
 VGRKTQKKQTPTEIKKSVYNMVVKLGEFYNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAVE
 RILLAATDDKKTEFQRKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTFYKMVRDDKTIYFSPIRITF
 LKEEVKTMKYTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAG
 STLPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIIRFIGRAMADRGLLRDIKAKTAYEKILLNLKNKC
 SAPQQKALVDQVIGSRNPDIADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPISIYAKIPQLGF
 NVEEYSMVGYEAMALYNMATPVLSILRMGDDAKDKSQLFFMSCFGAAYEDLRVLSA
 LTGIEFKPRSALKCKGFHVPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGDDGG
 SGQISCSPVFAVERPIALSQAVRRMLSMNIEGRDADVKGNNLLKMMNDSMAKKTNG
 NAFIGKKMFQISDKNKTNPVEIPIKQTIPNFFFGRDTAEDYDDLDDY

SEQ ID NO: 24 (M₁, B/Panama/45/90)

MSLFGDTIAYLLSLTEDGEGKAELAELHCWFGGKEFDLDSALEWIKNKRCLTDIQK
 ALIGASICFLKPKDQERKRRFITEPLSGMGTTATKKKGLILAERKMRRCVSFHEAFEIA
 EGHESALLYCLMVMYLNPGNYSMQVKLGTLCALCEKQASHSHRAHSRAARSSVPG
 VRREMQMVSAMNTAKTMNGMGKGEDVQKLAEELQSNIGVLRSLGASQKNGEZIAK
 DVMEVLKQSSMGNSALVKKYL

SEQ ID NO: 25 (M₂, B/Panama/45/90)

MLEPFQILSICSFILSALHFMAWTIGHLNQIKRGVNMKIRIKNPNKETINREVSILRHSY
 QKEIQAKETMKEVLSDNMEVLSDHIVIEGLSAEEIIMGETVLEVEELH

SEQ ID NO: 26 (NS₁, B/Panama/45/90)

MADNMTTTQIEVGPGATNATINFEAGILECYERLSWQRALDYPGQDRLNKLKRKLES
 RIKTHNKSEPESKRMSLEERKAIGVKMMKVLLFMNPSAGVEGFEPYCMKNPSNSNCP
 DCNWADYPPTPGKYLDGIEEEPENVGDSTEIVLRDMNNKDARQKIKEEVNTQKEGKF
 RLTIKRDIRNVLSLRVLVNGTFIKHPNGYKSLSTLHRLNAYDQSGRLVAKLVATDDL
 VEDEEDGHRILNSLFERLNEGHSKPIRAAETA VGVLSQFGQEHRLSPEEDN

SEQ ID NO: 27 (NS₂, B/Panama/45/90)

MADNMTTTQIEWRMKKMAIGSSSTHSSSVLMKDIQSQFEQLKLRWESYPNLVKSTDY
 HQKRETIRLVTEELYLLSKRIDDNILFHKTVIANSIIADMIVSLSLLETLYEMKDVVEV
 YSRQCL

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

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKATQGEVNVTVGVIPLTTPTKSHFANL
 KGTKTRGKLCPNCLNCTDLVALGRPMCVGTTTPSAKASILHEVRPVTSGCFPIHDR
 TKIRQLPNLLRGYENIRLSTQNVINAERAPGGPYRLGTSGSCPNTSRDGFATMAWA
 VPRDNKTATNPLTVEVPYICTKGEDQITVWGFHSDDKTQMKNLYGDSNPQKFTSSAN
 GVTTHYVSQIGGFNPQTEDGGLPQSGRIVDYMVQKPGKTGTIVYQRGVLLPQKVW
 CASGRSKVIKGSPLIGEADCLHEKYGGLNKSHPYYTGEHAKAIGNCPIWVKTPLKLA
 NGTKYRPPAKLLKERGFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKS
 TQEAINKITKNLNSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDLRLADTISSQIELA
 VLLSNEGIINSEDEHLLALERKLKKMLGPSAVDIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTF
 NAGEFSLPTFDSLNTAASLNDDGLDNHTILLYSTAASSLAVTLMIAIFIVYMVSRDN
 VSCSICL

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

MLPSTIQTLTLFLTSGGVLLSLYVSASLSYLLYSDILLKFSPTETAPT MPLDCANASNV
 QAVNRSATKEMTLLLPEPEWTPRLSCPGSTFQKALLISPHRFGETRGNSAPLTIREPFI
 ACGPKECKHFALTHYAAQPGGYNGTREDRNKLRHLISVKLGKIPTVENSIFHMAA
 WSGSACHDGREWYIGVDGPDSNALIKIKYGEAYTDYHSYANNILRTQESACNCIG
 GDCYLMITDGSASGISKCRFLKIREGRIIKEIFPTGRVEHTEECTCGFASNKTIECACRD
 NSYTAKRPFVKLVNVEDTAEIRLMCTETYLTPRPDDGSITGPCESNGDKGRGGIKGG

FVHQRMASKIGRWYSRTMSKTERMGMELYVKYDGDWTDSEALAPSGVMVSMEEP
 GWYSFGFEIKDKKCDVPCIGIEMVHDGGKKTWHSAAATAIYCLMGSGQLLWDTVTGV
 DMAL

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

AGCAGAAGCGGTGCGTTTGATTGTCATAATGGATACTTTTATTACAAGAACTT
 CCAGACTACAATAATACAAAAGGCCAAAAACACAATGGCAGAATTTAGTGAAGA
 TCCTGAATTACAACCAGCAATGCTATTCAACATCTGCGTCCATCTAGAGGTTTGCT
 ATGTAATAAGTGACATGAATTTTCTTGACGAAGAAGGAAAATCATATACAGCATT
 AGAAGGACAAGGAAAAGAACAAAACCTTGAGACCACAATATGAAGTAATTGAGG
 GAATGCCAAGAACCATAGCATGGATGGTCCAAAGATCCTTAGCTCAAGAGCATG
 GAATAGAGACTCCAAAGTATCTGGCTGATTTGTTTGATTATAAAACCAAGAGATT
 TATAGAAGTTGGAATAACAAAAGGATTGGCTGATGATTACTTTTGAAAAAGAA
 AGAAAAGCTGGGAAATAGCATGGAAGTATGATATTTCAGCTACAATCAAGACTA
 TTCGTTAAGTAATGAATCCTCATTGGATGAGGAAGGGAAAGGGAGAGTGCTAAG
 CAGACTCACAGAACTTCAGGCTGAATTAAGTCTGAAAAACCTATGGCAAGTTCTC
 ATAGGAGAAGAAGATGTTGAAAAGGGAATTGACTTTAAACTTGGACAAACAATA
 TCTAGACTAAGGGATATATCTGTTCCAGCTGGTTTCTCCAATTTTGAAGGAATGA
 GGAGCTACATAGACAATATAGATCCTAAAGGAGCAATAGAAAGAAATCTAGCAA
 GGATGTCTCCCTTAGTATCAGCCACACCTAAAAAGTTGAAATGGGAGGACCTAAG
 ACCAATAGGGCCTCACATTTACAACCATGAGTTACCAGAAGTTCCATATAATGCC
 TTTCTTCTAATGTCTGATGAATTGGGGCTGGCCAATATGACTGAGGGAAAGTCCA
 AAAAACC GAAGACATTAGCCAAAGAATGTCTAGAAAAGTACTCAACACTACGGG
 ATCAAAGTACCCAATATTAATAATGAAAAGCGAAAAAGCTAACGAAAATTTCC
 TATGGAAGCTGTGGAGGGACTGTGTAAATACAATAAGTAATGAGGAAATGAGTA
 ACGAGTTACAGAAAACCAATTATGCCAAGTGGGCCACAGGAGATGGATTAACAT
 ACCAGAAAATAATGAAAGAAGTAGCAATAGATGACGAAACAATGTGCCAAGAA
 GAGCCTAAAATCCCTAACAAATGTAGAGTGGCTGCTTGGGTTCAAACAGAGATG
 AATTTATTGAGCACTCTGACAAGTAAAAGAGCTCTGGACCTACCAGAAATAGGGC
 CAGACGTAGCACCCGTGGAGCATGTAGGGAGTGAAAGAAGGAAATACTTTGTTA
 ATGAAATCAACTGCTGTAAGGCCTCTACAGTTATGATGAAGTATGTGCTTTTTAC
 ACTTCATTATTGAATGAAAGCAATGCCAGCATGGGAAAATATAAAGTAATACCA
 ATAACCAATAGAGTAGTAAATGAAAAAGGAGAAAGTTTCGACATGCTTTATGGT
 CTGGCGGTAAAGGACAATCTCATCTGAGGGGAGATACTGATGTTGTAACAGTTG
 TGAATTTTGAATTTAGTGGTACAGATCCCAGAGTGGACTCAGGAAAGTGGCCAAA
 ATATACTGTGTTTAGGATTGGCTCCCTATTTGTGAGTGGGAGGGAAAAATCTGTG
 TACCTATATTGCCGAGTGAATGGCACAAATAAGATCCAAATGAAATGGGGAATG
 GAAGCTAGAAGATGTCTGCTTCAATCAATGCAACAAATGGAAGCAATTGTTGAAC
 AAGAATCATCGATACAAGGATATGACATGACCAAAGCTTGTTCAGGGAGACA
 GAGTAAATAGCCCCAAAACCTTTTAGTATTGGGACTCAAGAAGGAAAACCTAGTAA
 AAGGATCCTTTGGGAAAGCACTAAGAGTAATATTTACCAAATGTTTGATGCACTA
 TGTATTTGGAAATGCCCAATTGGAGGGGTTTAGTGCCGAGTCTAGGAGACTTCTA

CTGTTAATTCAAGCACTAAAGGACAGAAAGGGCCCTTGGGTGTTTCGACTTAGAGG
 GAATGTATTCTGGAATAGAAGAATGTATTAGTAACAACCCTTGGGTAATACAGAG
 TGCATACTGGTTCAATGAATGGTTGGGCTTTGAAAAGGAGGGGAGTAAAGTATTA
 GAATCAGTAGATGAAATAATGAATGAATGAAAAACATAGTACTCAATTTGGTA
 CTATTTTGTTCATTATGTATCTAAACATCCAATAAAAAGAATCGAGAATCAAAAA
 TGCACGTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCCTTTAAGATGAATATAAATCCTTATTTTCTCTTCATAGATG
 TACCCATACAGGCAGCAATTTCAACAACATTCCCATACACCGGTGTTCCCCCTTA
 CTCCCATGGAACGGGAACAGGCCACACAATAGACACCGTGATCAGAACACATGA
 GTACTCGAACAAGGGAAAACAGTATGTTTCTGACATCACAGGATGTACAATGGTA
 GATCCAACAAATGGGCCATTACCCGAAGACAATGAGCCGAGTGCCTATGCACAA
 TTAGATTGCGTTCTGGAGGCTTTGGATAGAATGGATGAAGAACATCCAGGTTTGT
 TTCAAGCAGCCTCACAGAATGCCATGGAGGCACTAATGGTCACAACCTGTAGACA
 AATTAACCCAGGGGAGACAGACTTTTGATTGGACAGTATGCAGAAACCAGCCTG
 CTGCAACGGCACTAAACACAACAATAACCTCCTTTAGGTTGAATGATTTGAATGG
 AGCTGACAAGGGTGGATTGGTACCCTTTTGCCAAGATATCATTGATTCATTGGAC
 AAACCTGAAATGACTTTCTTCTCAGTAAAGAATATAAAGAAAAAATTGCCTGCTA
 AAAACAGAAAGGGTTTCCTCATAAAGAGAATACCAATGAAAGTAAAAGACAGGA
 TAACCAGAGTGGAATACATCAAAAGAGCATTATCATTAAACACAATGACAAAAG
 ATGCTGAAAGGGGCAAACCTAAAAAGAAGAGCGATTGCAACCGCTGGAATACAAA
 TCAGAGGGTTTGTATTAGTAGTTGAAAACCTGGCTAAAAATATCTGTGAAAATCT
 AGAACAAAGTGTTTGGCCGTAGGTGGAAATGAAAAGAAGGCCAAACTGTCAAA
 TGCAGTGGCCAAAATGCTCAGTAACTGCCCACCAGGAGGGATCAGCATGACAGT
 AACAGGAGACAATACTAAATGGAATGAATGCTTAAATCCAAGAATCTTTTGGCT
 ATGACTGAAAGGATAACAAGAGACAGCCCAATTTGGTTCCGGGATTTTGTAGTA
 TAGCACCGGTCTTGTCTCCAATAAAATAGCCAGATTGGGAAAAGGATTTATGAT
 AACAAGCAAAACAAAAAGACTGAAGGCTCAAATACCTTGTCCAGATCTGTTTAG
 CATACCATTAGAAAGATATAATGAAGAAACAAGGGCAAAATTA AAAAAGCTGAA
 ACCATTCTTCAATGAAGAAGGAACGGCATCTTTGTCGCCTGGGATGATGATGGGA
 ATGTTTAATATGCTATCTACCGTGTTGGGAGTAGCCGCACTAGGTATCAAAAACA
 TTGGAAACAAAGAATATTTATGGGATGGACTGCAATCTTCTGATGATTTTGCTCT
 GTTTGTTAATGCAAAAGATGAAGAGACATGTATGGAAGGAATAAACGACTTTTAC
 CGAACATGTAAATTATTGGGAATAAACATGAGCAAAAAGAAAAGTTACTGTAAT
 GAAACTGGAATGTTTGAATTTACAAGCATGTTCTATAGAGATGGATTTGTATCTA
 ATTTTGCAATGGAAATTCCTTCATTTGGAGTTGCTGGAGTAAATGAATCAGCAGA
 TATGGCAATAGGAATGACAATAATAAGAACAATATGATCAACAATGGGATGGG
 TCCAGCAACAGCACAAACAGCCATACAATTATTCATAGCTGATTATAGGTACACC
 TACAAATGCCACAGGGGAGATTCCAAAGTGGAAGGAAAAAGAATGAAAATTATA
 AAGGAGCTATGGGAAAACACTAAAGGAAGAGATGGTCTGTTAGTGGCAGATGGT
 GGGCCCAACATTTACAATTTGAGAACTTACATATCCCAGAAATAGTATTGAAGT

ACAACCTAATGGACCCTGAATACAAAGGGCGGTTACTTCATCCTCAAAATCCATT
 TGTAGGACATTTATCTATTGAGGGCATCAAAGAAGCAGATATAACCCCAGCACAT
 GGTCCCGTAAAGAAAATGGATTATGATGCAGTATCTGGAACCTCATAGTTGGAGAA
 CCAAAAGGAACAGATCTATACTAAATACTGACCAGAGGAACATGATTCTTGAGG
 AACAATGCTACGCTAAGTGTTGCAACCTTTTTGAGGCCTGTTTTAATAGTGCATCA
 TACAGGAAACCAGTAGGTCAGCACAGCATGCTTGAGGCTATGGCCACAGATTA
 AGAGTGGATGCACGACTAGATTATGAATCAGGAAGAATGTCAAAGGATGATTTT
 GAGAAAGCAATGGCTCACCTTGGTGAGATTGGGTACATATAAGCTCCGAAGATGT
 CTATGGGGTTATTGGTCATCATTGAATACATGTGATAAACAAATGATTAAAATGA
 AAAAAGGCTCGTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCGGAGCGTTTTCAAGATGACATTGGCTAAAATTGAATTGTAAAACA
 ACTGTTAAGGGACAATGAAGCCAAAACAGTATTGAAACAAACAACGGTAGACCA
 ATATAACATAATAAGAAAATTCAATACATCAAGAATTGAAAAGAACCCTTCATTG
 AGGATGAAGTGGGCAATGTGTTCTAATTTTCCCTTGGCTCTGACCAAGGGTGATA
 TGGCAAACAGAATCCCCTTGAATACAAGGGAATACAACCTTAAAACAAATGCTG
 AAGACATAGGAACTAAAGGCCAAATGTGCTCAATAGCAGCAGTTACCTGGTGGA
 ATACATATGGACCAATAGGAGATACTGAAGGTTTCGAAAAGGTCTACGAAAGCT
 TTTTCTCAGAAAGATGAGACTTGACAATGCCACTTGGGGCCGAATAACTTTTGG
 CCCAGTTGAAAGAGTAAGAAAAAGGGTACTGCTAAACCCTCTCACCAAGGAAAT
 GCCTCCAGATGAAGCAAGTAATGTGATAATGGAAATATTGTTCCCTAAGGAAGCA
 GGAATACCAAGAGAATCTACTTGGATACATAGGGAAGTATAAAAGAAAAAAGA
 GAAAAATTGAAAGGAACAATGATAACTCCCATTGTACTGGCATAACATGCTTGAGA
 GAGAATTGGTTGCCAGAAGAAGGTTCCCTGCCGGTGGCAGGAGCAACATCAGCTG
 AGTTCATAGAAATGCTACACTGCTTACAAGGTGAAAATTGGAGACAAATATATCA
 CCCAGGAGGAAATAAACTAACTGAATCTAGGTCTCAATCGATGATTGTAGCTTGT
 AGAAAGATAATCAGAAGATCAATAGTCGCATCAAACCCATTAGAGCTAGCTGTA
 GAAATTGCAAACAAGACTGTGATAGATACTGAACCTTTAAAATCATGTCTGACAG
 CCATAGACGGAGGTGATGTAGCCTGTGACATAATAAGAGCTGCATTAGGACTAA
 AGATCAGACAAAGACAAAGATTTGGACGACTTGAACATAAGAGAATATCAGGAA
 GAGGATTCAAAAATGATGAAGAAATATTAATCGGGAACGGAACAATACAGAAGA
 TTGGAATATGGGACGGAGAAGAGGAGTTCCATGTAAGATGTGGTGAATGCAGGG
 GAATATTAAAAAAGAGCAAAATGAGAATGGAAAACTACTAATAAATTCAGCTA
 AAAAGGAAGACATGAAAGATTTAATAATCTTGTGCATGGTATTTTCTCAAGACAC
 TAGGATGTTCCAAGGAGTGAGAGGAGAAATAAATTTTCTTAATAGAGCAGGCCA
 ACTTTTATCTCCAATGTACCAACTCCAAAGATATTTTTTGAATAGAAGCAACGATC
 TCTTTGATCAATGGGGGTATGAGGAATCACCCAAAGCAAGTGAGCTACATGGAAT
 AAATGAATTAATGAATGCATCTGACTACACTTTGAAAGGGGTTGTAGTAACAAAA
 AATGTAATTGATGATTTTAGTTCTACTGAAACAGAAAAAGTATCTATAACAAAA
 ATCTTAGTTTAATAAAAAGGACTGGGGAAGTCATAATGGGGGCTAATGACGTAA
 GTGAATTAGAATACAAGCTCAGCTAATGATAACATATGATACACCTAAGATGTG

GGAGATGGGAACAACCAAAGAACTGGTGCAAAACACCTACCAATGGGTGCTGAA
 AAATTTGGTAACACTGAAGGCTCAGTTTCTTCTAGGAAAAGAAGACATGTTCCAA
 TGGGATGCATTTGAAGCATTTGAAAGCATAATCCCCCAGAAGATGGCTGGCCAGT
 ACAGTGGATTTGCAAGAGCAGTGCTCAAACAAATGAGAGACCAAGAGGTTATGA
 AACTGACCAGTTCATAAAGTTGTTGCCCTTTTGTCTCACCACCAAAATTAAGG
 AGAAATGGGGAGCCTTATCAGTTCTTGAGGCTTGTATTGAAGGGAGGAGGAGAA
 AATTCATCGAAGTAAGGAAAGGGTCCCCTCTATTCTCTTACAATCCACAAACAG
 AAGTCCTAACTATATGCGGCAGAATGATGTCATTAAGGGGAAAATTGAAGATG
 AAGAAAGGAATAGATCAATGGGGAATGCAGTATTAGCGGGCTTTCTCGTTAGTG
 GCAAGTATGACCCAGATCTTGGAGATTTCAAAACTATTGAAGAACTTGAAAAGCT
 GAAACCGGGGGAGAAAGCAAACATCTTACTTTATCAAGGAAAGCCCGTTAAAGT
 AGTTAAAAGGAAAAGATATAGTGCTTTATCCAATGACATTTTACAAGGAATTAAG
 AGACAAAGAATGACAGTTGAGTCCATGGGGTGGGCCTTGAGCTAATATAAATTTA
 TCCATTAATTCAATAAACACAATTGAGTGAAAAATGCTCGTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTATTA ACTTCAAGTACCAACAAAAGAACTGAAAA
 TCAAAATGTCCAACATGGATATTGACGGTATCAACACTGGGACAATTGACAAAAC
 ACCGGAAGAAATAACTTCTGGAACCAGTGGGACAACCAGACCAATCATCAGACC
 AGCAACCCTTGCCCCACCAAGCAACAAACGAACCCGGAACCCATCCCCGGAAG
 AGCAACCACAAGCAGTGAAGCTGATGTGCGGAAGGAAAACCCAAAAGAAACAGA
 CCCCAGACAGAGATAAAGAAGAGCGTCTACAATATGGTAGTGAAACTGGGTGAAT
 TCTATAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAACC
 TAATCCAAAATGCGCATGCTGTGGAAGAATTCTATTGGCTGCCACTGATGACAA
 GAAAACCTGAATTCCAGAGGAAAAAGAATGCCAGAGATGTCAAAGAAGGAAAAG
 AAGAAATAGACCACAACAAAACAGGAGGCACCTTTTACAAGATGGTAAGAGATG
 ATAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTTAAAAGAAGAGGTGAA
 ACAAATGTACAAAACCACCATGGGGAGTGATGGCTTCAGTGGACTAAATCACAT
 AATGATTGGGCATTACAGATGAATGATGTCTGTTTCCAAAGATCAAAGGCCCTA
 AAAAGAGTTGGACTTGACCCTTCATTAATCAGTACCTTTGCAGGAAGCACACTCC
 CCAGAAGATCAGGTGCAACTGGTGTTGCAATCAAAGGAGGTGGAACCTTTAGTGG
 CTGAAGCCATTTCGATTTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTATTGAGAG
 ACATCAAAGCCAAGACTGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTAAAAAACAAATG
 CTCTGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGAAATCCA
 GGGATTGCAGACATTGAAGACCTAACCCTGCTTGCTCGTAGTATGGTCGTTGTTA
 GGCCCTCTGTGGCGAGCAAAGTAGTGCTTCCCATAAGCATTTATGCTAAAATACC
 TCAACTAGGGTTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCT
 CTCTACAATATGGCAACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGATGATGCAAAAG
 ATAAATCGCAATTATTCTTCATGTCTTGCTTCGGAGCTGCCTATGAAGACCTGAGA
 GTTTTGTCTGCATTAACAGGCATAGAATTCAAGCCTAGATCAGCATTAATGCA
 AGGGTTTCCATGTTCCAGCAAAGGAACAGGTGGAAGGAATGGGGGCAGCTCTGA
 TGTCCATCAAGCTCCAGTTTTTGGGCTCCAATGACCAGATCTGGAGGGAACGAAGT

AGGTGGAGACGGAGGGTCTGGCCAAATAAGTTGCAGCCCAGTGTTTGCAGTAGA
 AAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTTTCATGAATATT
 GAGGGACGTGATGCAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGACTCA
 ATGGCTAAGAAAACCAATGGAAATGCTTTCATTGGGAAGAAAATGTTTCAAATAT
 CAGACAAAAACAAAACCAATCCCGTTGAAATTCCAATTAAGCAGACCATCCCCA
 ATTTCTTCTTTGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAAG
 CAACAAAATAGACACTATGACTGTGATTGTTTCAATACGTTTGAATGTGGGTGT
 TTA CTCTTATTGAAATAAATATAAAAAATGCTGTTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCACGCACTTTCTTAAATGTCGCTGTTTGGAGACACAATTGCCTACC
 TGCTTTCATTGACAGAAGATGGAGAAGGCAAAGCAGAACTAGCAGAAAAATTAC
 ACTGTTGGTTCGGTGGGAAAGAATTTGACCTAGACTCTGCCTTGAATGGATAAA
 AAACAAAAGATGCTTAAGTATACAGAAAGCACTAATTGGTGCCTCTATCTGC
 TTTTAAAACCAAAAGACCAAGAAAGAAAAAGAAGATTCATCACAGAGCCCCTA
 TCAGGAATGGGAACAACAGCAACAAAAAGAAGGGCCTGATTCTAGCTGAGAGA
 AAAATGAGAAGATGTGTGAGTTTTTCATGAAGCATTGAAATAGCAGAAGGCCAT
 GAAAGCTCAGCGCTACTATATTGTCTCATGGTCATGTACCTGAACCCTGGAAATT
 ATTCAATGCAAGTAAACTAGGAACGCTCTGTGCTTTGTGCGAGAAACAAGCATC
 ACATTCACACAGGGCTCATAGCAGAGCAGCAAGATCTTCAGTGCCTGGAGTGAG
 GCGAGAAATGCAGATGGTCTCAGCTATGAACACAGCAAAAACAATGAATGGAAT
 GGGAAAGGGAGAAGACGTCCAAAACTGGCAGAAGAGCTGCAAAGCAACATTG
 GAGTATTGAGATCTCTTGGGGCAAGTCAAAAGAATGGGGAAGGAATTGCAAAGG
 ATGTGATGGAAGTGCTAAAGCAGAGCTCTATGGGAAATTCAGCTCTTGTGAAGAA
 ATACCTATAATGCTCGAACCATTTCAGATTCTTTCAATTTGTTCTTTTCATCTTATCA
 GCTCTCCATTTTCATGGCTTGGACAATAGGGCATTGGAATCAAATAAAAAGAGGAG
 TAAACATGAAAATACGAATAAAAAATCCAAATAAAGAGACAATAAACAGAGAG
 GTATCAATTTTGAGACACAGTTACCAAAAAGAAATCCAGGCCAAAGAAACAATG
 AAGGAAGTACTCTCTGACAACATGGAGGTATTGAGTGACCACATAGTAATTGAG
 GGGCTTTCTGCTGAAGAGATAATAAAAAATGGGTGAAACAGTTTTTGGAGGTAGAA
 GAATTGCATTAAATTCAATTTTACTGTATTTCTTGCTATGCATTAAAGCAAATTG
 TAATCAATGTCAGCAAATAAACTGGAAAAAGTGCGTTGTTTCTACT

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

AGCAGAAGCAGAGGATTTGTTTAGTCACTGGCAAACGAAAAAATGGCGGACAAC
 ATGACCACAACAAATTGAGGTGGGTCCGGGAGCAACCAATGCCACCATAAAC
 TTTGAAGCAGGAATTTTGGAGTGCTATGAAAGGCTTTCATGGCAAAGAGCCCTTG
 ACTACCCTGGTCAAGACCGCCTAAACAACTAAAGAGAAAAATTGGAATCAAGAA
 TAAAGACTCACAACAAAAGTGAGCCAGAAAGTAAAGGATGTCTCTTGAAGAGA
 GAAAAGCTATTGGGGTAAAAATGATGAAAGTGCTCCTATTTATGAACCCATCTGC
 TGAGATTGAAGGGTTTGAGCCATATTGTATGAAAAATCCCTCCAATAGCAACTGT
 CCAGACTGCAATTGGGCTGATTACCCTCCAACACCAGGAAAGTACCTTGATGGCA

TAGAAGAAGAACCGGAGAATGTTGGTGACTCAACTGAAATAGTATTAAGGGACA
TGAACAACAAAGATGCAAGGCCAAAAGATAAAAAGAGGAAGTAAACACTCAGAAA
GAAGGGAAATTCCGTTTGACAATAAAAAGGGATATACGTAATGTGTTGTCCTTGA
GAGTGTGTTGGTAAACGGAACATTCATCAAGCACCTAATGGATACAAGTCCTTATC
AACTCTGCATAGATTGAATGCATATGACCAGAGTGGAAGACTTGTTGCTAAACTT
GTTGCTACTGATGATCTTACAGTGGAGGATGAAGAAGATGGCCATCGGATCCTCA
ACTCACTCTTCGAGCGTCTTAATGAAGGACATTCAAAGCCAATTCGAGCAGCTGA
AACTGCGGTGGGAGTCTTATCCCAATTTGGTCAAGAGCACCGATTATCACCAGAA
GAGAGAGACAATTAGACTGGTTACGGAAGAACTTTATCTTTTAAGTAAAAGAATT
GATGATAACATATTGTTCCACAAAACAGTAATAGCCAACAGCTCCATAATAGCTG
ACATGATTGTATCATTATCATTATTGGAAACATTGTATGAAATGAAGGATGTGGT
TGAAGTGTACAGCAGGCAGTGCTTGTGAATTTAAATAAAAAATCCTCTTGTTACT
ACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATCTTCTCAAAACTGAGGCCAAATAGGCCAAAAATGAACAA
TGCTACCTTCAACTATACAAACGTTAACCTATTTCTCACATCAGGGGGAGTGTTA
TTATCACTATATGTGTCAGCTTCACTATCATACTTACTGTATTCGGATATATTGCT
AAAATTTTCCCAACAGAAATAACTGCACCAACAATGCCATTGGATTGTGCAAAC
GCATCAAATGTTTCAGGCTGTGAACCGTTCTGCAACAAAAGAGATGACACTTCTTC
TCCCAGAACCGGAGTGGACATACCCTCGTTTATCTTGCCCGGGCTCAACCTTTCA
GAAAGCACTCCTAATTAGCCCTCATAGATTTCGGAGAAACCAGAGGAAACTCAGC
TCCCTTGACAATAAGGGAACCTTTTATTGCTTGTGGACCAAAGGAATGCAAACAC
TTTGCTCTAACCCATTATGCAGCTCAACCAGGGGGATACTACAATGGAACAAGAG
AGGACAGAAACAAGCTGAGGCATCTGATTTTCAGTCAAATTGGGCAAAATACCAA
CAGTAGAAAACCTCCATTTTCCACATGGCAGCTTGGAGCGGGTCCGCATGCCATGA
TGGTAGAGAATGGACATATATCGGAGTTGATGGCCCTGACAGTAATGCATTGATC
AAAATAAAATATGGAGAAGCATATACTGACACATACCATTCTATGCAAACAAC
ATCCTAAGAACACAAGAAAGTGCCTGCAATTGCATTGGGGGAGATTGTTATCTTA
TGATAACTGATGGCTCAGCTTCAGGAATTAGTAAATGCAGATTTCTTAAGATTCTG
AGAGGGTCTGAATAATAAAAGAAATATTTCCAACAGGAAGAGTAGAACATACTGA
AGAATGCACATGCGGATTTGCCAGCAACAAAACCATAGAAATGTGCCTGTAGAGA
TAACAGTTACACAGCAAAAAGACCCTTTGTCAAATTAATGTGGAGACTGATACA
GCTGAAATAAGATTGATGTGCACAGAGACTTATTTGGACACCCCCAGACCAGATG
ATGGAAGCATAACAGGGCCTTGCGAATCTAATGGGGACAAAGGGCGTGGAGGCA
TCAAGGGAGGATTTGTTTCATCAAAGAATGGCATCCAAGATTGGAAGATGGTACTC
TCGAACGATGTCTAAAACTGAAAGAATGGGGATGGAAGTGTATGTCAAGTATGA
TGGAGACCCATGGACTGACAGTGAAGCCCTTGCTCCTAGTGGAGTAATGGTTTCA
ATGGAAGAACCTGGTTGGTATTCTTTTGGCTTCGAAATAAAAGATAAGAAATGTG
ATGTCCCCTGTATTGGGATAGAGATGGTACACGATGGTGGAAAAAAGACTTGGC
ACTCAGCAGCAACAGCCATTTACTGTTTAATGGGCTCAGGACAATTGCTATGGGA
CACTGTACAGGTGTTGATATGGCTCTGTAATGGAGGAATGGTTGAGTCTGTTCT

AAACCCTTTGTTTCCTATTTTGTGTTGAATAATTGTCCTTACTGAACTTAATTGTTTCT
GAAAAATGCTCTTGTTACTACT

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

AGCAGAAGCAGAGCATTCTTAATATCCACAAAATGAAGGCAATAATTGTACTAC
TCATGGTAGTAACATCCAACGCAGATCGAATCTGCACTGGGATAACATCTTCAAA
CTCACCTCATGTGGTCAAAACAGCTACTCAAGGGGAAGTCAATGTGACTGGTGTG
ATACCACTGACAACAACACCAACAAAATCTCATTTTGCAAATCTAAAAGGAACA
AAGACCAGAGGGGAACTATGCCCAAACGTCTCAACTGCACAGATCTGGATGTG
GCCTTGGGCAGACCAATGTGTGTGGGGACCACACCTTCGGCAAAAGCTTCAATAC
TCCACGAAGTCAGACCTGTTACATCCGGGTGCTTTCCTATAATGCACGACAGAAC
AAAAATCAGACAGCTACCCAATCTTCTCAGAGGATATGAAAATATCAGATTATCA
ACCCAAAACGTTATCAACGCAGAAAGAGCACCAGGAGGACCCTACAGACTTGGA
ACCTCAGGATCTTGCCCTAACGTTACCAGTAGAGACGGATTCTTCGCAACAATGG
CTTGGGCTGTCCCAAGGGACAACAAAACAGCAACGAATCCACTAACAGTAGAAG
TACCATACATTTGTACAAAAGGAGAAGACCAAATTACTGTTTGGGGGTTCATTTC
TGATGACAAAACCCAAATGAAAAACCTCTATGGAGACTCAAATCCTCAAAAGTTC
ACCTCATCTGCCAATGGAGTAACCACACATTATGTTTCTCAGATTGGTGGCTTCCC
AAATCAAACAGAAGACGGAGGGCTACCACAAAGCGGCAGAATTGTTGTTGATTA
CATGGTGCAAAAACCTGGGAAAACAGGAACAATTGTCTATCAAAGAGGTGTTTT
GTTGCCTCAAAAGGTGTGGTGCACAAGTGGCAGGAGCAAGGTAATAAAAGGGTC
CTTGCCTTTAATTGGTGAAGCAGATTGCCTTCACGAAAAATACGGTGGATTAAAC
AAAAGCAAGCCTTACTACACAGGAGAACATGCAAAAGCCATAGGAAATTGCCCA
ATATGGGTGAAAACACCTTTGAAGCTTGCCAATGGAACCAAATATAGACCTCCTG
CAAACTATTAAAGGAAAGGGGTTTCTTCGGAGCTATTGCTGGTTTCTTAGAAGG
AGGATGGGAAGGAATGATTGCAGGTTGGCACGGATACACATCTCATGGAGCACA
TGGAGTGGCAGTGGCAGCAGACCTTAAGAGTACGCAAGAAGCCATAAACAAGAT
AACAAAAAATCTCAATTCTTTGAGTGAGCTAGAAGTAAAGAATCTTCAAAGACTA
AGTGGTGCCATGGATGAACTCCACAACGAAATACTCGAGCTGGATGAGAAAGTG
GATGATCTCAGAGCTGACACAATAAGCTCGAAATAGAGCTTGCAGTCTTGCTTT
CCAACGAAGGAATAATAAACAGTGAAGATGAGCATCTATTGGCACTTGAGAGAA
AACTAAAGAAAATGCTGGGTCCCTCTGCTGTAGACATAGGGAATGGATGCTTCGA
AACCAAACACAAGTGCAACCAGACCTGCTTAGACAGAATAGCTGCTGGCACCTTT
AATGCAGGAGAATTTTCTCTTCCCACTTTTGATTCACTGAATATTACTGCTGCATC
TTTAAATGATGATGGATTGGATAATCATACTATACTGCTCTACTACTCAACTGCTG
CTTCTAGTTTGGCTGTAACATTGATGATAGCTATTTTATTGTTTATATGGTCTCCA
GAGACAATGTTTCTTGCTCCATCTGTCTATAAGGAAAATTAAGCCCTGTATTTCC
TTTGTGTAGTGCTTGTTTGCTTGTTACCATTACAAAGAAACGTTATTGAAAAATG
CTCTTGTTACTACT

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

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTGTGAACTTCAAGTACCAACAAAACTGAAAATC
 AAAATGTCCAACATGGATATTGACGGCATCAACACTGGAACAATTGACAAAACA
 CCAGAAGAAATAACTTCCGGAACCAAGTGGGGCAACCAGACCAATCATCAAGCCA
 GCAACCCTTGCCCCACCAAGCAATAAACGAACCCGAAACCCATCCCCAGAAAGG
 GCAACCACAAGCAGCGAAGCGATTGTCTGGAAGGAGAACCCAAAAGAAACAAAC
 CCCGACAGAGATAAAGAAGAGCGTCTACAATATGGTAGTGAAACTGGGTGAATT
 CTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAACCT
 AATCCAAAATGCACATGCTGTGGAAAGAATTCTATTGGCTGCTACTGATGACAAG
 AAAACTGAATACCAAAAGAAAAAGAATGCCAGAGATGTCAAAGAAGGGAAAGA
 AGAAATAGACCACAACAAAACAGGAGGCACCTTTTATAAGATGGTAAGAGATGA
 TAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTTTTAAAAGAAGAGGTGAAA
 ACAATGTACAAGACCACCATGGGGAGTGATGGTTTCAGTGGACTAAATCACATCA
 TGATTGGGCATTACAGATGAACGATGTCTGTTTCCAAAGATCAAAGGCACTAAA
 AAGAGTTGGACTTGACCCTTCATTAATCAGTACTTTTGCAGGAAGCACACTCCCC
 AGAAGATCAGGTGCAACTGGTGTTCGATCAAAGGAGGTGGAACCTTAGTGGCA
 GAAGCCATTCGATTTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTATTGAGAGAC
 ATCAGAGCCAAGACGGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTGAAAAACAAGTGCT
 CTGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGAAACCCAG
 GGATTGCAGACATAGAAGACCTAACCTGCTTGCCCGAAGCATGGTTCGTTGTCAG
 GCCCTCTGTAGCGAGCAAAGTGGTGTCTCCCATTAAGCATTAATGCTAAAATACCT
 CAACTAGGGTTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTC
 TTTATAATATGGCAACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGACGATGCAAAAGA
 TAAATCACAATTATTCTTCATGTCTTGCTTTGGAGCTGCCTATGAAGACCAAAGA
 GTTTTGTCTGCACTAACCGGCACAGAATTCAAGCCTAGGTCAGCATTAAAGTGCA
 AGGGTTTCCACGTTCCAGCAAAGGAGCAAGTGGAAGGAATGGGGGCAGCTCTGA
 TGTCCATCAAGCTCCAGTTTTTGGGCCCCAATGACCAGATCTGGGGGGAACGAAGT
 AGGTGGAGACGGAGGGTCTGGTCAAATAAGTTGCAGCCCCGTGTTTGCAGTAGA
 GAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTGTCAATGAATATT
 GAGGGACGTGATGCAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGATTCA
 ATGGCTAAGAAAACCAATGGAAATGCTTTTATTGGGAAGAAAATGTTTCAAATAT
 CAGACAAAAACAAAATCAATCCCGTTGATATTCCAATTAAGCAGACCATCCCCAA
 TTTCTTCTTTGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAAGC
 AACAAAATAGACACTATGGCTGTGACTGTTTCAGTACGTTTGGGAATGTGGGTGTT
 TACTCTTATTGAAATAAATGTAAAAAATGCTGTTGTTTCTACT

SEQ ID NO: 39 (NP, B/Ann Arbor/1/66 – trình tự thay thế)

AGCAGAAGCACAGCATTTTCTTGTGAACTTCAAGTACCAACAAAACTGAAAATC
 AAAATGTCCAACATGGATATTGACGGCATCAACACTGGAACAATTGACAAAACA
 CCAGAAGAAATAACTTCCGGAACCAAGTGGGGCAACCAGACCAATCATCAAGCCA
 GCAACCCTTGCCCCACCAAGCAATAAACGAACCCGAAACCCATCCCCAGAAAGG
 GCAACCACAAGCAGCGAAGCGATTGTCTGGAAGGAGAACCCAAAAGAAACAAAC
 CCCGACAGAGATAAAGAAGAGCGTCTACAATATGGTAGTGAAACTGGGTGAATT

CTACAACCAGATGATGGTCAAAGCTGGACTCAACGATGACATGGAGAGAAACCT
AATCCAAAATGCACATGCTGTGGAAAGAATTCTATTGGCTGCTACTGATGACAAG
AAAACCTGAATACCAAAAAGAAAAAGAATGCCAGAGATGTCAAAGAAGGGGAAAGA
AGAAATAGACCACAACAAAACAGGAGGCACCTTTTATAAGATGGTAAGAGATGA
TAAAACCATCTACTTCAGCCCTATAAGAATTACCTTTTTTAAAAGAAGAGGTGAAA
ACAATGTACAAGACCACCATGGGGAGTGATGGTTTCAGTGGACTAAATCACATCA
TGATTGGGCATTACAGATGAACGATGTCTGTTTCCAAAGATCAAAGGCACTAAA
AAGAGTTGGACTTGACCCTTCATTAATCAGTACTTTTGCAGGAAGCACACTCCCC
AGAAGATCAGGTGCAACTGGTGTTCGATCAAAGGAGGTGGAACCTTTAGTGGCA
GAAGCCATTTCGATTTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTATTGAGAGAC
ATCAGAGCCAAGACGGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTGAAAAACAAGTGCT
CTGCGCCCCAACAAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGAAACCCAG
GGATTGCAGACATAGAAGACCTAACCTGCTTGCCCGAAGCATGGTCGTTGTGAG
GCCCTCTGTAGCGAGCAAAGTGGTGTTCCTAAGCATTAAATGCTAAAATACCT
CAACTAGGGTTCAATGTTGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTC
TTTATAATATGGCAACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGACGATGCAAAAAGA
TAAATCACAAATTATTCTTCATGTCTTGCTTTGGAGCTGCCTATGAAGACCAAAGA
GTTTTGTCTGCACTAACCGGCACAGAATTCAAGCCTAGGTCAGCATTAAAGTGCA
AGGGTTTCCACGTTCCAGCAAAGGAGCAAGTGGAAGGAATGGGGGCAGCTCTGA
TGTCCATCAAGCTCCAGTTTTTGGGCCCCAATGACCAGATCTGGGGGGAACGAAGT
AGGTGGAGACGGAGGGTCTGGTCAAATAAGTTGCAGCCCCGTGTTTGCAGTAGA
GAGACCTATTGCTCTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTGTCAATGAATATT
GAGGGACGTGATGCAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAGATGATGAATGATTCA
ATGGCTAAGAAAACCAATGGAAATGCTTTCATTGGGAAGAAAATGTTTCAAATAT
CAGACAAAAACAAAATCAATCCCGTTGATATTCCAATTAAGCAGACCATCCCCAA
TTTCTTCTTTGGGAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAAGC
AACAAAATAGACACTATGGCTGTGACTGTTTCAGTACGTTTGAATGTGGGTGTT
TACTCTTATTGAAATAAATGTAAAAAATGCTGTTGTTTCTACT

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

ATGGAAAGAATAAAAGAGCTAAGGAATCTGATGTCACAATCTCGCACTCGCGAG
ATACTTACAAAAACTACTGTAGACCACATGGCCATAATCAAGAAATACACATCAG
GAAGACAGGAGAAAAACCCATCACTTAGAATGAAATGGATGATGGCAATGAAAT
ACCCAATTACAGCAGATAAAAGGATAACGGAAATGATTCCTGAAAGAAATGAGC
AAGGACAGACATTATGGAGTAAAGTGAATGATGCCGGATCAGACCGAGTGATGA
TATCACCCCTGGCTGTGACATGGTGGAAACAGAAATGGACCAGTGGCAAGTACTAT
TCACTATCCAAAAATCTACAAAACCTACTTTGAAAAGGTTGAAAGGTTAAACAT
GGAACCTTTGGCCCTGTACACTTTAGAAACCAAGTCAAAATACGCCGAAGAGTCG
ACATAAATCCTGGTCATGCAGACCTCAGCGCCAAGGAGGCACAGGATGTAATTAT
GGAAGTTGTTTTCCCTAATGAAGTGGGAGCCAGAATACTAACATCAGAATCGCAA
TTAACGATAACCAAGGAGAAAAAAGAAGAACTCCAGAATTGCAAAATTTCCCCT
TTGATGGTTGCATACATGTTAGAGAGGGAACTTGTCGCAAAACGAGATTTCTCC

CGGTTGCTGGTGGAAACAAGCAGTGTGTACATTGAAGTTTTGCATTTAACACAGGG
 GACATGCTGGGAGCAGATGTACACTCCAGGTGGGGAGGTGAGGAATGATGATGT
 TGATCAAAGCCTAATTATTGCTGCTAGGAACATAGTGAGAAGAGCTGCAGTATCA
 GCAGATCCACTAGCATCTTTATTAGAAATGTGCCATAGCACACAGATTGGTGGGA
 CAAGGATGGTGGATATTCTCAGGCAAAATCCAACAGAAGAACAAGCTGTGGATA
 TATGCAAAGCAGCAATGGGGCTGAGAATCAGTTCATCCTTCAGTTTTGGCGGATT
 CACATTTAAGAGAACAAGTGGATCATCAGTCAAAAGGGAGGAAGAAGTGCTCAC
 GGGCAATCTGCAAACATTGAAGCTAACTGTGCATGAGGGATATGAAGAGTTCAC
 AATGGTTGGGAAAAGGGCAACAGCTATACTCAGAAAAGCAACCAGGAGATTGAT
 TCAACTAATAGTGAGTGGAAGAGACGAACAGTCAATAGTCGAAGCAATAGTTGT
 AGCAATGGTATTCTCACAAGAAGATTGCATGGTAAAAGCAGTTAGAGGTGATCTG
 AATTCGTTAATAGAGCGAATCAGCGGTTGAATCCCATGCATCAACTTTTGAGAC
 ATTTTCAGAAGGATGCTAAAGTACTTTTCTTAAATTGGGGAATTGAACCTATCGA
 CAATGTGATGGGAATGATTGGGATATTACCTGATATGACTCCAAGTACCGAGATG
 TCAATGAGAGGAGTGAGAGTCAGCAAAATGGGTGTAGATGAATACTCCAATGCT
 GAAAGGGTAGTGGTGAGCATTGACCGTTTTTTGAGAGTCCGGGACCAAAGAGGA
 AATGTACTACTGTCTCCAGAGGAAGTCAGTGAAACACAGGGAACAGAGAACTG
 ACAATAACTTACTCTTCATCAATGATGTGGGAGATTAATGGCCCTGAGTCAGTGT
 TGATCAATACCTATCAGTGGATCATCAGAACTGGGAGACTGTAAAATTTCAGTG
 GTCTCAGAACCCTACAATGCTATACAATAAAATGGAATTCGAGCCATTTTCAGTCT
 CTAGTCCCTAAGGCCATTAGAGGCCAATACAGTGGGTTTTGTTAGAACTCTATTTT
 AACAAATGAGGGATGTGCTTGGGACCTTTGACACAACCTCAGATAATAAACTTCT
 TCCCTTTGCAGCCGCTCCACCAAAGCAAAGTAGAATGCAATTCTCATCATTGACT
 GTGAATGTGAGGGGATCAGGAATGAGAATACTTGTAAGGGGTAATTCTCCAGTAT
 TCAACTACAACAAGACCACTAAGAGACTCACAGTCCTCGGAAAGGATGCTGGCA
 CTTTAACCTGAAGACCCAGATGAAGGCACAGCTGGAGTGGAATCTGCTGTTCTAAG
 GGGATTCCTCATTCTAGGCAAAGAAGATAGAAGATATGGGCCAGCATTAAAGCAT
 CAATGAATTGAGCAACCTTGCGAAAGGGGAAAAAGCTAATGTGCTAATTGGGCA
 AGGGGACGTAGTGTTGGTAATGAAACGAAAACGGGACTCTAGCATACTTACTGA
 CAGCCAGACAGCGACCAAAGAATTTCGGATGGCCATCAAT

SEQ ID NO: 41 (mã hoá cùng trình tự axit amin như SEQ ID NO: 40)

ATGGAACGCATTAAAGAACTGCGCAACCTGATGAGCCAGAGCCGCACCCGCGAA
 ATTCTGACCAAAACCACCGTGGATCATATGGCGATTATTAATAAATATACCAGCG
 GCCGCCAGGAAAAAAACCCGAGCCTGCGCATGAAATGGATGATGGCGATGAAAT
 ATCCGATTACCGCGGATAAACGCATTACCGAAATGATTCCGGAACGCAACGAAC
 AGGGCCAGACCCTGTGGAGCAAAGTGAACGATGCGGGCAGCGATCGCGTGATGA
 TTAGCCCGCTGGCGGTGACCTGGTGGAAACCGCAACGGCCCGGTGGCGAGCACCA
 TTCATTATCCGAAAATTTATAAACCTATTTTGAAAAAGTGGAACGCCTGAAACA
 TGGCACCTTTGGCCCGGTGCATTTTCGCAACCAGGTGAAAATTCGCCGCCGCGTG
 GATATTAACCCGGGCCATGCGGATCTGAGCGCGAAAGAAGCGCAGGATGTGATT
 ATGGAAGTGGTGTTCGGAACGAAGTGGGCGCGCGCATTCTGACCAGCGAAAGC

CAGCTGACCATTACCAAAGAAAAAAGAAGAACTGCAGAACTGCAAAATTAGC
 CCGCTGATGGTGGCGTATATGCTGGAACGCGAACTGGTGCAGAAAACCCGCTTTC
 TGCCGGTGGCGGGCGGCACCAGCAGCGTGTATATTGAAGTGCTGCATCTGACCCA
 GGGCACCTGCTGGGAACAGATGTATACCCCGGGCGGCGAAGTGCGCAACGATGA
 TGTGGATCAGAGCCTGATTATTGCGGCGCGCAACATTGTGCGCCGCGCGGCGGTG
 AGCGCGGATCCGCTGGCGAGCCTGCTGGAAATGTGCCATAGCACCCAGATTGGC
 GGCACCCGCATGGTGGATATTCTGCGCCAGAACCCGACCGAAGAACAGGCGGTG
 GATATTTGCAAAGCGGCGATGGGCCTGCGCATTAGCAGCAGCTTTAGCTTTGGCG
 GCTTTACCTTTAAACGCACCAGCGGCAGCAGCGTGAAACGCGAAGAAGAAGTGC
 TGACCGGCAACCTGCAGACCCTGAAACTGACCGTGCATGAAGGCTATGAAGAAT
 TTACCATGGTGGGCAAACGCGCGACCGCGATTCTGCGCAAAGCGACCCGCCGCCT
 GATTGAGCTGATTGTGAGCGGCCGCGATGAACAGAGCATTGTGGAAGCGATTGTG
 GTGGCGATGGTGTTTAGCCAGGAAGATTGCATGGTGAAAGCGGTGCGCGGCGAT
 CTGAACTTTGTGAACCGCGCGAACCAGCGCCTGAACCCGATGCATCAGCTGCTGC
 GCCATTTTCAGAAAGATGCGAAAGTGCTGTTTCTGAACTGGGGCATTGAACCGAT
 TGATAACGTGATGGGCATGATTGGCATTCTGCCGGATATGACCCCGAGCACCGAA
 ATGAGCATGCGCGGCGTGCGCGTGAGCAAAATGGGCGTGGATGAATATAGCAAC
 GCGGAACGCGTGGTGGTGAGCATTGATCGCTTTCTGCGCGTGCGCGATCAGCGCG
 GCAACGTGCTGCTGAGCCCGGAAGAAGTGAGCGAAACCCAGGGCACCGAAAAAC
 TGACCATTACCTATAGCAGCAGCATGATGTGGGAAATTAACGGCCCGGAAAGCG
 TGCTGATTAACACCTATCAGTGGATTATTCGCAACTGGGAAACCGTGAAAATTCA
 GTGGAGCCAGAACCCGACCATGCTGTATAACAAAATGGAATTTGAACCGTTTCAG
 AGCCTGGTGCCGAAAGCGATTTCGCGGCCAGTATAGCGGCTTTGTGCGCACCTGT
 TTCAGCAGATGCGCGATGTGCTGGGCACCTTTGATACCAACCCAGATTATTAACT
 GCTGCCGTTTTCGCGCGGCGCGCCGCGAAACAGAGCCGCATGCAGTTTAGCAGCCTG
 ACCGTGAACGTGCGCGGCAGCGGCATGCGCATTCTGGTGCAGCGGCAACAGCCCG
 GTGTTTAACTATAACAAAACCAACAAACGCCTGACCGTGCTGGGCAAAGATGCG
 GGCACCCTGACCGAAGATCCGGATGAAGGCACCGCGGGCGTGGAAGCGCGGTG
 CTGCGCGGCTTTCTGATTCTGGGCAAAGAAGATCGCCGCTATGGCCCGGCGCTGA
 GCATTAACGAACTGAGCAACCTGGCGAAAGGCGAAAAAGCGAACGTGCTGATTG
 GCCAGGGCGATGTGGTGCTGGTGATGAAACGCAAACGCGATAGCAGCATTCTGA
 CCGATAGCCAGACCGCGACCAAACGCATTCGCATGGCGATTAAC

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

MKAIIVLLMVVTSNADRICTGITSSNSPHVVKATATQGEVNVTVGVIPLTTTPTKSHFANL
 KGTETRGKLCPKCLNCTDLVALGRPKCTGKIPSARVSILHEVRPVTSGCFPIMHDRT
 KIRQLPNLLRGYEHIRLSTHNVINAENAPGGPYKIGTSGSCPNTNGNGFFATMAWAV
 PKNDKNKTATNPLTIEVPYICTEGEDQITVWGFHSDDETQMAKLYGDSKPQKFTSSA
 NGVTTHYVSQIGGFNPQTEDGGLPQSGRIVVDYMVQKSGKTGTITYQRGILLPQKVW
 CASGRSKVIKSLPLIGEADCLHEKYGGLNLSKPYTGEHAKAIGNCPIWVKTPLKLA
 NGTKYRPPAKLLKERGFFGAIAGFLEGGWEGMIAGWHGYTSHGAHGVAVAADLKS
 TQEAINKITKNLSLSELEVKNLQRLSGAMDELHNEILELDEKVDDLADTISSQIELA

VLLSNEGIINSEDEHLLALERKLLKMLGPSAVEIGNGCFETKHKCNQTCLDRIAAGTF
DAGEFSLPTFDSL NITAASLND DGLDNHTILLYYSTAASSLAVTLMIAIFVVMVSRD
NVSCSICL

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

AGCATTTTCTTGTGAGCTTCGAGCACTAATAAACTGAAAATCAAAATGTCCAAC
ATGGATATTGACAGTATAAATACCGGAACAATCGATAAAAAACCAGAAGAAGT
ACTCCCGGAACCAGTGGGGCAACCAGACCAATCATCAAGCCAGCAACCCTTGCTC
CGCCAAGCAACAAACGAACCCGAAATCCATCCCCAGAAAGGACAACCACAAGCA
GTGAAACCGATATCGGAAGGAAAATCCAAAAGAAACAAACCCCAACAGAGATA
AAGAAGAGCGTCTACAACATGGTGGTAAAGCTGGGTGAATTCTACAACCAGATG
ATGGTCAAAGCTGGACTTAATGATGACATGGAAAGGAATCTAATCCAAAATGCA
CAAGCTGTGGAGAGAATCCTATTGGCTGCAACTGATGACAAGAAAAGTGAATAC
CAAAAGAAAAGGAATGCCAGAGATGTCAAAGAAGGGAAGGAAGAAATAGACCA
CAACAAGACAGGAGGCACCTTTTATAAGATGGTAAGAGATGATAAAACCATCTA
CTTCAGCCCTATAAAAATTACCTTTTTTAAAAGAAGAGGGTGAAAACAATGTACAAG
ACCACCATGGGGAGTGATGGTTTCAGTGGACTAAATCACATTATGATTGGACATT
CACAGATGAACGATGTCTGTTTCCAAAGATCAAAGGCACTGAAAAGGGTTGGAC
TTGACCCTTCATTAATCAGTACTTTTGCCGGAAGCACACTACCCAGAAGATCAGG
TACAACTGGTGTTGCAATCAAAGGAGGTGGAACCTTTAGTGGCAGAAGCCATTGCA
TTTATAGGAAGAGCAATGGCAGACAGAGGGCTACTGAGAGACATCAAGGCCAAG
ACAGCCTATGAAAAGATTCTTCTGAATCTGAAAAACAAGTGCTCTGCGCCCCAAC
AAAAGGCTCTAGTTGATCAAGTGATCGGAAGTAGGAACCCAGGGATTGCAGACA
TAGAAGACCTAACTCTGCTTGCCAGAAGCATGATAGTTGTCAGACCCTCTGTAGC
GAGCAAAGTGGTGCTTCCCATAAGCATTATGCTAAAATACCTCAACTAGGATTC
AATATCGAAGAATACTCTATGGTTGGGTATGAAGCCATGGCTCTTTATAATATGG
CAACACCTGTTTCCATATTAAGAATGGGAGATGACGCAAAAGATAAATCTCAACT
ATTCTTCATGTCGTGCTTCGGAGCTGCCTATGAAGATCTAAGAGTGTTATCTGCAC
TAACGGGCACCGAATTTAAGCCTAGATCAGCACTAAAATGCAAGGGTTTCCATGT
CCCGGCTAAGGAGCAAGTAGAAGGAATGGGGGCAGCTCTGATGTCCATCAAGCT
TCAGTTCTGGGCCCCAATGACCAGATCTGGAGGGAATGAAGTAAGTGGAGAAGG
AGGGTCTGGTCAAATAAGTTGCAGCCCTGTGTTTGCAGTAGAAAGACCTATTGCT
CTAAGCAAGCAAGCTGTAAGAAGAATGCTGTCAATGAACGTTGAAGGACGTGAT
GCAGATGTCAAAGGAAATCTACTCAAATGATGAATGATTCGATGGCAAAGAAA
ACCAGTGGAAATGCTTTCATTGGGAAGAAAATGTTTCAAATATCAGACAAAAAC
AAAGTCAATCCCATTTGAGATTCCAATTAAGCAGACCATCCCCAGTTTCTTCTTTGG
GAGGGACACAGCAGAGGATTATGATGACCTCGATTATTAAAGCAATAAAATAGA
CACTATGGCTGTGACTGTTTCAGTACGTTTGGGATGTGGGTGTTTACTCTTATTGA
AATAAATGTAAAA

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

MSNMDIDGINTGTIDKTPEEITSGTSGATRPIIKPATLAPPSNKRTRNPSPERATTSSEAI
 VGRRTQKKQTPTEIKKSVYNMVVKLGEFYNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAVER
 ILLAATDDKKTEYQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTFYKMVRDDKTIYFSPRITFL
 KEEVKTMYKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFAGS
 TLPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIFIGRAMADRGLLRDIRAKTAYEKILLNLKNKCS
 APQQKALVDQVIGSRNPGIADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPI SINAKIPQLGFN
 VEEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSQLFFMSCFGAAYEDQRVLSAL
 TGTEFKPRSALKCKGFHVPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGDGG
 SGQISCSPVFAVERPIALSKQAVRRMLSMNIEGRDADVKGNNLLKMMNDSMAKKTNG
 NAFIGKKMFQISDKNKINPVDIPIKQTIPNFFFGRDTAEDYDDL DY

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

MSNMDIDGINTGTIDKTPEEITSGTSGATRPIIKPATLAPPSNKRTRNPSPERAATSSEA
 DVGRRTQKKQTPTEIKKSVYNMVVKLGEFYNQMMVKAGLNDDMERNLIQNAHAA
 ERILLAATDDKKTEFQKKKNARDVKEGKEEIDHNKTGGTFYKMVRDDKTIYFSPRIT
 FLKEEVKTMYKTTMGSDGFSGLNHIMIGHSQMNDVCFQRSKALKRVGLDPSLISTFA
 GSTLPRRSGATGVAIKGGGTLVAEAIFIGRAMADRGLLRDIRAKTAYEKILLNLKNK
 CSAPQQKALVDQVIGSRNPGIADIEDLTLLARSMVVVRPSVASKVVLPI SINAKIPQLG
 FNVEEYSMVGYEAMALYNMATPVSILRMGDDAKDKSQLFFMSCFGAAYEDQRVLS
 ALTGTEFKHRSALKCKGFHVPKEQVEGMGAALMSIKLQFWAPMTRSGGNEVGGD
 GGSQISCSPVFAVERPIALSKQAVRRMLSMNIEGRDADVKGNNLLKMMNDSMTKKT
 NGNAFIGKKMFQISDKNKTNPIEPIKQTIPNFFFGRDTAEDYDDL DY

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Virut cúm tái sắp xếp bao gồm: đoạn PA có trình tự SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 có trình tự SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 có trình tự SEQ ID NO: 13, đoạn NP có trình tự SEQ ID NO: 14, đoạn NS có trình tự SEQ ID NO: 35 và đoạn M có trình tự SEQ ID NO: 34.
2. Virut cúm tái sắp xếp theo điểm 1, trong đó virut này được sinh trưởng trong dịch nuôi cấy tế bào.
3. Virut cúm tái sắp xếp theo điểm 1, trong đó virut này được sinh trưởng trong trứng.
4. Hệ thống biểu hiện chứa một hoặc nhiều cấu trúc biểu hiện mã hóa virut cúm tái sắp xếp theo điểm 1.
5. Vacxin được sản xuất từ virut cúm tái sắp xếp theo điểm 1.
6. Virut cúm tái sắp xếp theo điểm 1, trong đó virut này còn bao gồm các đoạn HA và NA.
7. Virut cúm tái sắp xếp bao gồm: đoạn PA chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi SEQ ID NO: 11, đoạn PB1 chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi SEQ ID NO: 12, đoạn PB2 chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi SEQ ID NO: 13, đoạn NP chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi SEQ ID NO: 14, đoạn NS chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi SEQ ID NO: 35 và đoạn M chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi SEQ ID NO: 34.
8. Virut cúm tái sắp xếp theo điểm 7, trong đó virut này được sinh trưởng trong dịch nuôi cấy tế bào.
9. Virut cúm tái sắp xếp theo điểm 7, trong đó virut này được sinh trưởng trong trứng.
10. Hệ thống biểu hiện chứa một hoặc nhiều cấu trúc biểu hiện mã hóa virut cúm tái sắp xếp theo điểm 7.
11. Vacxin được sản xuất từ virut cúm tái sắp xếp theo điểm 7.
12. Virut cúm tái sắp xếp theo điểm 7, trong đó virut này còn bao gồm các đoạn HA và NA.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Novartis AG
Synthetic Genomic Vaccines, Inc.

<120> VIRUT CÚM B TÁI SẮP XẾP, HỆ THỐNG BIỂU HIỆN CHỨA VIRUT VÀ VACCIN
ĐƯỢC SẢN XUẤT TỪ VIRUT NÀY

<130> P063403WO

<140> PCT/_____

<141> 2014-03-13

<150> US61/779,888

<151> 2013-03-13

<160> 45

<170> SeqWin2010, version 1.0

<210> 1

<211> 726

<212> PRT

<213> Cúm B

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Met Ile Phe Ser Tyr Asn Gln Asp Tyr Ser Leu Ser Asn Glu Ser

145		150		155		160									
Ser	Leu	Asp	Glu	Glu	Gly	Lys	Gly	Arg	Val	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Glu
			165						170					175	
Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Ser	Leu	Lys	Asn	Leu	Trp	Gln	Val	Leu	Ile	Gly
			180					185					190		
Glu	Glu	Asp	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Asp	Phe	Lys	Leu	Gly	Gln	Thr	Ile
		195					200					205			
Ser	Arg	Leu	Arg	Asp	Ile	Ser	Val	Pro	Ala	Gly	Phe	Ser	Asn	Phe	Glu
	210					215					220				
Gly	Met	Arg	Ser	Tyr	Ile	Asp	Asn	Ile	Asp	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Glu
225					230					235					240
Arg	Asn	Leu	Ala	Arg	Met	Ser	Pro	Leu	Val	Ser	Val	Thr	Pro	Lys	Lys
				245					250					255	
Leu	Thr	Trp	Glu	Asp	Leu	Arg	Pro	Ile	Gly	Pro	His	Ile	Tyr	Asp	His
			260					265					270		
Glu	Leu	Pro	Glu	Val	Pro	Tyr	Asn	Ala	Phe	Leu	Leu	Met	Ser	Asp	Glu
		275					280					285			
Leu	Gly	Leu	Ala	Asn	Met	Thr	Glu	Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Pro	Lys	Thr
	290					295					300				
Leu	Ala	Lys	Glu	Cys	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Arg	Asp	Gln	Thr
305					310					315					320
Asp	Pro	Ile	Leu	Ile	Met	Lys	Ser	Glu	Lys	Ala	Asn	Glu	Asn	Phe	Leu
			325						330					335	
Trp	Lys	Leu	Trp	Arg	Asp	Cys	Val	Asn	Thr	Ile	Ser	Asn	Glu	Glu	Thr
		340						345					350		
Ser	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Lys	Trp	Ala	Thr	Gly	Asp
		355					360					365			
Gly	Leu	Thr	Tyr	Gln	Lys	Ile	Met	Lys	Glu	Val	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu
	370					375					380				
Thr	Met	Cys	Gln	Glu	Glu	Pro	Lys	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Arg	Val	Ala
385				390						395					400
Ala	Trp	Val	Gln	Thr	Glu	Met	Asn	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ser	Lys
			405					410						415	
Arg	Ala	Leu	Asp	Leu	Pro	Glu	Ile	Gly	Pro	Asp	Ile	Ala	Pro	Val	Glu
		420						425					430		
His	Val	Gly	Ser	Glu	Arg	Arg	Lys	Tyr	Phe	Val	Asn	Glu	Ile	Asn	Tyr

435	440	445
Cys Lys Ala Ser Thr Val Met Met Lys Tyr Val Leu Phe His Thr Ser		
450	455	460
Leu Leu Asn Glu Ser Asn Ala Ser Met Gly Lys Tyr Lys Val Ile Pro		
465	470	475
Ile Thr Asn Arg Val Val Asn Glu Lys Gly Glu Ser Phe Asp Met Leu		
	485	490
Tyr Gly Leu Ala Val Lys Gly Gln Ser His Leu Arg Gly Asp Thr Asp		
	500	505
Val Val Thr Val Val Thr Phe Glu Phe Ser Ser Thr Asp Pro Arg Val		
	515	520
Asp Ser Gly Lys Trp Pro Lys Tyr Thr Val Phe Arg Ile Gly Ser Leu		
	530	535
Phe Val Ser Gly Arg Glu Lys Ser Val Tyr Leu Tyr Cys Arg Val Asn		
545	550	555
Gly Thr Asn Lys Ile Gln Met Lys Trp Gly Met Glu Ala Arg Arg Cys		
	565	570
Leu Leu Gln Ser Met Gln Gln Met Glu Ala Ile Val Glu Gln Glu Ser		
	580	585
Ser Ile Gln Gly Tyr Asp Met Thr Lys Ala Cys Phe Lys Gly Asp Arg		
	595	600
Val Asn Ser Pro Lys Thr Phe Ser Ile Gly Thr Gln Glu Gly Lys Leu		
	610	615
Val Lys Gly Ser Phe Gly Lys Ala Leu Arg Val Ile Phe Thr Lys Cys		
625	630	635
Leu Met His Tyr Val Phe Gly Asn Ala Gln Leu Glu Gly Phe Ser Ala		
	645	650
Glu Ser Arg Arg Leu Leu Leu Leu Ile Gln Ala Leu Lys Asp Arg Lys		
	660	665
Gly Pro Trp Val Phe Asp Leu Glu Gly Met Tyr Ser Gly Ile Glu Glu		
	675	680
Cys Ile Ser Asn Asn Pro Trp Val Ile Gln Ser Val Tyr Trp Phe Asn		
	690	695
Glu Trp Leu Gly Phe Glu Lys Glu Gly Asn Lys Val Leu Glu Ser Val		
705	710	715
Asp Glu Ile Met Asp Glu		

725

<210> 2
 <211> 752
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 2

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

					245					250							255		
Asn	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Cys	Glu	Asn	Leu	Glu	Gln	Ser	Gly	Leu	Pro				
			260					265					270						
Val	Gly	Gly	Asn	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Leu	Ser	Asn	Ala	Val	Ala	Lys				
		275					280					285							
Met	Leu	Ser	Asn	Cys	Pro	Pro	Gly	Gly	Ile	Ser	Met	Thr	Val	Thr	Gly				
	290					295					300								
Asp	Asn	Thr	Lys	Trp	Asn	Glu	Cys	Leu	Asn	Pro	Arg	Ile	Phe	Leu	Ala				
305					310					315					320				
Met	Thr	Glu	Arg	Ile	Thr	Arg	Asp	Ser	Pro	Val	Trp	Phe	Arg	Asp	Phe				
				325					330					335					
Cys	Ser	Ile	Ala	Pro	Val	Leu	Phe	Ser	Asn	Lys	Ile	Ala	Arg	Leu	Gly				
			340					345					350						
Lys	Gly	Phe	Met	Ile	Thr	Ser	Lys	Thr	Lys	Arg	Leu	Lys	Ala	Gln	Ile				
		355					360					365							
Pro	Cys	Pro	Asp	Leu	Phe	Ser	Ile	Pro	Leu	Glu	Arg	Tyr	Asn	Glu	Glu				
	370					375					380								
Thr	Arg	Ala	Lys	Leu	Lys	Lys	Leu	Lys	Pro	Phe	Phe	Asn	Glu	Glu	Gly				
385					390					395					400				
Thr	Ala	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Met	Met	Met	Gly	Met	Phe	Asn	Met	Leu				
				405					410					415					
Ser	Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ala	Ala	Leu	Gly	Ile	Lys	Asn	Ile	Gly	Asn				
			420					425					430						
Lys	Glu	Tyr	Leu	Trp	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser	Ser	Asp	Asp	Phe	Ala	Leu				
		435					440					445							
Phe	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Glu	Glu	Thr	Cys	Met	Glu	Gly	Ile	Asn	Asp				
	450					455					460								
Phe	Tyr	Arg	Thr	Cys	Lys	Leu	Leu	Gly	Val	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Lys				
465					470					475					480				
Ser	Tyr	Cys	Asn	Glu	Thr	Gly	Met	Phe	Glu	Phe	Thr	Ser	Met	Phe	Tyr				
				485					490					495					
Arg	Asp	Gly	Phe	Val	Ser	Asn	Phe	Ala	Met	Glu	Leu	Pro	Ser	Phe	Gly				
			500					505					510						
Val	Ala	Gly	Val	Asn	Glu	Ser	Ala	Asp	Met	Ala	Ile	Gly	Met	Thr	Ile				
		515					520					525							
Ile	Lys	Asn	Asn	Met	Ile	Asn	Asn	Gly	Met	Gly	Pro	Ala	Thr	Ala	Gln				

530										535										540																																			
Thr	Ala	Ile	Gln	Leu	Phe	Ile	Ala	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Cys																																								
545					550					555					560																																								
His	Arg	Gly	Asp	Ser	Lys	Val	Glu	Gly	Lys	Arg	Met	Lys	Ile	Ile	Lys																																								
				565					570					575																																									
Glu	Leu	Trp	Glu	Asn	Thr	Lys	Gly	Arg	Asp	Gly	Leu	Leu	Val	Ala	Asp																																								
			580					585					590																																										
Gly	Gly	Pro	Asn	Ile	Tyr	Asn	Leu	Arg	Asn	Leu	His	Ile	Pro	Glu	Ile																																								
		595					600					605																																											
Val	Leu	Lys	Tyr	Asn	Leu	Met	Asp	Pro	Glu	Tyr	Lys	Gly	Arg	Leu	Leu																																								
		610				615					620																																												
His	Pro	Gln	Asn	Pro	Phe	Val	Gly	His	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Ile	Lys																																								
					630					635					640																																								
Glu	Ala	Asp	Ile	Thr	Pro	Ala	His	Gly	Pro	Val	Lys	Lys	Met	Asp	Tyr																																								
				645					650					655																																									
Asp	Ala	Val	Ser	Gly	Thr	His	Ser	Trp	Arg	Thr	Lys	Arg	Asn	Arg	Ser																																								
			660					665					670																																										
Ile	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Arg	Asn	Met	Ile	Leu	Glu	Glu	Gln	Cys	Tyr																																								
		675					680					685																																											
Ala	Lys	Cys	Cys	Asn	Leu	Phe	Glu	Ala	Cys	Phe	Asn	Ser	Ala	Ser	Tyr																																								
		690				695				700																																													
Arg	Lys	Pro	Val	Gly	Gln	His	Ser	Met	Leu	Glu	Ala	Met	Ala	His	Arg																																								
					710				715					720																																									
Leu	Arg	Met	Asp	Ala	Arg	Leu	Asp	Tyr	Glu	Ser	Gly	Arg	Met	Ser	Lys																																								
				725					730					735																																									
Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Ala	Met	Ala	His	Leu	Gly	Glu	Ile	Gly	Tyr	Ile																																								
			740					745					750																																										
<210>	3																																																						
<211>	770																																																						
<212>	PRT																																																						
<213>	Cuñ B																																																						
<400>	3																																																						
Met	Thr	Leu	Ala	Lys	Ile	Glu	Leu	Leu	Lys	Gln	Leu	Leu	Arg	Asp	Asn																																								
				5					10					15																																									
Glu	Ala	Lys	Thr	Val	Leu	Lys	Gln	Thr	Thr	Val	Asp	Gln	Tyr	Asn	Ile																																								
				20				25					30																																										
Ile	Arg	Lys	Phe	Asn	Thr	Ser	Arg	Ile	Glu	Lys	Asn	Pro	Ser	Leu	Arg																																								

35	40	45																	
Met	Lys	Trp	Ala	Met	Cys	Ser	Asn	Phe	Pro	Leu	Ala	Leu	Thr	Lys	Gly				
50						55					60								
Asp	Met	Ala	Asn	Arg	Ile	Pro	Leu	Glu	Tyr	Lys	Gly	Ile	Gln	Leu	Lys				
65					70					75					80				
Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Ile	Gly	Thr	Lys	Gly	Gln	Met	Cys	Ser	Ile	Ala				
				85					90					95					
Ala	Val	Thr	Trp	Trp	Asn	Thr	Tyr	Gly	Pro	Ile	Gly	Asp	Thr	Glu	Gly				
			100					105					110						
Phe	Glu	Arg	Val	Tyr	Glu	Ser	Phe	Phe	Leu	Arg	Lys	Met	Arg	Leu	Asp				
		115					120					125							
Asn	Ala	Thr	Trp	Gly	Arg	Ile	Thr	Phe	Gly	Pro	Val	Glu	Arg	Val	Arg				
130						135					140								
Lys	Arg	Val	Leu	Leu	Asn	Pro	Leu	Thr	Lys	Glu	Met	Pro	Pro	Asp	Glu				
145					150					155					160				
Ala	Ser	Asn	Val	Ile	Met	Glu	Ile	Leu	Phe	Pro	Lys	Glu	Ala	Gly	Ile				
				165					170					175					
Pro	Arg	Glu	Ser	Thr	Trp	Ile	His	Arg	Glu	Leu	Ile	Lys	Glu	Lys	Arg				
			180					185					190						
Glu	Lys	Leu	Lys	Gly	Thr	Met	Ile	Thr	Pro	Ile	Val	Leu	Ala	Tyr	Met				
		195					200					205							
Leu	Glu	Arg	Glu	Leu	Val	Ala	Arg	Arg	Arg	Phe	Leu	Pro	Val	Ala	Gly				
	210					215					220								
Ala	Thr	Ser	Ala	Glu	Phe	Ile	Glu	Met	Leu	His	Cys	Leu	Gln	Gly	Glu				
225					230					235					240				
Asn	Trp	Arg	Gln	Ile	Tyr	His	Pro	Gly	Gly	Asn	Lys	Leu	Thr	Glu	Ser				
				245					250					255					
Arg	Ser	Gln	Ser	Met	Ile	Val	Ala	Cys	Arg	Lys	Ile	Ile	Arg	Arg	Ser				
			260					265					270						
Ile	Val	Ala	Ser	Asn	Pro	Leu	Glu	Leu	Ala	Val	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys				
		275					280					285							
Thr	Val	Ile	Asp	Thr	Glu	Pro	Leu	Lys	Ser	Cys	Leu	Ala	Ala	Ile	Asp				
	290					295					300								
Gly	Gly	Asp	Val	Ala	Cys	Asp	Ile	Ile	Arg	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Lys				
305					310					315					320				
Ile	Arg	Gln	Arg	Gln	Arg	Phe	Gly	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Ile	Ser				

[illegible]

610					615					620					
Pro	Pro	Lys	Leu	Arg	Ser	Asn	Gly	Glu	Pro	Tyr	Gln	Phe	Leu	Lys	Leu
625					630					635					640
Val	Leu	Lys	Gly	Gly	Gly	Glu	Asn	Phe	Ile	Glu	Val	Arg	Lys	Gly	Ser
				645					650					655	
Pro	Leu	Phe	Ser	Tyr	Asn	Pro	Gln	Thr	Glu	Val	Leu	Thr	Ile	Cys	Gly
			660					665					670		
Arg	Met	Met	Ser	Leu	Lys	Gly	Lys	Ile	Glu	Asp	Glu	Glu	Arg	Asn	Arg
		675					680					685			
Ser	Met	Gly	Asn	Ala	Val	Leu	Ala	Gly	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Lys	Tyr
	690					695					700				
Asp	Pro	Asp	Leu	Gly	Asp	Phe	Lys	Thr	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Lys	Leu
705					710					715					720
Lys	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Asn	Ile	Leu	Leu	Tyr	Gln	Gly	Lys	Pro	Val
				725					730					735	
Lys	Val	Val	Lys	Arg	Lys	Arg	Tyr	Ser	Ala	Leu	Ser	Asn	Asp	Ile	Ser
			740				745					750			
Gln	Gly	Ile	Lys	Arg	Gln	Arg	Met	Thr	Val	Glu	Ser	Met	Gly	Trp	Ala
		755					760					765			
Leu	Ser														
	770														
<210>	4														
<211>	560														
<212>	PRT														
<213>	Cum B														
<400>	4														
Met	Ser	Asn	Met	Asp	Ile	Asp	Gly	Ile	Asn	Thr	Gly	Thr	Ile	Asp	Lys
1				5					10					15	
Thr	Pro	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser	Gly	Thr	Ser	Gly	Thr	Thr	Arg	Pro	Ile
			20					25					30		
Ile	Arg	Pro	Ala	Thr	Leu	Ala	Pro	Pro	Ser	Asn	Lys	Arg	Thr	Arg	Asn
		35					40					45			
Pro	Ser	Pro	Glu	Arg	Ala	Thr	Thr	Ser	Ser	Glu	Asp	Asp	Val	Gly	Arg
	50					55					60				
Lys	Thr	Gln	Lys	Lys	Gln	Thr	Pro	Thr	Glu	Ile	Lys	Lys	Ser	Val	Tyr
65					70					75					80
Asn	Met	Val	Val	Lys	Leu	Gly	Glu	Phe	Tyr	Asn	Gln	Met	Met	Val	Lys

85										90					95				
Ala	Gly	Leu	Asn	Asp	Asp	Met	Glu	Arg	Asn	Leu	Ile	Gln	Asn	Ala	His				
			100					105					110						
Ala	Val	Glu	Arg	Ile	Leu	Leu	Ala	Ala	Thr	Asp	Asp	Lys	Lys	Thr	Glu				
		115					120					125							
Phe	Gln	Lys	Lys	Lys	Asn	Ala	Arg	Asp	Val	Lys	Glu	Gly	Lys	Glu	Glu				
	130					135					140								
Ile	Asp	His	Asn	Lys	Thr	Gly	Gly	Thr	Phe	Tyr	Lys	Met	Val	Arg	Asp				
145					150					155					160				
Asp	Lys	Thr	Ile	Tyr	Phe	Ser	Pro	Ile	Arg	Ile	Thr	Phe	Leu	Lys	Glu				
				165					170					175					
Glu	Val	Lys	Thr	Met	Tyr	Lys	Thr	Thr	Met	Gly	Ser	Asp	Gly	Phe	Ser				
			180					185					190						
Gly	Leu	Asn	His	Ile	Met	Ile	Gly	His	Ser	Gln	Met	Asn	Asp	Val	Cys				
	195						200					205							
Phe	Gln	Arg	Ser	Lys	Ala	Leu	Lys	Arg	Val	Gly	Leu	Asp	Pro	Ser	Leu				
	210					215					220								
Ile	Ser	Thr	Phe	Ala	Gly	Ser	Thr	Val	Pro	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Thr				
225					230					235					240				
Gly	Val	Ala	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Thr	Leu	Val	Ala	Glu	Ala	Ile	Arg				
				245					250					255					
Phe	Ile	Gly	Arg	Ala	Met	Ala	Asp	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Asp	Ile	Lys				
			260					265					270						
Ala	Lys	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ile	Leu	Leu	Asn	Leu	Lys	Asn	Lys	Cys				
		275					280					285							
Ser	Ala	Pro	Gln	Gln	Lys	Ala	Leu	Val	Asp	Gln	Val	Ile	Gly	Ser	Arg				
	290					295					300								
Asn	Pro	Gly	Ile	Ala	Asp	Ile	Glu	Asp	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Arg	Ser				
305					310					315					320				
Met	Val	Val	Val	Arg	Pro	Ser	Val	Ala	Ser	Lys	Val	Val	Leu	Pro	Ile				
				325					330					335					
Ser	Ile	Tyr	Ala	Lys	Ile	Pro	Gln	Leu	Gly	Phe	Asn	Val	Glu	Glu	Tyr				
			340					345					350						
Ser	Met	Val	Gly	Tyr	Glu	Ala	Met	Ala	Leu	Tyr	Asn	Met	Ala	Thr	Pro				
		355					360					365							
Val	Ser	Ile	Leu	Arg	Met	Gly	Asp	Asp	Ala	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Leu				

370 375 380
 Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys
 405 410 415
 Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala
 420 425 430
 Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser
 435 440 445
 Gly Gly Asn Glu Val Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys
 450 455 460
 Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala
 465 470 475 480
 Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Ile Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val
 485 490 495
 Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr
 500 505 510
 Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
 515 520 525
 Asn Lys Thr Asn Pro Ile Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn
 530 535 540
 Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr
 545 550 555 560

 <210> 5
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Cum B

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

65					70					75					80
Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Met	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Lys	Lys	Lys	Gly	Leu
				85					90					95	
Ile	Leu	Ala	Glu	Arg	Lys	Met	Arg	Arg	Cys	Val	Ser	Phe	His	Glu	Ala
			100					105					110		
Phe	Glu	Ile	Ala	Glu	Gly	His	Glu	Ser	Ser	Ala	Leu	Leu	Tyr	Cys	Leu
		115					120					125			
Met	Val	Met	Tyr	Leu	Asn	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser	Met	Gln	Val	Lys	Leu
	130					135					140				
Gly	Thr	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Glu	Lys	Gln	Ala	Ser	His	Ser	His	Arg
145					150					155					160
Ala	His	Ser	Arg	Ala	Ala	Arg	Ser	Ser	Val	Pro	Gly	Val	Arg	Arg	Glu
				165					170					175	
Met	Gln	Met	Val	Ser	Ala	Met	Asn	Thr	Ala	Lys	Thr	Met	Asn	Gly	Met
			180					185					190		
Gly	Lys	Gly	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Leu	Ala	Glu	Glu	Leu	Gln	Ser	Asn
		195					200					205			
Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Ser	Leu	Gly	Ala	Ser	Gln	Lys	Asn	Gly	Glu	Gly
	210					215						220			
Ile	Ala	Lys	Asp	Val	Met	Glu	Val	Leu	Lys	Gln	Ser	Ser	Met	Gly	Asn
225					230					235					240
Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Lys	Tyr	Leu								
				245											
<210>	6														
<211>	109														
<212>	PRT														
<213>	Cum B														
<400>	6														
Met	Leu	Glu	Pro	Phe	Gln	Ile	Leu	Thr	Ile	Cys	Ser	Phe	Ile	Leu	Ser
1				5					10					15	
Ala	Leu	His	Phe	Met	Ala	Trp	Thr	Ile	Gly	His	Leu	Asn	Gln	Ile	Lys
			20					25					30		
Arg	Gly	Ile	Asn	Met	Lys	Ile	Arg	Ile	Lys	Gly	Pro	Asn	Lys	Glu	Thr
		35					40					45			
Ile	Asn	Arg	Glu	Val	Ser	Ile	Leu	Arg	His	Ser	Tyr	Gln	Lys	Glu	Ile
	50					55					60				
Gln	Ala	Lys	Glu	Thr	Met	Lys	Glu	Val	Leu	Ser	Asp	Asn	Met	Glu	Val

65		70		75		80									
Leu	Asn	Asp	His	Ile	Ile	Ile	Glu	Gly	Leu	Ser	Ala	Glu	Glu	Ile	Ile
				85					90					95	
Lys	Met	Gly	Glu	Thr	Val	Leu	Glu	Ile	Glu	Glu	Leu	His			
			100					105							
<210>	7														
<211>	282														
<212>	PRT														
<213>	Cum B														
<400>	7														
Met	Ala	Asn	Asn	Asn	Met	Thr	Thr	Thr	Gln	Ile	Glu	Val	Gly	Pro	Gly
1				5					10					15	
Ala	Thr	Asn	Ala	Thr	Ile	Asn	Phe	Glu	Ala	Gly	Ile	Leu	Glu	Cys	Tyr
			20					25					30		
Glu	Arg	Leu	Ser	Trp	Gln	Arg	Ala	Leu	Asp	Tyr	Pro	Gly	Gln	Asp	Arg
		35					40					45			
Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Arg	Lys	Leu	Glu	Ser	Arg	Ile	Lys	Thr	His	Asn
	50					55					60				
Lys	Ser	Glu	Pro	Glu	Ser	Lys	Arg	Met	Ser	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys	Ala
65						70				75					80
Ile	Gly	Val	Lys	Met	Met	Lys	Val	Leu	Leu	Phe	Met	Asn	Pro	Ser	Ala
				85					90					95	
Gly	Ile	Glu	Gly	Phe	Glu	Pro	Tyr	Cys	Met	Lys	Ser	Ser	Ser	Asn	Ser
			100					105						110	
Asn	Cys	Thr	Lys	Tyr	Asn	Trp	Thr	Asp	Tyr	Pro	Ser	Thr	Pro	Glu	Arg
		115					120					125			
Cys	Leu	Asp	Asp	Ile	Glu	Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Val	Asp	Gly	Pro	Thr
	130					135					140				
Glu	Ile	Val	Leu	Arg	Asp	Met	Asn	Asn	Lys	Asp	Ala	Arg	Gln	Lys	Ile
145					150					155					160
Lys	Glu	Glu	Val	Asn	Thr	Gln	Lys	Glu	Gly	Lys	Phe	Arg	Leu	Thr	Ile
				165					170					175	
Lys	Arg	Asp	Met	Arg	Asn	Val	Leu	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Val	Asn	Gly
			180					185					190		
Thr	Phe	Leu	Lys	His	Pro	Asn	Gly	His	Lys	Ser	Leu	Ser	Thr	Leu	His
		195					200					205			
Arg	Leu	Asn	Ala	Tyr	Asp	Gln	Ser	Gly	Arg	Leu	Val	Ala	Lys	Leu	Val

210 215 220
 Ala Thr Asp Asp Leu Thr Val Glu Asp Glu Glu Asp Gly His Arg Ile
 225 230 235 240
 Leu Asn Ser Leu Phe Glu Arg Leu Asn Glu Gly His Ser Lys Pro Ile
 245 250 255
 Arg Ala Ala Glu Thr Ala Val Gly Val Leu Ser Gln Phe Gly Gln Glu
 260 265 270
 His Arg Leu Ser Pro Glu Glu Gly Asp Asn
 275 280

 <210> 8
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Cum B

 <400> 8
 Met Ala Asn Asn Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Trp Arg Met Lys
 1 5 10 15
 Lys Met Ala Ile Gly Ser Ser Thr His Ser Ser Ser Val Leu Met Lys
 20 25 30
 Asp Ile Gln Ser Gln Phe Glu Gln Leu Lys Leu Arg Trp Glu Ser Tyr
 35 40 45
 Pro Asn Leu Val Lys Ser Thr Asp Tyr His Gln Lys Arg Glu Thr Ile
 50 55 60
 Arg Leu Val Thr Glu Glu Leu Tyr Leu Leu Ser Lys Arg Ile Asp Asp
 65 70 75 80
 Asn Ile Leu Phe His Lys Thr Val Ile Ala Asn Ser Ser Ile Ile Ala
 85 90 95
 Asp Met Val Val Ser Leu Ser Leu Leu Glu Thr Leu Tyr Glu Met Lys
 100 105 110
 Asp Val Val Glu Val Tyr Ser Arg Gln Cys Leu
 115 120

 <210> 9
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Cum B

 <400> 9
 Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp
 1 5 10 15
 Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys

[illegible]

305					310					315						320
Ser	Lys	Pro	Tyr	Tyr	Thr	Gly	Glu	His	Ala	Lys	Ala	Ile	Gly	Asn	Cys	
				325					330					335		
Pro	Ile	Trp	Val	Lys	Thr	Pro	Leu	Lys	Leu	Ala	Asn	Gly	Thr	Lys	Tyr	
			340					345					350			
Arg	Pro	Pro	Ala	Lys	Leu	Leu	Lys	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Gly	Ala	Ile	
		355					360					365				
Ala	Gly	Phe	Leu	Glu	Gly	Gly	Trp	Glu	Gly	Met	Ile	Ala	Gly	Trp	His	
	370					375					380					
Gly	Tyr	Thr	Ser	His	Gly	Ala	His	Gly	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Asp	Leu	
385					390					395					400	
Lys	Ser	Thr	Gln	Glu	Ala	Ile	Asn	Lys	Ile	Thr	Lys	Asn	Leu	Asn	Ser	
			405						410					415		
Leu	Ser	Glu	Leu	Glu	Val	Lys	Asn	Leu	Gln	Arg	Leu	Ser	Gly	Ala	Met	
			420					425					430			
Asp	Glu	Leu	His	Asn	Glu	Ile	Leu	Glu	Leu	Asp	Glu	Lys	Val	Asp	Asp	
		435					440					445				
Leu	Arg	Ala	Asp	Thr	Ile	Ser	Ser	Gln	Ile	Glu	Leu	Ala	Val	Leu	Leu	
	450					455					460					
Ser	Asn	Glu	Gly	Ile	Ile	Asn	Ser	Glu	Asp	Glu	His	Leu	Leu	Ala	Leu	
465					470					475					480	
Glu	Arg	Lys	Leu	Lys	Lys	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Gly	
				485					490					495		
Asn	Gly	Cys	Phe	Glu	Thr	Lys	His	Lys	Cys	Asn	Gln	Thr	Cys	Leu	Asp	
			500					505					510			
Arg	Ile	Ala	Ala	Gly	Thr	Phe	Asp	Ala	Gly	Glu	Phe	Ser	Leu	Pro	Thr	
		515					520					525				
Phe	Asp	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Ala	Ala	Ser	Leu	Asn	Asp	Asp	Gly	Leu	
	530					535					540					
Asp	Asn	His	Thr	Ile	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ser	Thr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	
545					550					555					560	
Ala	Val	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Ile	Phe	Val	Val	Tyr	Met	Val	Ser	Arg	
				565					570					575		
Asp	Asn	Val	Ser	Cys	Ser	Ile	Cys	Leu								
			580				585									

$\langle 210 \rangle$ 10

<211> 466
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 10

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

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

<210> 11
 <211> 2305
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 11
 agcagaagcg gtgcgtttga tttgtcataa tggatacttt tattacaaga aacttccaga 60
 ctacaataat acaaaaggcc aaaaacacaa tggcagaatt tagtgaagat cctgaattgc 120
 aaccagcaat gctattcaat atctgcgtcc atctagaggt ttgctatgta ataagtgaca 180
 tgaattttct tgacgaagaa ggaaaagcat atacagcatt agaaggacaa gggaaagaac 240
 aaaacttgag accacaatat gaagtaattg agggaaatgcc aagaaccata gcatggatgg 300
 tccagagatc cttagctcaa gagcatggaa tagagactcc caagtatctg gctgatttgt 360
 ttgattataa aaccaaaaga tttatagaag ttggaataac aaagggattg gctgatgatt 420

acttttggaa aaagaaagaa aagttgggaa atagcatgga actgatgata ttcagctaca 480
 atcaagacta ctcgttaagt aatgaatcct cattggatga ggaagggaaa gggagagtgc 540
 taagcagact cacagaactt caggctgaat taagtctgaa aaatttatgg caagttctca 600
 taggagaaga agatgttgaa aaggggaattg attttaaact tggacaaaca atatctagac 660
 taagggatat atctgttcca gctgggttct ccaattttga aggaatgagg agctacatag 720
 acaatataga cccaaaagga gcaatagaga gaaatctagc aaggatgtct cccttagtat 780
 cagtcacacc taaaaagtta acatgggagg acctaagacc aatagggcct cacatttacg 840
 accatgagct accagaagtt ccatataatg cttttcttct aatgtctgat gaactgggat 900
 tggccaatat gactgaggga aagtccaaaa aaccgaagac attagccaaa gaatgtctag 960
 aaaagtactc aacactacgg gatcaaactg acccaatatt aataatgaaa agcgaaaaag 1020
 ctaacgaaaa tttcctatgg aagctttgga gagactgtgt aaatacaata agtaatgagg 1080
 aaacgagtaa cgagttacag aaaaccaatt atgccaaatg ggccacaggg gatggattaa 1140
 cataccagaa aataatgaaa gaagtagcaa tagatgacga aacaatgtgc caagaagagc 1200
 ctaaaatccc taacaaatgt agagtggctg cttgggttca aacagagatg aatctattga 1260
 gcaactctgac aagtaaaaga gctctggacc taccagaaat agggccagac atagcaccgg 1320
 tggagcatgt aggaagtgaaga agaaggaaat actttgttaa tgaaatcaac tactgtaagg 1380
 cctctacagt tatgatgaag tatgtgcttt ttcacacttc attgttgaat gaaagcaatg 1440
 ccagcatggg aaaatacaaaa gtaataccaa taaccaatag agtagtaaata gaaaaaggag 1500
 aaagtttcga catgctttac ggtctggcgg ttaaaggaca atctcatctg aggggagata 1560
 ctgatgttgt aacagttgta actttcgaat ttagtagtac agatccaaga gtggactcag 1620
 gaaagtggcc aaaatatact gtgttttagga ttggctccct atttgtgagt gggagggaaa 1680
 aatctgtgta cttgtattgc cgagtgaatg gcacaaataa gatccaaatg aatgggggaa 1740
 tggaaagctag aagatgtttg cttcaatcaa tgcaacaaat ggaggcaatt gttgaacagg 1800
 aatcatcaat acaaggatat gacatgacca aagcctgttt caaggagagac agagtaaata 1860
 gccccaaaac tttcagtatt ggaactcaag aaggaaaact agtaaaagga tcctttggaa 1920
 aagcactaag agtaatatatt actaaatgct tgatgacta tgtatttggaa aatgcccaat 1980
 tggagggggt tagtgccgag tctaggagac ttctactgtt gattcaagca ttaaaggaca 2040
 gaaagggccc ttgggtgttc gacttagagg gaatgtattc tggaaatagaa gaatgtatta 2100
 gcaacaaccc ttgggtaata cagagtgtat actgggttcaa tgaatggttg ggctttgaaa 2160
 aggaggggaa taaagtgttg gaatcagtgg atgaaataat ggatgaataa aaggaaatgg 2220
 tactcaattht ggtactattht tgttcattat gtatctaaac atccaataaa aagaaccaag 2280
 aatcaaaaat gcacgtgttt ctact
 2305

<210> 12
 <211> 2369
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 12
 agcagaagcg gagcctttta gatgaatata aatccttatt ttctcttcat agatgtgccc 60
 gtacaggcag caattttcaac aacattccca tacactgggtg ttccccctta ttcccatgga 120
 acaggaacag gctacacaat agacaccgtg atcagaacgc atgagtactc aaacaagggg 180
 aaacagtaca tttctgatgt tacaggatgc acaatggtag atccaacaaa tggaccatta 240
 cccgaagata atgagccgag tgcctatgcg caattagatt gcgtttttaga ggctttggat 300
 agaatggatg aagaacaccc aggtcttttt caagcagcct cacagaatgc tatggaggcc 360
 ctaatggtca caactgtaga caaattaacc caggggagac agacttttga ttggacagta 420
 tgcagaaacc aacctgctgc aacggcactg aacacaacaa taacctcttt taggttgaat 480
 gattttaatg gagccgacaa aggtggatta ataccttttt gccaggatat cattgattca 540
 ttagaccgac ctgaaatgac tttcttctca gtaaagaata taaagaaaaa attgcctgcc 600
 aaaaacagaa agggtttctt cataaagagg ataccaatga aggtaaaaga caaaataacc 660
 aaagtggaat acatcaaaaag agcattatca ttaaacacaa tgacaaaaga cgctgaaaga 720
 ggcaaaactga aaagaagagc gattgccact gctggaatac aatcagagg gtttgtatta 780
 gtagttgaaa acttggctaa aatatatgt gaaaatctag aacaaagtgg tttaccagta 840

ggtggaaacg agaagaaagc caaactgtca aacgcagtg ccaaaatgct cagtaactgc 900
 ccaccaggag ggattagcat gacagtaaca ggagacaata caaaatggaa tgaatgttta 960
 aacccaagaa tctttttggc tatgactgaa agaataacca gagacagccc agtttggttc 1020
 agggattttt gtagtatagc accggtcctg ttctccaata agatagcaag attggggaaa 1080
 gggtttatga taacaagcaa aacaaaaaga ctgaaggctc aaataccttg tctgatctg 1140
 tttagtatac cgttagaaag atataatgaa gaaacaaggg caaaattgaa aaagctaaaa 1200
 ccattcttca atgaagaagg aactgcatct ttgtcgctg ggatgatgat gggaatgttt 1260
 aatatgctat ctaccgtgtt gggagtagct gcaactagga tcaagaacat tggaacaaa 1320
 gaatacttat gggatggact gcaatcttct gatgattttg ctctgtttgt taatgcaaag 1380
 gatgaagaaa catgtatgga aggaataaac gacttttacc gaacatgtaa attattggga 1440
 gtaaacatga gcaaaaagaa agttactgt aatgagactg gaatgtttga atttacaagc 1500
 atgttctaca gagatggatt tgtatctaata tttgcaatgg aactcccttc gtttgggggt 1560
 gctggagtaa atgaatcagc agatatggca ataggaatga caataataaa gaacaacatg 1620
 atcaacaatg gaatgggtcc ggcaacagca caaacagcca tacagttatt catagctgat 1680
 tatagataca cctacaaatg ccacagggga gattccaaag tagaaggaaa gagaatgaaa 1740
 atcataaagg agttatggga aaacactaaa ggaagagatg gtctattagt agcagatggt 1800
 gggcccaaca tttacaattt gagaaacctg catatcccag aaatagtatt aaagtataat 1860
 ctaatggacc ctgaatacaa agggcggtta cttcatcctc aaaatccctt tgtgggacat 1920
 ttgtctattg agggcatcaa agaggcagac ataacccag cacatgggtcc agtaaagaaa 1980
 atggactacg atgcggtgtc tggaactcat agttggagaa ccaaaagaaa cagatctata 2040
 ctaaacactg atcagaggaa catgattctt gaggaacaat gctacgctaa atgttgcaac 2100
 ctatttgagg cctgttttaa cagtgcacat tacaggaagc cagtgggtca acatagcatg 2160
 cttgaggcta tggccacag attaagaatg gatgcacgat tagattatga atcagggaga 2220
 atgtcaaagg atgattttga gaaagcaatg gctcaccttg gtgagattgg gtacatataa 2280
 gcttcgaaga tgtttatggg gttattggtc atcattgaat acatgcgata cacaaatgat 2340
 taaaatgaaa aaaggctcgt gtttctact
 2369

<210> 13
 <211> 2396
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 13
 agcagaagcg gagcgttttc aagatgacat tggccaaaat tgaattgtta aaacaactgc 60
 taagggacaa tgaagccaaa acagttttga agcaacaac ggtagacca tataacataa 120
 taagaaaatt caatacatca aggattgaaa agaatccttc actaaggatg aagtgggcca 180
 tgtgttctaa ttttcccttg gctctaacca agggcgatat ggcaaacaga atccccttg 240
 aatacaaagg gatacaactt aaaacaaatg ctgaagacat aggaaccaa ggccaaatgt 300
 gctcaatagc agcagttact tgggtggaata catatggacc aataggagat actgaagggt 360
 tcgaaagggc ctacgaaagc ttttttctca gaaaaatgag acttgacaac gccacttggg 420
 gccgaataac ttttgccca gttgaaagag tgagaaaaag ggtactgcta aaccctctca 480
 ccaaggaaat gcctccggat gaggcgagca atgtgataat ggaaatattg ttccctaaag 540
 aagcaggaat accaagagaa tccacttgga tacataggga actgataaaa gaaaaagag 600
 aaaaattgaa aggaacaatg ataactcaa tcgtactggc atacatgctt gaaagagaac 660
 tggttgctcg aagaagattc ttgccagtgg caggagcaac atcagctgag ttcatagaaa 720
 tgctacactg cttacaagggt gaaaattgga gacaaatata tcaccagga gggaataaat 780
 taactgagtc caggctctca tcaatgatag tagctttagt aaaaataatc agaagatcaa 840
 tagtcgcttc aaaccactg gagctagctg tagaaattgc aaacaagact gtgatagata 900
 ctgaaccttt aaagtcattg ctggcagcca tagacggagg tgatgtagct tgtgacataa 960
 taagagctgc attaggacta aagatcagac aaagacaaag atttggacgg cttgagctaa 1020
 aaagaatatc aggaagagga ttcaaaaatg atgaagaaat attaataggg aacggaacaa 1080
 tacagaagat tggaatatgg gacggggaag aggagtcca tgtaagatgt ggtgaatgca 1140
 ggggaatatt aaaaaagagt aaatgaaac tggaaaaact actgataaat tcagccaaaa 1200

aggaggatat gagagattta ataatcttat gcatggtatt ttctcaagac actaggatgt 1260
 tccaaggagt gagaggagaa ataaattttc ttaatcgagc aggccaactt ttatctccaa 1320
 tgtaccaact ccaacgatat tttttgaata gaagcaacga cctttttgat caatgggggt 1380
 atgaggaatc acccaaagca agtgaactac atgggataaa tgaatcaatg aatgcatctg 1440
 actatacatt gaaagggatt gtagtgacaa gaaatgtaat tgacgacttt agctctattg 1500
 aaacagaaaa agtatccata acaaaaaatc ttagtttaat aaaaaggact ggggaagtca 1560
 taatgggagc taatgacgtg agtgaattag aatcacaagc acagctgatg ataacatatg 1620
 atacacctaa aatgtgggaa atgggaacaa ccaaagaact ggtgcaaaac acttatcaat 1680
 gggtgctaaa aaacttggtg acactgaagg ctgagtttct tctaggaaaa gaggacatgt 1740
 tccaatggga tgcatttgaa gcatttgaga gcataattcc tcagaagatg gctggctcagt 1800
 acagtggatt tgcaagagca gtgctcaaac aaatgagaga ccaggagggt atgaaaactg 1860
 accagttcat aaagttggtg cctttttggt tctcaccacc aaaattaagg agcaatgggg 1920
 agccttatca attcttaaaa cttgtgttga aaggaggagg ggaaaatttc atcgaaagtaa 1980
 ggaaaggggc cctctatatt tctataatc cacaacaga agtcctaact atatgcggca 2040
 gaatgatgtc attaaaaggg aaaattgaag atgaagaaag gaatagatca atgggtaatg 2100
 cagtattagc aggctttctc gttagtggca agtatgacc agatcttgga gatttcaaaa 2160
 ctattgaaga acttgaaaag ctgaaaccgg gggaaaaggc aaacatctta ctttatcaag 2220
 gaaaaccagt taaagtagtt aaaaggaaaa ggtatagtgc tttgtccaat gacatttcac 2280
 aaggaattaa gagacaaaga atgacagttg agtctatggg gtgggccttg agctaataa 2340
 aatttatcca ttaattcaat gaacgcaatt gagtgaaaaa tgctcgtgtt tctact 2396

<210> 14
 <211> 1844
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 14
 agcagaagca cagcattttc ttgtgaactt caagcaccag taaaagaact gaaaatcaaa 60
 atgtccaaca tggatattga cggataaac actgggacaa ttgacaaaac accggaagaa 120
 ataacttctg gaaccagtgg gacaaccaga ccaatcatta gaccagcaac ccttgcccca 180
 ccaagcaaca aacgaaccgg taaccatcc cggaaagag caaccacaag cagtgaagat 240
 gatgtcggaa ggaaaaccca aaagaaacag acccagacag agataaagaa gagcgtctac 300
 aacatgggtg tgaaactggg cgaattctat aaccagatga tggtaaaagc tggactcaat 360
 gatgacatgg agagaaatct aatccaaaat gcgcatgccg tggaaagaat tctattggct 420
 gccactgatg acaagaaaac cgagttccag aagaaaaaga atgccagaga tgtcaaagaa 480
 gggaaagaag aatagatca caacaaaaca ggaggcacct tttacaagat ggtaagagat 540
 gataaaacca tctacttcag cctataaga attacctttt taaaagaaga ggtgaaaaca 600
 atgtacaaaa ccaccatggg gagtgaatggc ttcagtggac taaatcacat aatgattggg 660
 cattcacaga tgaatgatgt ctgtttccaa agatcaaagg cactaaaaag agttggactt 720
 gatccttcat taatcagtac ctttgcgga agcacagtcc ccagaagatc aggtgcgact 780
 ggtgttgcaa tcaaaggagg tggaacctta gtggctgaag ccattcgatt tataggaaga 840
 gcaatggcag acagagggct attgagagac atcaaagcca agactgccta tgaaaagatt 900
 cttctgaatc taaaaaaca atgctctgcg cccaacaaa aggctctagt tgatcaagtg 960
 atcggaagca gaaatccggg gattgcagac attgaagatc taaccctgct tgctcgtagt 1020
 atggtcgttg ttaggccttc tgtggcaagc aaagtgggtg tttccataag catttacgcc 1080
 aaaatacctc aactagggtt caatgttgaa gactactcta tggttgggta cgaagccatg 1140
 gctctttaca atatggcaac acctgtgtcc atattaagaa tgggagatga tgcaaaagat 1200
 aatcgcaat tattcttcat gtcttgcttc ggagctgcct atgaagacct gagagttttg 1260
 tctgcattaa caggcacaga attcaagcct agatcagcat taaaatgcaa gggtttccat 1320
 gttccagcaa aggaacaggt agaaggaatg ggagcagctc tgatgtccat caagctccag 1380
 ttttgggctc cgatgaccag atctgggggg aacgaagtag gtggagacgg agggctctggc 1440
 caaataagct gcagcccagt gtttgagtg gaaagacctt ttgctctaag caagcaagct 1500
 gtaagaagaa tgctgtcaat gaatattgag ggacgtgatg cagatgtcaa aggaaatcta 1560
 ctcaagatga tgaatgactc aatggctaag aaaaccagtg gaaatgcttt cattgggaag 1620

aaaatgtttc aaatatcaga caaaaacaaa accaatccca ttgaaattcc aattaagcag 1680
 accatcccca atttcttctt tgggaggagc acagcagagg attatgatga cctcgattat 1740
 taaggcaaca aaatagacac tatgactgtg attgtttcaa tacgtttgga atgtgggtgt 1800
 ttattcttat taaaataaat ataaaaaatg ctgttggttc tact
 1844

<210> 15
 <211> 1189
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 15
 agcagaagca cgcactttct taaaatgtcg ctgtttggag acacaattgc ctacctgctt 60
 tcattgacag aagatggaga aggcaaagca gaactagcag aaaaattaca ctgttggttt 120
 ggtgggaaag aatttgacct agactctgcc ttggaatgga taaaaaaca aagatgctta 180
 actgatatac aaaaagcact aattgggtgcc tctatatgct ttttaaaacc caaagaccag 240
 gaaagaaaaa gaagattcat cacagagccc ttatcaggaa tgggaacaac agcaacaaaa 300
 aagaaaggcc tgattctggc tgagagaaaa atgagaagat gtgtgagctt tcatgaagca 360
 tttgaaatag cagaaggcca tgaaagctca gcgtactat actgtctcat ggtcatgtac 420
 ctgaatcctg gaaattattc aatgcaagta aaactaggaa cgctctgtgc tttatgcgag 480
 aaacaagcat cacattcaca cagggtcat agcagagcag cgagatcttc agtgcctgga 540
 gtgagacgag aaatgcagat ggtctcagct atgaacacag caaaaacaat gaatggaatg 600
 ggaaaaggag aagacgtcca aaagctggca gaagagttgc aaagcaacat tggagtgtcg 660
 agatctcttg gggcaagcca aaagaatggg gaagggattg caaaggatgt aatggaagtg 720
 cttaaagcaga gctccatggg aaattcagct cttgtgaaga aatatctata atgctcgaac 780
 catttcagat tcttacaatt tgttctttta tcttatcagc tctccatttc atggcttgga 840
 caatagggca tttgaatcaa ataaaaagag gaataaacat gaaaatacga ataaaaggtc 900
 caaacaaaga gacaataaac agagaggtat caattttgag acacagttac caaaaagaaa 960
 tccaggccaa agaaacaatg aaggaagtac tctctgacaa catggaggta ttgaatgacc 1020
 acataataat tgaggggctt tctgccgaag agataataaa aatgggtgaa acagttttgg 1080
 agatagaaga attgcattaa attcaatttt actgtatttc ttactatgca ttttaagcaaa 1140
 ttgtaatcaa tgtcagcaaa taaactggaa aaagtgcgtt gtttctact
 1189

<210> 16
 <211> 1101
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 16
 agcagaagca gaggatttgt ttagtcactg gcaaacaggg aaaaatggcg aacaacaaca 60
 tgaccacaac acaaattgag gtgggtccgg gagcaaccaa tgccaccata aactttgaag 120
 caggaattct agagtgtat gaaaggcttt catggcaaag agcccttgac taccctggtc 180
 aagaccgctt aaacagacta aagagaaaat tagagtcaag aataaagact cacaacaaaa 240
 gtgagcctga aagtaaaagg atgtcccttg aagagagaaa agcaattgga gtaaaaaatga 300
 tgaaagtact cctatttatg aatccgtctg ctggaattga agggtttgag ccatactgta 360
 tgaaaagttc ctcaatagc aactgtacga aatacaattg gactgattac ccttcaacac 420
 cagagagggtg ccttgatgac atagaggaag aaccagagga tgttgatggc ccaactgaaa 480
 tagtattaag ggacatgaac aacaaagatg caaggcaaaa gataaaggag gaagtaaaaca 540
 ctcaaaaaga aggaagttc cgtttgacaa taaaaagggg tatgcgtaat gtattgtcct 600
 tgagagtgtt ggtaaacgga acattcctca aacaccccaa tggacacaag tccttatcaa 660
 ctctgcatag attgaatgca tatgaccaga gtggaaggct tgttgctaaa cttgttgcca 720
 ctgatgatct tacagtggag gatgaagaag atggccatcg gatcctcaac tcaactctcg 780
 agcgtcttaa tgaaggacat tcaaagccaa ttcgagcagc tgaaactgcg gtgggagtct 840

tatcccaatt tgggtcaagag caccgattat caccagaaga gggagacaat tagactggtc 900
 acggaagaac tttatctttt aagtaaaaga attgatgata acatactatt ccacaaaaca 960
 gtaatagcta acagctccat aatagctgac atgggtgtat cattatcatt attagaaaca 1020
 ttgtatgaaa tgaaggatgt ggttgaagtg tacagcaggc agtgcttggtg aatttaaaat 1080
 aaaaatcctc ttgttactac t
 1101

<210> 17
 <211> 1885
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 17
 agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60
 gtagtaacat ccaatgcaga tcgaatctgc actgggataa catcgtcaaa ctcaccacat 120
 gtcgtcaaaa ctgctactca aggggaggtc aatgtgactg gtgtaatacc actgacaaca 180
 acaccaccca aatctcattt tgcaaatctc aaaggaacag aaaccagggg gaaactatgc 240
 ccaaaatgcc tcaactgcac agatctggac gtagccttgg gcagaccaaa atgcacgggg 300
 aaaataccct cggcaagagt ttcaatactc catgaagtca gacctgttac atctgggtgc 360
 tttcctataa tgcacgacag aacaaaaatt agacagctgc ctaaccttct ccgaggatac 420
 gaacatatca ggttatcaac ccataacggt atcaatgcag aaaatgcacc aggaggaccc 480
 tacaaaattg gaacctcagg gtcttgccct aacattacca atggaaacgg atttttcgca 540
 acaatggctt gggccgtccc aaaaaacgac aaaaacaaaa cagcaacaaa tccattaaca 600
 atagaagtac catacatttg tacagaagga gaagacaaa ttaccgtttg ggggttcac 660
 tctgacaacg aggcccaaat ggcaaagctc tatggggact caaagcccca gaagttcacc 720
 tcatctgcc aaggagtgc cacacattac gtttcacaga ttggtggctt cccaaatcaa 780
 acagaagacg gaggactacc acaaagtggg agaattgttg ttgattacat ggtgcaaaaa 840
 tctgggaaaa caggaacaat tacctatcaa aggggtatct tattgcctca aaaggtgtgg 900
 tgcgcaagtg gcaggagcaa ggtaataaaa ggtccttgc ctttaattgg agaagcagat 960
 tgcctccacg aaaaatacgg tggattaac aaaagcaagc cttactacac aggggaacat 1020
 gcaaaggcca taggaaattg cccaatatgg gtgaaaacac cttgaagct ggccaatgga 1080
 accaaatata gacctcctgc aaaactatta aaggaaaggg gtttcttcgg agctattgct 1140
 ggtttcttag aaggaggatg ggaaggaatg attgcagggt ggcacggata cacatcccat 1200
 ggggcacatg gagtagcggg ggcagcagac cttaagagca ctcaagaggc cataaacaag 1260
 ataacaaaaa atctcaactc tttgagtgc ctggaagtaa agaactctca aagactaagc 1320
 ggtgccatgg atgaactcca caacgaaata ctagaactag atgagaaagt ggatgatctc 1380
 agagctgata caataagctc acaaatagaa ctgcagctcc tgctttccaa tgaaggaata 1440
 ataaacagtg aagatgaaca tctcttgccg cttgaaagaa agctgaagaa aatgctgggc 1500
 ccctctgctg tagagatagg gaatggatgc tttgaaacca aacacaagtg caaccagacc 1560
 tgtctcgaca gaatagctgc tggtagcttt gatgcaggag aattttctct cccaccttt 1620
 gattcactga atattactgc tgcactttta aatgacgatg gattggataa tcatactata 1680
 ctgctttact actcaactgc tgccctccagt ttggctgtaa cactgatgat agctatcttt 1740
 gttgtttata tgggtctccag agacaatgtt tcttgctcca tctgtctata agggaagtta 1800
 agccctgtat tttcctttat tgtagtgcct gtttacttgt tgtcattaca aagaaacgct 1860
 attgaaaaat gctcttggtta ctact
 1885

<210> 18
 <211> 1557
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 18
 agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga agcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac 60

```

cttcaactat acaaacgtta accctatttc tcacatcagg gggagtatta ttatcactat 120
atgtgtcagc ttcatatca tacttactat attcggatat attgctaaaa ttctcaccaa 180
cagaaataac tgcaccaaca atgccattgg attgtgcaaa cgcacaaat gttcaggctg 240
tgaaccgttc tgcaacaaaa ggggtgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc 300
cgcgtttate ttgcccgggc tcaacctttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360
tcggagaaaac caaaggaaaac tcagctccct tgataataag ggaacctttt attgcttggtg 420
gaccaaataa atgcaaacac tttgctctaa cccattatgc agcccaacca gggggatact 480
acaatggaac aagaggagac agaaacaagc tgaggcatct aatttcagtc aaattgggca 540
aaatcccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc atgggagcggg tccgcgtgcc 600
atgatggtaa ggaatggaca tatatcggag ttgatggccc tgacaataat gcattgctca 660
aagtaaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aaaatcctaa 720
gaacacaaga aagtgcctgc aattgcatcg ggggaaattg ttatcttatg ataactgatg 780
gctcagcttc aggtgttagt gaatgcagat ttcttaagat tcgagagggc cgaataataa 840
aagaaatatt tccaacagga agagtaaaac acactgagga atgcacatgc ggatttgcca 900
gcaataaaaac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agaccttttg 960
tcaaattaaa cgtggagact gatacagcag aaataagatt gatgtgcaca gatacttatt 1020
tggacacccc cagaccaaac gatggaagca taacaggccc ttgtgaatct aatggggaca 1080
aagggagtgg aggcatacaag ggaggatttg ttcatcaaag aatggaatcc aagattggaa 1140
ggtggtactc tcgaacgatg tctaaaactg aaaggatggg gatgggactg tatgtcaagt 1200
atgatggaga cccatgggct gacagtgatg ccctagcttt tagtggagta atggtttcaa 1260
tgaaagaacc tggttggtac tcctttggct tcgaaataaa agataagaaa tgcgatgtcc 1320
cctgtattgg gatagagatg gtacatgatg gtggaaaaga gacttggcac tcagcagcaa 1380
cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac agctgctgtg ggacactgtc acaggtgttg 1440
acatggctct gtaatggagg aatggttgag tctgttctaa accctttgtt cctgtttgtg 1500
ttgaacaatt gtccttacta aacttaattg tttctgaaaa atgctcttgt tactact 1557

```

<210> 19
 <211> 560
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 19
 Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Ser Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Pro Glu Glu Leu Thr Pro Gly Thr Ser Gly Ala Thr Arg Pro Ile
 20 25 30
 Ile Lys Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn
 35 40 45
 Pro Ser Pro Glu Arg Thr Thr Thr Ser Ser Glu Thr Asp Ile Gly Arg
 50 55 60
 Lys Ile Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr
 65 70 75 80
 Asn Met Val Val Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met Val Lys
 85 90 95
 Ala Gly Leu Asn Asp Asp Met Glu Arg Asn Leu Ile Gln Asn Ala Gln
 100 105 110
 Ala Val Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu

115	120	125
Tyr Gln Lys Lys Arg Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu		
130	135	140
Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp		
145	150	155 160
Asp Lys Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ile Lys Ile Thr Phe Leu Lys Glu		
	165	170 175
Glu Val Lys Thr Met Tyr Lys Thr Thr Met Gly Ser Asp Gly Phe Ser		
	180	185 190
Gly Leu Asn His Ile Met Ile Gly His Ser Gln Met Asn Asp Val Cys		
	195	200 205
Phe Gln Arg Ser Lys Ala Leu Lys Arg Val Gly Leu Asp Pro Ser Leu		
	210	215 220
Ile Ser Thr Phe Ala Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser Gly Thr Thr		
225	230	235 240
Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg		
	245	250 255
Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys		
	260	265 270
Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys		
	275	280 285
Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg		
	290	295 300
Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser		
305	310	315 320
Met Ile Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile		
	325	330 335
Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Ile Glu Glu Tyr		
	340	345 350
Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro		
	355	360 365
Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu		
	370	375 380
Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu		
385	390	395 400
Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys		

405 410 415
 Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala
 420 425 430
 Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser
 435 440 445
 Gly Gly Asn Glu Val Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys
 450 455 460
 Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala
 465 470 475 480
 Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Val Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val
 485 490 495
 Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr
 500 505 510
 Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
 515 520 525
 Asn Lys Val Asn Pro Ile Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Ser
 530 535 540
 Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr
 545 550 555 560

 <210> 20
 <211> 726
 <212> PRT
 <213> Cum B

 <400> 20
 Met Asp Thr Phe Ile Thr Arg Asn Phe Gln Thr Thr Ile Ile Gln Lys
 1 5 10 15
 Ala Lys Asn Thr Met Ala Glu Phe Ser Glu Asp Pro Glu Leu Gln Pro
 20 25 30
 Ala Met Leu Phe Asn Ile Cys Val His Leu Glu Val Cys Tyr Val Ile
 35 40 45
 Ser Asp Met Asn Phe Leu Asp Glu Glu Gly Lys Ser Tyr Thr Ala Leu
 50 55 60
 Glu Gly Gln Gly Lys Glu Gln Asn Leu Arg Pro Gln Tyr Glu Val Ile
 65 70 75 80
 Glu Gly Met Pro Arg Thr Ile Ala Trp Met Val Gln Arg Ser Leu Ala
 85 90 95
 Gln Glu His Gly Ile Glu Thr Pro Lys Tyr Leu Ala Asp Leu Phe Asp

100					105					110					
Tyr	Lys	Thr	Lys	Arg	Phe	Ile	Glu	Val	Gly	Ile	Thr	Lys	Gly	Leu	Ala
		115					120					125			
Asp	Asp	Tyr	Phe	Trp	Lys	Lys	Lys	Glu	Lys	Leu	Gly	Asn	Ser	Met	Glu
	130					135					140				
Leu	Met	Ile	Phe	Ser	Tyr	Asn	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser
145					150					155					160
Ser	Leu	Asp	Glu	Glu	Gly	Lys	Gly	Arg	Val	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Glu
				165					170					175	
Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Ser	Leu	Lys	Asn	Leu	Trp	Gln	Val	Leu	Ile	Gly
			180					185					190		
Glu	Glu	Asp	Val	Glu	Lys	Gly	Ile	Asp	Phe	Lys	Leu	Gly	Gln	Thr	Ile
		195					200					205			
Ser	Arg	Leu	Arg	Asp	Ile	Ser	Val	Pro	Ala	Gly	Phe	Ser	Asn	Phe	Glu
	210					215					220				
Gly	Met	Arg	Ser	Tyr	Ile	Asp	Asn	Ile	Asp	Pro	Lys	Gly	Ala	Ile	Glu
225					230					235					240
Arg	Asn	Leu	Ala	Arg	Met	Ser	Pro	Leu	Val	Ser	Ala	Thr	Pro	Lys	Lys
				245					250					255	
Leu	Lys	Trp	Glu	Asp	Leu	Arg	Pro	Ile	Gly	Pro	His	Ile	Tyr	Asn	His
			260					265					270		
Glu	Leu	Pro	Glu	Val	Pro	Tyr	Asn	Ala	Phe	Leu	Leu	Met	Ser	Asp	Glu
		275					280					285			
Leu	Gly	Leu	Ala	Asn	Met	Thr	Glu	Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Pro	Lys	Thr
	290					295					300				
Leu	Ala	Lys	Glu	Cys	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Arg	Asp	Gln	Thr
305					310					315					320
Asp	Pro	Ile	Leu	Ile	Met	Lys	Ser	Glu	Lys	Ala	Asn	Glu	Asn	Phe	Leu
				325					330					335	
Trp	Lys	Leu	Trp	Arg	Asp	Cys	Val	Asn	Thr	Ile	Ser	Asn	Glu	Glu	Met
			340					345					350		
Ser	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Lys	Trp	Ala	Thr	Gly	Asp
		355					360					365			
Gly	Leu	Thr	Tyr	Gln	Lys	Ile	Met	Lys	Glu	Val	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu
	370					375					380				
Thr	Met	Cys	Gln	Glu	Glu	Pro	Lys	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Arg	Val	Ala

385		390		395		400
Ala Trp Val Gln Thr Glu Met Asn Leu Leu Ser Thr Leu Thr Ser Lys						
		405		410		415
Arg Ala Leu Asp Leu Pro Glu Ile Gly Pro Asp Val Ala Pro Val Glu						
		420		425		430
His Val Gly Ser Glu Arg Arg Lys Tyr Phe Val Asn Glu Ile Asn Cys						
		435		440		445
Cys Lys Ala Ser Thr Val Met Met Lys Tyr Val Leu Phe His Thr Ser						
		450		455		460
Leu Leu Asn Glu Ser Asn Ala Ser Met Gly Lys Tyr Lys Val Ile Pro						
465		470		475		480
Ile Thr Asn Arg Val Val Asn Glu Lys Gly Glu Ser Phe Asp Met Leu						
		485		490		495
Tyr Gly Leu Ala Val Lys Gly Gln Ser His Leu Arg Gly Asp Thr Asp						
		500		505		510
Val Val Thr Val Val Thr Phe Glu Phe Ser Gly Thr Asp Pro Arg Val						
		515		520		525
Asp Ser Gly Lys Trp Pro Lys Tyr Thr Val Phe Arg Ile Gly Ser Leu						
		530		535		540
Phe Val Ser Gly Arg Glu Lys Ser Val Tyr Leu Tyr Cys Arg Val Asn						
545		550		555		560
Gly Thr Asn Lys Ile Gln Met Lys Trp Gly Met Glu Ala Arg Arg Cys						
		565		570		575
Leu Leu Gln Ser Met Gln Gln Met Glu Ala Ile Val Glu Gln Glu Ser						
		580		585		590
Ser Ile Gln Gly Tyr Asp Met Thr Lys Ala Cys Phe Lys Gly Asp Arg						
		595		600		605
Val Asn Ser Pro Lys Thr Phe Ser Ile Gly Thr Gln Glu Gly Lys Leu						
		610		615		620
Val Lys Gly Ser Phe Gly Lys Ala Leu Arg Val Ile Phe Thr Lys Cys						
625		630		635		640
Leu Met His Tyr Val Phe Gly Asn Ala Gln Leu Glu Gly Phe Ser Ala						
		645		650		655
Glu Ser Arg Arg Leu Leu Leu Leu Ile Gln Ala Leu Lys Asp Arg Lys						
		660		665		670
Gly Pro Trp Val Phe Asp Leu Glu Gly Met Tyr Ser Gly Ile Glu Glu						

675	680	685
Cys Ile Ser Asn Asn Pro Trp Val Ile Gln Ser Ala Tyr Trp Phe Asn		
690	695	700
Glu Trp Leu Gly Phe Glu Lys Glu Gly Ser Lys Val Leu Glu Ser Val		
705	710	715
720		
Asp Glu Ile Met Asn Glu		
725		
<210>	21	
<211>	752	
<212>	PRT	
<213>	Cu ^m B	
<400>	21	
Met Asn Ile Asn Pro Tyr Phe Leu Phe Ile Asp Val Pro Ile Gln Ala		
1	5	10
15		
Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Val Pro Pro Tyr Ser His		
20	25	30
Gly Thr Gly Thr Gly His Thr Ile Asp Thr Val Ile Arg Thr His Glu		
35	40	45
Tyr Ser Asn Lys Gly Lys Gln Tyr Val Ser Asp Ile Thr Gly Cys Thr		
50	55	60
Met Val Asp Pro Thr Asn Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser		
65	70	75
80		
Ala Tyr Ala Gln Leu Asp Cys Val Leu Glu Ala Leu Asp Arg Met Asp		
85	90	95
Glu Glu His Pro Gly Leu Phe Gln Ala Ala Ser Gln Asn Ala Met Glu		
100	105	110
Ala Leu Met Val Thr Thr Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr		
115	120	125
Phe Asp Trp Thr Val Cys Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Asn		
130	135	140
Thr Thr Ile Thr Ser Phe Arg Leu Asn Asp Leu Asn Gly Ala Asp Lys		
145	150	155
160		
Gly Gly Leu Val Pro Phe Cys Gln Asp Ile Ile Asp Ser Leu Asp Lys		
165	170	175
Pro Glu Met Thr Phe Phe Ser Val Lys Asn Ile Lys Lys Lys Leu Pro		
180	185	190
Ala Lys Asn Arg Lys Gly Phe Leu Ile Lys Arg Ile Pro Met Lys Val		

195					200					205					
Lys	Asp	Arg	Ile	Thr	Arg	Val	Glu	Tyr	Ile	Lys	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu
210					215					220					
Asn	Thr	Met	Thr	Lys	Asp	Ala	Glu	Arg	Gly	Lys	Leu	Lys	Arg	Arg	Ala
225					230					235					240
Ile	Ala	Thr	Ala	Gly	Ile	Gln	Ile	Arg	Gly	Phe	Val	Leu	Val	Val	Glu
245					250					255					
Asn	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Cys	Glu	Asn	Leu	Glu	Gln	Ser	Gly	Leu	Pro
260					265					270					
Val	Gly	Gly	Asn	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Leu	Ser	Asn	Ala	Val	Ala	Lys
275					280					285					
Met	Leu	Ser	Asn	Cys	Pro	Pro	Gly	Gly	Ile	Ser	Met	Thr	Val	Thr	Gly
290					295					300					
Asp	Asn	Thr	Lys	Trp	Asn	Glu	Cys	Leu	Asn	Pro	Arg	Ile	Phe	Leu	Ala
305					310					315					320
Met	Thr	Glu	Arg	Ile	Thr	Arg	Asp	Ser	Pro	Ile	Trp	Phe	Arg	Asp	Phe
325					330					335					
Cys	Ser	Ile	Ala	Pro	Val	Leu	Phe	Ser	Asn	Lys	Ile	Ala	Arg	Leu	Gly
340					345					350					
Lys	Gly	Phe	Met	Ile	Thr	Ser	Lys	Thr	Lys	Arg	Leu	Lys	Ala	Gln	Ile
355					360					365					
Pro	Cys	Pro	Asp	Leu	Phe	Ser	Ile	Pro	Leu	Glu	Arg	Tyr	Asn	Glu	Glu
370					375					380					
Thr	Arg	Ala	Lys	Leu	Lys	Lys	Leu	Lys	Pro	Phe	Phe	Asn	Glu	Glu	Gly
385					390					395					400
Thr	Ala	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Met	Met	Met	Gly	Met	Phe	Asn	Met	Leu
405					410					415					
Ser	Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ala	Ala	Leu	Gly	Ile	Lys	Asn	Ile	Gly	Asn
420					425					430					
Lys	Glu	Tyr	Leu	Trp	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser	Ser	Asp	Asp	Phe	Ala	Leu
435					440					445					
Phe	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Glu	Glu	Thr	Cys	Met	Glu	Gly	Ile	Asn	Asp
450					455					460					
Phe	Tyr	Arg	Thr	Cys	Lys	Leu	Leu	Gly	Ile	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Lys
465					470					475					480
Ser	Tyr	Cys	Asn	Glu	Thr	Gly	Met	Phe	Glu	Phe	Thr	Ser	Met	Phe	Tyr

	485							490						495					
Arg Asp Gly Phe Val Ser Asn Phe Ala Met Glu Ile Pro Ser Phe Gly																			
	500							505						510					
Val Ala Gly Val Asn Glu Ser Ala Asp Met Ala Ile Gly Met Thr Ile																			
	515							520						525					
Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Gly Met Gly Pro Ala Thr Ala Gln																			
	530							535						540					
Thr Ala Ile Gln Leu Phe Ile Ala Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Lys Cys																			
545	550							555						560					
His Arg Gly Asp Ser Lys Val Glu Gly Lys Arg Met Lys Ile Ile Lys																			
	565							570						575					
Glu Leu Trp Glu Asn Thr Lys Gly Arg Asp Gly Leu Leu Val Ala Asp																			
	580							585						590					
Gly Gly Pro Asn Ile Tyr Asn Leu Arg Asn Leu His Ile Pro Glu Ile																			
	595							600						605					
Val Leu Lys Tyr Asn Leu Met Asp Pro Glu Tyr Lys Gly Arg Leu Leu																			
	610							615						620					
His Pro Gln Asn Pro Phe Val Gly His Leu Ser Ile Glu Gly Ile Lys																			
625	630							635						640					
Glu Ala Asp Ile Thr Pro Ala His Gly Pro Val Lys Lys Met Asp Tyr																			
	645							650						655					
Asp Ala Val Ser Gly Thr His Ser Trp Arg Thr Lys Arg Asn Arg Ser																			
	660							665						670					
Ile Leu Asn Thr Asp Gln Arg Asn Met Ile Leu Glu Glu Gln Cys Tyr																			
	675							680						685					
Ala Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Ala Cys Phe Asn Ser Ala Ser Tyr																			
	690							695						700					
Arg Lys Pro Val Gly Gln His Ser Met Leu Glu Ala Met Ala His Arg																			
705	710							715						720					
Leu Arg Val Asp Ala Arg Leu Asp Tyr Glu Ser Gly Arg Met Ser Lys																			
	725							730						735					
Asp Asp Phe Glu Lys Ala Met Ala His Leu Gly Glu Ile Gly Tyr Ile																			
	740							745						750					

<210>	22
<211>	770
<212>	PRT
<213>	Cum B

```

<400>      22
Met Thr Leu Ala Lys Ile Glu Leu Leu Lys Gln Leu Leu Arg Asp Asn
1          5          10          15

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

Ile Arg Lys Phe Asn Thr Ser Arg Ile Glu Lys Asn Pro Ser Leu Arg
          35          40          45

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

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

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

Ala Val Thr Trp Trp Asn Thr Tyr Gly Pro Ile Gly Asp Thr Glu Gly
          100          105          110

Phe Glu Lys Val Tyr Glu Ser Phe Phe Leu Arg Lys Met Arg Leu Asp
          115          120          125

Asn Ala Thr Trp Gly Arg Ile Thr Phe Gly Pro Val Glu Arg Val Arg
          130          135          140

Lys Arg Val Leu Leu Asn Pro Leu Thr Lys Glu Met Pro Pro Asp Glu
145          150          155          160

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

Pro Arg Glu Ser Thr Trp Ile His Arg Glu Leu Ile Lys Glu Lys Arg
          180          185          190

Glu Lys Leu Lys Gly Thr Met Ile Thr Pro Ile Val Leu Ala Tyr Met
          195          200          205

Leu Glu Arg Glu Leu Val Ala Arg Arg Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly
          210          215          220

Ala Thr Ser Ala Glu Phe Ile Glu Met Leu His Cys Leu Gln Gly Glu
225          230          235          240

Asn Trp Arg Gln Ile Tyr His Pro Gly Gly Asn Lys Leu Thr Glu Ser
          245          250          255

Arg Ser Gln Ser Met Ile Val Ala Cys Arg Lys Ile Ile Arg Arg Ser
          260          265          270

Ile Val Ala Ser Asn Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Ile Ala Asn Lys

```

275	280	285
Thr Val Ile Asp Thr Glu Pro Leu Lys Ser Cys Leu Thr Ala Ile Asp		
290	295	300
Gly Gly Asp Val Ala Cys Asp Ile Ile Arg Ala Ala Leu Gly Leu Lys		
305	310	315
Ile Arg Gln Arg Gln Arg Phe Gly Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ile Ser		
	325	330
Gly Arg Gly Phe Lys Asn Asp Glu Glu Ile Leu Ile Gly Asn Gly Thr		
	340	345
Ile Gln Lys Ile Gly Ile Trp Asp Gly Glu Glu Glu Phe His Val Arg		
	355	360
Cys Gly Glu Cys Arg Gly Ile Leu Lys Lys Ser Lys Met Arg Met Glu		
	370	375
Lys Leu Leu Ile Asn Ser Ala Lys Lys Glu Asp Met Lys Asp Leu Ile		
	385	390
Ile Leu Cys Met Val Phe Ser Gln Asp Thr Arg Met Phe Gln Gly Val		
	405	410
Arg Gly Glu Ile Asn Phe Leu Asn Arg Ala Gly Gln Leu Leu Ser Pro		
	420	425
Met Tyr Gln Leu Gln Arg Tyr Phe Leu Asn Arg Ser Asn Asp Leu Phe		
	435	440
Asp Gln Trp Gly Tyr Glu Glu Ser Pro Lys Ala Ser Glu Leu His Gly		
	450	455
Ile Asn Glu Leu Met Asn Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Lys Gly Val Val		
	465	470
Val Thr Lys Asn Val Ile Asp Asp Phe Ser Ser Thr Glu Thr Glu Lys		
	485	490
Val Ser Ile Thr Lys Asn Leu Ser Leu Ile Lys Arg Thr Gly Glu Val		
	500	505
Ile Met Gly Ala Asn Asp Val Ser Glu Leu Glu Ser Gln Ala Gln Leu		
	515	520
Met Ile Thr Tyr Asp Thr Pro Lys Met Trp Glu Met Gly Thr Thr Lys		
	530	535
Glu Leu Val Gln Asn Thr Tyr Gln Trp Val Leu Lys Asn Leu Val Thr		
	545	550
Leu Lys Ala Gln Phe Leu Leu Gly Lys Glu Asp Met Phe Gln Trp Asp		
		555
		560

565 570 575
 Ala Phe Glu Ala Phe Glu Ser Ile Ile Pro Gln Lys Met Ala Gly Gln
 580 585 590
 Tyr Ser Gly Phe Ala Arg Ala Val Leu Lys Gln Met Arg Asp Gln Glu
 595 600 605
 Val Met Lys Thr Asp Gln Phe Ile Lys Leu Leu Pro Phe Cys Phe Ser
 610 615 620
 Pro Pro Lys Leu Arg Arg Asn Gly Glu Pro Tyr Gln Phe Leu Arg Leu
 625 630 635 640
 Val Leu Lys Gly Gly Gly Glu Asn Phe Ile Glu Val Arg Lys Gly Ser
 645 650 655
 Pro Leu Phe Ser Tyr Asn Pro Gln Thr Glu Val Leu Thr Ile Cys Gly
 660 665 670
 Arg Met Met Ser Leu Lys Gly Lys Ile Glu Asp Glu Glu Arg Asn Arg
 675 680 685
 Ser Met Gly Asn Ala Val Leu Ala Gly Phe Leu Val Ser Gly Lys Tyr
 690 695 700
 Asp Pro Asp Leu Gly Asp Phe Lys Thr Ile Glu Glu Leu Glu Lys Leu
 705 710 715 720
 Lys Pro Gly Glu Lys Ala Asn Ile Leu Leu Tyr Gln Gly Lys Pro Val
 725 730 735
 Lys Val Val Lys Arg Lys Arg Tyr Ser Ala Leu Ser Asn Asp Ile Ser
 740 745 750
 Gln Gly Ile Lys Arg Gln Arg Met Thr Val Glu Ser Met Gly Trp Ala
 755 760 765
 Leu Ser
 770
 <210> 23
 <211> 560
 <212> PRT
 <213> Cu^m B
 <400> 23
 Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys
 1 5 10 15
 Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Thr Thr Arg Pro Ile
 20 25 30
 Ile Arg Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn

35					40					45					
Pro	Ser	Pro	Glu	Arg	Ala	Thr	Thr	Ser	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Gly	Arg
50						55					60				
Lys	Thr	Gln	Lys	Lys	Gln	Thr	Pro	Thr	Glu	Ile	Lys	Lys	Ser	Val	Tyr
65					70					75					80
Asn	Met	Val	Val	Lys	Leu	Gly	Glu	Phe	Tyr	Asn	Gln	Met	Met	Val	Lys
				85					90					95	
Ala	Gly	Leu	Asn	Asp	Asp	Met	Glu	Arg	Asn	Leu	Ile	Gln	Asn	Ala	His
			100					105					110		
Ala	Val	Glu	Arg	Ile	Leu	Leu	Ala	Ala	Thr	Asp	Asp	Lys	Lys	Thr	Glu
		115					120					125			
Phe	Gln	Arg	Lys	Lys	Asn	Ala	Arg	Asp	Val	Lys	Glu	Gly	Lys	Glu	Glu
130						135					140				
Ile	Asp	His	Asn	Lys	Thr	Gly	Gly	Thr	Phe	Tyr	Lys	Met	Val	Arg	Asp
145					150					155					160
Asp	Lys	Thr	Ile	Tyr	Phe	Ser	Pro	Ile	Arg	Ile	Thr	Phe	Leu	Lys	Glu
				165					170					175	
Glu	Val	Lys	Thr	Met	Tyr	Lys	Thr	Thr	Met	Gly	Ser	Asp	Gly	Phe	Ser
			180					185					190		
Gly	Leu	Asn	His	Ile	Met	Ile	Gly	His	Ser	Gln	Met	Asn	Asp	Val	Cys
		195					200					205			
Phe	Gln	Arg	Ser	Lys	Ala	Leu	Lys	Arg	Val	Gly	Leu	Asp	Pro	Ser	Leu
210						215					220				
Ile	Ser	Thr	Phe	Ala	Gly	Ser	Thr	Leu	Pro	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Thr
225					230					235					240
Gly	Val	Ala	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Thr	Leu	Val	Ala	Glu	Ala	Ile	Arg
				245					250					255	
Phe	Ile	Gly	Arg	Ala	Met	Ala	Asp	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Asp	Ile	Lys
			260					265					270		
Ala	Lys	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ile	Leu	Leu	Asn	Leu	Lys	Asn	Lys	Cys
		275					280					285			
Ser	Ala	Pro	Gln	Gln	Lys	Ala	Leu	Val	Asp	Gln	Val	Ile	Gly	Ser	Arg
290						295					300				
Asn	Pro	Gly	Ile	Ala	Asp	Ile	Glu	Asp	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Arg	Ser
305					310				315						320
Met	Val	Val	Val	Arg	Pro	Ser	Val	Ala	Ser	Lys	Val	Val	Leu	Pro	Ile

325 330 335

Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Val Glu Glu Tyr
340 345 350

Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro
355 360 365

Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu
370 375 380

Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu
385 390 395 400

Ser Ala Leu Thr Gly Ile Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys
405 410 415

Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala
420 425 430

Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser
435 440 445

Gly Gly Asn Glu Val Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys
450 455 460

Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala
465 470 475 480

Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Ile Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val
485 490 495

Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr
500 505 510

Asn Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
515 520 525

Asn Lys Thr Asn Pro Val Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn
530 535 540

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

<210> 24
<211> 248
<212> PRT
<213> Cum B

<400> 24
Met Ser Leu Phe Gly Asp Thr Ile Ala Tyr Leu Leu Ser Leu Thr Glu
1 5 10 15
Asp Gly Glu Gly Lys Ala Glu Leu Ala Glu Lys Leu His Cys Trp Phe

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

<210> 25
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 25
 Met Leu Glu Pro Phe Gln Ile Leu Ser Ile Cys Ser Phe Ile Leu Ser
 1 5 10 15

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

	20		25		30
Arg Gly Val Asn Met Lys Ile Arg Ile Lys Asn Pro Asn Lys Glu Thr					
	35		40		45
Ile Asn Arg Glu Val Ser Ile Leu Arg His Ser Tyr Gln Lys Glu Ile					
	50		55		60
Gln Ala Lys Glu Thr Met Lys Glu Val Leu Ser Asp Asn Met Glu Val					
	65		70		75
Leu Ser Asp His Ile Val Ile Glu Gly Leu Ser Ala Glu Glu Ile Ile					
		85		90	95
Lys Met Gly Glu Thr Val Leu Glu Val Glu Glu Leu His					
	100		105		
<210> 26					
<211> 281					
<212> PRT					
<213> Cum B					
<400> 26					
Met Ala Asp Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Val Gly Pro Gly Ala					
1		5		10	15
Thr Asn Ala Thr Ile Asn Phe Glu Ala Gly Ile Leu Glu Cys Tyr Glu					
	20		25		30
Arg Leu Ser Trp Gln Arg Ala Leu Asp Tyr Pro Gly Gln Asp Arg Leu					
	35		40		45
Asn Lys Leu Lys Arg Lys Leu Glu Ser Arg Ile Lys Thr His Asn Lys					
	50		55		60
Ser Glu Pro Glu Ser Lys Arg Met Ser Leu Glu Glu Arg Lys Ala Ile					
	65		70		75
Gly Val Lys Met Met Lys Val Leu Leu Phe Met Asn Pro Ser Ala Gly					
		85		90	95
Val Glu Gly Phe Glu Pro Tyr Cys Met Lys Asn Pro Ser Asn Ser Asn					
	100		105		110
Cys Pro Asp Cys Asn Trp Ala Asp Tyr Pro Pro Thr Pro Gly Lys Tyr					
	115		120		125
Leu Asp Gly Ile Glu Glu Glu Pro Glu Asn Val Gly Asp Ser Thr Glu					
	130		135		140
Ile Val Leu Arg Asp Met Asn Asn Lys Asp Ala Arg Gln Lys Ile Lys					
	145		150		155
Glu Glu Val Asn Thr Gln Lys Glu Gly Lys Phe Arg Leu Thr Ile Lys					

165 170 175
 Arg Asp Ile Arg Asn Val Leu Ser Leu Arg Val Leu Val Asn Gly Thr
 180 185 190
 Phe Ile Lys His Pro Asn Gly Tyr Lys Ser Leu Ser Thr Leu His Arg
 195 200 205
 Leu Asn Ala Tyr Asp Gln Ser Gly Arg Leu Val Ala Lys Leu Val Ala
 210 215 220
 Thr Asp Asp Leu Thr Val Glu Asp Glu Glu Asp Gly His Arg Ile Leu
 225 230 235 240
 Asn Ser Leu Phe Glu Arg Leu Asn Glu Gly His Ser Lys Pro Ile Arg
 245 250 255
 Ala Ala Glu Thr Ala Val Gly Val Leu Ser Gln Phe Gly Gln Glu His
 260 265 270
 Arg Leu Ser Pro Glu Glu Arg Asp Asn
 275 280
 <210> 27
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Cum B
 <400> 27
 Met Ala Asp Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Trp Arg Met Lys Lys
 1 5 10 15
 Met Ala Ile Gly Ser Ser Thr His Ser Ser Ser Val Leu Met Lys Asp
 20 25 30
 Ile Gln Ser Gln Phe Glu Gln Leu Lys Leu Arg Trp Glu Ser Tyr Pro
 35 40 45
 Asn Leu Val Lys Ser Thr Asp Tyr His Gln Lys Arg Glu Thr Ile Arg
 50 55 60
 Leu Val Thr Glu Glu Leu Tyr Leu Leu Ser Lys Arg Ile Asp Asp Asn
 65 70 75 80
 Ile Leu Phe His Lys Thr Val Ile Ala Asn Ser Ser Ile Ile Ala Asp
 85 90 95
 Met Ile Val Ser Leu Ser Leu Leu Glu Thr Leu Tyr Glu Met Lys Asp
 100 105 110
 Val Val Glu Val Tyr Ser Arg Gln Cys Leu
 115 120
 <210> 28

<211> 583
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 28
 Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp
 1 5 10 15
 Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys
 20 25 30
 Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr
 35 40 45
 Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Lys Thr
 50 55 60
 Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Leu Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val
 65 70 75 80
 Ala Leu Gly Arg Pro Met Cys Val Gly Thr Thr Pro Ser Ala Lys Ala
 85 90 95
 Ser Ile Leu His Glu Val Arg Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile
 100 105 110
 Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly
 115 120 125
 Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Thr Gln Asn Val Ile Asn Ala Glu Arg
 130 135 140
 Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn
 145 150 155 160
 Val Thr Ser Arg Asp Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro
 165 170 175
 Arg Asp Asn Lys Thr Ala Thr Asn Pro Leu Thr Val Glu Val Pro Tyr
 180 185 190
 Ile Cys Thr Lys Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His Ser
 195 200 205
 Asp Asp Lys Thr Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro Gln
 210 215 220
 Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val Ser Gln
 225 230 235 240
 Ile Gly Gly Phe Pro Asn Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro Gln Ser
 245 250 255
 Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Val Gln Lys Pro Gly Lys Thr Gly

260	265	270
Thr Ile Val Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp Cys		
275	280	285
Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile Gly		
290	295	300
Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser Lys		
305	310	315
Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro Ile		
325	330	335
Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg Pro		
340	345	350
Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly		
355	360	365
Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His Gly Tyr		
370	375	380
Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys Ser		
385	390	395
Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Ser Leu Ser		
405	410	415
Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met Asp Glu		
420	425	430
Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp Leu Arg		
435	440	445
Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser Asn		
450	455	460
Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Glu Arg		
465	470	475
Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Asp Ile Gly Asn Gly		
485	490	495
Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg Ile		
500	505	510
Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe Asp		
515	520	525
Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp Asn		
530	535	540
His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Val		

545 550 555 560
 Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp Asn
 565 570 575

 Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
 580

 <210> 29
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Cum B

 <400> 29
 Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly
 1 5 10 15

 Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu
 20 25 30

 Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Pro Thr Glu Ile Thr Ala Pro
 35 40 45

 Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn
 50 55 60

 Arg Ser Ala Thr Lys Glu Met Thr Leu Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp
 65 70 75 80

 Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Pro Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu
 85 90 95

 Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Thr Arg Gly Asn Ser Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

 Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala Asn Asn Ile Leu Arg Thr

210	215	220
Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asp Cys Tyr Leu Met Ile		
225	230	235 240
Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Ile Ser Lys Cys Arg Phe Leu Lys Ile		
	245	250 255
Arg Glu Gly Arg Ile Ile Lys Glu Ile Phe Pro Thr Gly Arg Val Glu		
	260	265 270
His Thr Glu Glu Cys Thr Cys Gly Phe Ala Ser Asn Lys Thr Ile Glu		
	275	280 285
Cys Ala Cys Arg Asp Asn Ser Tyr Thr Ala Lys Arg Pro Phe Val Lys		
	290	295 300
Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Glu		
305	310	315 320
Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro		
	325	330 335
Cys Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Arg Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe		
	340	345 350
Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr		
	355	360 365
Met Ser Lys Thr Glu Arg Met Gly Met Glu Leu Tyr Val Lys Tyr Asp		
	370	375 380
Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Glu Ala Leu Ala Pro Ser Gly Val Met		
385	390	395 400
Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys		
	405	410 415
Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp		
	420	425 430
Gly Gly Lys Lys Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu		
	435	440 445
Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met		
	450	455 460
Ala Leu		
465		
<210>	30	
<211>	2305	
<212>	ADN	
<213>	Cum B	

<400> 30

```

agcagaagcg gtgcgtttga tttgccataa tggatacttt tattacaaga aacttccaga 60
ctacaataat acaaaaggcc aaaaacacaa tggcagaatt tagtgaagat cctgaattac 120
aaccagcaat gctattcaac atctgctcc atctagaggt ttgctatgta ataagtgaac 180
tgaatthttct tgacgaagaa ggaaaatcat atacagcatt agaaggacaa ggaaaagaac 240
aaaacttgag accacaatat gaagtaattg aggggaatgcc aagaaccata gcatggatgg 300
tccaaagatc cttagctcaa gagcatggaa tagagactcc aaagtatctg gctgatttgt 360
ttgattataa aaccaagaga tttatagaag ttggaataac aaaaggattg gctgatgatt 420
acttttggaa aaagaaagaa aagctgggaa atagcatgga actgatgata ttcagctaca 480
atcaagacta ttcgttaagt aatgaatcct cattggatga ggaagggaaa gggagagtgc 540
taagcagact cacagaactt caggctgaat taagtctgaa aaacctatgg caagttctca 600
taggagaaga agatgttgaa aagggaattg actttaaact tggacaaaca atatctagac 660
taagggatat atctgttcca gctggtttct ccaatthtga aggaatgagg agctacatag 720
acaatataga tcctaaagga gcaatagaaa gaaatctagc aaggatgtct cccttagtat 780
cagccacacc taaaaagttg aaatgggagg acctaagacc aatagggcct cacatttaca 840
accatgagtt accagaagtt ccatataatg cthttcttct aatgtctgat gaattggggc 900
tggccaatat gactgaggga aagtccaaaa aaccgaagac attagccaaa gaatgtctag 960
aaaagtactc aacactacgg gatcaaatg acccaatatt aataatgaaa agcgaaaaag 1020
ctaacgaaaa tttcttatgg aagctgtgga gggactgtgt aaatacaata agtaatgagg 1080
aatgagtaa cgagttacag aaaaccaatt atgccaatg ggccacagga gatggattaa 1140
cataccagaa aataatgaaa gaagtagcaa tagatgacga aacaatgtgc caagaagagc 1200
ctaaaatccc taacaaatgt agagtggctg cttgggttca aacagagatg aatttattga 1260
gcactctgac aagtaaaaga gctctggacc taccagaaat agggccagac gtagcaccgc 1320
tggagcatgt agggagtga agaaggaat actthgttaa tgaaatcaac tgctgtaagg 1380
cctctacagt tatgatgaag tatgtgctt ttcacacttc attattgaat gaaagcaatg 1440
ccagcatggg aaaatataaa gtaataccaa taaccaatag agtagtaaat gaaaaaggag 1500
aaagtthtga catgcttht ggtctggcg ttaaaggaca atctcatctg aggggagata 1560
ctgatgttgt aacagtttgt actthtgaat ttagtggtac agatcccaga gtggactcag 1620
gaaagtggcc aaaatatact gtgtthtagga ttggctccct atthgtgagt gggagggaaa 1680
aatctgtgta cctatattgc cgagtgaatg gcacaaataa gatccaatg aaatggggaa 1740
tggaagctag aagatgtctg cttcaatcaa tgcaacaaat ggaagcaatt gttgaacaag 1800
aatcatcgat acaaggatat gacatgacca aagctthgtt caagggagac agagtaata 1860
gccccaaaac thttagtatt gggactcaag aaggaaaact agtaaaagga tcctthtgga 1920
aagcactaag agtaatattt accaaatgtt tgatgcacta tgtattthgga aatgcccatt 1980
tggaggggtt tagtgccgag tctaggagac thtactgtt aattcaagca ctaaaggaca 2040
gaaagggccc ttgggtgttc gacttagagg gaatgtattc tggaatagaa gaatgtatta 2100
gtaacaaccc ttgggtaata cagagtgcac actggttcaa tgaatgggtg ggctthgaaa 2160
aggaggggag taaagtatta gaatcagtag atgaaataat gaatgaatga aaaaacatag 2220
tactcaattt ggtactattt tgthcattat gtatctaaac atccaataaa aagaatcgag 2280
aatcaaaaat gcacgtgtth ctact
2305

```

<210> 31

<211> 2369

<212> ADN

<213> Cum B

<400> 31

```

agcagaagcg gagcctthta gatgaatata aatccttatt thtctthcat agatgtaccc 60
atacaggcag caattthcaac aacattccca tacaccggtg thccccctta ctcccatgga 120
acgggaacag gccacacaat agacaccgtg atcagaacac atgagtactc gaacaaggga 180
aaacagtatg thtctgacat cacaggatgt acaatggtag atccaacaaa tggggccatta 240
cccgaagaca atgagccgag tgcctatgca caattagatt gcgtthtggga ggctthtgat 300

```

agaatggatg aagaacatcc aggtttgttt caagcagcct cacagaatgc catggaggca 360
 ctaatggtca caactgtaga caaattaacc caggggagac agacttttga ttggacagta 420
 tgcagaaacc agcctgctgc aacggcacta aacacaacaa taacctcctt taggttgaat 480
 gatttgaatg gagctgacaa ggggtgattg gtaccctttt gccaaagatat cattgattca 540
 ttggacaaac ctgaaatgac tttcttctca gtaaagaata taaagaaaaa attgcctgct 600
 aaaaacagaa agggtttcct cataaagaga ataccaatga aagtaaaaga caggataacc 660
 agagtggaat acatcaaaag agcattatca ttaaacacaa tgacaaaaga tgctgaaagg 720
 ggcaactaa aaagaagagc gattgcaacc gctggaatac aaatcagagg gtttgtatta 780
 gtagttgaaa acttggctaa aaatatctgt gaaaatctag aacaaagtgg tttgcccgta 840
 ggtggaaatg aaaagaaggc caaactgtca aatgcagtgg ccaaaatgct cagtaactgc 900
 ccaccaggag ggatcagcat gacagtaaca ggagacaata ctaaattggaa tgaatgctta 960
 aatccaagaa tctttttggc tatgactgaa aggataacaa gagacagccc aatttgggtc 1020
 cgggattttt gtagtatagc accggtcttg ttctccaata aaatagccag attgggaaaa 1080
 ggatttatga taacaagcaa acaaaaaaga ctgaaggctc aaataccttg tccagatctg 1140
 tttagcatac cattagaaag atataatgaa gaaacaaggc caaaattaaa aaagctgaaa 1200
 ccattcttca atgaagaagg aacggcatct ttgtcgctg ggatgatgat gggaaatgtt 1260
 aatatgctat ctaccgtgtt gggagtagcc gactaggta tcaaaaacat tggaaacaaa 1320
 gaatatttat gggatggact gcaatcttct gatgattttg ctctgtttgt taatgcaaaa 1380
 gatgaagaga catgtatgga aggaataaac gacttttacc gaacatgtaa attattggga 1440
 ataaacatga gcaaaaagaa aagttactgt aatgaaactg gaatgtttga atttacaagc 1500
 atgttctata gagatggatt tgtatctaatt tttgcaatgg aaattccttc atttggagtt 1560
 gctggagtaa atgaatcagc agatatggca ataggaatga caataataaa gaacaatatg 1620
 atcaacaatg ggatgggtcc agcaacagca caaacagcca tacaattatt catagctgat 1680
 tataggtaca cctacaaatg ccacagggga gattccaaag tggaaggaaa aagaatgaaa 1740
 attataaagg agctatggga aaacactaaa ggaagagatg gtctgttagt ggcagatggt 1800
 gggcccaaca tttaacaattt gagaaactta catatccag aaatagtatt gaagtacaac 1860
 ctaatggacc ctgaatacaa agggcggtta cttcatcctc aaaatccatt tgtaggacat 1920
 ttatctattg agggcatcaa agaagcagat ataacccag cacatgggtcc cgtaaagaaa 1980
 atggattatg atgcagtatc tggaaactcat agttggagaa ccaaaaggaa cagatctata 2040
 ctaaatactg accagaggaa catgattctt gaggaacaat gctacgctaa gtgttgcaac 2100
 ctttttgagg cctgttttaa tagtgcacat tacaggaaac cagtaggtca gcacagcatg 2160
 cttgaggcta tggccacag attaaagagt gatgcacgac tagattatga atcaggaaga 2220
 atgtcaaagg atgattttga gaaagcaatg gctcaccttg gtgagattgg gtacatataa 2280
 gctccgaaga tgtctatggg gttattgggtc atcattgaat acatgtgata acaaatgat 2340
 taaaatgaaa aaaggctcgt gtttctact
 2369

<210> 32
 <211> 2396
 <212> ADN
 <213> Cúm B

<400> 32
 agcagaagcg gagcgttttc aagatgacat tggctaaaaat tgaattgtta aaacaactgt 60
 taagggacaa tgaagccaaa acagtattga aacaacaaac ggtagaccaa tataacataa 120
 taagaaaatt caatacatca agaattgaaa agaacccttc attgaggatg aagtgggcaa 180
 tgtgttctaa ttttcccttg gctctgacca aggggtgatat ggcaaacaga atccccttgg 240
 aatacaaggg aatacaactt aaaacaaatg ctgaagacat aggaactaaa ggccaaatgt 300
 gctcaatagc agcagttacc tgggtggaata catatggacc aataggagat actgaaggtt 360
 tcgaaaaggc ctacgaaagc ttttttctca gaaagatgag acttgacaat gccacttggg 420
 gccgaataac ttttgccca gttgaaagag taagaaaaag ggtactgcta aaccctctca 480
 ccaaggaaat gcctccagat gaagcaagta atgtgataat ggaaatattg ttccctaagg 540
 aagcaggaat accaagagaa tctacttggg tacataggga actgataaaa gaaaaagag 600
 aaaaattgaa aggaacaatg ataactccca ttgtactggc atacatgctt gagagagaat 660

tgggttgccag aagaaggttc ctgccggtgg caggagcaac atcagctgag ttcataaaaa 720
 tgctacactg cttacaaggt gaaaattgga gacaaatata tcacccagga ggaaataaac 780
 taactgaatc taggtctcaa tcgatgattg tagctttagt aaagataatc agaagatcaa 840
 tagtcgcac aaacccatta gagctagctg tagaaattgc aaacaagact gtgatagata 900
 ctgaaccttt aaaatcatgt ctgacagcca tagacggagg tgatgtagcc tgtgacataa 960
 taagagctgc attaggacta aagatcagac aaagacaaag atttggacga cttgaactaa 1020
 agagaatatc aggaagagga ttcaaaaatg atgaagaaat attaatcggg aacggaacaa 1080
 tacagaagat tggaatatgg gacggagaag aggagttcca tgtaagatgt ggtgaatgca 1140
 ggggaatatt aaaaaagagc aaaatgagaa tggaaaaact actaataaat tcagctaaaa 1200
 aggaagacat gaaagattta ataactttgt gcatggtatt ttctcaagac actaggatgt 1260
 tccaaggagt gagaggagaa ataaattttt ttaatagagc aggccaactt ttatctccaa 1320
 tgtaccaact ccaaagatat tttttgaata gaagcaacga tctctttgat caatgggggt 1380
 atgaggaatc acccaaagca agtgagctac atggaataaa tgaattaatg aatgcatctg 1440
 actacacttt gaaaggggtt gtagtaacaa aaaatgtaat tgatgatttt agttctactg 1500
 aaacagaaaa agtatctata acaaaaaatc ttagtttaaat aaaaaggact ggggaagtca 1560
 taatgggggc taatgacgta agtgaattag aatcacaagc tcagctaattg ataacatatg 1620
 atacaccta gatgtgggag atgggaacaa ccaagaact ggtgcaaac acctaccaat 1680
 ggggtgctgaa aaatttggtg acactgaagg ctgagtttct tctaggaaaa gaagacatgt 1740
 tccaatggga tgcatttgaa gcatttgaaa gcataatccc ccagaagatg gctggccagt 1800
 acagtggatt tgcaagagca gtgctcaaac aaatgagaga ccaagagggt atgaaaactg 1860
 accagttcat aaagttggtg cccttttgtt tctcaccacc aaaattaagg agaaatgggg 1920
 agccttatca gttcttgagg cttgtattga agggaggagg agaaaatttc atcgaagtaa 1980
 ggaaagggc ccctctattc tcttacaatc cacaacaga agtcctaact atatcgggca 2040
 gaatgatgtc attaaaaggg aaaattgaag atgaagaaag gaatagatca atgggggaatg 2100
 cagtattagc gggctttctc gttagtggca agtatgacc agatcttgga gatttcaaaa 2160
 ctattgaaga acttgaagag ctgaaaccgg gggagaaagc aaacatctta ctttatcaag 2220
 gaaagcccgt taaagtagtt aaaaggaaaa gatatagtgc tttatccaat gacatttcac 2280
 aaggaattaa gagacaaaga atgacagttg agtccatggg gtgggccttg agctaataa 2340
 aatttatcca ttaattcaat aaacacaatt gagtgaaaaa tgctcgtggt tctact 2396

<210> 33
 <211> 1844
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 33
 agcagaagca cagcattttc ttattaactt caagtaccaa caaaagaact gaaaatcaaa 60
 atgtccaaca tggatatgga cggtatcaac actgggacaa ttgacaaaac accggaagaa 120
 ataacttctg gaaccagtgg gacaaccaga ccaatcatca gaccagcaac cttgccccca 180
 ccaagcaaca aacgaaccgg gaacccatcc ccggaaagag caaccacaag cagtgaagct 240
 gatgtcggaa ggaaaaccca aaagaaacag accccgacag agataaagaa gagcgtctac 300
 aatatggtag tgaaactggg tgaattctat aaccagatga tgggtcaaagc tggactcaac 360
 gatgacatgg agagaaacct aatccaaaat gcgcatgctg tggaaagaat tctattggct 420
 gccactgatg acaagaaaac tgaattccag aggaaaaaga atgccagaga tgtcaaagaa 480
 ggaaaagaag aaatagacca caacaaaaca ggaggcacct tttacaagat ggtaagagat 540
 gataaaacca tctacttcag ccctataaga attacctttt taaaagaaga ggtgaaaaca 600
 atgtacaaaa ccaccatggg gagtgatggc ttcagtggac taaatcacat aatgattggg 660
 cattcacaga tgaatgatgt ctggtttcca agatcaaagg ccctaaaaag agttggactt 720
 gacccttcat taatcagtag ctttgcagga agcacactcc ccagaagatc aggtgcaact 780
 ggtgttgcaa tcaaaggagg tggaacttta gtggctgaag ccattcgatt tataggaaga 840
 gcaatggcag acagagggct attgagagac atcaaagcca agactgccta tgaaaagatt 900
 cttctgaatc taaaaaaca atgctctgcg ccccaacaaa aggccttagt tgatcaagtg 960
 atcggaagta gaaatccagg gattgcagac attgaagacc taaccctgct tgctcgtagt 1020
 atggctcgtt ttaggccctc tgtggcgagc aaagtagtgc ttcccataag catttatgct 1080

aaaatacctc aactaggggtt caatgttgaa gaatactcta tgggtgggta tgaagccatg 1140
 gctctctaca atatggcaac acctgtttcc atattaagaa tgggagatga tgcaaaagat 1200
 aaatcgcaat tattcttcat gtcttgcttc ggagctgcct atgaagacct gagagttttg 1260
 tctgcattaa caggcataga attcaagcct agatcagcat taaaatgcaa gggtttccat 1320
 gttccagcaa aggaacaggt ggaaggaatg ggggcagctc tgatgtccat caagctccag 1380
 ttttgggctc caatgaccag atctggaggg aacgaagtag gtggagacgg aggggtctggc 1440
 caaataagtt gcagcccagt gtttgcagta gaaagaccta ttgctctaag caagcaagct 1500
 gtaagaagaa tgctttcaat gaattattgag ggacgtgatg cagatgtcaa aggaaatcta 1560
 ctcaagatga tgaatgactc aatggctaag aaaaccaatg gaaatgcttt cattgggaag 1620
 aaaatgtttc aaatatcaga caaaaacaaa accaatcccg ttgaaattcc aattaagcag 1680
 accatcccca atttcttctt tgggagggac acagcagagg attatgatga cctcgattat 1740
 taaagcaaca aaatagacac tatgactgtg attgtttcaa tacgtttgga atgtgggtgt 1800
 ttactcttat tgaaataaat ataaaaaatg ctgttggttc tact
 1844

<210> 34
 <211> 1190
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 34
 agcagaagca cgcactttct taaaatgtcg ctgtttggag acacaattgc ctacctgctt 60
 tcattgacag aagatggaga aggcaaagca gaactagcag aaaaattaca ctgttggttc 120
 ggtgggaaag aatttgacct agactctgcc ttggaatgga taaaaaaca aagatgctta 180
 actgatatac agaaagcact aattgggtgcc tctatctgct ttttaaaacc aaaagaccaa 240
 gaaagaaaaa gaagattcat cacagagccc ctatcaggaa tgggaacaac agcaacaaaa 300
 aagaagggcc tgattctagc tgagagaaaa atgagaagat gtgtgagttt tcatgaagca 360
 tttgaaatag cagaaggcca tgaaagctca gcgctactat attgtctcat ggtcatgtac 420
 ctgaaccctg gaaattattc aatgcaagta aaactaggaa cgctctgtgc tttgtgcgag 480
 aaacaagcat cacattcaca cagggtcat agcagagcag caagatcttc agtgccctgga 540
 gtgagggcgag aaatgcagat ggtctcagct atgaacacag caaaaacaat gaatggaatg 600
 ggaaagggag aagacgtcca aaaactggca gaagagctgc aaagcaacat tggagtattg 660
 agatctcttg gggcaagtca aaagaatggg gaaggaattg caaaggatgt gatggaagtg 720
 ctaaagcaga gctctatggg aaattcagct cttgtgaaga aatacctata atgctcgaac 780
 catttcagat tctttcaatt tgttctttca tcttatcagc tctccatttc atggcttgga 840
 caatagggca tttgaatcaa ataaaaagag gagtaaacat gaaaatacga ataaaaaatc 900
 caaataaaga gacaataaac agagaggtat caattttgag acacagttac caaaaagaaa 960
 tccaggccaa agaaacaatg aaggaagtac tctctgacaa catggaggta ttgagtgacc 1020
 acatagtaat tgaggggctt tctgctgaag agataataaa aatgggtgaa acagtttttg 1080
 aggtagaaga attgcattaa attcaatttt tactgtattt cttgctatgc atttaagcaa 1140
 attgtaatca atgtcagcaa ataaactgga aaaagtgcgt tgtttctact
 1190

<210> 35
 <211> 1096
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 35
 agcagaagca gaggatttgt ttagtcaactg gcaaacgaaa aaatggcgga caacatgacc 60
 acaacacaaa ttgaggtggg tccgggagca accaatgcca ccataaactt tgaagcagga 120
 attttggagt gctatgaaag gctttcatgg caaagagccc ttgactaccc tgggtcaagac 180
 cgcctaaaca aactaaagag aaaattggaa tcaagaataa agactcacia caaaagttag 240
 ccagaaagta aaaggatgtc tcttgaagag agaaaagcta ttggggtaaa aatgatgaaa 300

gtgctcctat ttatgaaccc atctgctgga gttgaagggt ttgagccata ttgtatgaaa 360
 aatccctcca atagcaactg tccagactgc aattgggctg attaccctcc aacaccagga 420
 aagtaccttg atggcataga agaagaaccg gagaatgttg gtgactcaac tgaatatagta 480
 ttaagggaca tgaacaacaa agatgcaagg caaaagataa aagaggaagt aaacactcag 540
 aaagaaggga aattccgttt gacaataaaa agggatatac gtaatgtgtt gtccttgaga 600
 gtgttggtta acggaacatt catcaagcac cctaattggat acaagtcctt atcaactctg 660
 catagattga atgcatatga ccagagtggga agacttggtt ctaaacttgt tgctactgat 720
 gatcttacag tggaggatga agaagatggc catcggatcc tcaactcact cttecgagcgt 780
 cttaatgaag gacattcaaa gccaatcga gcagctgaaa ctgcgggtggg agtcttatcc 840
 caatttggtc aagagcaccg attatcacca gaagagagag acaattagac tggttacgga 900
 agaactttat cttttaagta aaagaattga tgataacata ttgttccaca aaacagtaat 960
 agccaacagc tccataatag ctgacatgat tgtatcatta tcattattgg aaacattgta 1020
 tgaatatgaag gatgtggttg aagtgtacag caggcagtcg ttgtgaattt aaaataaaaa 1080
 tcctcttggt actact
 1096

<210> 36
 <211> 1557
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 36
 agcagaagca gagcatcttc tcaaaactga ggcaaatagg ccaaaaatga acaatgctac 60
 cttcaactat acaaacgtta accctatttc tcacatcagg gggagtgtta ttatcactat 120
 atgtgtcagc ttcactatca tacttactgt attcggatat attgctaaaa ttttcaccaa 180
 cagaaataac tgcaccaaca atgccattgg attgtgcaaa cgcacaaat gttcaggctg 240
 tgaaccgttc tgcaacaaaa gagatgacac ttcttctccc agaaccggag tggacatacc 300
 ctcgtttate ttgcccgggc tcaacctttc agaaagcact cctaattagc cctcatagat 360
 tcggagaaac cagaggaaac tcagctccct tgacaataag ggaacctttt attgcttgtg 420
 gaccaaagga atgcaaacac tttgctctaa ccctattatgc agctcaacca gggggatact 480
 acaatggaac aagagaggac agaaacaagc tgaggcatct gatttcagtc aaattgggca 540
 aaataccaac agtagaaaac tccattttcc acatggcagc ttggagcggg tccgcatgcc 600
 atgatggtag agaattggaca tatactggag ttgatggccc tgacagtaat gcattgatca 660
 aaataaaaata tggagaagca tatactgaca cataccattc ctatgcaaac aacatcctaa 720
 gaacacaaga aagtgcctgc aattgcattg ggggagattg ttatcttatg ataactgatg 780
 gctcagcttc aggaattagt aaatgcagat ttcttaagat tcgagagggt cgaataataa 840
 aagaaatatt tccaacagga agagtgaac atactgaaga atgcacatgc ggatttgcca 900
 gcaacaaaac catagaatgt gcctgtagag ataacagtta cacagcaaaa agaccttttg 960
 tcaaattaaa tgtggagact gatacagctg aaataagatt gatgtgcaca gagacttatt 1020
 tggacacccc cagaccagat gatggaagca taacagggcc ttgcgaatct aatggggaca 1080
 aagggcgtgg aggcacaaag ggaggatttg ttcacaaag aatggcatcc aagattggaa 1140
 gatggtactc tcgaacgatg tctaaaactg aaagaatggg gatggaactg tatgtcaagt 1200
 atgatggaga cccatggact gacagtgaag cccttgctcc tagtggagta atggtttcaa 1260
 tggagaagacc tggttggtat tcttttggct tcgaaataaa agataagaaa tgtgatgtcc 1320
 cctgtatttg gatagagatg gtacacgatg gtggaaaaaa gacttggcac tcagcagcaa 1380
 cagccattta ctgtttaatg ggctcaggac aattgctatg ggacactgtc acaggtgttg 1440
 atatggctct gtaattggag aatgggtgag tctgttctaa accctttgtt cctattttgt 1500
 ttgaataatt gtccttactg aacttaattg tttctgaaaa atgctcttgt tactact 1557

<210> 37
 <211> 1879
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 37

```

agcagaagca gagcattttc taatatccac aaaatgaagg caataattgt actactcatg 60
gtagtaacat ccaacgcaga tcgaatctgc actgggataa catcttcaaa ctcacctcat 120
gtgggtcaaaa cagctactca aggggaagtc aatgtgactg gtgtgatacc actgacaaca 180
acaccaacaa aatctcattt tgcaaatcta aaaggaacaa agaccagagg gaaactatgc 240
ccaaactgtc tcaactgcac agatctggat gtggccttgg gcagaccaat gtgtgtgggg 300
accacacctt cggcaaaagc ttcaatactc cacgaagtca gacctgttac atccgggtgc 360
tttcctataa tgcacgacag aacaaaaatc agacagctac ccaatcttct cagaggatat 420
gaaaatatca gattatcaac ccaaaacgtt atcaacgcag aaagagcacc aggaggaccc 480
tacagacttg gaacctcagg atcttgcctt aacgttacca gtagagacgg attcttcgca 540
acaatggctt gggctgtccc aagggaacaa aaaacagcaa cgaatccact aacagtagaa 600
gtaccataca tttgtacaaa aggagaagac caaattactg tttgggggtt ccattctgat 660
gacaaaaccc aaatgaaaaa cctctatgga gactcaaatc ctcaaaagtt cacctcatct 720
gccaatggag taaccacaca ttatgtttct cagattgggtg gcttcccaaa tcaaacagaa 780
gacggagggc taccacaaag cggcagaatt gttgttgatt acatgggtgca aaaacctggg 840
aaaacaggaa caattgtcta tcaaagaggt gttttgttgc ctcaaaaggt gtgggtgcgca 900
agtggcagga gcaaggtaat aaaagggtcc ttgcctttaa ttgggtgaagc agattgcctt 960
cacgaaaaat acggtggatt aaacaaaagc aagccttact acacaggaga acatgcaaaa 1020
gccataggaa attgcccatt atgggtgaaa acacctttga agcttgccaa tggaacccaa 1080
tatagacctc ctgcaaaact attaaaggaa aggggtttct tcggagctat tgctggtttc 1140
ttagaaggag gatgggaagg aatgattgca ggttggcacg gatacacatc tcatggagca 1200
catggagtgg cagtggcagc agaccttaag agtacgcaag aagccataaa caagataaca 1260
aaaaatctca attctttgag tgagctagaa gtaaagaatc ttcaaagact aagtgtgtcc 1320
atggatgaac tccacaacga aatactcgag ctggatgaga aagtggatga tctcagagct 1380
gacacaataa gctcgcaaat agagcttgca gtcttgcttt ccaacgaagg aataataaac 1440
agtgaagatg agcatctatt ggcacttgag agaaaactaa agaaaatgct gggtcctctt 1500
gctgtagaca tagggaatgg atgcttcgaa accaaacaca agtgcaacca gacctgctta 1560
gacagaatag ctgctggcac ctttaatgca ggagaatttt ctcttcccac ttttgattca 1620
ctgaatatta ctgctgcac tttaaatgat gatggattgg ataatcatac tatactgctc 1680
tactactcaa ctgctgcttc tagtttggct gtaacattga tgatagctat ttttattgtt 1740
tatatggctc ccagagacaa tgtttcttgc tccatctgtc tataaggaaa attaagccct 1800
gtattttcct ttgtttagt gcttgtttgc ttgttaccat tacaagaaa cgttattgaa 1860
aatgctctt gttactact
1879

```

<210> 38

<211> 1842

<212> ADN

<213> Cum B

<400> 38

```

agcagaagca cagcattttc ttgtgaactt caagtaccaa caaaaactga aaatcaaaat 60
gtccaacatg gatattgacg gcatcaacac tggaacaatt gacaaaacac cagaagaaat 120
aacttccgga accagtgggg caaccagacc aatcatcaag ccagcaaccc ttgccccacc 180
aagcaataaa cgaacccgaa acccatcccc agaaagggca accacaagca gcgaagcgat 240
tgtcgggaagg agaaccctaa agaaacaaac cccgacagag ataaagaaga gcgtctacaa 300
tatggtagtg aaactgggtg aattctacaa ccagatgatg gtcaaagctg gactcaacga 360
tgacatggag agaaacctaa tccaaaatgc acatgctgtg gaaagaattc tattggctgc 420
tactgatgac aagaaaactg aataccaaaa gaaaaagaat gccagagatg tcaaagaagg 480
gaaagaagaa atagaccaca acaaaacagg aggcaccttt tataagatgg taagagatga 540
taaaaccatc tacttcagcc ctataagaat taccttttta aaagaagagg tgaaaacaat 600
gtacaagacc accatgggga gtgatggttt cagtggacta aatcacatca tgattgggca 660
ttcacagatg aacgatgtct gtttccaaag atcaaaggca ctaaaaagag ttggacttga 720
cccttcatta atcagtactt ttgcaggaag cacactcccc agaagatcag gtgcaactgg 780

```

tgttgcgac aaaggaggtg gaactttagt ggcagaagcc attcgattta taggaagagc 840
 aatggcagac agagggctat tgagagacat cagagccaag acggcctatg aaaagattct 900
 tctgaatctg aaaaacaagt gctctgcgcc ccaacaaaag gctctagtgt atcaagtgat 960
 cggaagtaga aaccagggga ttgcagacat agaagaccta accctgcttg cccgaagcat 1020
 ggtcgttgtc aggccctctg tagcgagcaa agtgggtgctt cccataagca ttaatgctaa 1080
 aatacctcaa ctaggggttca atgttgaaga atactctatg gttgggtatg aagccatggc 1140
 tctttataat atggcaacac ctgtttccat attaagaatg ggagacgatg caaaagataa 1200
 atcacaatta ttcttcatgt cttgcttttg agctgcctat gaagaccaa gagttttgtc 1260
 tgcactaacc ggcacagaat tcaagcctag gtcagcatta aagtgaagg gtttccacgt 1320
 tccagcaaag gagcaagtgg aaggaatggg ggcagctctg atgtccatca agctccagtt 1380
 ttgggccccca atgaccagat ctggggggaa cgaagtaggt ggagacggag ggtctggtca 1440
 aataagttgc agccccgtgt ttgcagtaga gagacctatt gctctaagca agcaagctgt 1500
 aagaagaatg ctgtcaatga atattgaggg acgtgatgca gatgtcaaag gaaatctact 1560
 caagatgatg aatgattcaa tggctaagaa aaccaatgga aatgctttca ttgggaagaa 1620
 aatgtttcaa atatcagaca aaaacaaaat caatcccgtt gatattccaa ttaagcagac 1680
 catccccaat ttcttctttg ggaggagacac agcagaggat tatgatgacc tcgattatta 1740
 aagcaacaaa atagacacta tggctgtgac tgtttcagta cgtttggaat gtgggtgttt 1800
 actcttattg aaataaatgt aaaaaatgct gttgtttcta ct
 1842

<210> 39
 <211> 1842
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 39
 agcagaagca cagcattttc ttgtgaactt caagtaccaa caaaaactga aaatcaaaat 60
 gtccaacatg gatattgacg gcatcaacac tggacaatt gacaaaacac cagaagaaat 120
 aacttccgga accagtgggg caaccagacc aatcatcaag ccagcaaccc ttgccccacc 180
 aagcaataaa cgaacccgaa acccatcccc agaaagggca accacaagca gcgaagcgat 240
 tgtcgggaagg agaaccctaa agaaacaaac cccgacagag ataaagaaga gcgtctacaa 300
 tatggtagtg aaactgggtg aattctacaa ccagatgatg gtcaaagctg gactcaacga 360
 tgacatggag agaaacctaa tccaaaatgc acatgctgtg gaaagaattc tattggctgc 420
 tactgatgac aagaaaactg aataccaaaa gaaaaagaat gccagagatg tcaaagaagg 480
 gaaagaagaa atagaccaca aaaaaacagg aggcaccttt tataagatgg taagagatga 540
 taaaaccatc tacttcagcc ctataagaat taccttttta aaagaagagg tgaacaacat 600
 gtacaagacc accatgggga gtgatggttt cagtggacta aatcacatca tgattgggca 660
 ttcacagatg aacgatgtct gtttccaaag atcaaaggca ctaaaaagag ttggacttga 720
 cccttcatta atcagtactt ttgcaggaag cacactcccc agaagatcag gtgcaactgg 780
 tgttgcgac aaaggaggtg gaactttagt ggcagaagcc attcgattta taggaagagc 840
 aatggcagac agagggctat tgagagacat cagagccaag acggcctatg aaaagattct 900
 tctgaatctg aaaaacaagt gctctgcgcc ccaacaaaag gctctagtgt atcaagtgat 960
 cggaagtaga aaccagggga ttgcagacat agaagaccta accctgcttg cccgaagcat 1020
 ggtcgttgtc aggccctctg tagcgagcaa agtgggtgctt cccataagca ttaatgctaa 1080
 aatacctcaa ctaggggttca atgttgaaga atactctatg gttgggtatg aagccatggc 1140
 tctttataat atggcaacac ctgtttccat attaagaatg ggagacgatg caaaagataa 1200
 atcacaatta ttcttcatgt cttgcttttg agctgcctat gaagaccaa gagttttgtc 1260
 tgcactaacc ggcacagaat tcaagcctag gtcagcatta aagtgaagg gtttccacgt 1320
 tccagcaaag gagcaagtgg aaggaatggg ggcagctctg atgtccatca agctccagtt 1380
 ttgggccccca atgaccagat ctggggggaa cgaagtaggt ggagacggag ggtctggtca 1440
 aataagttgc agccccgtgt ttgcagtaga gagacctatt gctctaagca agcaagctgt 1500
 aagaagaatg ctgtcaatga atattgaggg acgtgatgca gatgtcaaag gaaatctact 1560
 caagatgatg aatgattcaa tggctaagaa aaccaatgga aatgctttca ttgggaagaa 1620
 aatgtttcaa atatcagaca aaaacaaaat caatcccgtt gatattccaa ttaagcagac 1680

catccccaat ttcttctttg ggagggacac agcagaggat tatgatgacc tcgattatta 1740
 aagcaacaaa atagacacta tggctgtgac tgtttcagta cgtttggaat gtgggtgttt 1800
 actcttattg aaataaatgt aaaaaatgct gttgtttcta ct
 1842

<210> 40
 <211> 2277
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 40
 atggaaagaa taaaagagct aaggaatctg atgtcacaat ctgcgactcg cgagatactt 60
 acaaaaacta ctgtagacca catggccata atcaagaaat acacatcagg aagacaggag 120
 aaaaacccat cacttagaat gaaatggatg atggcaatga aataccaat tacagcagat 180
 aaaaggataa cggaaatgat tcctgaaaga aatgagcaag gacagacatt atggagtaaa 240
 gtgaatgatg ccggtatcaga ccgagtgtatg atatcacccc tggctgtgac atgggtggaac 300
 agaaatggac cagtggcaag tactattcac tatccaaaaa tctacaaaac ttactttgaa 360
 aaggttgaaa ggttaaaaca tggaaaccttt ggccctgtac actttagaaa ccaagtcaaa 420
 atacgccgaa gagtgcacat aaatcctggt catgcagacc tcagcgccaa ggaggcacag 480
 gatgtaatta tggaagtgtt tttccctaata gaagtgggag ccagaatact aacatcagaa 540
 tcgcaattaa cgataaccaa ggagaaaaaa gaagaactcc agaattgcaa aatttcccct 600
 ttgatgggtg catacatggt agagagggaa cttgtccgca aaacgagatt tctcccgtt 660
 gctggtgga caagcagtgt gtacattgaa gttttgcatt taacacaggg gacatgctgg 720
 gagcagatgt aactccagg tggggagggtg aggaatgatg atgttgatca aagcctaatt 780
 attgctgcta ggaacatagt gagaagagct gcagtatcag cagatccact agcatcttta 840
 ttagaaatgt gccatagcac acagattggt gggacaagga tgggtggatat tctcaggcaa 900
 aatccaacag aagaacaagc tgtggatatata tgcaaagcag caatgggggt gagaatcagt 960
 tcatccttca gttttggcgg attcacattt aagagaacaa gtggatcatc agtcaaaagg 1020
 gaggaagaag tgctcacggg caatctgcaa acattgaagc taactgtgca tgagggatat 1080
 gaagagttca caatgggttg gaaaagggca acagctatac tcagaaaagc aaccaggaga 1140
 ttgattcaac taatagttag tggaagagac gaacagtcaa tagtcgaagc aatagttgta 1200
 gcaatggtat tctcacaaga agattgcatg gtaaaagcag ttagagggtga tctgaatttc 1260
 gttaatagag cgaatcagcg gttgaatccc atgcatcaac ttttgagaca ttttcagaag 1320
 gatgctaaag tacttttctt aaattgggga attgaacctc tcgacaatgt gatgggaatg 1380
 attgggatat tacctgatat gactccaagt accgagatgt caatgagagg agtgagagtc 1440
 agcaaaatgg gtgtagatga atactccaat gctgaaaggg tagtggtgag cattgaccgt 1500
 tttttgagag tccgggacca aagaggaaat gtactactgt ctccagagga agtcagtga 1560
 acacagggaa cagagaaact gacaataact tactcttcat caatgatgtg ggagattaat 1620
 ggccctgagt cagtgttgat caatacctat cagtggatca tcagaaactg ggagactgtt 1680
 aaaattcagt ggtctcagaa ccctacaatg ctatacaata aaatggaatt cgagccattt 1740
 cagtctctag tccctaaggc cattagaggc caatacagtg ggtttgtag aactctattt 1800
 caacaaatga gggatgtgct tgggaccttt gacacaactc agataataaa acttcttccc 1860
 tttgcagccg ctccaccaa gcaaagtaga atgcaattct catcattgac tgtgaatgtg 1920
 aggggatcag gaatgagaat acttgtaagg ggtaattctc cagtattcaa ctacaacaag 1980
 accactaaga gactcacagt cctcggaaag gatgctggca ctttaactga agaccagat 2040
 gaaggcacag ctggagtggg atctgctgtt ctaaggggat tctcattct aggcaaagaa 2100
 gatagaagat atgggcccagc attaagcatc aatgaattga gcaaccttgc gaaaggggaa 2160
 aaagctaattg tgctaattgg gcaaggggac gtagtggttg taatgaaacg aaaacgggac 2220
 tctagcatat ttactgacag ccagacagcg accaaaagaa ttcggatggc catcaat 2277

<210> 41
 <211> 2277
 <212> ADN
 <213> Cum B

<400> 41
 atggaacgca ttaaagaact gcgcaacctg atgagccaga gccgcacccg cgaaattctg 60
 accaaaacca ccgtggatca tatggcgatt attaaaaaat ataccagcgg ccgccaggaa 120
 aaaaacccga gcctgcgcat gaaatggatg atggcgatga aatatccgat taccgcggat 180
 aaacgcatta ccgaaatgat tccggaacgc aacgaacagg gccagaccct gtggagcaaa 240
 gtgaacgatg cgggcagcga tcgcgtgatg attagcccg cggcggtgac ctggtggaac 300
 cgcaacggcc cgggtggcgag caccattcat tatccgaaaa ttataaaaac ctattttgaa 360
 aaagtggaaac gcctgaaaca tggcaccttt ggcccgggtgc attttcgcaa ccagggtgaaa 420
 attcgccgcc gcgtggatat taaccggggc catgcggatc tgagcgcgaa agaagcgcag 480
 gatgtgatta tggaagtggg gtttccgaac gaagtgggag cgcgcattct gaccagcgaa 540
 agccagctga ccattaccaa agaaaaaaa gaagaactgc agaactgcaa aattagcccc 600
 ctgatgggtg cgtatatgct ggaacgcgaa ctggtgcgca aaacccgctt tctgccgggtg 660
 gcggggcgga ccagcagcgt gtatatgaa gtgctgcac tgaccaggg cacctgctgg 720
 gaacagatgt atacccggg cggcgaagtg cgcaacgatg atgtggatca gagcctgatt 780
 attgcggcgc gcaacattgt gcgcgcgcgc cgggtgagcg cggatccgct ggcgagcctg 840
 ctggaaatgt gccatagcac ccagattggc ggcacccgca tgggtggatat tctgcgccag 900
 aacccgaccg aagaacaggc ggtggatatt tgcaaagcgg cgatgggcct gcgcattagc 960
 agcagcttta gctttggcgg ctttaccttt aaacgcacca gcggcagcag cgtgaaacgc 1020
 gaagaagaag tgctgaccgg caacctgcag accctgaaac tgaccgtgca tgaaggctat 1080
 gaagaattta ccatgggtggg caaacgcgcg accgcgattc tgcgcaaagc gaccgcgcgc 1140
 ctgattcagc tgattgtgag cggccgcgat gaacagagca ttgtggaagc gattgtggtg 1200
 gcgatgggtg ttagccagga agattgcatg gtgaaagcgg tcgcggcgca tctgaacttt 1260
 gtgaaccgcg cgaaccagcg cctgaacccg atgcatcagc tgctgcgcca ttttcagaaa 1320
 gatgcgaaag tgctgtttct gaactggggc attgaaccga ttgataacgt gatgggcatg 1380
 attggcattc tgccggatat gaccccgagc accgaaatga gcatgcgcgg cgtgcgcgtg 1440
 agcaaaatgg gcgtggatga atatagcaac gcggaacgcg tgggtggtag cattgatcgc 1500
 tttctgcgcg tcgcgatca gcgcggcaac gtgctgctga gcccgaaga agtgagcgaa 1560
 acccagggca ccgaaaaact gaccattacc tatagcagca gcatgatgtg ggaaattaac 1620
 ggcccggaaa gcgtgctgat taacacctat cagtggatta ttcgcaactg ggaaaccgtg 1680
 aaaattcagt ggagccagaa cccgaccatg ctgtataaca aaatggaatt tgaaccgttt 1740
 cagagcctgg tgccgaaagc gattcgcggc cagtatagcg gctttgtgcg caccctgttt 1800
 cagcagatgc gcgatgtgct gggcaccttt gataccacc agattattaa actgctgccg 1860
 tttgcggcgg cgccgcgaa acagagccgc atgcagtta gcagcctgac cgtgaacgtg 1920
 cgcggcagcg gcatgcgcat tctggtgcgc ggcaacagcc cgggtgttta ctataacaaa 1980
 accaccaaac gcctgaccgt gctgggcaaa gatgcgggca ccctgaccga agatccggat 2040
 gaaggcaccg cgggcgtgga aagcgcggtg ctgcgcggct ttctgattct gggcaaagaa 2100
 gatgcgcgt atggccggc gctgagcatt aacgaactga gcaacctggc gaaaggcgaa 2160
 aaagcgaacg tgctgattgg ccaggcgat gtggtgctgg tgatgaaacg caaacgcgat 2220
 agcagcattc tgaccgatag ccagaccgcg accaaacgca ttcgcatggc gattaac 2277

<210> 42
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 42
 Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp
 1 5 10 15
 Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys
 20 25 30
 Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr

35	40	45																	
Thr	Thr	Pro	Thr	Lys	Ser	His	Phe	Ala	Asn	Leu	Lys	Gly	Thr	Glu	Thr				
50						55					60								
Arg	Gly	Lys	Leu	Cys	Pro	Lys	Cys	Leu	Asn	Cys	Thr	Asp	Leu	Asp	Val				
65					70					75					80				
Ala	Leu	Gly	Arg	Pro	Lys	Cys	Thr	Gly	Lys	Ile	Pro	Ser	Ala	Arg	Val				
				85					90					95					
Ser	Ile	Leu	His	Glu	Val	Arg	Pro	Val	Thr	Ser	Gly	Cys	Phe	Pro	Ile				
			100					105					110						
Met	His	Asp	Arg	Thr	Lys	Ile	Arg	Gln	Leu	Pro	Asn	Leu	Leu	Arg	Gly				
		115					120					125							
Tyr	Glu	His	Ile	Arg	Leu	Ser	Thr	His	Asn	Val	Ile	Asn	Ala	Glu	Asn				
	130					135					140								
Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Tyr	Lys	Ile	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Cys	Pro	Asn				
145					150					155					160				
Ile	Thr	Asn	Gly	Asn	Gly	Phe	Phe	Ala	Thr	Met	Ala	Trp	Ala	Val	Pro				
				165					170					175					
Lys	Asn	Asp	Lys	Asn	Lys	Thr	Ala	Thr	Asn	Pro	Leu	Thr	Ile	Glu	Val				
			180					185					190						
Pro	Tyr	Ile	Cys	Thr	Glu	Gly	Glu	Asp	Gln	Ile	Thr	Val	Trp	Gly	Phe				
		195					200					205							
His	Ser	Asp	Asp	Glu	Thr	Gln	Met	Ala	Lys	Leu	Tyr	Gly	Asp	Ser	Lys				
		210				215					220								
Pro	Gln	Lys	Phe	Thr	Ser	Ser	Ala	Asn	Gly	Val	Thr	Thr	His	Tyr	Val				
225					230					235					240				
Ser	Gln	Ile	Gly	Gly	Phe	Pro	Asn	Gln	Thr	Glu	Asp	Gly	Gly	Leu	Pro				
			245						250					255					
Gln	Ser	Gly	Arg	Ile	Val	Val	Asp	Tyr	Met	Val	Gln	Lys	Ser	Gly	Lys				
			260					265					270						
Thr	Gly	Thr	Ile	Thr	Tyr	Gln	Arg	Gly	Ile	Leu	Leu	Pro	Gln	Lys	Val				
		275					280					285							
Trp	Cys	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Lys	Val	Ile	Lys	Gly	Ser	Leu	Pro	Leu				
	290					295					300								
Ile	Gly	Glu	Ala	Asp	Cys	Leu	His	Glu	Lys	Tyr	Gly	Gly	Leu	Asn	Lys				
305					310					315				320					
Ser	Lys	Pro	Tyr	Tyr	Thr	Gly	Glu	His	Ala	Lys	Ala	Ile	Gly	Asn	Cys				

[illegible]

<210>	43
<211>	1812
<212>	ADN
<213>	Cum B

<400> 43
 agcatttttct tgtgagcttc gagcactaat aaaactgaaa atcaaaatgt ccaacatgga 60
 tattgacagt ataaataccg gaacaatcga taaaaaacca gaagaactga ctcccggaac 120
 cagtgggggca accagaccaa tcatcaagcc agcaaccctt gtcctcgcaa gcaacaaacg 180
 aacccgaaat ccatccccag aaaggacaac cacaagcagt gaaaccgata tcggaaggaa 240
 aatccaaaag aaacaaaccc caacagagat aaagaagagc gtctacaaca tgggtggtaaa 300
 gctgggtgaa ttctacaacc agatgatggg caaagctgga cttaatgatg acatggaaag 360
 gaatctaate caaaatgcac aagctgtgga gagaatccta ttggctgcaa ctgatgacaa 420
 gaaaactgaa taccaaaaga aaaggaatgc cagagatgtc aaagaaggga aggaagaaat 480
 agaccacaac aagacaggag gcacctttta taagatggta agagatgata aaacctatcta 540
 cttcagccct ataaaaatta ctttttttaa agaagagggtg aaaacaatgt acaagaccac 600
 catggggagt gatggtttca gtggactaaa tcacattatg attggacatt cacagatgaa 660
 cgatgtctgt ttccaaagat caaaggcact gaaaagggtt ggacttgacc cttcattaat 720
 cagtactttt gccggaagca cactaccag aagatcaggt acaactgggtg ttgcaatcaa 780
 aggaggtgga acttttagtgg cagaagccat tctgattata ggaagagcaa tggcagacag 840
 agggctactg agagacatca aggccaagac agcctatgaa aagattcttc tgaatctgaa 900
 aaacaagtgc tctgcgcccc aacaaaaggc tctagttgat caagtgatcg gaagtaggaa 960
 cccagggatt gcagacatag aagacctaac tctgcttgcc agaagcatga tagttgtcag 1020
 accctctgta gcgagcaaag tgggtgcttcc cataagcatt tatgctaaaa tacctcaact 1080
 aggattcaat atcgaagaat actctatggg tgggtatgaa gccatggctc ttataaatat 1140
 ggcaacacct gtttccatat taagaatggg agatgacgca aaagataaat ctcaactatt 1200
 cttcatgtcg tgcttcggag ctgcctatga agatctaaga gtgttatctg cactaacggg 1260
 caccgaattt aagcctagat cagcactaaa atgcaagggt ttccatgtcc cggctaagga 1320
 gcaagtagaa ggaatggggg cagctctgat gtccatcaag cttcagttct gggccccaat 1380
 gaccagatct ggagggaatg aagtaagtgg agaaggaggg tctggtcaaa taagttgcag 1440
 ccctgtgttt gcagtagaaa gacctattgc tctaagcaag caagctgtaa gaagaatgct 1500
 gtcaatgaac gttgaaggac gtgatgcaga tgtcaaagga aatctactca aaatgatgaa 1560
 tgattcgatg gcaaagaaaa ccagtggaaa tgctttcatt gggaagaaaa tgtttcaaat 1620
 atcagacaaa aacaaagtca atcccattga gattccaatt aagcagacca tcccagttt 1680
 cttctttggg agggacacag cagaggatta tgatgacctc gattattaaa gcaataaaat 1740
 agacactatg gctgtgactg tttcagtagc tttgggatgt ggggtgtttac tcttattgaa 1800
 ataaatgtaa aa
 1812

<210> 44
 <211> 560
 <212> PRT
 <213> Cum B

<400> 44
 Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys
 1 5 10 15
 Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Ala Thr Arg Pro Ile
 20 25 30
 Ile Lys Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn
 35 40 45
 Pro Ser Pro Glu Arg Ala Thr Thr Ser Ser Glu Ala Ile Val Gly Arg
 50 55 60
 Arg Thr Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr

65						70													75										80
Asn	Met	Val	Val	Lys	Leu	Gly	Glu	Phe	Tyr	Asn	Gln	Met	Met	Val	Lys														
				85					90						95														
Ala	Gly	Leu	Asn	Asp	Asp	Met	Glu	Arg	Asn	Leu	Ile	Gln	Asn	Ala	His														
			100					105					110																
Ala	Val	Glu	Arg	Ile	Leu	Leu	Ala	Ala	Thr	Asp	Asp	Lys	Lys	Thr	Glu														
		115					120					125																	
Tyr	Gln	Lys	Lys	Lys	Asn	Ala	Arg	Asp	Val	Lys	Glu	Gly	Lys	Glu	Glu														
	130					135					140																		
Ile	Asp	His	Asn	Lys	Thr	Gly	Gly	Thr	Phe	Tyr	Lys	Met	Val	Arg	Asp														
145					150					155					160														
Asp	Lys	Thr	Ile	Tyr	Phe	Ser	Pro	Ile	Arg	Ile	Thr	Phe	Leu	Lys	Glu														
				165					170					175															
Glu	Val	Lys	Thr	Met	Tyr	Lys	Thr	Thr	Met	Gly	Ser	Asp	Gly	Phe	Ser														
			180					185					190																
Gly	Leu	Asn	His	Ile	Met	Ile	Gly	His	Ser	Gln	Met	Asn	Asp	Val	Cys														
		195					200					205																	
Phe	Gln	Arg	Ser	Lys	Ala	Leu	Lys	Arg	Val	Gly	Leu	Asp	Pro	Ser	Leu														
	210					215					220																		
Ile	Ser	Thr	Phe	Ala	Gly	Ser	Thr	Leu	Pro	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Thr														
225					230					235				240															
Gly	Val	Ala	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Thr	Leu	Val	Ala	Glu	Ala	Ile	Arg														
				245					250					255															
Phe	Ile	Gly	Arg	Ala	Met	Ala	Asp	Arg	Gly	Leu	Leu	Arg	Asp	Ile	Arg														
			260					265					270																
Ala	Lys	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ile	Leu	Leu	Asn	Leu	Lys	Asn	Lys	Cys														
		275					280					285																	
Ser	Ala	Pro	Gln	Gln	Lys	Ala	Leu	Val	Asp	Gln	Val	Ile	Gly	Ser	Arg														
	290					295					300																		
Asn	Pro	Gly	Ile	Ala	Asp	Ile	Glu	Asp	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Arg	Ser														
305					310				315					320															
Met	Val	Val	Val	Arg	Pro	Ser	Val	Ala	Ser	Lys	Val	Val	Leu	Pro	Ile														
				325					330					335															
Ser	Ile	Asn	Ala	Lys	Ile	Pro	Gln	Leu	Gly	Phe	Asn	Val	Glu	Glu	Tyr														
			340					345					350																
Ser	Met	Val	Gly	Tyr	Glu	Ala	Met	Ala	Leu	Tyr	Asn	Met	Ala	Thr	Pro														

355 360 365
 Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu
 370 375 380
 Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Gln Arg Val Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Leu Thr Gly Thr Glu Phe Lys Pro Arg Ser Ala Leu Lys Cys
 405 410 415
 Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala
 420 425 430
 Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser
 435 440 445
 Gly Gly Asn Glu Val Gly Gly Asp Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys
 450 455 460
 Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala
 465 470 475 480
 Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Ile Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val
 485 490 495
 Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr
 500 505 510
 Asn Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys
 515 520 525
 Asn Lys Ile Asn Pro Val Asp Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn
 530 535 540
 Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr
 545 550 555 560

 <210> 45
 <211> 560
 <212> PRT
 <213> Cum B

 <400> 45
 Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Gly Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys
 1 5 10 15
 Thr Pro Glu Glu Ile Thr Ser Gly Thr Ser Gly Ala Thr Arg Pro Ile
 20 25 30
 Ile Lys Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn
 35 40 45
 Pro Ser Pro Glu Arg Ala Ala Thr Ser Ser Glu Ala Asp Val Gly Arg

50	55	60
Arg Thr Gln Lys Lys Gln Thr Pro Thr Glu Ile Lys Lys Ser Val Tyr		
65	70	75 80
Asn Met Val Val Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met Val Lys		
	85	90 95
Ala Gly Leu Asn Asp Asp Met Glu Arg Asn Leu Ile Gln Asn Ala His		
	100	105 110
Ala Ala Glu Arg Ile Leu Leu Ala Ala Thr Asp Asp Lys Lys Thr Glu		
	115	120 125
Phe Gln Lys Lys Lys Asn Ala Arg Asp Val Lys Glu Gly Lys Glu Glu		
	130	135 140
Ile Asp His Asn Lys Thr Gly Gly Thr Phe Tyr Lys Met Val Arg Asp		
145	150	155 160
Asp Lys Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ile Arg Ile Thr Phe Leu Lys Glu		
	165	170 175
Glu Val Lys Thr Met Tyr Lys Thr Thr Met Gly Ser Asp Gly Phe Ser		
	180	185 190
Gly Leu Asn His Ile Met Ile Gly His Ser Gln Met Asn Asp Val Cys		
	195	200 205
Phe Gln Arg Ser Lys Ala Leu Lys Arg Val Gly Leu Asp Pro Ser Leu		
	210	215 220
Ile Ser Thr Phe Ala Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser Gly Ala Thr		
225	230	235 240
Gly Val Ala Ile Lys Gly Gly Gly Thr Leu Val Ala Glu Ala Ile Arg		
	245	250 255
Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Arg		
	260	265 270
Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys		
	275	280 285
Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg		
	290	295 300
Asn Pro Gly Ile Ala Asp Ile Glu Asp Leu Thr Leu Leu Ala Arg Ser		
305	310	315 320
Met Val Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile		
	325	330 335
Ser Ile Asn Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Val Glu Glu Tyr		

[illegible]

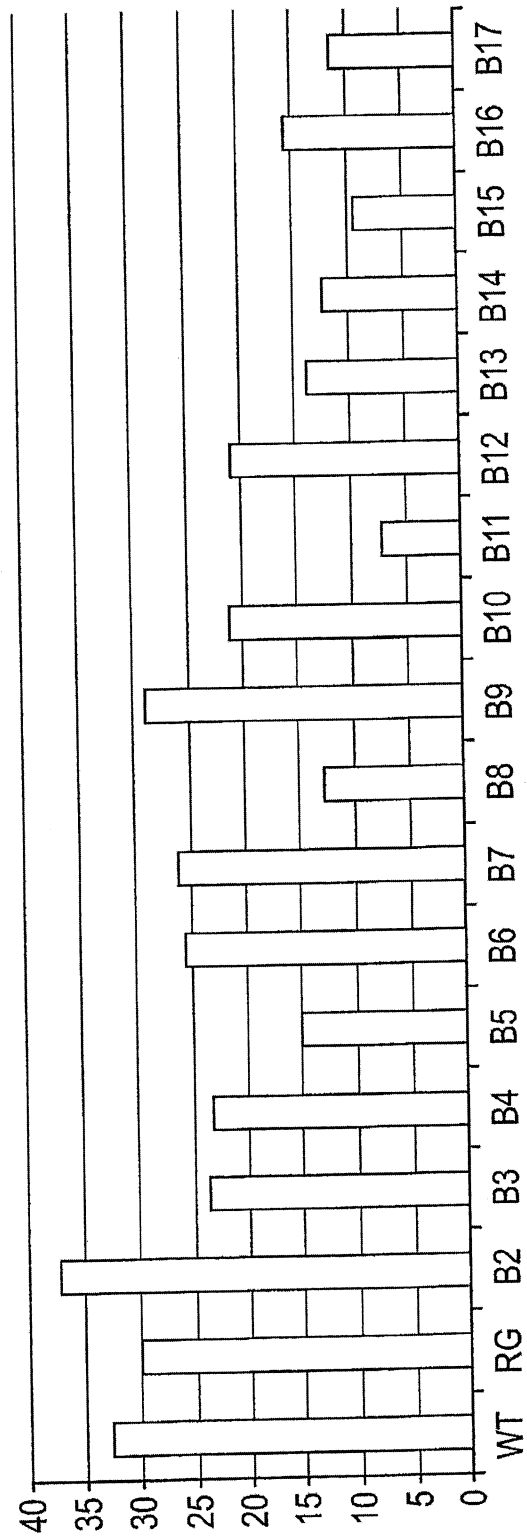
FIG. 1

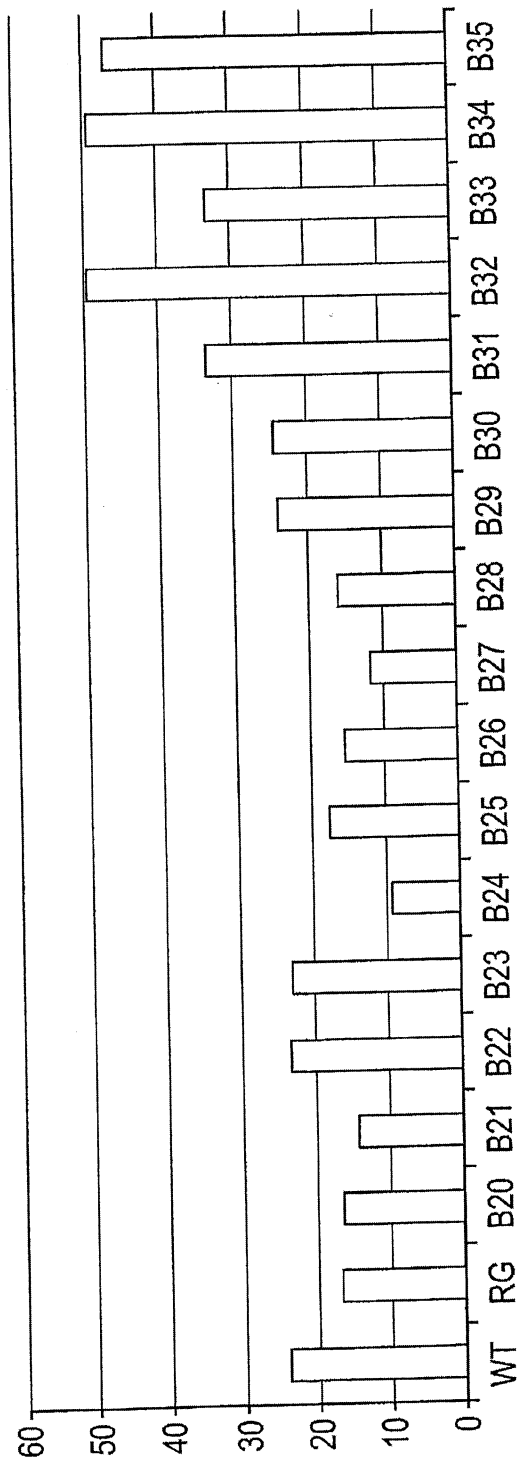
FIG. 2

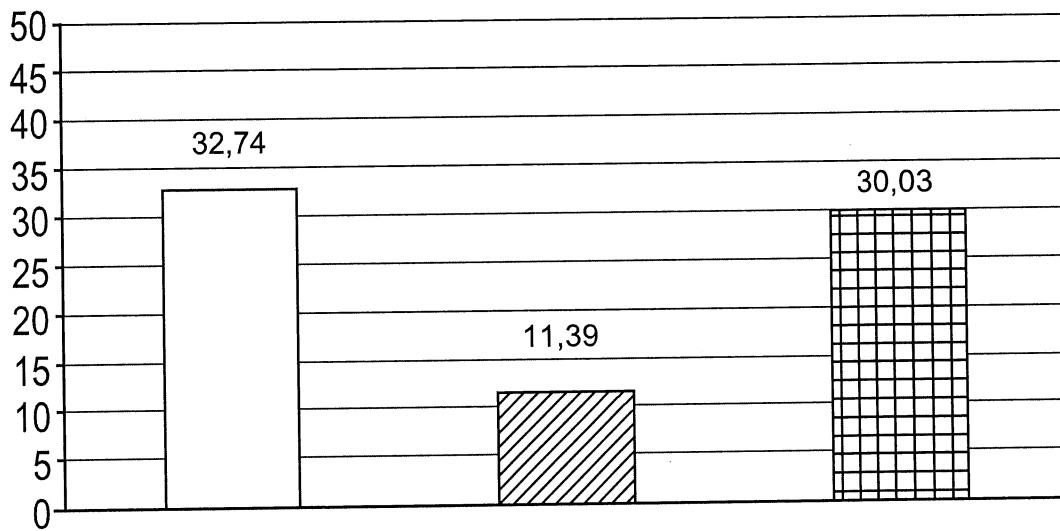
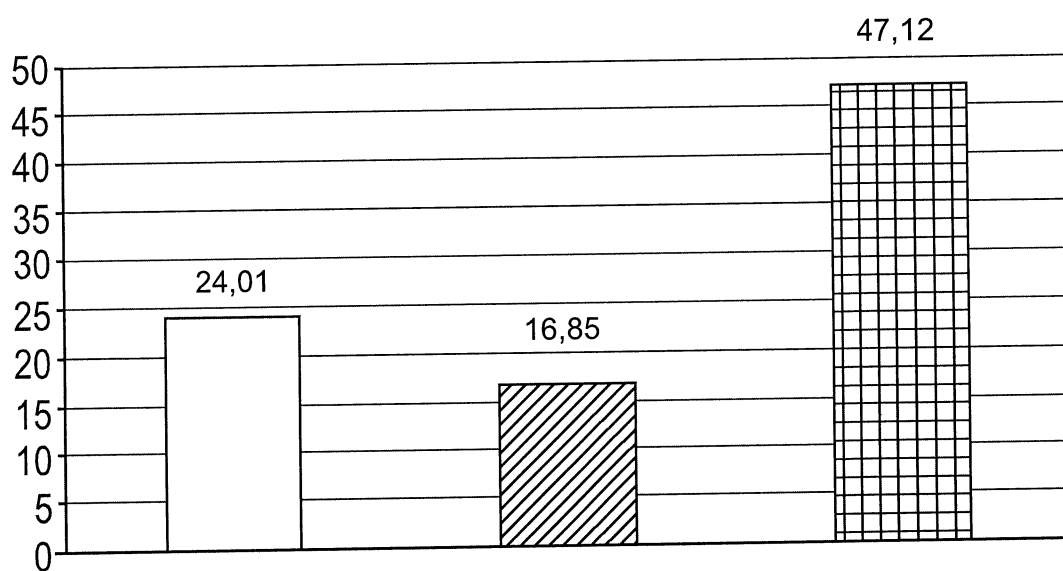
FIG. 3A**FIG. 3B**

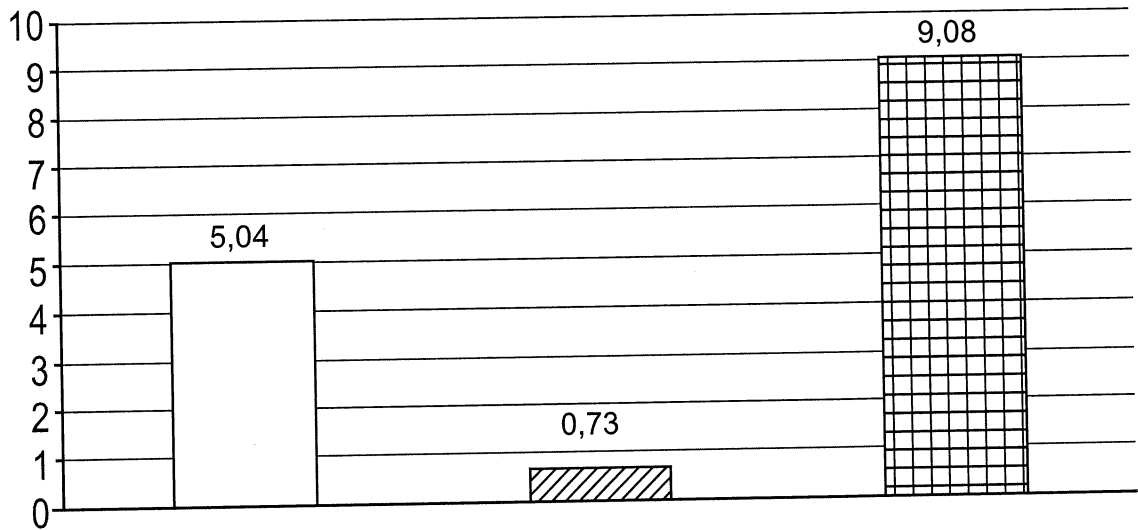
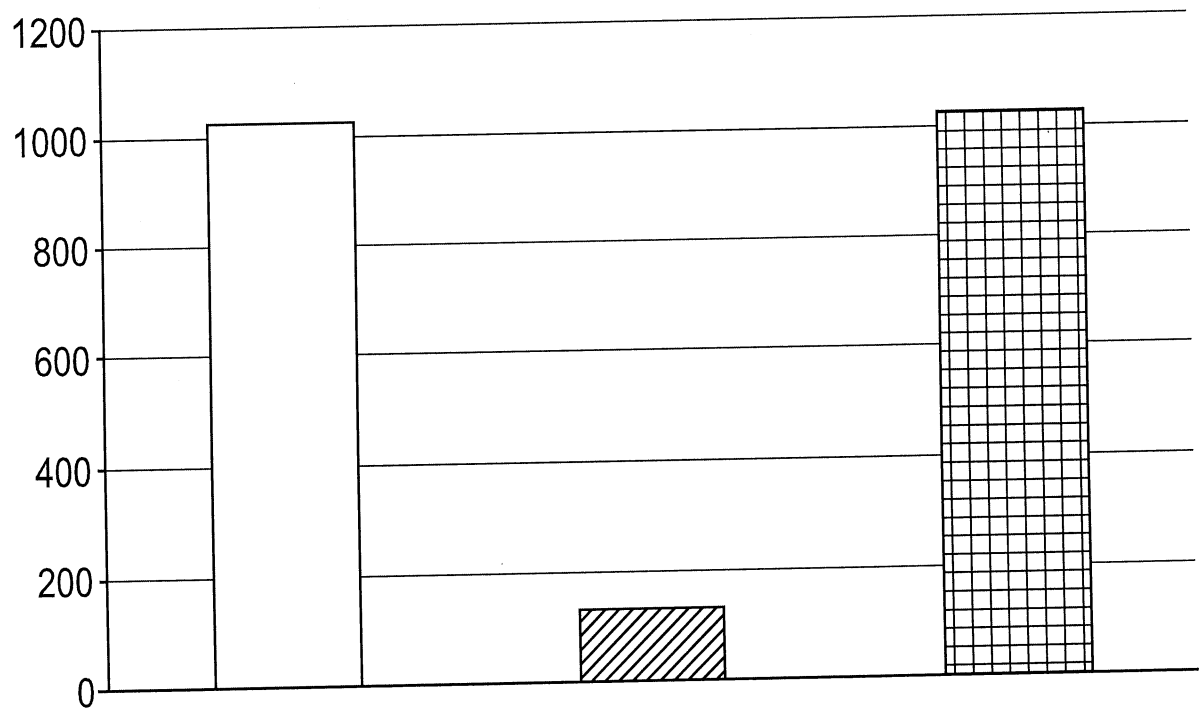
FIG. 3C**FIG. 3D**

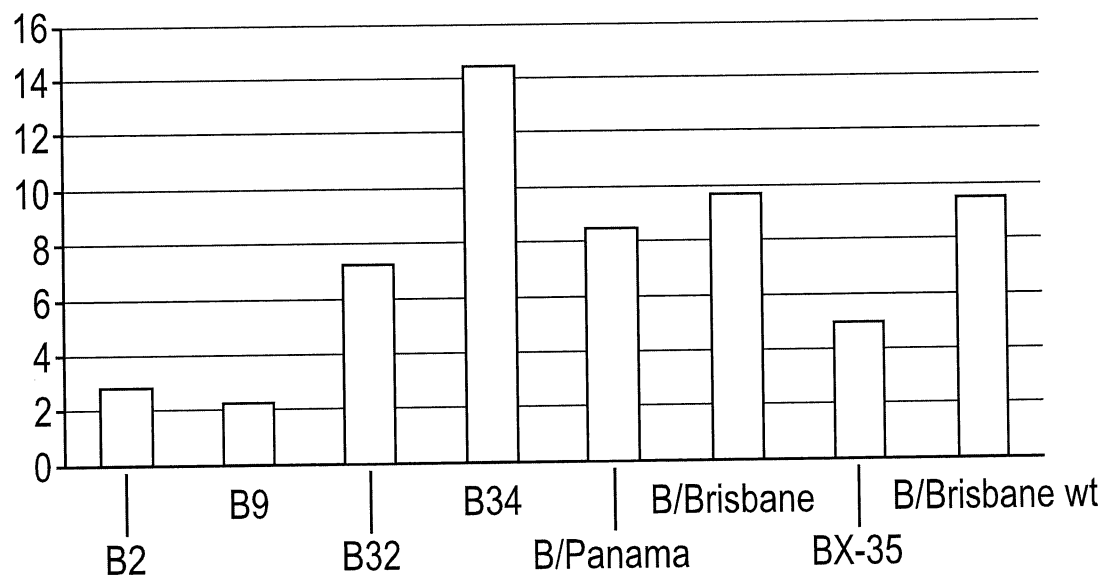
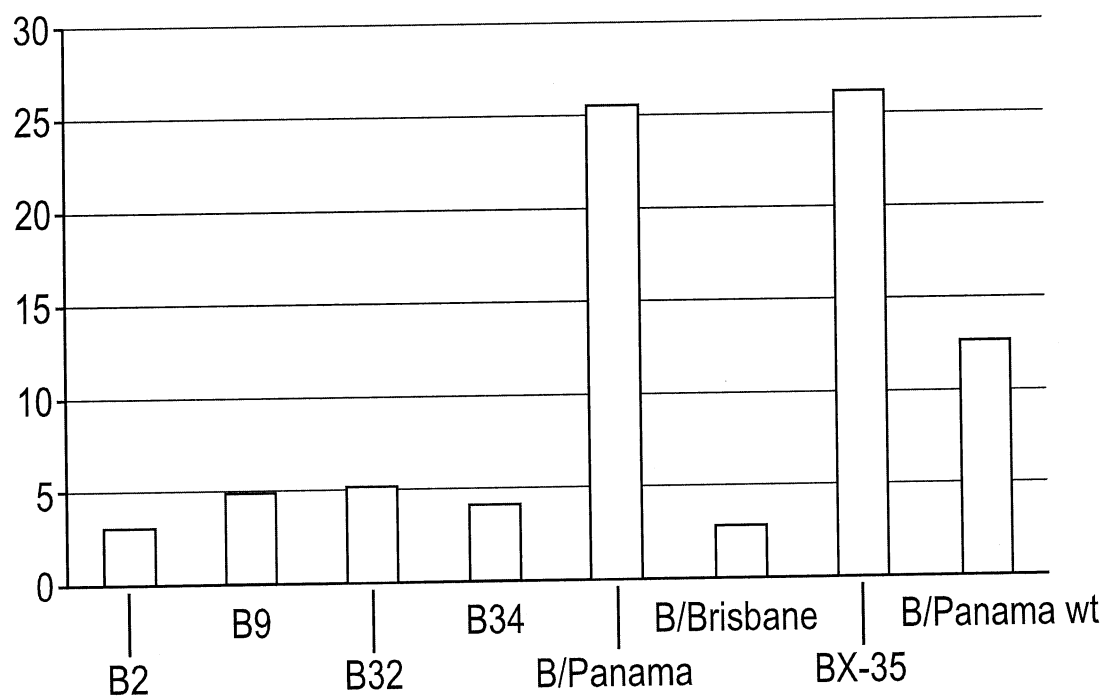
FIG. 4A**FIG. 4B**

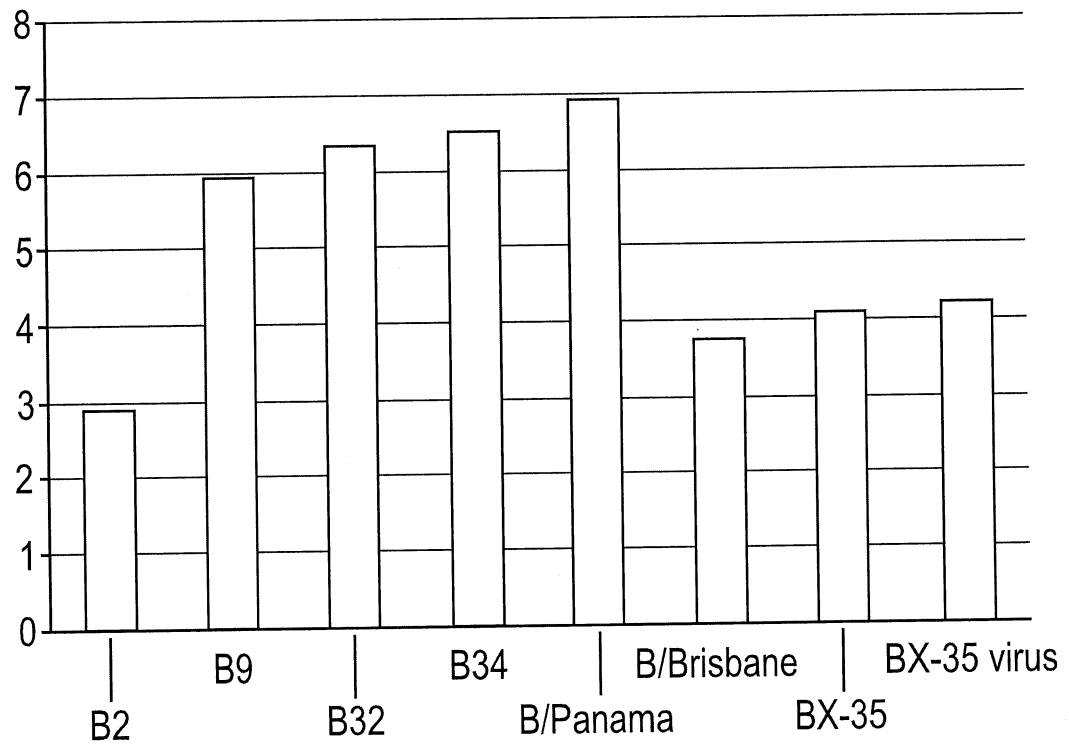
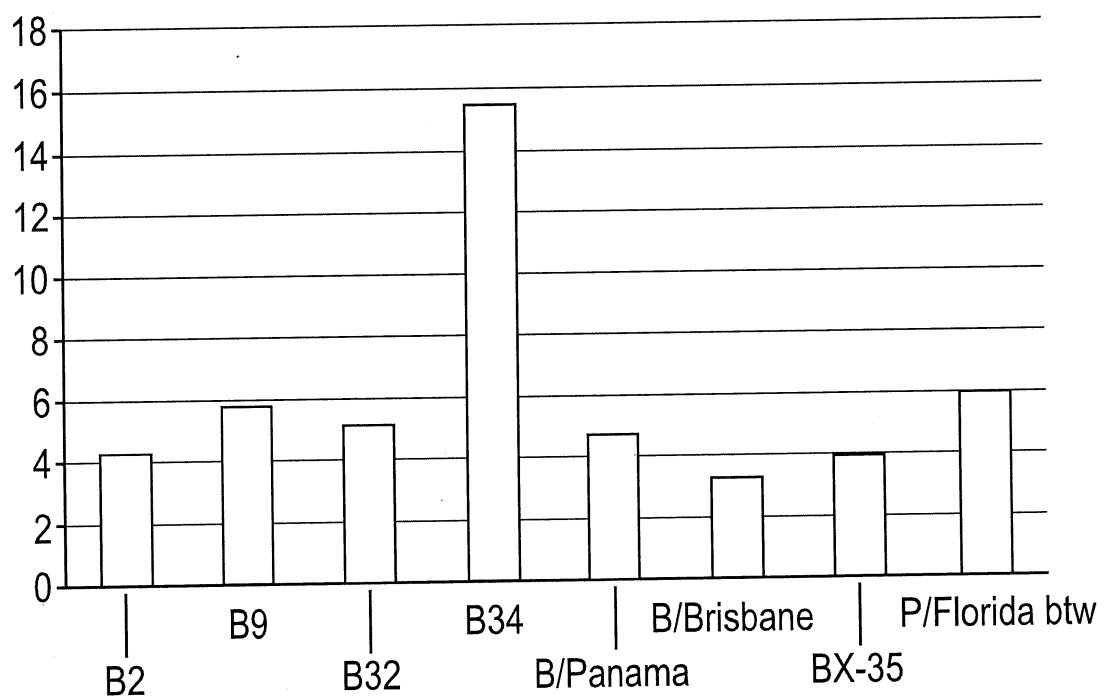
FIG. 4C**FIG. 4D**

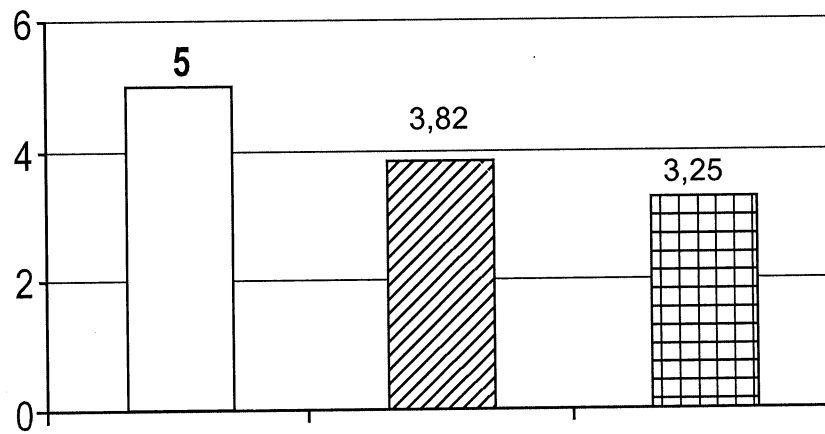
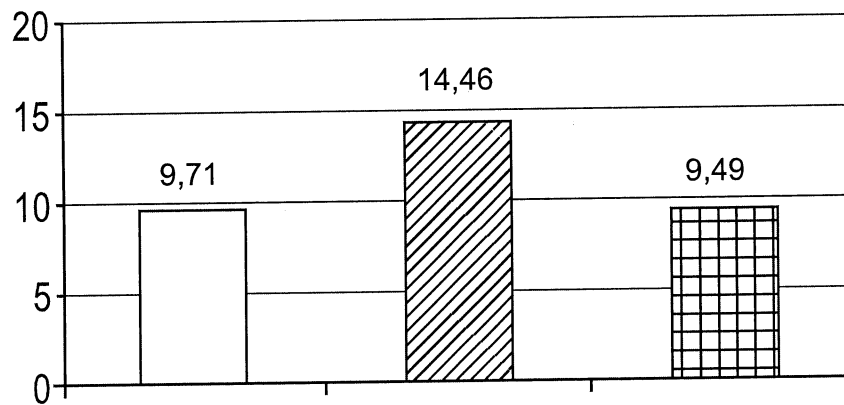
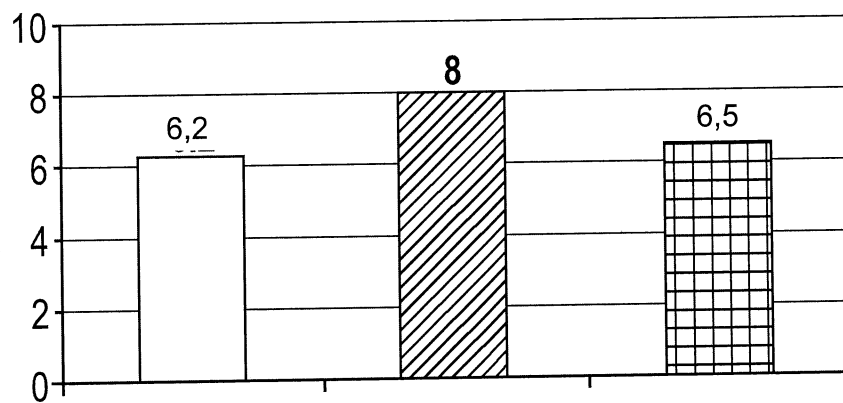
FIG. 5A**FIG. 5B****FIG. 5C**

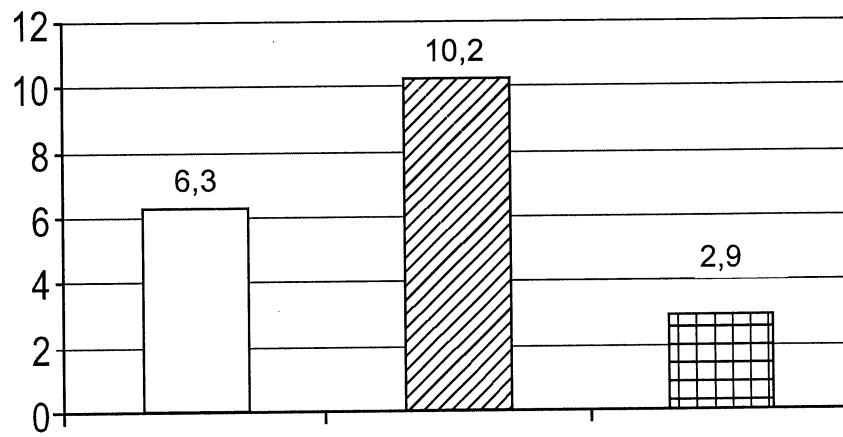
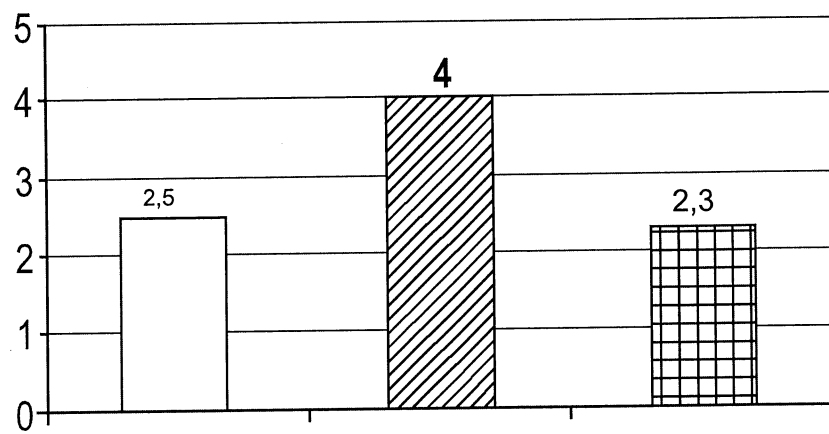
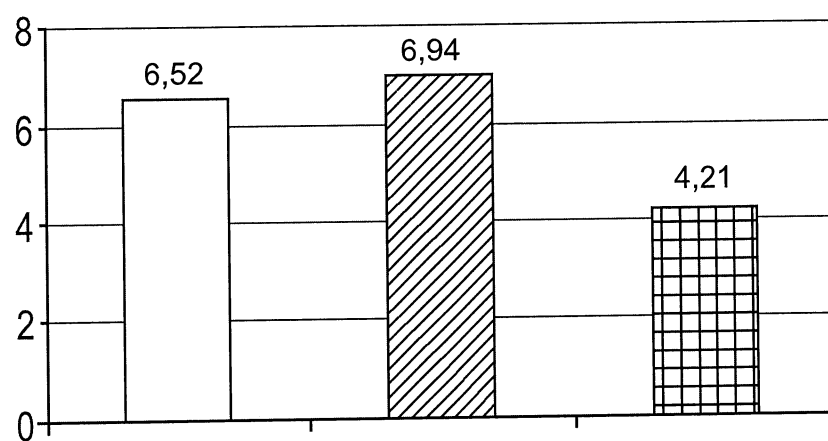
FIG. 5D**FIG. 5E****FIG. 5F**

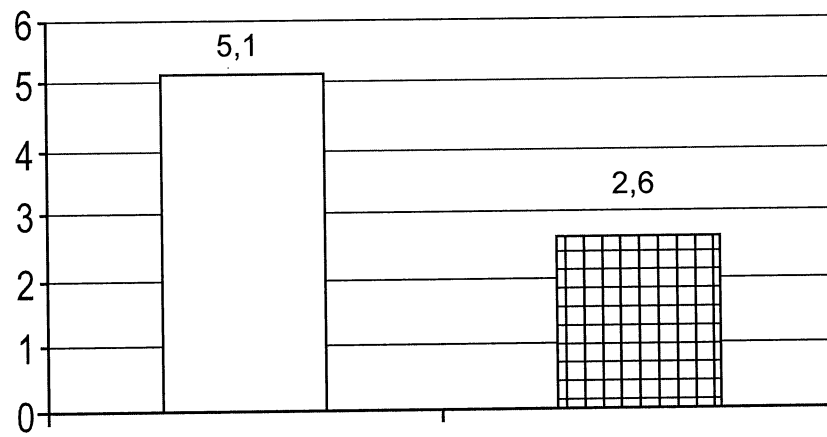
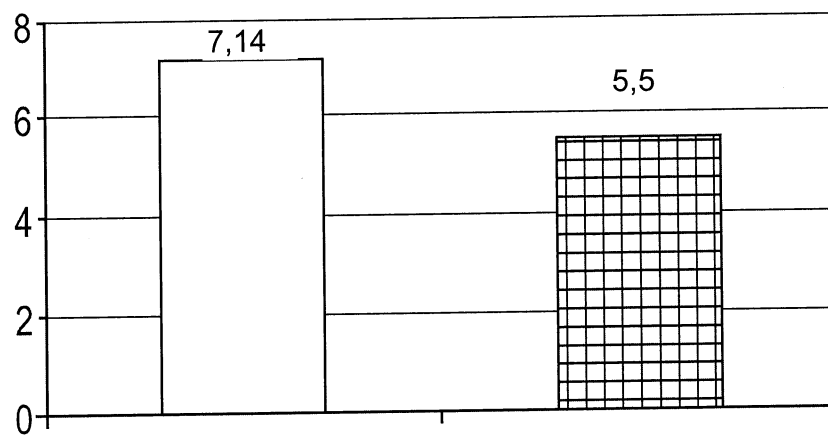
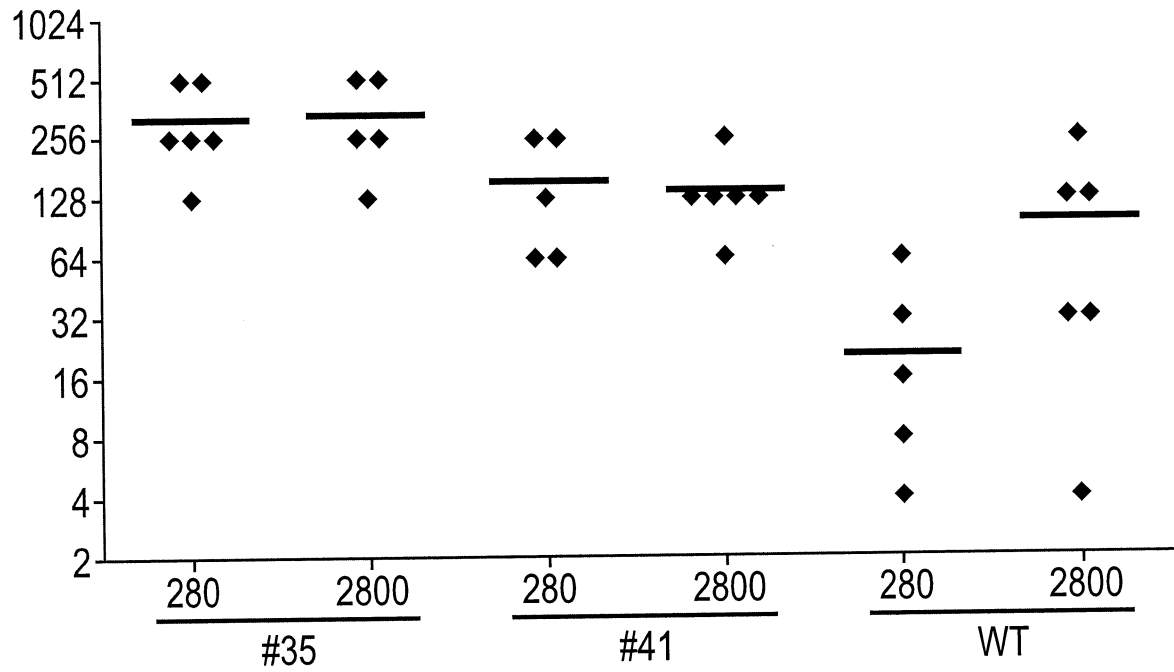
FIG. 5G**FIG. 5H**

FIG. 6A**FIG. 6B**