



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113227122 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 06

(21) 申请号 201980079187.X

(22) 申请日 2019.10.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113227122 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(30) 优先权数据
62/742,868 2018.10.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.31

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/055125 2019.10.08

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/076775 EN 2020.04.16

(73) 专利权人 杨森制药公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·L·德哈特 N·S·王
P·阿里阿赫玛德

S·米亚克-斯托纳

K·I·卡姆鲁德

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

专利代理师 曹雯

(51) Int.Cl.
C07K 14/005 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(56) 对比文件
Niall J Foy, et al..Hypervariable
Domains of nsP3 Proteins of New World and
Old World Alphaviruses Mediate Formation
of Distinct, Virus-Specific Protein
Complexes.《Journal of virology》.2012,第87
卷(第4期),摘要、第1997页左栏、第1998页右栏
至第2009页左栏、图5-图6.

审查员 王烟岚

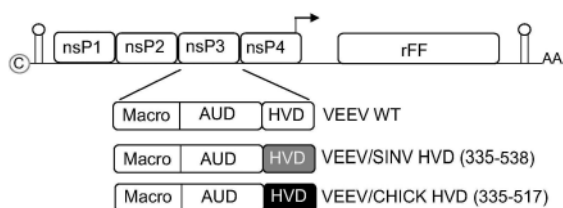
权利要求书1页 说明书22页
序列表62页 附图7页

(54) 发明名称

用于生物治疗剂给药的基于甲病毒的复制子

(57) 摘要

本发明提供RNA复制子,其用于向哺乳动物给药异源蛋白或肽,并且引发来自哺乳动物的减少的免疫应答或无免疫应答。所述RNA复制子具有编码异源蛋白或肽,新世界甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4;以及甲病毒nsP3蛋白宏结构域、中央结构域和高变结构域的RNA序列。编码的高变结构域可以具有源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列;或者可以具有源自新世界甲病毒nsP3高变结构域的一部分以及源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的另一部分的氨基酸序列。



1. 一种RNA复制子,其包含
编码异源蛋白或肽的RNA序列;
5' 和3' 甲病毒非翻译区;
编码源自委内瑞拉马脑炎病毒 (VEEV) 非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4的氨基酸序列的RNA序列;以及

编码VEEV突变nsP3的RNA序列,其中VEEV nsP3的氨基酸335-518被基孔肯雅病毒(CHIKV)nsP3的氨基酸335-517取代;并且

其中所述RNA复制子不编码蛋白C和E1中的至少一种,其中所述VEEV突变nsP3由SEQ ID NO:30的氨基酸序列组成。

2. 一种甲病毒RNA复制子,其包含:以从5'至3'末端的顺序,

- (1) 用于指导甲病毒RNA复制子复制的委内瑞拉马脑炎病毒 (VEEV) 5' 非翻译序列;
- (2) 编码VEEV非结构蛋白nsP1、nsP2、VEEV突变nsP3和VEEV非结构蛋白nsP4的RNA序列;
- (3) 甲病毒亚基因组启动子序列,
- (4) 编码一种或多种异源蛋白或肽的RNA序列,以及
- (5) VEEV 3' 非翻译序列,

并且

其中所述VEEV突变nsP3包含氨基酸序列,其中VEEV nsP3的氨基酸335-518被基孔肯雅病毒(CHIKV)nsP3的氨基酸335-517取代;并且

其中所述RNA复制子不编码蛋白C和E1中的至少一种,其中所述VEEV突变nsP3由SEQ ID NO:30的氨基酸序列组成。

3. 权利要求1或2的RNA复制子,其中:

a. 所述RNA复制子进一步包含亚基因组启动子,所述亚基因组启动子可操作地连接至编码异源蛋白的RNA序列并调节其翻译;和/或

b. 所述RNA复制子进一步包含5' 帽和3' poly-A尾;和/或

c. 所述RNA复制子包含正义、单链RNA;和/或

d. 所述RNA复制子包含10-12kb的RNA,并且具有30-50nm的直径;和/或

e. 所述异源蛋白是生物治疗性蛋白或肽;和/或

f. 所述异源蛋白是抗体。

4. 权利要求3的RNA复制子,其中所述RNA复制子包含亚基因组启动子,所述亚基因组启动子可操作地连接至编码异源蛋白的RNA序列并调节其翻译。

5. 权利要求4的RNA复制子,其中所述RNA复制子包含5' 帽和3' poly-A尾。

6. 权利要求1-5中任一项的RNA复制子在用于制备向哺乳动物给药异源蛋白或肽的药物中的用途,其中所述RNA复制子编码所述异源蛋白或肽,并且其中所述异源蛋白或肽在所述哺乳动物内表达。

用于生物治疗剂给药的基于甲病毒的复制子

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年10月8日提交的美国临时专利申请第62/742,868号的优先权,其公开整体援引加入本文。

[0003] 对电子提交的序列表的引用

[0004] 本申请包含序列表,其通过EFS-Web以ASCII格式的序列表电子提交,文件名“689405.107W0_SL”,创建日期2019年10月7日,大小为147KB。通过EFS-Web提交的序列表是本说明书的部分,并且其整体援引加入本文。

背景技术

[0005] 基于甲病毒自我扩增RNA(复制子)作为疫苗的通用平台已使用数十年。使复制子适合这种平台的两个特征是:1) 高蛋白表达和长期蛋白表达;以及2) 平台的自我辅助(self-adjuvanting)性质,这有助于驱动稳健的细胞、体液和粘膜免疫力。尽管这些特征使复制子作为疫苗平台表现出色,但是它们有可能阻碍其在其他领域的表现,特别是作为体内表达生物治疗剂的平台。

[0006] 生物治疗剂在医学中的使用正在上升。但是,这些重组产生的蛋白经常被识别为外来的,并且引发免疫应答和诱导抗药物抗体(ADA),因此降低蛋白的治疗效果。虽然促成抗药物抗体(ADA)应答发展的因素各不相同,但是其中递送生物制剂或生物治疗剂的炎症环境能促进和/或增强ADA应答。因此,从天然自我辅助和炎性的复制子递送生物制剂存在促进ADA应答和降低所编码的生物治疗剂的临床效力的风险。下调针对复制子表达的异源蛋白的免疫应答的能力会降低产生ADA的风险并增强复制子在体内表达生物治疗剂中的效用。

[0007] 因此,具有使得能够以降低或消除引起不期望的免疫应答风险的方式向人或动物给药生物治疗分子的组合物和方法是有用的。

发明内容

[0008] 本发明提供可用于向人或动物给药异源分子并减少或消除人或动物对异源分子的免疫应答的RNA复制子。所述RNA复制子具有编码异源分子(例如蛋白或肽)的RNA序列(例如所关注的基因(GOI)),以及编码新世界甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4;和甲病毒nsP3蛋白宏结构域(macro domain)、中央结构域和高变结构域(HVD)的RNA序列。编码的高变结构域可以具有源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列,或者可以具有源自新世界甲病毒nsP3高变结构域的一部分以及源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的另一部分的氨基酸序列,即嵌合nsP3高变结构域。据发现,当如本文所述修饰基于新世界甲病毒的复制子时,减少或消除由编码的异源蛋白或肽引起的免疫应答。

[0009] RNA复制子可用于给药生物治疗分子如蛋白和肽,其中本发明的复制子给药至人或动物,所述复制子编码生物治疗剂,并且编码的生物治疗剂(例如异源蛋白或肽)在所述人或动物中表达。

[0010] 在第一方面,本发明提供一种RNA复制子,其具有编码异源蛋白或肽的RNA序列;5'和3'甲病毒非翻译区;编码源自新世界甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4的氨基酸序列的RNA序列;以及编码源自甲病毒nsP3宏结构域的氨基酸序列的RNA序列;编码源自甲病毒nsP3中央结构域的氨基酸序列的RNA序列;以及编码高变结构域的RNA序列,所述高变结构域具有源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列,或者包含源自新世界甲病毒nsP3高变结构域的部分和源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分的氨基酸序列。

[0011] 在一些实施方案中,所述甲病毒nsP3宏结构域和所述甲病毒nsP3中央结构域源自新世界甲病毒,但是在其他实施方案中,所述甲病毒nsP3宏结构域和所述甲病毒nsP3中央结构域源自旧世界甲病毒。在各种实施方案中,旧世界甲病毒选自CHIKV、SINV和SFV。新世界甲病毒可以是委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)或西部马脑炎病毒(WEEV)或东部马脑炎病毒(EEEV)。在各种实施方案中,旧世界甲病毒可以是辛德毕斯(Sindbis)病毒(SINV)、基孔肯雅(Chikungunya)病毒(CHIKV)、塞姆利基森林(Semliki Forest)病毒(SFV)、罗斯河(Ross River)病毒(RRV)、鹭山(Sagiyama)病毒(SAGV)、盖塔(Getah)病毒(GETV)、米德尔堡(Middleburg)病毒(MIDV)、贝巴鲁(Bebaru)病毒(BEBV)、O'nyong nyong病毒(ONNV)、恩杜姆(Ndumu) (NDUV)和巴马森林(Barmah Forest)病毒(BFV)中的任一种。

[0012] 在一些实施方案中,所述源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分包含选自FGDF (SEQ ID NO:18)和FGSF (SEQ ID NO:19)的基序。所述源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分可以具有重复,所述重复选自:FGDF/FGDF (SEQ ID NO:20)重复、FGSF/FGSF (SEQ ID NO:21)重复、FGDF/FGSF (SEQ ID NO:22)重复和FGSF/FGDF (SEQ ID NO:23)重复;并且重复序列可以被至少10个且不超过25个氨基酸隔开。在一些实施方案中,重复序列被源自由以下组成的组的氨基酸序列隔开:NEGEIESLSSELLT (SEQ ID NO:6)、SDGEIDELSRRTTESEPV (SEQ ID NO:7)和DEHEVDALASGIT (SEQ ID NO:8)。

[0013] 在所述RNA复制子的任何实施方案中,源自旧世界甲病毒高变结构域的部分可以具有CHIKV nsP3 HVD的氨基酸479-482或497-500或479-500或335-517中的任一个;或者SFV nsP3 HVD的氨基酸451-454或468-471或451-471中的任一个;或者SINV nsP3HVD的氨基酸490-493或513-516或490-516或335-538。在任何这些实施方案中(或在本文描述的任何实施方案中),新世界甲病毒可以是VEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸478-518;或者不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸478-545;或者不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸335-518。在其他实施方案中,新世界甲病毒可以是EEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含EEEV高变结构域的氨基酸531-547。或者新世界甲病毒可以是WEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含WEEV高变结构域的氨基酸504-520。

[0014] 在任何实施方案中,所述RNA复制子可以具有亚基因组启动子,所述亚基因组启动子可操作地连接至编码异源蛋白的RNA序列并调节其翻译。所述RNA复制子还可以具有5'帽和3' poly-A尾。所述RNA复制子可以具有正义、单链RNA。在各种实施方案中,所述RNA复制子可以具有10-12kb的RNA和/或可以具有30-50nm的直径。

[0015] 在各种实施方案中,所述异源蛋白是生物治疗性蛋白或肽,其可以是例如抗体或工程化的嵌合抗体或抗体片段、抗原性多肽或者任何其他治疗性或免疫原性多肽或肽。

[0016] 在所述复制子的一些具体实施方案中,新世界甲病毒是VEEV,并且所述源自新世

界甲病毒nsP3高变结构域的部分不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸335-518,而所述源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分包含SINV nsP3 HVD的氨基酸490-516;或者旧世界甲病毒是SINV,并且所述源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分包含SINV nsP3 HVD的氨基酸335-538。

[0017] 在任何实施方案中,编码异源蛋白或肽的RNA序列可以可操作地连接至编码nsP1、nsP2和nsP4的RNA序列。

[0018] 在另一方面,本发明提供向哺乳动物给药异源蛋白或肽的方法。所述方法包括向哺乳动物给药本文描述的编码异源蛋白或肽的RNA复制子,并且其中所述异源蛋白或肽在所述哺乳动物内表达。所述RNA复制子可以是本文描述的任一种。

[0019] 在另一方面,本发明提供一种RNA复制子,其具有编码异源蛋白或肽的RNA序列;编码源自新世界甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4的氨基酸序列的RNA序列;以及编码源自旧世界甲病毒nsP3蛋白的氨基酸序列的RNA序列,并且其中所述nsP3蛋白的N-末端和/或C-末端侧的前1-6个氨基酸源自新世界甲病毒序列。因此,所述1-6个氨基酸可以存在于nsP2和nsP3之间的连接处;或者所述1-6个氨基酸可以存在于nsP3和nsP4之间的连接处。在各种实施方案中,旧世界甲病毒可以是本文描述的任一种。

[0020] 当新世界甲病毒是VEEV时,nsP2/nsP3连接序列可以是LHEAGC/APSY (SEQ ID NO: 12);当所述连接是nsP3/nsP4连接时,所述序列可以是RFDAGA/YIFS (SEQ ID NO: 13)。在任何实施方案中,可以保留倒数第二个甘氨酸(也用其单字母代码“G”指代),并且其余的nsP3氨基酸如本文所述变化。连接序列可以任选地在终止密码子(TGA)之后,所述终止密码子可以是通读终止密码子。在新世界甲病毒是EEEV的其他实施方案中,nsP2/nsP3连接序列可以是QHEAGR/APAY (SEQ ID NO: 14),并且保留倒数第二个G。当新世界甲病毒是EEEV时,在nsP3/nsP4连接处的序列可以是RYEAGA/YIFS (SEQ ID NO: 15),并且可以任选地保留倒数第二个甘氨酸,而其余的nsP3氨基酸如本文所述变化。这些序列还可以在通读终止密码子(TGA)之后。在其他实施方案中,新世界甲病毒是WEEV,并且nsP2/nsP3连接序列可以是RYEAGR/APAY (SEQ ID NO: 16),并且保留倒数第二个G,而nsP2/nsP3连接中的其余氨基酸如本文所述变化。对于WEEV的nsP3/nsP4连接,所述序列可以是RYEAGA/YIFS (SEQ ID NO: 17),保留倒数第二个甘氨酸并且其余的nsP3氨基酸如本文所述变化;这些序列也可以在通读终止密码子(TGA)之后。在各种实施方案中,SEQ ID NO: 12-17的序列还可以在N-末端和/或C-末端侧包含一个或两个或三个取代。

[0021] 上文描述的本发明的概述不是限制性的,并且根据本发明的以下详细描述和权利要求,本发明的其他特征和优点会变得显而易见。章节标题或副标题仅为了方便读者而提供,并不表示背离讨论或必定是全新的主题领域。可以在任何章节标题或副标题下讨论或公开任何主题。

附图说明

[0022] 当结合附图阅读时,会更好理解前述概述以及本发明的以下详细描述。应当理解本发明不限于图中示出的精确实施方案。

[0023] 图1提供野生型甲病毒的示意图。病毒颗粒显示为包膜的、球形的二十面体,具有65-70nm直径的衣壳,具有由240个单体组成的T=4二十面体对称性。包膜包含80个刺突,每

个刺突是E1/E2蛋白的三聚体。

[0024] 图2A-图2C:图2A是编码萤火虫萤光素酶(rFF)的基于VEEV的甲病毒复制子的图形说明。示出三个实施方案:一个具有nsP3的野生型VEEV HVD(WT);一个VEEV/SINV杂合(VEEV/SINV),其具有SINV的HVD的一部分(用SINV HVD的氨基酸335-538取代VEEV HVD的氨基酸残基335-538);以及另一个杂合(VEEV/CHIKV),其具有CHIKV HVD的一部分(用CHIKV HVD的氨基酸335-517取代VEEV HVD的氨基酸残基335-518)。图2B和2C是示意图,其显示包含突变nsP3蛋白的复制子与包含野生型nsP3的复制子复制至相同水平(图2B)并表达相同水平的rFF(图2C)。

[0025] 图3A-图3B:图3A是显示监测体内萤光素酶活性的结果的图,并且报告为总通量。将图2A中示出的三种基于VEEV的甲病毒复制子RNA中的每种10ug在盐水中肌肉内递送至BALB/c小鼠的四头肌中,其中 α .SGI.rFF编码VEEV WT, α .SGI.SINV.rFF编码VEEV/SINV,而 α .SGI.CHIKV.rFF编码VEEV/CHIKV。图3B显示监测使用1ug复制子RNA的相同结果。表达nsP3突变形式的复制子表现出与具有野生型nsP3的复制子相似的萤光素酶活性水平。

[0026] 图4是显示表达来自H5N1流感病毒的HA的基于VEEV的复制子的体内研究结果的图和条形图。数据显示与表达野生型HVD的复制子相比,编码VEEV/CHIKV HVD嵌合体的复制子不引发HA特异性IgG滴度。

[0027] 图5A-图5B.图5A以图形格式提供图,表明用指示的表达H5N1 HA的基于VEEV的复制子免疫的BALB/c小鼠中HA特异性短时效应子CD8+T细胞(SLEC)的频数(frequency)。图5B以图形格式提供图,表明用指示的表达H5N1 HA的基于VEEV的复制子免疫的BALB/c小鼠中HA特异性记忆前体效应子CD8+T细胞(MPEC)的频数。WT是指源自VEEV的TC-83毒株的未修饰的复制子骨架;SGI是指修饰为抗干扰素的复制子骨架。

[0028] 图6提供新世界和旧世界甲病毒代表性成员的nsP3蛋白的结构域结构和序列比对的一部分。nsP3蛋白的示意图显示三个预测的结构域:宏结构域、 α 结构域和HVD。用Clustal Omega进行不同甲病毒的nsP3蛋白的序列比对。用与示意图中使用的相同的颜色在结构域序列上加下划线。所示的nsP3蛋白序列源自以下病毒:SFV(GenBank登录号NP_740667.1)(示出的蛋白是SEQ ID NO:24)、SINV(GenBank登录号P03317.1)(示出的蛋白是SEQ ID NO:25)、CHIKV(GenBank登录号NP_690588.1)(示出的蛋白是SEQ ID NO:26)、VEEV(GenBank登录号P27282.2)(示出的蛋白是SEQ ID NO:27)以及EEEV(GenBank登录号Q4QXJ8.2)(示出的蛋白是SEQ ID NO:28)。图像取自Foy et al.,Journal of Virology,Vol.87,No.4,pp.1997-2010(2013)。

[0029] 图7提供图示,显示各种新世界和旧世界病毒的编码的nsP3蛋白的HVD中的不同区域(复制自Gotte et al.,Viruses,2018,10,105的图2)。用于该图的nsP3序列的Uniprot条目为:MAYV(Q8QZ73)、RRV(P13887)、SFV(P08411)、CHIKV(Q8JUX6)、ONNV(Q8QZ73)、BFV(P87515)、SINV(P03317)、VEEV(P36328)、EEEV(Q4QXJ8)、WEEV(P13896)。以下旧世界病毒nsP3蛋白存在G3BP结合位点:对于MAYV,氨基酸470-473;对于RRV,氨基酸512-515和523-526;对于SFV,氨基酸451-454和468-471;对于CHIKV,氨基酸479-482和497-500;对于ONNV,氨基酸519-522和537-540;对于BFV,氨基酸429-432和447-450;对于SINV,氨基酸490-493和513-516。对于新世界P1234病毒蛋白,G3BP(和FXR)结合位点如下:对于VEEV,氨基酸478-545具有FXR结合位点;对于EEEV,氨基酸471-483具有G3BP结合位点,并且氨基酸531-547编

码FXR结合位点;对于WEEV,氨基酸504-520具有FXR结合位点。

具体实施方式

[0030] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。否则,本文使用的某些术语具有如说明书中示出的含义。本文引用的所有专利、公开的专利申请和出版物均援引加入本文,如同在本文中完全阐述一样。必须注意,当用于本文和所附权利要求时,除非上下文另有明确规定,单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指称。

[0031] 除非另有说明,任何数值,如本文描述的%序列相同性或%序列相同性范围,应当理解为在所有情况下均被术语“约”修饰。因此,数值通常包括所述值的±10%。例如,10mg的剂量包括9mg-11mg。如本文所用,除非上下文另有明确指示,数值范围的使用明确包括所有可能的子范围,该范围内的所有单个数值,包括这类范围内的整数和值的分数。

[0032] 在整个说明书和所附权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包含(comprise)”及其变体如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”应当理解为意指包括所述的整数或步骤或者整数或步骤的组但不排除任何其他整数或步骤或者整数或步骤的组。当在本文中使用时,术语“包含”可以用术语“含有”或“包括”替代,或者有时当在本文中使用时用术语“具有”替代。

[0033] 当在本文中使用时,“由…组成”排除权利要求元素中未指明的任何元素、步骤或成分。当在本文中使用时,“基本上由…组成”不排除不实质上影响权利要求的基本和新颖特征的材料或步骤。在本发明的方面或实施方案的上下文中无论何时在本文中使用时,任何上述术语“包含”、“含有”、“包括”和“具有”可以用术语“由…组成”或“基本上由…组成”替代以改变本公开的范围。

[0034] 在一总体方面,本发明涉及编码异源蛋白或肽的RNA复制子,以及利用所述RNA复制子将它们给药至人或动物的方法。本发明的RNA复制子包含编码异源蛋白或肽的RNA序列,以及编码源自新世界甲病毒nsP1、nsP2和nsP4蛋白的氨基酸序列的RNA序列。所述复制子还具有编码源自甲病毒nsP3宏结构域的氨基酸序列的RNA序列,以及编码源自甲病毒nsP3中央结构域的氨基酸序列的RNA序列。本发明的RNA复制子还具有RNA序列,所述RNA序列编码完全源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列,或者具有源自新世界甲病毒nsP3高变结构域的部分和源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分的氨基酸序列。即HVD可以是杂合或嵌合的新世界/旧世界序列。如本文所用,“多肽”、“肽”或“蛋白”表示包含至少两个通过肽键连接以形成多肽的氨基酸残基的分子。

[0035] 如本文所用,关于甲病毒nsP3或甲病毒nsP3高变结构域(HVD),氨基酸残基相对于野生型甲病毒nsP3的氨基酸序列编号。野生型甲病毒nsP3的氨基酸序列描述于本文,或者可从公共记录如GenBank数据库获得。例如,关于SFV nsP3,氨基酸残基相对于SEQ ID NO:24的野生型SFV nsP3编号;关于SINV nsP3,氨基酸残基相对于SEQ ID NO:25的野生型SINV nsP3编号;关于CHIKV nsP3,氨基酸残基相对于SEQ ID NO:26的野生型CHIKV nsP3编号;关于VEEV nsP3,氨基酸残基相对于SEQ ID NO:27的野生型VEEV nsP3编号;关于EEEV nsP3,氨基酸残基相对于SEQ ID NO:28的野生型EEEV nsP3编号;并且关于WEEV nsP3,氨基酸残基相对于SEQ ID NO:29的野生型WEEV nsP3编号。

[0036] 所述复制子编码的nsP1、nsP2、nsP3和nsP4蛋白是功能性或生物活性蛋白。本发明的RNA复制子还可以编码3'非翻译区(UTR)和5'UTR,其可以是甲病毒3'和5'UTR。所述RNA复制子还可以编码控制元件(例如一个或多个亚基因组启动子)和poly-A尾。启动子、5'和/或3'UTR以及编码异源蛋白或肽的RNA序列可以可操作地连接,从而复制子RNA在引入生物体时自我扩增,并且异源蛋白或肽在所述生物体中表达。

[0037] 本申请的发明人发现,出乎意料的是,在源自新世界甲病毒(NW)基因组的RNA复制子中,如果用编码源自旧世界甲病毒(OW)的nsP3的至少一部分的RNA取代编码nsP3蛋白的RNA的至少一部分,则哺乳动物中对复制子编码的异源蛋白或肽的免疫原性显著降低或消除。因此,在所述复制子的一些实施方案中,nsP3宏结构域和中央结构域可以源自新世界甲病毒序列,并且HVD a)源自旧世界甲病毒HVD序列,或者b)具有源自旧世界甲病毒HVD序列的部分和源自新世界甲病毒HVD序列的部分。

[0038] 在另一实施方案中,所述宏结构域和所述中央结构域源自旧世界甲病毒宏结构域和中央结构域序列,并且所述HVD a)源自旧世界甲病毒HVD序列,或者b)具有源自旧世界甲病毒HVD序列的部分和源自新世界甲病毒HVD序列的部分。

[0039] 在另一实施方案中,所述宏结构域源自新世界甲病毒宏结构域序列,所述中央结构域源自旧世界甲病毒中央结构域序列,并且所述HVD a)源自旧世界甲病毒HVD序列,或者b)具有源自旧世界甲病毒HVD序列的部分和源自新世界甲病毒HVD序列的部分。

[0040] 在另一实施方案中,所述宏结构域源自旧世界甲病毒宏结构域序列,所述中央结构域源自新世界甲病毒中央结构域序列,并且所述HVD a)源自旧世界甲病毒HVD序列,或者b)具有源自旧世界甲病毒HVD序列的部分和源自新世界甲病毒HVD序列的部分。

[0041] 在一些实施方案中,所述复制子编码HVD,其是杂合或嵌合的新世界/旧世界序列,具有源自新世界甲病毒HVD序列的部分和源自旧世界HVD序列的部分。在各种实施方案中,旧世界部分可以是至少5或至少10或至少15或至少20或至少25或至少30或至少52或至少53或至少75或至少100或至少125或至少150或至少175或至少200个氨基酸。所述部分一起可以包含具有与野生型旧世界或新世界甲病毒HVD序列相同长度的HVD,或者可以短多达10或多达20或多达30个氨基酸;或者可以比野生型旧世界或新世界甲病毒HVD序列长多达10或多达20或多达30或多达40或多达50或多达60或多达70或多达80或多达90或多达100个氨基酸。

[0042] 在一些实施方案中,所述HVD的N-末端部分可以源自新世界nsP3 HVD序列,并且所述HVD的C-末端氨基酸可以源自野生型OW甲病毒HVD氨基酸序列,例如至少5或至少10或至少15或至少20或至少25或至少30或至少31或至少32或至少33或至少34或至少35或35-55或35-65或至少40或至少45或至少50或至少52或至少53或至少60或至少70或至少80或至少100或至少125或至少150或至少175。HVD的C-末端氨基酸可以是源自(并且任选地对应于)OW HVD的氨基酸序列;在任何这些实施方案中,HVD的长度还可以少于200或少于175或少于150或少于125或少于100或少于80个氨基酸。在进一步的实施方案中,可以从NW甲病毒C-末端HVD序列保留C-末端氨基酸,如末端1-5或5-10或10-12或10-13或10-15或15-20个氨基酸,而其余的C-末端氨基酸可以源自如述OW甲病毒HVD。

[0043] 在本文描述的任何实施方案中,新世界甲病毒可以是VEEV或EEEV或WEEV或者本文描述或本领域已知的任何新世界甲病,而旧世界甲病毒可以是CHIKV、SINV或SFV或者本文

描述或本领域已知的任何旧世界病毒。新世界和旧世界甲病毒可以以任何组合用于本发明,并且公开了所有可能的组合和亚组合,如在本文中充分示出一样。

[0044] 甲病毒复制子

[0045] 甲病毒被归类为第IV类披膜病毒科。这些病毒携带正义单链RNA基因组,其通常为11kb-12kb。本发明的甲病毒复制子的长度可以是11kb-12kb,或10-13kb,或7-20kb或7-25kb,并且可以具有5'帽和3' poly-A尾,其可以是甲病毒5'帽和3' poly-A尾。5'帽可以是本领域技术人员已知的那些,例如7-甲基鸟苷酸帽,或抗反向帽类似物(anti-reverse cap analog) 3'-O-Me-m7G(5') ppp(5') G或另一类类似的帽结构。它们一般是包膜病毒,形状呈球形,具有约70nm的直径。它们还可以具有等距的核衣壳。所述复制子可以在单个RNA上编码。甲病毒基因组和复制子具有两个开放阅读框(ORF),非结构性和结构性。基因组的非结构性部分编码蛋白nsP1-nsP4,其在病毒RNA的转录和复制中起作用,作为多聚蛋白产生,并且是病毒复制机器。但是复制子可以具有一个或两个或多于两个开放阅读框。本发明的任何甲病毒复制子可以缺少或不包含衣壳、核衣壳、外壳蛋白或核蛋白,或者不包含在衣壳、核衣壳、外壳蛋白或核蛋白内或者与之不相关。甲病毒复制子可以是RNA分子。

[0046] 基因组的结构性部分编码核心核衣壳蛋白C,以及作为异源二聚体缔合的包膜蛋白P62和E1。本发明的RNA复制子可以具有甲病毒的任何一种或多种所述特征。在一些实施方案中,本发明的RNA复制子缺少编码甲病毒结构蛋白的序列;或者不编码甲病毒(或者,任选地,任何其他)结构蛋白。在一些实施方案中,本发明的RNA复制子不编码蛋白C、P62、6K和E1中的任何一种或多种,包括所有组合和亚组合,如在本文中充分示出一样。在一些实施方案中,本发明的RNA复制子不编码蛋白C、P62、6K和E1中的任何一种。

[0047] 甲病毒家族的地理分离可能是这些病毒进化和适应它们的独特环境的一个因素。循环甲病毒血清复合物可以进一步分类为旧世界或新世界甲病毒。旧世界和新世界甲病毒具有如本文所述可以用于本发明的序列。新世界甲病毒包括任何新世界甲病毒,例如东部马脑炎病毒(EEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、西部马脑炎病毒(WEEV)、摩根堡(FMV)、高地J病毒(HJV)、Buggy Creek病毒(BCRV)、Mucambo病毒(MUCV)和Pixuna病毒(PIXV)。旧世界甲病毒包括任何旧世界甲病毒,例如辛德毕斯病毒(SINV)、塞姆利基森林病毒(SFV)、Chikungunya病毒(CHIKV)、贝巴鲁病毒(BEBV)、O' Nyong Nyong病毒(ONNV)、罗斯河病毒(RRV)、鹭山病毒(SAGV)、盖塔病毒(GETV)、米德尔堡病毒(MIDV)、恩杜姆病毒(NDUV)、巴马森林病毒(BFV)、Mayaro病毒(MAYV)、Aura病毒(AURA)、Una病毒、Whataroa病毒、Babank病毒和Kyzylagach病毒。新世界和旧世界病毒以及它们的序列可以在本发明的RNA复制子中以任何组合或亚组合使用,并且在所有可能的组合和亚组合中公开,如在本文中充分示出一样。

[0048] 本发明的RNA复制子可以源自甲病毒基因组,表示它们具有甲病毒基因组的一些结构特征,或者与它们相似。本发明的RNA复制子可以是修饰的甲病毒基因组。在本文公开的复制子的一些实施方案中,可以“反式”提供复制子的一个或多个序列,即在一个以上的RNA分子上提供复制子的序列。在其他实施方案中,复制子的所有序列存在于单个RNA分子上,也可以如本文所述将其给药至待治疗的哺乳动物。

[0049] 源自

[0050] 本发明的RNA复制子可以包含来自野生型新世界或旧世界甲病毒基因组的RNA序

列(或由其编码的氨基酸序列)。本文公开的本发明的任何RNA复制子可以包含“源自”或“基于”野生型甲病毒基因组序列的RNA序列,表示它们与来自野生型RNA甲病毒基因组的RNA序列(其可以是相应的RNA序列)具有至少60%或至少65%或至少68%或至少70%或至少80%或至少85%或至少90%或至少95%或至少97%或至少98%或至少99%或100%或80-99%或90-100%或95-99%或95-100%或97-99%或98-99%序列相同性,所述野生型RNA甲病毒基因组可以是新世界或旧世界甲病毒基因组。本文公开的任何核酸或氨基酸序列可以是功能性的或生物活性的,并且可操作地连接至甲病毒或复制子的自我复制所需的另一序列。如果分子表现其天然(或野生型)相应分子的同活性的至少50%,则该分子是功能性的或生物活性的,但是功能分子还可以表现其天然(或野生型)相应分子的同活性的至少60%或至少70%或至少90%或至少95%或100%。所述RNA复制子还可以编码源自或基于野生型甲病毒氨基酸序列的氨基酸序列,这表示它们与野生型RNA甲病毒基因组编码的氨基酸序列(其可以是相应序列)具有至少60%或至少65%或至少68%或至少70%或至少80%至少70%或至少80%或至少90%或至少95%或至少97%或至少98%或至少99%或100%或80-99%或90-100%或95-99%或95-100%或97-99%或98-99%序列相同性,所述野生型RNA甲病毒基因组可以是新世界或旧世界甲病毒基因组。源自其他序列的序列可以比原始序列长或短多达5%或多达10%或多达20%或多达30%。在任何实施方案中,对于其上编码G3BP或FXR结合位点的任何核苷酸序列(或者其上具有G3BP或FXR结合位点的氨基酸序列),序列相同性可以是至少95%或至少97%或至少98%或至少99%或100%。这些序列也可以比原始序列长或短多达5%或多达10%或多达20%或多达30%。

[0051] 例如,在一些实施方案中,编码nsP1、nsP2、nsP3宏结构域、nsP3中央结构域、nsP3高变结构域和/或nsP4蛋白中任何一个或多个的RNA序列可以源自相应的野生型甲病毒序列。“相应”序列可以是另一类型甲病毒中的类似序列。相应序列在本文中公开,并且还可以通过本领域技术人员已知的序列比对工具(例如Clustal Omega)来确定。图6示出了序列比对,其说明来自旧世界和新世界甲病毒的代表性成员的nsP3蛋白的相应序列,这是利用Clustal Omega获得的。但是也可以使用本领域普通技术人员接受的其他序列比对工具。可用于进行序列比对的程序还可以在Molecular Systems Biology (2011) 7, 539中找到。因此,来自新世界甲病毒的nsP1、nsP2、nsP3、nsP4序列分别“对应于”来自旧世界甲病毒的nsP1、nsP2、nsP3、nsP4序列。序列也可以是相应序列。相应氨基酸序列可以是至少5或至少10或至少15或至少20或至少25或至少30或至少52或至少53或至少75或至少100或至少125或至少150或至少175或至少200个氨基酸,并且比原始序列长或短多达5%或多达10%或多达20%或多达30%;相应核酸序列可以是至少15或至少30或至少45或至少60或至少75或至少90或至少156或至少159或至少225或至少300或至少375或至少450或至少525或至少600个核苷酸。这类序列可以比原始序列长或短多达5%或多达10%或多达20%或多达30%。

[0052] 在所述复制子的一些实施方案中,nsP1、nsP2和nsP4序列中的每个可以源自或基于新世界甲病毒基因组。在一些实施方案中,源自或基于野生型新世界甲病毒基因组的RNA复制子可以包含至少一种并非来自野生型新世界甲病毒基因组的RNA序列(除了至少一种异源蛋白或肽),其可以是nsP3的序列,或者nsP3的中央和/或宏结构域的序列,或者HVD的至少一部分。在一些实施方案中,源自新世界甲病毒基因组的RNA复制子可以具有编码nsP3或nsP3的结构域或nsP3的结构域的一部分的RNA序列,所述RNA序列被来自野生型旧世界甲

病毒基因组的相应序列取代。当提到整个复制子“源自”或“基于”时,不计算编码至少一种异源蛋白或肽的RNA的序列,并且任选地,还可以不计算编码nsP3蛋白,或者任何组合或亚组合中的nsP3的任何一个或多个宏结构域、中央结构域和/或HVD结构域的序列。

[0053] 术语“RNA复制子”是指RNA,其包含指导其在允许的细胞内进行自身扩增或自我复制所需的所有遗传信息,所述允许的细胞可以是人、哺乳动物或动物细胞。RNA复制子1) 编码RNA依赖性RNA聚合酶,其可以与病毒或宿主细胞衍生的蛋白、核酸或核糖核蛋白相互作用以催化RNA扩增过程。非结构蛋白包括nsP1、nsP2、nsP3、nsP4;并且2) 包含基因组和亚基因组RNA的复制和转录所需的顺式作用RNA序列,如3' 和5' UTR(用于非结构蛋白介导的扩增的甲病毒核苷酸序列),和/或亚基因组启动子。这些序列可以在复制过程中与自身编码的蛋白或非自身编码的细胞衍生的蛋白、核酸或核糖核蛋白或者任何这些组分之间的复合物结合。在一些实施方案中,修饰的RNA复制子分子通常包含以下有序元件:顺式复制所需的5' 病毒RNA序列(例如5' UTR和5' CSE)、编码生物活性非结构蛋白的序列(例如nsP1234)、转录亚基因组RNA的启动子、顺式复制所需的3' 病毒序列(例如3' UTR)和聚腺苷酸束(tract),并且任选地,在亚基因组启动子之后或在其控制下的编码异源蛋白或肽的序列(或者两个或更多个序列)。此外,术语RNA复制子可以指正义(或信息意义)的分子,并且RNA复制子的长度可以与任何已知的、天然存在的RNA病毒不同。在本公开的任何实施方案中,所述RNA复制子可以缺少(或不含)结构病毒蛋白(例如核衣壳蛋白C,以及包膜蛋白P62、6K和E1)中的至少一种(或全部)的序列。在这些实施方案中,编码一个或多个结构基因的序列可以被一个或多个异源序列取代,例如,至少一种异源蛋白或肽(或其他所关注的基因(GOI))的编码序列。

[0054] 在各种实施方案中,本文公开的RNA复制子可以是工程化、合成或重组的RNA复制子。如本文所用,术语重组表示任何分子(例如DNA、RNA等),其是人为操作多核苷酸而得或间接产生的。作为非限制性实例,cDNA是重组DNA分子,如通过体外聚合酶反应产生、或已连接接头或已整合入载体(如克隆载体或表达载体)的任何核酸分子。作为非限制性实例,重组RNA复制子可以是以下一种或多种:1) 体外合成或修饰的,例如,利用化学或酶促技术(例如,通过使用化学核酸合成,或者通过使用用于核酸分子的复制、聚合、核酸外切消化、核酸内切消化、连接、逆转录、转录、碱基修饰(包括,例如甲基化)或重组(包括同源和位点特异性重组)的酶);2) 在自然中不连接(conjoin)的连接的核苷酸序列;3) 利用分子克隆技术工程化,从而其相对于天然存在的核苷酸序列缺少一个或多个核苷酸;以及4) 利用分子克隆技术进行操作,从而其相对于天然存在的核苷酸序列具有一个或多个序列变化或重排。

[0055] 如本文所用,相对于核酸或多肽序列的术语“百分比相同性”或“同源性”或“共享序列相同性”或“百分比(%)序列相同性”定义为,为了最大百分比相同性比对序列并引入缺口(如果需要)以实现最大百分比同源性之后,候选序列中与已知多肽相同的核苷酸或氨基酸残基的百分比。N-末端或C-末端插入或缺失不应当理解为影响同源性,并且少于约30、少于约20、或少于约10或少于5个氨基酸残基的内部缺失和/或多肽序列中的插入不应当理解为影响同源性。核苷酸或氨基酸序列水平的同源性或相同性可以利用程序blastp、blastn、blastx、tblastn和tblastx采用的算法通过BLAST(基本局部比对搜索工具)分析来确定,其是为序列相似性搜索定制的。BLAST程序使用的方法是,首先考虑查询序列和数据库序列之间的相似片段(有和无缺口),然后评价鉴定的所有匹配的统计显著性,最后仅总

结满足显著性的预选阈值的那些匹配。对于序列数据库的相似性搜索中基本问题的讨论,参见Altschul (1994), *Nature Genetics* 6, 119-129。直方图、描述、比对、期望(expect)(即,报告与数据库序列匹配的统计显著性阈值)、截止值、矩阵和筛选程序(filter)(低复杂度)可以处于默认设置。Blastp、blastx、tblastn和tblastx使用的默认评分矩阵是BLOSUM62矩阵(Henikoff (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10915-10919), 推荐用于长度85以上的查询序列(核苷酸碱基或氨基酸)。

[0056] 对于设计用于比较核苷酸序列的blastn, 评分矩阵由M(即, 一对匹配残基的奖励分数)比N(即, 错配残基的罚分)的比例确立, 其中M和N的默认值分别可以是+5和-4。四个blastn参数可以调整如下: Q=10(缺口产生罚分); R=10(缺口延伸罚分); wink=1(沿查询在每个winkth位置产生单词命中); 以及gapw=16(设置其中产生间隙对齐的窗口宽度)。用于氨基酸序列比较的等同Blastp参数设置可以是: Q=9; R=2; wink=1; 和gapw=32。在GCG软件包版本10.0中可获得的序列之间的BESTFIT®比较可以使用DNA参数GAP=50(缺口产生罚分)和LEN=3(缺口延伸罚分), 并且蛋白比较中的等同设置可以是GAP=8和LEN=2。

[0057] 在公开本文的核酸或多肽中, 例如nsP1、nsP2、nsP3、nsP3宏结构域、nsP3中央结构域、nsP3高变结构域、nsP4、RdRp、P1234的序列, 还公开了认为是基于或源自原始序列的序列。因此公开的序列包括与本文描述的任何多肽序列的全长多肽序列, 如SEQ ID NO:1-29(以及编码SEQ ID NO:1-29中任一个的核苷酸序列), 以及它们的片段, 具有至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、或至少85%, 例如至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%或85-99%或85-95%或90-99%或95-99%或97-99%或98-99%序列相同性的多肽序列。还公开了本文公开的任何序列的片段或部分。序列的片段或部分可以包括具有整个序列的至少5个或至少7个或至少10个, 或至少20个, 或至少30个、至少50个、至少75个、至少100个、至少125个、150个或更多个或者5-10个或10-12个或10-15个或15-20个或20-40个或20-50个或30-50个或30-75个或30-100个氨基酸残基的序列(或者编码这类片段的核酸), 或至少100个或至少200个或至少300个或至少400个或至少500个或至少600个或至少700个或至少800个或至少900个或至少1000个或100-200个或100-500个或100-1000个或500-1000个氨基酸残基(或者编码这类片段的核酸), 或者SEQ ID NO:1-29中任一个或本文公开的任何片段的任何这些量但少于500个或少于700个或少于1000个或少于2000个连续氨基酸, 或者编码这类片段的核酸。还公开了这类序列的变体, 例如, 其中已将至少一个或两个或三个或四个或五个氨基酸残基插入所公开的序列的N-和/或C-末端和/或之内(其包含插入和取代), 以及编码这类变体的核酸序列。考虑的变体可以额外地或可选地包括通过例如同源重组或者定点或PCR诱变包含预定突变的那些, 以及其他物种的相应多肽或核酸, 包括但不限于本文描述的那些, 包含插入和取代的多肽或核酸家族的等位基因或其他天然存在的变体; 和/或衍生物, 其中多肽已通过取代、化学、酶促或其他合适的方式用含有插入和取代的天然存在的氨基酸以外的部分(例如, 可检测的部分如酶)进行共价修饰。本文描述的核酸序列可以是RNA序列。

[0058] 所述RNA复制子的任何组分或序列可以可操作地连接至任何其他组分或序列。为了在宿主细胞或治疗的生物体中表达至少一种异源蛋白或肽(或生物治疗剂)和/或为了复

制子自我复制的能力,所述RNA复制子的组分或序列可以可操作地连接。术语“可操作地连接”表示两个或更多个序列之间的功能性连接,配置所述序列以行使它们通常的功能。因此,当存在适当的酶时,可操作地连接至编码序列的启动子或UTR能够影响编码序列的转录和表达。启动子不必与编码序列相邻,只要其发挥指导编码序列表达的功能。因此,编码异源蛋白或肽的RNA序列和调节序列(例如,启动子或UTR)之间可操作的连接是允许所关注的多核苷酸表达的功能性连接。可操作地连接还可以指连接序列如编码RdRp(例如nsP4)、nsP1-4、UTR、启动子的序列和RNA复制子中编码的其他序列,从而它们使得能够转录和翻译生物治疗分子和/或复制复制子。通过提供其他编码的序列的核糖体识别和翻译所必需的序列和间隔,可以可操作地连接UTR。

[0059] G3BP和FXR

[0060] G3BP(Ras-GTPase-激活蛋白(Src-同源3(SH3)结构域)-结合蛋白,Ras-GTPase-activating protein(Src-homology 3(SH3)domain)-binding protein)和FXR(易碎X家族(fragile X family)蛋白)都是自组装形成核糖核蛋白复合物(RNP)的RNA结合蛋白。两者都结合至HVD结构域。由G3BP和FXR形成的RNP复合物在细胞内行使不同功能。例如,G3BP对于免疫应答中应激颗粒的成核和形成至关重要。应激颗粒的功能是隔离并关闭mRNA翻译以及调节I型干扰素和其他细胞因子的诱导和分泌。这些活性一起加强细胞内的抗病毒状态并促进适应性免疫应答。另一方面,不认为FXR家族蛋白在先天免疫中起作用,但是其与多核糖体缔合并在神经元中形成RNA转运颗粒。图7指示各种甲病毒nsP3 HVD上的区域,在这里这些RNA结合蛋白结合至甲病毒序列。

[0061] 非结构蛋白

[0062] 甲病毒基因组编码非结构蛋白nsP1、nsP2、nsP3和nsP4,它们作为单个多蛋白前体产生,有时称作P1234(或nsP1-4或nsP1234),并且通过蛋白水解加工切割为成熟蛋白。nsP1的大小可以为约60kDa,并且可以具有甲基转移酶活性并参与病毒加帽反应。nsP2的大小为约90kDa,并且可以具有解旋酶和蛋白酶活性,而nsP3为约60kDa,并且包含三个结构域:宏结构域、中央(或甲病毒特有)结构域和高变结构域(HVD)(见图6)。nsP4的大小为约70kDa,并且包含核心RNA依赖性RNA聚合物(RdRp)催化结构域。感染之后,翻译甲病毒基因组RNA以产生P1234多蛋白,将其切割为单独的蛋白。

[0063] nsP3

[0064] 甲病毒nsP3蛋白包含三个结构域:a)宏结构域,b)中央(或 α)结构域,和c)高变结构域(HVD)。旧世界和新世界甲病毒的一些代表性成员的三个结构域的相应氨基酸序列在图6中示出。在各种实施方案中,本发明的复制子具有编码源自野生型甲病毒nsP3的nsP3宏结构域和源自野生型甲病毒nsP3的nsP3中央结构域的RNA序列。在各种实施方案中,宏结构域和中央结构域可以都源自新世界野生型甲病毒nsP3,或者可以都源自旧世界野生型甲病毒nsP3蛋白。在一些实施方案中,宏结构域可以源自新世界野生型甲病毒宏结构域,而中央结构域可以源自旧世界野生型甲病毒中央结构域,反之亦然。各种结构域可以是本文描述的任何序列。

[0065] 高变结构域(HVD)

[0066] 在一些实施方案中,所述复制子可以具有新世界甲病毒HVD,其中可以将FXR结合位点开始的氨基酸的C-末端侧序列缺失并用旧世界野生型甲病毒HVD序列的置换序列或其

部分置换。本文描述了旧世界甲病毒置换序列。因此,当新世界甲病毒是VEEV时,可以将nsP3的氨基酸478的C-末端侧的那些氨基酸缺失;当新世界甲病毒是EEEV时,可以将nsP3的氨基酸531的C-末端侧的那些氨基酸缺失;而当新世界甲病毒是WEEV时,可以将nsP3的氨基酸504的C-末端侧的那些氨基酸缺失(见图7)。在任何这些实施方案中,可以如本文所述取代置换序列。如本文另外描述的,新世界甲病毒HVD的C-末端氨基酸的一部分仍然可以保留在旧世界序列的C-末端侧。

[0067] 在一些实施方案中,可以将新世界甲病毒中编码FXR结合位点的序列的至少一部分缺失并用本文描述的置换序列置换。因此,当新世界甲病毒是VEEV时,可以将nsP3的氨基酸478-517或478-545缺失并用旧世界甲病毒的置换序列置换。或者当新世界甲病毒是VEEV时,可以将nsP3的氨基酸478-545之间存在的重复中的至少一个缺失并任选地用旧世界甲病毒置换序列置换。当新世界甲病毒是EEEV时,可以将nsP3的氨基酸531-547缺失并用旧世界置换序列置换。当新世界甲病毒是WEEV时,可以将nsP3的氨基酸504-520缺失并用旧世界置换序列置换。在其他实施方案中,可以将编码FXR结合位点的整个序列缺失,或者可以将FXR结合位点的至少50%或至少70%或至少80%或至少90%缺失,并且任选地用置换序列置换。在任何实施方案中,可以将所示序列缺失并且不插入置换序列。

[0068] 旧世界甲病毒置换序列可以包含具有一个或多个G3BP结合位点或者G3BP结合位点的至少一部分的氨基酸片段。因此,置换序列可以是FGDF(SEQ ID NO:18)或FGSF(SEQ ID NO:19)。置换序列还可以源自旧世界甲病毒的野生型nsP3高变结构域的至少一部分。下文描述了旧世界甲病毒置换序列的其他实例。旧世界甲病毒置换序列可以用于复制子,所述复制子具有本文描述的任何新世界甲病毒HVD序列的序列。在任何实施方案中,新世界甲病毒可以是VEEV、EEEV、WEEV或本文描述的任何新世界甲病毒。

[0069] 当旧世界甲病毒是CHIKV时,置换序列可以是CHIKV nsP3的氨基酸479-582或479-500或479-500。

[0070] 当旧世界甲病毒是SINV时,置换序列可以是包含SINV nsP3的氨基酸490-493或513-516或490-516的序列。

[0071] 当旧世界甲病毒是SFV时,置换序列可以是包含SFV nsP3的氨基酸451-471或451-454或468-471的序列。

[0072] 当旧世界甲病毒是MAYV时,置换序列可以是包含MAYV nsP3的氨基酸470-473的序列。

[0073] 当旧世界甲病毒是RRV时,置换序列可以是包含RRV nsP3的氨基酸412-426或512-515或523-526的序列。

[0074] 当旧世界甲病毒是ONNV时,置换序列可以是包含ONNV nsP3的氨基酸519-540或519-522或537-540的序列。

[0075] 当旧世界甲病毒是BFV时,置换序列可以是包含BFV nsP3的氨基酸429-450或429-432或447-450的序列。

[0076] 新世界和旧世界甲病毒可以是本文描述的任何甲病毒,并且可以以任何可能的组合或亚组合的形式组合,所有这些如在本文中充分示出一样公开。

[0077] 甲病毒基因组编码nsP4中的核心RNA依赖性RNA聚合酶。多蛋白的切割可以发生在nsP2/3连接处,影响基因组复制期间使用的RNA模板。切割之后,nsP3可以产生环绕nsP2的

环结构,并且这两个蛋白具有实质性的界面。因此,保留nsP2/3和/或nsP3/4的连接处周围的序列可能是有用的。

[0078] 因此,在一些实施方案中,nsP3蛋白的宏和/或中央和/或HVD结构域可以具有C-末端和/或N-末端部分(如本文所述),其是源自新世界甲病毒的氨基酸序列,而结构域的其余部分源自旧世界甲病毒序列。例如,宏和/或中央和/或HVD结构域可以具有源自相应的旧世界甲病毒结构域的序列,但是具有源自新世界甲病毒序列(其可以是nsP1、nsP2和nsP4来源的新世界甲病毒)的nsP3的N-末端和/或C-末端的前4或5或6或4-6或6-8或6-10个氨基酸。因此,所述复制子可以如本文所述具有RNA序列,所述RNA序列编码源自旧世界甲病毒nsP3宏和/或中央和/或HVD结构域的氨基酸序列,并且结构域的N-末端和/或C-末端侧的前1-3或1-4或1-5或1-6或1-7或1-8个氨基酸源自新世界甲病毒结构域,或者其上可以具有一个或两个或三个取代。如本文所用,术语“C-末端”和“N-末端”并不表示真实的末端,而是在那里多蛋白(例如,P1234)会被分割为单独多肽(例如,nsP1、nsP2、nsP3和nsP4)的点。编码nsP的序列以终止密码子为特征,并且通常转录会在该点终止。但是在将终止密码子当作通读终止密码子时,末端可以是SEQ ID NO:12-17中指示的“/”,其可以表示nsP的N-末端和/或C-末端。连接序列可以是末端任一侧的那1-6个氨基酸,例如在nsP3侧。这些实施方案允许源自旧世界序列的nsP3序列仍保留nsP2/nsP3之间以及nsP3/nsP4之间的连接。这些连接的保留可以允许使用新世界甲病毒酶切割P1234蛋白连接。在一些实施方案中,将倒数第二个甘氨酸保留在连接中。旧世界甲病毒可以是本文描述的任一种。例如,当新世界甲病毒是VEEV时,nsP2/nsP3序列可以是LHEAGC/APS(Y) (SEQ ID NO:12),斜线(“/”)代表nsP2和nsP3之间的边界,并且保留倒数第二个G,而nsP2/nsP3连接中的其余氨基酸如本文所述变化。在VEEV的nsP3/nsP4连接的情况下,序列可以是RFDAGA/YIFS (SEQ ID NO:13),再次保留倒数第二个甘氨酸,并且其余的nsP3氨基酸如本文所述变化。这些序列还可以在终止密码子(TGA)之后,如上所述有时可以将其当做通读终止密码子。当新世界甲病毒是EEEV时,nsP2/nsP3序列可以是QHEAGR/APAY (SEQ ID NO:14),斜线(“/”)代表nsP2和nsP3之间的边界,并且保留倒数第二个G,而nsP2/nsP3连接中的其余氨基酸如本文所述变化。在EEEV的nsP3/nsP4连接的情况下,序列可以是RYEAGA/YIFS (SEQ ID NO:15),再次保留倒数第二个甘氨酸,并且其余的nsP3氨基酸如本文所述变化。这些序列还可以在通读终止密码子(TGA)之后,如上。当新世界甲病毒是WEEV时,nsP2/nsP3序列可以是RYEAGR/APAY (SEQ ID NO:16),斜线(“/”)代表nsP2的终端或末端(以及nsP2和nsP3之间的连接),并且保留倒数第二个G,而nsP2/nsP3连接中的其余氨基酸如本文所述变化。在WEEV的nsP3/nsP4连接的情况下,序列可以是RYEAGA/YIFS (SEQ ID NO:17),再次保留倒数第二个甘氨酸,并且其余的nsP3氨基酸如本文所述变化。这些序列还可以在通读终止密码子(TGA)之后,如本文解释的。任何这些序列(SEQ ID NO:12-17)还可以在N-末端和/或C-末端侧包含一个或两个或三个取代。

[0079] 重复基序

[0080] 甲病毒可以包含保守序列元件(CSE),它们是跨物种的核酸序列或多肽中的相似或相同序列。CSE可以存在于新世界或旧世界甲病毒nsP3的HVD中,并且是本领域已知的。

[0081] 旧世界甲病毒还可以包含FGDF (SEQ ID NO:18)或FGSF (SEQ ID NO:19)氨基酸基序,其可以在序列中重复以形成重复序列或重复基序。在本发明的RNA复制子的任何实施方案中,旧世界甲病毒的HVD可以包含FGDF/FGDF (SEQ ID NO:20)重复,或FGSF/FGSF (SEQ ID

NO:21)重复,或FGDF/FGSF(SEQ ID NO:22)重复,或FGSF/FGDF(SEQ ID NO:23)重复。在存在重复的所有实施方案中,两个重复基序可以被一个或多个氨基酸残基隔开。在各种实施方案中,两个重复基序可以被5或6或7或8或9或10或至少10或11或12或13或14或15或16或17或18或19或20或21或22或23或24或25个氨基酸残基或者多于25个氨基酸残基隔开,在一实施方案中其可以是随机氨基酸。在一实施方案中,所述基序或重复基序被至少10个且不超过25个氨基酸隔开,其也可以是随机氨基酸。在各种实施方案中,两个重复基序可以被 NEGEIESLSSELLT (SEQ ID NO:6)、SDGEIDELSRVTTSEPV (SEQ ID NO:7) 或 DEHEVDALASGIT (SEQ ID NO:8) 或者源自它们中任一个的序列隔开,其可以具有相同长度;因此,公开了被 SEQ ID NO:6、7或8隔开的重复基序,其具有1) 在两个末端上的FGDF (SEQ ID NO:18) 基序; 2) 在两个末端上的FGSF (SEQ ID NO:19) 基序;3) 在3' 或5' 末端上的FGDF (SEQ ID NO:18) 基序以及在相反末端上的FGSF (SEQ ID NO:19) 基序。在各种实施方案中,氨基酸序列还可以在第二基序之后。实例包括氨基酸序列 DDVLR LGRAGA (SEQ ID NO:11) 或 EPGEVNSI ISSRS AVS FPLRKQRRRRSRRT EY (SEQ ID NO:10) 或 LPGEVDDL TSDWSTCS DTDDELRLDRAGG (SEQ ID NO:9), 或者源自它们中任一个的序列,任何这些序列可以在本文公开的基序或重复序列之后。

[0082] 非翻译区

[0083] 本发明的任何复制子还可以包含5' 和3' 非翻译区 (UTR)。UTR可以是野生型新世界或旧世界甲病毒UTR序列,或者源自它们中任一个的序列。在各种实施方案中,5' UTR可以具有任何合适的长度,如约60nt或50-70nt或40-80nt。在一些实施方案中,5' UTR还可以具有保守的一级或二级结构(例如一个或多个茎-环),并且可以参与甲病毒或复制子RNA的复制。在一些实施方案中,3' UTR可以是多达几百个核苷酸,例如其可以是50-900或100-900或50-800或100-700或200nt-700nt。3'UTR还可以具有二级结构,例如阶梯环(step loop),并且之后可以是聚腺苷酸束或poly-A尾。在本发明的任何实施方案中,可以将5' 和3' 非翻译区可操作地连接至复制子编码的任何其他序列。通过提供其他所编码的序列的识别和翻译所需的序列和间隔,可以将UTR可操作地连接至启动子和/或编码异源蛋白或肽的序列。

[0084] 在一实施方案中,本发明的RNA复制子可以具有编码异源蛋白或肽(例如单克隆抗体或者生物治疗性蛋白或肽)的RNA序列,编码源自野生型新世界甲病毒nsP1、nsP2和nsP4蛋白序列的氨基酸序列的RNA序列,以及5' 和3' UTR序列(用于非结构蛋白介导的扩增)。所述RNA复制子还可以具有5' 帽和聚腺苷酸(或poly-A)尾。所述RNA复制子还可以编码源自新世界甲病毒宏结构域的氨基酸序列,源自新世界甲病毒中央结构域的氨基酸序列,以及源自旧世界甲病毒高变结构域的氨基酸序列。在可选实施方案中,所述RNA复制子可以编码具有源自新世界高变结构域的氨基酸序列的一部分,以及具有源自旧世界甲病毒高变结构域的氨基酸序列的另一部分,如本文所述。

[0085] 异源蛋白或肽的免疫原性可以通过本领域普通技术人员已知的许多测定来确定,例如通过表位特异性T-细胞群体的细胞内细胞因子或分泌的细胞因子的免疫染色,或者通过量化表位特异性T-细胞的频数和总数量并表征它们的分化和激活状态,例如,短时效应子和记忆前体效应子CD8+T-细胞。还可以通过测量抗体介导的免疫应答来确定免疫原性,例如通过测量血清IgA或IgG滴度的抗体产生。

[0086] 异源蛋白和肽

[0087] 本发明的RNA复制子包括编码至少一种蛋白或肽的RNA序列,所述蛋白或肽与甲病

毒异源,并且还可以(但不必)与体内表达所述RNA序列的人、哺乳动物或动物异源。在任何实施方案中,所述复制子可以具有编码两种或三种或更多种异源蛋白或肽的RNA序列。在各种实施方案中,异源蛋白或肽是如本文所述的生物治疗分子。虽然向人、哺乳动物或动物给药生物治疗分子有引发抗药物抗体免疫应答的风险,但是本发明允许向人、哺乳动物或动物体给药所述复制子,并且允许在人、哺乳动物或动物体内表达生物治疗剂,同时从接受所述复制子并表达生物治疗分子的人、哺乳动物或动物的细胞产生基本上减少的免疫应答或没有免疫应答。在任何实施方案中,可以将编码异源蛋白或肽的序列可操作地连接至所述复制子的一个或多个其他序列(例如启动子或者5'或3' UTR序列),并且可以在亚基因组启动子的控制下,从而异源蛋白或肽在人、哺乳动物或动物中表达。

[0088] 异源蛋白或肽可以是任何蛋白或肽,实例包括细胞因子、生长因子、免疫球蛋白、单克隆抗体(包括Fab抗原结合片段、Fc融合蛋白)、激素、干扰素、白介素、调节肽和蛋白。可以是异源蛋白的单克隆抗体的具体实例包括raxibacumab、托珠单抗(tocilizumab)、brentuzimab vedotin、因子IX Fc融合蛋白、列洛西普(rilonacept)、奥法木单抗(ofatumumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、贝利木单抗(belimumab)、培塞利珠单抗培化舍珠单抗(certolizumab pegol)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、因子VIII Fc融合蛋白、依那西普(etanercept)、维多珠单抗(vedolizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、阿柏西普(aflibercept)、阿托珠单抗(obinutuzumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、阿达木单抗(adalimumab)、卡那单抗(canakinumab)、英利昔单抗(infliximab)、ado-trastuzumab emtansine、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、阿仑珠单抗(alemtuzumab)、雷珠单抗(ranibizumab)、罗米司亭(romiplostim)、贝拉西普(belatacept)、阿巴西普(abatacept)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、地诺单抗(denosumab)、英利昔单抗、卡妥索单抗(catumaxomab)、英利昔单抗、阿昔单抗(abciximab)、利妥昔单抗(rituximab)、戈利木单抗(golimimumab)、巴利昔单抗(basiliximab)、依库珠单抗(eculizumab)、乌司奴单抗(ustekinumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、帕利珠单抗(palivizumab)、那他珠单抗(natalizumab)、帕尼单抗(panitumumab)、地诺单抗、奥马珠单抗(omalizumab)、伊匹木单抗(ipilimumab)、zivaflibercept和替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)。在其他实施方案中,异源蛋白或肽可以是内皮生长因子(例如血管EGF,激素(例如胰岛素、松弛素),外显子跳过寡核苷酸,吗啉代寡聚物、吗啉代反义寡聚物或编码肿瘤特异性抗原的RNA。在一些实施方案中,异源蛋白或肽可以由长达5kb或长达6kb或长达7kb或长达8kb或长达9kb或长达10kb或长达11kb或长达12kb的RNA序列编码。异源蛋白还可以是单链抗体分子。

[0089] 本发明的甲病毒复制子还可以具有亚基因组启动子用于异源蛋白或肽的表达。如本文所用,术语“亚基因组启动子”是指病毒核酸的亚基因组mRNA的启动子。如本文所用,“甲病毒亚基因组启动子”是最初在野生型甲病毒基因组中定义的启动子,其指导亚基因组信使RNA的转录,作为甲病毒复制过程的一部分。

[0090] 当关于多核苷酸、基因、核酸、多肽、蛋白或酶使用时,术语“异源”是指并非源自宿主物种的多核苷酸、基因、核酸、多肽、蛋白或酶。例如,如本文所用的“异源基因”或“异源核酸序列”是指来自与其引入的宿主生物体物种不同的物种的基因或核酸序列。异源序列还可以是合成的,而不是源自生物体或不在自然界中发现。当提到基因调节序列或者用于操纵基因序列表达的辅助核酸序列(例如5'非翻译区、3'非翻译区、poly A添加序列、内含子

序列、剪接位点、核糖体结合位点、内部核糖体进入序列、基因组同源区、重组位点等)或者编码蛋白结构域或蛋白定位序列的核酸序列时,“异源”表示调节或辅助序列或者编码蛋白结构域或定位序列的序列来自与基因组、染色体或附加体(episome)中和调节或辅助核酸序列或者编码蛋白结构域或定位序列的核酸序列并列的基因不同的来源。因此,可操作地连接至在其自然状态下(例如,在非基因工程生物体的基因组中)不可操作地连接的基因的启动子在本文中称作“异源启动子”,即使该启动子可能源自与其连接的基因相同的物种(或者,在某些情况下,相同的生物体)。相似地,当提到工程化蛋白的蛋白定位序列或蛋白结构域时,“异源”表示所述定位序列或蛋白结构域源自与通过遗传工程将其掺入的蛋白不同的蛋白。

[0091] 如本文所用的术语“重组”或“工程化”核酸分子是指已人为干预改变的核酸分子。作为非限制性实例,cDNA是重组DNA分子,如通过体外聚合酶反应产生、或已连接接头或已整合入载体(如克隆载体或表达载体或复制子)的任何核酸分子。作为非限制性实例,重组核酸分子:1)已在体外合成或修饰,例如,使用核酸分子的化学或酶促技术(例如,通过使用化学核酸合成,或者通过使用酶,所述酶用于复制、聚合、核酸外切消化、核酸内切消化、连接、逆转录、转录、碱基修饰(包括,例如,甲基化)或重组(包括同源和位点特异性重组));2)包括在自然界中不连接的连接的核苷酸序列;3)已利用分子克隆技术工程化,从而相对于天然存在的核酸分子序列,其缺少一个或多个核苷酸,和/或4)已利用分子克隆技术操纵,从而相对于天然存在的核酸序列,其具有一个或多个序列改变或重排。作为非限制性实例,cDNA是重组DNA分子,如通过体外聚合酶反应产生,或者已连接接头,或者已整合入载体(如克隆载体或表达载体)或者已整合入RNA复制子的任何核酸分子。

[0092] 方法

[0093] 本发明还提供向人、哺乳动物或动物患者给药核酸的方法。所述核酸可以是编码蛋白或肽(其可以是异源蛋白或肽)的RNA序列。所述方法包括向患者给药本文描述的RNA复制子,其中所述复制子编码的蛋白或肽在患者中表达(或转录),这可以利用患者身体的细胞组分来完成。在本文的任何(非限制性)实施方案中,哺乳动物可以是人、家畜、食用动物或陪伴动物。动物还可以是任何鸟、鱼(例如鲑科)、家禽或禽类,例如鸡、鸭、鹅、火鸡、鸵鸟、鹌鹑、天鹅、孔雀、野鸡、鹧鸪或珍珠鸡。所述复制子可以在药学可接受的载剂中给药,例如盐水、水或另一可接受的载剂。

[0094] 如本文所用,“药学可接受的载剂”表示适合用于向个体给药的任何物质。例如,药学可接受的载剂可以是无菌水溶液,如磷酸缓冲盐水(PBS)或注射用水。在一些实施方案中,药学可接受的载剂可以是缓冲液、防腐剂、等渗剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、乳化剂、抗氧化剂、填充剂或螯合剂。当然,这类附加成分不应当不利地影响本发明的药物制剂的整体稳定性。

[0095] 所述复制子还可以作为药学可接受的盐给药。如本文所用,“药学可接受的盐”表示化合物(如核酸化合物或多核苷酸)的生理学或药学上可接受的盐,即,保留母体化合物的期望生物活性且不赋予不期望的毒理学作用的盐。用于本发明的药学可接受的酸性/阴离子盐包括但不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐(dihydrochloride)、依地酸盐、乙二磺酸盐、estolate、esylate、富马酸盐、glyceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、

glycollylarsanilate、hexylresorcinate、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、hydroxynaphthoate、碘化物、isethionate、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐 (mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、pamoate、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、teoclata、甲苯磺酸盐以及 triethiodide。有机或无机酸还包括但不限于氢碘酸、高氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、草酸、萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷磺酸、环己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。药学可接受的碱性/阳离子盐包括但不限于铝、2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (也称作三(羟基甲基)氨基甲烷、tromethane 或“TRIS”)、氨、苄星 (benzathine)、叔丁胺、钙、氯普鲁卡因、胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、L-赖氨酸、镁、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、钠、三乙醇胺或锌。

[0096] 本发明还提供向哺乳动物给药异源蛋白或肽的方法,其包括向哺乳动物给药本文描述的编码所述异源蛋白或肽的RNA复制子,并且其中所述异源蛋白或肽在所述哺乳动物内表达。与给药裸异源蛋白和肽相比,所述方法允许向哺乳动物给药异源蛋白或肽,具有较低或消除的来自所述哺乳动物的免疫应答。

[0097] 实施方案

[0098] 实施方案1是一种RNA复制子,其包含

[0099] 编码异源蛋白或肽的RNA序列;

[0100] 5' 和3' 甲病毒非翻译区;

[0101] 编码源自新世界甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4的氨基酸序列的RNA序列;以及

[0102] 编码源自甲病毒nsP3宏结构域的氨基酸序列的RNA序列;

[0103] 编码源自甲病毒nsP3中央结构域的氨基酸序列的RNA序列;以及

[0104] 编码源自甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列的RNA序列,所述甲病毒nsP3高变结构域包含

[0105] a. 源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列;或者

[0106] b. 包含源自新世界甲病毒nsP3高变结构域的部分和源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分的氨基酸序列。

[0107] 实施方案2是实施方案1的RNA复制子,其中所述甲病毒nsP3宏结构域和所述甲病毒nsP3中央结构域来自新世界甲病毒。

[0108] 实施方案3是实施方案1的RNA复制子,其中所述甲病毒nsP3宏结构域和所述甲病毒nsP3中央结构域来自旧世界甲病毒。

[0109] 实施方案4是实施方案1-3中任一项的RNA复制子,其中所述甲病毒nsP3高变结构域包含源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的氨基酸序列。

[0110] 实施方案5是实施方案1-4中任一项的RNA复制子,其中所述旧世界甲病毒选自CHIKV、SINV和SFV。

[0111] 实施方案6是实施方案1-5中任一项的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是委内瑞拉马脑炎病毒 (VEEV)。

[0112] 实施方案7是实施方案1-5中任一项的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是委内

瑞拉马脑炎病毒 (EEEV)。

[0113] 实施方案8是实施方案1-5中任一项的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒选自:委内瑞拉马脑炎病毒 (VEEV)、西部马脑炎病毒 (WEEV) 和东部马脑炎病毒 (EEEV)。

[0114] 实施方案9是实施方案1-8中任一项的RNA复制子,其中所述旧世界甲病毒选自:辛德毕斯病毒 (SINV)、基孔肯雅病毒 (CHIKV)、塞姆利基森林病毒 (SFV)、罗斯河病毒 (RRV)、鹭山病毒 (SAGV)、盖塔病毒 (GETV)、米德尔堡病毒 (MIDV)、贝巴鲁病毒 (BEBV)、O'nyong nyong 病毒 (ONNV)、恩杜姆 (NDUV) 和巴马森林病毒 (BFV)。

[0115] 实施方案10是实施方案1-9中任一项的RNA复制子,其中所述源自旧世界甲病毒 nsP3高变结构域的部分包含选自FGDF (SEQ ID NO:18) 和FGSF (SEQ ID NO:19) 的基序。

[0116] 实施方案11是实施方案1-10中任一项的RNA复制子,其中所述源自旧世界甲病毒 nsP3高变结构域的部分包含重复,所述重复选自:FGDF/FGDF (SEQ ID NO:20) 重复、FGSF/FGSF (SEQ ID NO:21) 重复、FGDF/FGSF (SEQ ID NO:22) 重复和FGSF/FGDF (SEQ ID NO:23) 重复;并且其中重复序列被至少10个且不超过25个氨基酸隔开。

[0117] 实施方案12是实施方案11的RNA复制子,其中所述重复序列被源自由以下组成的组的氨基酸序列隔开:NEGEIESLSSELLT (SEQ ID NO:6)、SDGEIDELSRRTTESEPV (SEQ ID NO:7) 和DEHEVDALASGIT (SEQ ID NO:8)。

[0118] 实施方案13是实施方案1-12中任一项的RNA复制子,其中源自旧世界甲病毒高变结构域的部分包含

[0119] CHIKV nsP3 HVD的氨基酸479-482或497-500或479-500或335-517;或者

[0120] SFV nsP3 HVD的氨基酸451-454或468-471或451-471;或者

[0121] SINV nsP3 HVD的氨基酸490-493或513-516或490-516或335-538。

[0122] 实施方案14是实施方案1-12中任一项的RNA复制子,其中源自旧世界甲病毒高变结构域的部分包含

[0123] CHIKV nsP3 HVD的氨基酸479-500或335-517;或者

[0124] SFV nsP3 HVD的氨基酸451-471;或者

[0125] SINV nsP3 HVD的氨基酸490-516。

[0126] 实施方案15是实施方案13的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是VEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸478-518。

[0127] 实施方案16是实施方案13的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是VEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸478-545。

[0128] 实施方案17是实施方案13的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是VEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸335-518。

[0129] 实施方案18是实施方案14的RNA复制子,其中所述旧世界甲病毒是CHIKV,并且源自旧世界甲病毒高变结构域的部分包含CHIKV nsP3的氨基酸335-517。

[0130] 实施方案19是实施方案14的RNA复制子,其中所述旧世界甲病毒是SINV,并且源自旧世界甲病毒高变结构域的部分包含SINV nsP3的氨基酸335-538。

[0131] 实施方案20是实施方案13的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是EEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含EEEV nsP3高变结构域的氨基酸531-547。

[0132] 实施方案21是实施方案20的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是EEEV,并且源自

新世界甲病毒高变结构域的部分不含EEEV nsP3高变结构域的氨基酸531-547,并且其中源自旧世界甲病毒高变结构域的部分包含

[0133] CHIKV nsP3 HVD的氨基酸479-500;

[0134] SFV nsP3 HVD的氨基酸451-471;或者

[0135] SINV nsP3 HVD的氨基酸490-516。

[0136] 实施方案22是实施方案13的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是WEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含WEEV nsP3高变结构域的氨基酸504-520。

[0137] 实施方案23是实施方案22的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是WEEV,并且源自新世界甲病毒高变结构域的部分不含WEEV nsP3高变结构域的氨基酸504-520,并且其中源自旧世界甲病毒高变结构域的部分包含

[0138] CHIKV nsP3 HVD的氨基酸479-500;或者

[0139] SFV nsP3 HVD的氨基酸451-471;或者

[0140] SINV nsP3 HVD的氨基酸490-516。

[0141] 实施方案24是实施方案1-23中任一项的RNA复制子,其进一步包含亚基因组启动子,所述亚基因组启动子可操作地连接至编码异源蛋白的RNA序列并调节其翻译。

[0142] 实施方案25是实施方案1-24中任一项的RNA复制子,其进一步包含5'帽和3' poly-A尾。

[0143] 实施方案26是实施方案1-25中任一项的RNA复制子,其中所述复制子包含正义、单链RNA。

[0144] 实施方案27是实施方案1-26中任一项的RNA复制子,其中所述复制子包含10-12kb的RNA,并且具有30-50nm的直径。

[0145] 实施方案28是实施方案1-27中任一项的RNA复制子,其中所述异源蛋白是生物治疗性蛋白或肽。

[0146] 实施方案29是实施方案1-28中任一项的RNA复制子,其中所述异源蛋白是抗体。

[0147] 实施方案30是实施方案1的RNA复制子,其中所述新世界甲病毒是VEEV,并且所述甲病毒nsP3高变结构域包含源自新世界甲病毒nsP3高变结构域的部分,其不含VEEV nsP3高变结构域的氨基酸335-518;以及源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分,其包含SINV nsP3 HVD的氨基酸490-493或513-516或490-516或335-538。

[0148] 实施方案31是实施方案30的RNA复制子,其中源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分包含SINV nsP3 HVD的氨基酸490-516。

[0149] 实施方案32是实施方案30的RNA复制子,其中所述旧世界甲病毒是SINV,并且源自旧世界甲病毒nsP3高变结构域的部分包含SINV nsP3 HVD的氨基酸335-538。

[0150] 实施方案33是实施方案1-32中任一项的RNA复制子,其中编码异源蛋白或肽的RNA序列可操作地连接至所述编码nsP1、nsP2和nsP4的RNA序列。

[0151] 实施方案34是一种向哺乳动物给药异源蛋白或肽的方法,其包括向哺乳动物给药实施方案1-33中任一项的RNA复制子,其编码所述异源蛋白或肽,并且其中所述异源蛋白或肽在所述哺乳动物内表达。

[0152] 实施方案35是实施方案34的方法,其中所述新世界甲病毒是VEEV,并且所述RNA复制子是实施方案14的复制子。

- [0153] 实施方案36是实施方案34的方法,其中所述RNA复制子是实施方案19的复制子。
- [0154] 实施方案37是实施方案34的方法,其中所述RNA复制子是实施方案22的复制子。
- [0155] 实施方案38是实施方案34的方法,其中所述RNA复制子是实施方案25的复制子。
- [0156] 实施方案39是一种RNA复制子,其包含
- [0157] 编码异源蛋白或肽的RNA序列;
- [0158] 编码源自新世界甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2和nsP4的氨基酸序列的RNA序列;以及
- [0159] 编码源自旧世界甲病毒nsP3蛋白的氨基酸序列的RNA序列,并且其中所述nsP3蛋白的N-末端和/或C-末端侧的前1-6个氨基酸源自新世界甲病毒序列。
- [0160] 实施方案40是一种甲病毒复制子RNA,其包含:以从5'至3'末端的顺序,
- [0161] (1) 用于指导甲病毒复制子复制的甲病毒5'非翻译序列;
- [0162] (2) 编码甲病毒非结构蛋白nsP1、nsP2、nsP3和nsP4的RNA序列;
- [0163] (3) 甲病毒亚基因组启动子序列,
- [0164] (4) 编码一种或多种异源蛋白或肽的RNA序列,以及
- [0165] (5) 甲病毒3'非翻译序列,
- [0166] 其中所述nsP1、nsP2和nsP4来自一种或多种新世界甲病毒,并且
- [0167] 所述nsP3以从氨基末端至羧基末端的顺序包含宏结构域、中央结构域和高变结构域(HVD),其中
- [0168] 所述宏结构域和中央结构域来自一种或多种新世界甲病毒和/或旧世界甲病毒;并且
- [0169] 所述HVD来自旧世界甲病毒,或者所述HVD包含来自新世界甲病毒的HVD的部分和来自旧世界甲病毒的HVD的部分。
- [0170] 实施方案41是实施方案40的甲病毒复制子RNA,其中所述nsP1、nsP2和nsP4来自选自委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、西部马脑炎病毒(WEEV)和东部马脑炎病毒(EEEV)组成的一种或多种新世界甲病毒。
- [0171] 实施方案42是实施方案40的甲病毒复制子RNA,其中所述nsP1、nsP2和nsP4来自委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)。
- [0172] 实施方案43是实施方案40-42中任一项的甲病毒复制子RNA,其中所述旧世界甲病毒选自:辛德毕斯病毒(SINV)、基孔肯雅病毒(CHIKV)、塞姆利基森林病毒(SFV)、罗斯河病毒(RRV)、鹭山病毒(SAGV)、盖塔病毒(GETV)、米德尔堡病毒(MIDV)、贝巴鲁病毒(BEBV)、O'nyong nyong病毒(ONNV)、恩杜姆(NDUV)和巴马森林病毒(BFV)。
- [0173] 实施方案44是实施方案43的甲病毒复制子RNA,其中所述旧世界甲病毒是辛德毕斯病毒(SINV)、基孔肯雅病毒(CHIKV)或塞姆利基森林病毒(SFV)。
- [0174] 实施方案45是实施方案40-44中任一项的甲病毒复制子RNA,其中所述宏结构域和中央结构域来自一种或多种旧世界甲病毒。
- [0175] 实施方案46是实施方案40-44中任一项的甲病毒复制子RNA,其中所述宏结构域和中央结构域来自一种或多种新世界甲病毒。
- [0176] 实施方案47是实施方案40的甲病毒复制子RNA,其中所述nsP1、nsP2和nsP4,宏结构域和中央结构域来自委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV),并且所述HVD包含来自所述VEEV的HVD

的一部分以及来自旧世界甲病毒的HVD的一部分,所述旧世界甲病毒选自辛德毕斯病毒(SINV)、基孔肯雅病毒(CHIKV)和塞姆利基森林病毒(SFV)。

[0177] 实施方案48是实施方案47的甲病毒复制子RNA,其中所述HVD包含来自所述VEEV的HVD,除了所述VEEV的nsP3的氨基酸残基335-538被SINV的nsP3的氨基酸残基335-538取代。

[0178] 实施方案49是实施方案47的甲病毒复制子RNA,其中所述HVD包含来自所述VEEV的HVD,除了所述VEEV的nsP3的氨基酸残基335-518被CHIKV的nsP3的氨基酸残基335-517取代。

[0179] 实施例1-基于VEEV的复制子的免疫原性

[0180] 通过用编码Chikungunya (CHIKV) nsP3的氨基酸335-517的核苷酸序列置换编码VEEV nsP3的氨基酸335-518的核苷酸序列来构建基于VEEV的甲病毒复制子,以产生表达VEEV/CHIKV nsP3嵌合体(SEQ ID NO:30)的基于VEEV的复制子。这种置换从VEEV去除重复序列的第一个基序,并且用来自CHIKV基因组的FGDF/FGDF(SEQ ID NO:20)重复序列(在氨基酸479-482和497-500处)置换它。在平行实验中,用辛德毕斯病毒(SINV)nsP3氨基酸的氨基酸335-538(HVD区)置换VEEV nsP3的氨基酸335-538(HVD区)以产生编码VEEV/SINV nsP3嵌合体(SEQ ID NO:31)的复制子(见图2和7)。这种置换从VEEV去除重复序列,并且用来自SINV的FGSF/FGSF(SEQ ID NO:21)重复序列置换它。将包含WT、VEEV/CHIKV或VEEV/SINV嵌合nsP3并从亚基因组RNA(SGI α -rFF)表达萤火虫萤光素酶(rFF)报道基因的复制子通过电穿孔一式三份地递送至BHK-21细胞中。电穿孔之后,将一部分细胞平板接种至6孔板的一个孔和96孔板的一个孔中,并且允许恢复20小时。将电穿孔的细胞染色用于显示dsRNA的存在,并且通过流式细胞术分析以确定dsRNA阳性细胞的频数作为复制子扩增的度量。发现包含突变nsP3的复制子复制至与包含WT nsP3的复制子相同的水平(图2B)。当分析萤光素酶活性时,在包含WT或标示的nsP3突变形式的复制子之间没有发现差异(图2C)。

[0181] 实施例2-从复制子表达异源蛋白

[0182] 这个实施例检测了从如图2A所述的编码突变nsP3的复制子(实施例1)体内表达重组萤火虫萤光素酶(rFF)。将盐水中的1或10微克的复制子RNA肌肉内(IM)递送至BALB/c小鼠的四头肌中。在标示的时间点,利用可商购的体内成像系统监测体内萤光素酶活性,并且报告为总通量(图3A和3B)。数据显示与包含来自VEEV的野生型nsP3的复制子相比,表达突变形式的nsP3的复制子在体内表现出相似的萤光素酶活性水平。

[0183] 实施例3-免疫原性

[0184] 这个实施例检测了编码VEEV/CHIKV嵌合形式的nsP3的基于VEEV的复制子(来自实施例1)的免疫原性与具有野生型(WT)VEEV nsP3的复制子的免疫原性。每种复制子编码并表达来自流感H5N1毒株的血凝素(HA)作为异源蛋白。在第0天将盐水中的2.0ug或0.2ug的RNA肌肉内递送至BALB/c小鼠的四头肌,并且在第28天用相同的复制子RNA和剂量加强。加强后两周(初免后第42天),采集脾和血清。通过ELISA分析血清中的HA特异性抗体(图4)。数据显示与具有野生型nsP3的复制子相比,编码VEEV/CHIKV nsP3嵌合体的复制子显著降低HA特异性IgG滴度。

[0185] 相反,短时效应子和记忆前体效应子CD8+T细胞的分析显示,在测试的不同复制子之间,HA特异性细胞的频数没有差异(图5A和5B)。图5A显示野生型、VEEV/SINV nsP3和VEEV/CHIKV nsP3 RNA复制子之间HA特异性短时效应子CD8+T细胞的频数相似。图5B显示记

忆效应子CD8+T细胞的相似结果。

[0186] 本领域技术人员会容易地理解,可以在不背离本发明的范围和精神的情况下对本文公开的发明进行各种替代和修改。

[0187] 说明书中提到的所有专利和出版物均表明本发明所属领域的技术人员的水平。

[0188] 本文中说明性描述的发明可以在不存在本文中未具体公开的任何元素或多个元素、限制或多个限制下恰当实施。因此,例如,在本文的每种情况下,术语“包含”、“基本上由…组成”和“由…组成”中的任何一个都可以用另外两个术语中的任一个代替。已采用的术语和表述用作描述的术语且不是限制性的,并且使用这类术语和表述并不意图排除示出和描述的特征的任何等同物或其部分,但是应当认识到在要求保护的发明范围内各种修改是可能的。此外,当本发明的特征或方面根据Markush组描述时,本领域技术人员会认识到本发明从而还按照Markush组的任何单独的成员或成员的亚组描述。例如,如果将X描述为选自溴、氯和碘,则充分描述X为溴的权利要求以及X为溴和氯的权利要求。其他实施方案在以下权利要求内。

[0001] 序列表
 [0002] <110> 杨森制药公司
 [0003] <120> 用于生物治疗剂给药的基于甲病毒的复制子
 [0004] <130> 689405.107W0
 [0005] <150> US 62/742,868
 [0006] <151> 2018-10-08
 [0007] <160> 31
 [0008] <170> PatentIn version 3.5
 [0009] <210> 1
 [0010] <211> 2492
 [0011] <212> PRT
 [0012] <213> 委内瑞拉马脑炎病毒
 [0013] <400> 1
 [0014] Met Glu Lys Val His Val Asp Ile Glu Glu Asp Ser Pro Phe Leu Arg
 [0015] 1 5 10 15
 [0016] Ala Leu Gln Arg Ser Phe Pro Gln Phe Glu Val Glu Ala Lys Gln Val
 [0017] 20 25 30
 [0018] Thr Asp Asn Asp His Ala Asn Ala Arg Ala Phe Ser His Leu Ala Ser
 [0019] 35 40 45
 [0020] Lys Leu Ile Glu Thr Glu Val Asp Pro Ser Asp Thr Ile Leu Asp Ile
 [0021] 50 55 60
 [0022] Gly Ser Ala Pro Ala Arg Arg Met Tyr Ser Lys His Lys Tyr His Cys
 [0023] 65 70 75 80
 [0024] Ile Cys Pro Met Arg Cys Ala Glu Asp Pro Asp Arg Leu Tyr Lys Tyr
 [0025] 85 90 95
 [0026] Ala Thr Lys Leu Lys Lys Asn Cys Lys Glu Ile Thr Asp Lys Glu Leu
 [0027] 100 105 110
 [0028] Asp Lys Lys Met Lys Glu Leu Ala Ala Val Met Ser Asp Pro Asp Leu
 [0029] 115 120 125
 [0030] Glu Thr Glu Thr Met Cys Leu His Asp Asp Glu Ser Cys Arg Tyr Glu
 [0031] 130 135 140
 [0032] Gly Gln Val Ala Val Tyr Gln Asp Val Tyr Ala Val Asp Gly Pro Thr
 [0033] 145 150 155 160
 [0034] Ser Leu Tyr His Gln Ala Asn Lys Gly Val Arg Val Ala Tyr Trp Ile
 [0035] 165 170 175
 [0036] Gly Phe Asp Thr Thr Pro Phe Met Phe Lys Asn Leu Ala Gly Ala Tyr
 [0037] 180 185 190
 [0038] Pro Ser Tyr Ser Thr Asn Trp Ala Asp Glu Thr Val Leu Thr Ala Arg

[0039]	195	200	205
[0040]	Asn Ile Gly Leu Cys Ser Ser Asp Val Met Glu Arg Ser Arg Arg Gly		
[0041]	210	215	220
[0042]	Met Ser Ile Leu Arg Lys Lys Tyr Leu Lys Pro Ser Asn Asn Val Leu		
[0043]	225	230	235
[0044]	Phe Ser Val Gly Ser Thr Ile Tyr His Glu Lys Arg Asp Leu Leu Arg		
[0045]	245	250	255
[0046]	Ser Trp His Leu Pro Ser Val Phe His Leu Arg Gly Lys Gln Asn Tyr		
[0047]	260	265	270
[0048]	Thr Cys Arg Cys Glu Thr Ile Val Ser Cys Asp Gly Tyr Val Val Lys		
[0049]	275	280	285
[0050]	Arg Ile Ala Ile Ser Pro Gly Leu Tyr Gly Lys Pro Ser Gly Tyr Ala		
[0051]	290	295	300
[0052]	Ala Thr Met His Arg Glu Gly Phe Leu Cys Cys Lys Val Thr Asp Thr		
[0053]	305	310	315
[0054]	Leu Asn Gly Glu Arg Val Ser Phe Pro Val Cys Thr Tyr Val Pro Ala		
[0055]	325	330	335
[0056]	Thr Leu Cys Asp Gln Met Thr Gly Ile Leu Ala Thr Asp Val Ser Ala		
[0057]	340	345	350
[0058]	Asp Asp Ala Gln Lys Leu Leu Val Gly Leu Asn Gln Arg Ile Val Val		
[0059]	355	360	365
[0060]	Asn Gly Arg Thr Gln Arg Asn Thr Asn Thr Met Lys Asn Tyr Leu Leu		
[0061]	370	375	380
[0062]	Pro Val Val Ala Gln Ala Phe Ala Arg Trp Ala Lys Glu Tyr Lys Glu		
[0063]	385	390	395
[0064]	Asp Gln Glu Asp Glu Arg Pro Leu Gly Leu Arg Asp Arg Gln Leu Val		
[0065]	405	410	415
[0066]	Met Gly Cys Cys Trp Ala Phe Arg Arg His Lys Ile Thr Ser Ile Tyr		
[0067]	420	425	430
[0068]	Lys Arg Pro Asp Thr Gln Thr Ile Ile Lys Val Asn Ser Asp Phe His		
[0069]	435	440	445
[0070]	Ser Phe Val Leu Pro Arg Ile Gly Ser Asn Thr Leu Glu Ile Gly Leu		
[0071]	450	455	460
[0072]	Arg Thr Arg Ile Arg Lys Met Leu Glu Glu His Lys Glu Pro Ser Pro		
[0073]	465	470	475
[0074]	Leu Ile Thr Ala Glu Asp Val Gln Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asp Glu		
[0075]	485	490	495
[0076]	Ala Lys Glu Val Arg Glu Ala Glu Glu Leu Arg Ala Ala Leu Pro Pro		
[0077]	500	505	510

[0078]	Leu Ala Ala Asp Val Glu Glu Pro Thr Leu Glu Ala Asp Val Asp Leu
[0079]	515 520 525
[0080]	Met Leu Gln Glu Ala Gly Ala Gly Ser Val Glu Thr Pro Arg Gly Leu
[0081]	530 535 540
[0082]	Ile Lys Val Thr Ser Tyr Ala Gly Glu Asp Lys Ile Gly Ser Tyr Ala
[0083]	545 550 555 560
[0084]	Val Leu Ser Pro Gln Ala Val Leu Lys Ser Glu Lys Leu Ser Cys Ile
[0085]	565 570 575
[0086]	His Pro Leu Ala Glu Gln Val Ile Val Ile Thr His Ser Gly Arg Lys
[0087]	580 585 590
[0088]	Gly Arg Tyr Ala Val Glu Pro Tyr His Gly Lys Val Val Val Pro Glu
[0089]	595 600 605
[0090]	Gly His Ala Ile Pro Val Gln Asp Phe Gln Ala Leu Ser Glu Ser Ala
[0091]	610 615 620
[0092]	Thr Ile Val Tyr Asn Glu Arg Glu Phe Val Asn Arg Tyr Leu His His
[0093]	625 630 635 640
[0094]	Ile Ala Thr His Gly Gly Ala Leu Asn Thr Asp Glu Glu Tyr Tyr Lys
[0095]	645 650 655
[0096]	Thr Val Lys Pro Ser Glu His Asp Gly Glu Tyr Leu Tyr Asp Ile Asp
[0097]	660 665 670
[0098]	Arg Lys Gln Cys Val Lys Lys Glu Leu Val Thr Gly Leu Gly Leu Thr
[0099]	675 680 685
[0100]	Gly Glu Leu Val Asp Pro Pro Phe His Glu Phe Ala Tyr Glu Ser Leu
[0101]	690 695 700
[0102]	Arg Thr Arg Pro Ala Ala Pro Tyr Gln Val Pro Thr Ile Gly Val Tyr
[0103]	705 710 715 720
[0104]	Gly Val Pro Gly Ser Gly Lys Ser Gly Ile Ile Lys Ser Ala Val Thr
[0105]	725 730 735
[0106]	Lys Lys Asp Leu Val Val Ser Ala Lys Lys Glu Asn Cys Ala Glu Ile
[0107]	740 745 750
[0108]	Ile Arg Asp Val Lys Lys Met Lys Gly Leu Asp Val Asn Ala Arg Thr
[0109]	755 760 765
[0110]	Val Asp Ser Val Leu Leu Asn Gly Cys Lys His Pro Val Glu Thr Leu
[0111]	770 775 780
[0112]	Tyr Ile Asp Glu Ala Phe Ala Cys His Ala Gly Thr Leu Arg Ala Leu
[0113]	785 790 795 800
[0114]	Ile Ala Ile Ile Arg Pro Lys Lys Ala Val Leu Cys Gly Asp Pro Lys
[0115]	805 810 815
[0116]	Gln Cys Gly Phe Phe Asn Met Met Cys Leu Lys Val His Phe Asn His

[0156]	Asp Pro Arg Ile Asn Leu Val Pro Val Asn Arg Arg Leu Pro His
[0157]	1130 1135 1140
[0158]	Ala Leu Val Leu His His Asn Glu His Pro Gln Ser Asp Phe Ser
[0159]	1145 1150 1155
[0160]	Ser Phe Val Ser Lys Leu Lys Gly Arg Thr Val Leu Val Val Gly
[0161]	1160 1165 1170
[0162]	Glu Lys Leu Ser Val Pro Gly Lys Met Val Asp Trp Leu Ser Asp
[0163]	1175 1180 1185
[0164]	Arg Pro Glu Ala Thr Phe Arg Ala Arg Leu Asp Leu Gly Ile Pro
[0165]	1190 1195 1200
[0166]	Gly Asp Val Pro Lys Tyr Asp Ile Ile Phe Val Asn Val Arg Thr
[0167]	1205 1210 1215
[0168]	Pro Tyr Lys Tyr His His Tyr Gln Gln Cys Glu Asp His Ala Ile
[0169]	1220 1225 1230
[0170]	Lys Leu Ser Met Leu Thr Lys Lys Ala Cys Leu His Leu Asn Pro
[0171]	1235 1240 1245
[0172]	Gly Gly Thr Cys Val Ser Ile Gly Tyr Gly Tyr Ala Asp Arg Ala
[0173]	1250 1255 1260
[0174]	Ser Glu Ser Ile Ile Gly Ala Ile Ala Arg Gln Phe Lys Phe Ser
[0175]	1265 1270 1275
[0176]	Arg Val Cys Lys Pro Lys Ser Ser Leu Glu Glu Thr Glu Val Leu
[0177]	1280 1285 1290
[0178]	Phe Val Phe Ile Gly Tyr Asp Arg Lys Ala Arg Thr His Asn Pro
[0179]	1295 1300 1305
[0180]	Tyr Lys Leu Ser Ser Thr Leu Thr Asn Ile Tyr Thr Gly Ser Arg
[0181]	1310 1315 1320
[0182]	Leu His Glu Ala Gly Cys Ala Pro Ser Tyr His Val Val Arg Gly
[0183]	1325 1330 1335
[0184]	Asp Ile Ala Thr Ala Thr Glu Gly Val Ile Ile Asn Ala Ala Asn
[0185]	1340 1345 1350
[0186]	Ser Lys Gly Gln Pro Gly Gly Gly Val Cys Gly Ala Leu Tyr Lys
[0187]	1355 1360 1365
[0188]	Lys Phe Pro Glu Ser Phe Asp Leu Gln Pro Ile Glu Val Gly Lys
[0189]	1370 1375 1380
[0190]	Ala Arg Leu Val Lys Gly Ala Ala Lys His Ile Ile His Ala Val
[0191]	1385 1390 1395
[0192]	Gly Pro Asn Phe Asn Lys Val Ser Glu Val Glu Gly Asp Lys Gln
[0193]	1400 1405 1410
[0194]	Leu Ala Glu Ala Tyr Glu Ser Ile Ala Lys Ile Val Asn Asp Asn

[0195]	1415	1420	1425
[0196]	Asn Tyr Lys Ser Val Ala	Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly Ile Phe	
[0197]	1430	1435	1440
[0198]	Ser Gly Asn Lys Asp Arg	Leu Thr Gln Ser Leu Asn His Leu Leu	
[0199]	1445	1450	1455
[0200]	Thr Ala Leu Asp Thr Thr	Asp Ala Asp Val Ala Ile Tyr Cys Arg	
[0201]	1460	1465	1470
[0202]	Asp Lys Lys Trp Glu Met	Thr Leu Lys Glu Ala Val Ala Arg Arg	
[0203]	1475	1480	1485
[0204]	Glu Ala Val Glu Glu Ile	Cys Ile Ser Asp Asp Ser Ser Val Thr	
[0205]	1490	1495	1500
[0206]	Glu Pro Asp Ala Glu Leu	Val Arg Val His Pro Lys Ser Ser Leu	
[0207]	1505	1510	1515
[0208]	Ala Gly Arg Lys Gly Tyr	Ser Thr Ser Asp Gly Lys Thr Phe Ser	
[0209]	1520	1525	1530
[0210]	Tyr Leu Glu Gly Thr Lys	Phe His Gln Ala Ala Lys Asp Ile Ala	
[0211]	1535	1540	1545
[0212]	Glu Ile Asn Ala Met Trp	Pro Val Ala Thr Glu Ala Asn Glu Gln	
[0213]	1550	1555	1560
[0214]	Val Cys Met Tyr Ile Leu	Gly Glu Ser Met Ser Ser Ile Arg Ser	
[0215]	1565	1570	1575
[0216]	Lys Cys Pro Val Glu Glu	Ser Glu Ala Ser Thr Pro Pro Ser Thr	
[0217]	1580	1585	1590
[0218]	Leu Pro Cys Leu Cys Ile	His Ala Met Thr Pro Glu Arg Val Gln	
[0219]	1595	1600	1605
[0220]	Arg Leu Lys Ala Ser Arg	Pro Glu Gln Ile Thr Val Cys Ser Ser	
[0221]	1610	1615	1620
[0222]	Phe Pro Leu Pro Lys Tyr	Arg Ile Thr Gly Val Gln Lys Ile Gln	
[0223]	1625	1630	1635
[0224]	Cys Ser Gln Pro Ile Leu	Phe Ser Pro Lys Val Pro Ala Tyr Ile	
[0225]	1640	1645	1650
[0226]	His Pro Arg Lys Tyr Leu	Val Glu Thr Pro Pro Val Asp Glu Thr	
[0227]	1655	1660	1665
[0228]	Pro Glu Pro Ser Ala Glu	Asn Gln Ser Thr Glu Gly Thr Pro Glu	
[0229]	1670	1675	1680
[0230]	Gln Pro Pro Leu Ile Thr	Glu Asp Glu Thr Arg Thr Arg Thr Pro	
[0231]	1685	1690	1695
[0232]	Glu Pro Ile Ile Ile Glu	Glu Glu Glu Glu Asp Ser Ile Ser Leu	
[0233]	1700	1705	1710

[0234]	Leu Ser Asp Gly Pro Thr His Gln Val Leu Gln Val Glu Ala Asp
[0235]	1715 1720 1725
[0236]	Ile His Gly Pro Pro Ser Val Ser Ser Ser Ser Trp Ser Ile Pro
[0237]	1730 1735 1740
[0238]	His Ala Ser Asp Phe Asp Val Asp Ser Leu Ser Ile Leu Asp Thr
[0239]	1745 1750 1755
[0240]	Leu Glu Gly Ala Ser Val Thr Ser Gly Ala Thr Ser Ala Glu Thr
[0241]	1760 1765 1770
[0242]	Asn Ser Tyr Phe Ala Lys Ser Met Glu Phe Leu Ala Arg Pro Val
[0243]	1775 1780 1785
[0244]	Pro Ala Pro Arg Thr Val Phe Arg Asn Pro Pro His Pro Ala Pro
[0245]	1790 1795 1800
[0246]	Arg Thr Arg Thr Pro Ser Leu Ala Pro Ser Arg Ala Cys Ser Arg
[0247]	1805 1810 1815
[0248]	Thr Ser Leu Val Ser Thr Pro Pro Gly Val Asn Arg Val Ile Thr
[0249]	1820 1825 1830
[0250]	Arg Glu Glu Leu Glu Ala Leu Thr Pro Ser Arg Thr Pro Ser Arg
[0251]	1835 1840 1845
[0252]	Ser Val Ser Arg Thr Ser Leu Val Ser Asn Pro Pro Gly Val Asn
[0253]	1850 1855 1860
[0254]	Arg Val Ile Thr Arg Glu Glu Phe Glu Ala Phe Val Ala Gln Gln
[0255]	1865 1870 1875
[0256]	Gln Arg Phe Asp Ala Gly Ala Tyr Ile Phe Ser Ser Asp Thr Gly
[0257]	1880 1885 1890
[0258]	Gln Gly His Leu Gln Gln Lys Ser Val Arg Gln Thr Val Leu Ser
[0259]	1895 1900 1905
[0260]	Glu Val Val Leu Glu Arg Thr Glu Leu Glu Ile Ser Tyr Ala Pro
[0261]	1910 1915 1920
[0262]	Arg Leu Asp Gln Glu Lys Glu Glu Leu Leu Arg Lys Lys Leu Gln
[0263]	1925 1930 1935
[0264]	Leu Asn Pro Thr Pro Ala Asn Arg Ser Arg Tyr Gln Ser Arg Lys
[0265]	1940 1945 1950
[0266]	Val Glu Asn Met Lys Ala Ile Thr Ala Arg Arg Ile Leu Gln Gly
[0267]	1955 1960 1965
[0268]	Leu Gly His Tyr Leu Lys Ala Glu Gly Lys Val Glu Cys Tyr Arg
[0269]	1970 1975 1980
[0270]	Thr Leu His Pro Val Pro Leu Tyr Ser Ser Ser Val Asn Arg Ala
[0271]	1985 1990 1995
[0272]	Phe Ser Ser Pro Lys Val Ala Val Glu Ala Cys Asn Ala Met Leu

[0273]	2000	2005	2010
[0274]	Lys Glu Asn Phe Pro Thr	Val Ala Ser Tyr Cys	Ile Ile Pro Glu
[0275]	2015	2020	2025
[0276]	Tyr Asp Ala Tyr Leu Asp	Met Val Asp Gly Ala	Ser Cys Cys Leu
[0277]	2030	2035	2040
[0278]	Asp Thr Ala Ser Phe Cys	Pro Ala Lys Leu Arg	Ser Phe Pro Lys
[0279]	2045	2050	2055
[0280]	Lys His Ser Tyr Leu Glu	Pro Thr Ile Arg Ser	Ala Val Pro Ser
[0281]	2060	2065	2070
[0282]	Ala Ile Gln Asn Thr Leu	Gln Asn Val Leu Ala	Ala Ala Thr Lys
[0283]	2075	2080	2085
[0284]	Arg Asn Cys Asn Val Thr	Gln Met Arg Glu Leu	Pro Val Leu Asp
[0285]	2090	2095	2100
[0286]	Ser Ala Ala Phe Asn Val	Glu Cys Phe Lys Lys	Tyr Ala Cys Asn
[0287]	2105	2110	2115
[0288]	Asn Glu Tyr Trp Glu Thr	Phe Lys Glu Asn Pro	Ile Arg Leu Thr
[0289]	2120	2125	2130
[0290]	Glu Glu Asn Val Val Asn	Tyr Ile Thr Lys Leu	Lys Gly Pro Lys
[0291]	2135	2140	2145
[0292]	Ala Ala Ala Leu Phe Ala	Lys Thr His Asn Leu	Asn Met Leu Gln
[0293]	2150	2155	2160
[0294]	Asp Ile Pro Met Asp Arg	Phe Val Met Asp Leu	Lys Arg Asp Val
[0295]	2165	2170	2175
[0296]	Lys Val Thr Pro Gly Thr	Lys His Thr Glu Glu	Arg Pro Lys Val
[0297]	2180	2185	2190
[0298]	Gln Val Ile Gln Ala Ala	Asp Pro Leu Ala Thr	Ala Tyr Leu Cys
[0299]	2195	2200	2205
[0300]	Gly Ile His Arg Glu Leu	Val Arg Arg Leu Asn	Ala Val Leu Leu
[0301]	2210	2215	2220
[0302]	Pro Asn Ile His Thr Leu	Phe Asp Met Ser Ala	Glu Asp Phe Asp
[0303]	2225	2230	2235
[0304]	Ala Ile Ile Ala Glu His	Phe Gln Pro Gly Asp	Cys Val Leu Glu
[0305]	2240	2245	2250
[0306]	Thr Asp Ile Ala Ser Phe	Asp Lys Ser Glu Asp	Asp Ala Met Ala
[0307]	2255	2260	2265
[0308]	Leu Thr Ala Leu Met Ile	Leu Glu Asp Leu Gly	Val Asp Ala Glu
[0309]	2270	2275	2280
[0310]	Leu Leu Thr Leu Ile Glu	Ala Ala Phe Gly Glu	Ile Ser Ser Ile
[0311]	2285	2290	2295

[0312]	His Leu Pro Thr Lys Thr Lys Phe Lys Phe Gly Ala Met Met Lys
[0313]	2300 2305 2310
[0314]	Ser Gly Met Phe Leu Thr Leu Phe Val Asn Thr Val Ile Asn Ile
[0315]	2315 2320 2325
[0316]	Val Ile Ala Ser Arg Val Leu Arg Glu Arg Leu Thr Gly Ser Pro
[0317]	2330 2335 2340
[0318]	Cys Ala Ala Phe Ile Gly Asp Asp Asn Ile Val Lys Gly Val Lys
[0319]	2345 2350 2355
[0320]	Ser Asp Lys Leu Met Ala Asp Arg Cys Ala Thr Trp Leu Asn Met
[0321]	2360 2365 2370
[0322]	Glu Val Lys Ile Ile Asp Ala Val Val Gly Glu Lys Ala Pro Tyr
[0323]	2375 2380 2385
[0324]	Phe Cys Gly Gly Phe Ile Leu Cys Asp Ser Val Thr Gly Thr Ala
[0325]	2390 2395 2400
[0326]	Cys Arg Val Ala Asp Pro Leu Lys Arg Leu Phe Lys Leu Gly Lys
[0327]	2405 2410 2415
[0328]	Pro Leu Ala Ala Asp Asp Glu His Asp Asp Asp Arg Arg Arg Ala
[0329]	2420 2425 2430
[0330]	Leu His Glu Glu Ser Thr Arg Trp Asn Arg Val Gly Ile Leu Ser
[0331]	2435 2440 2445
[0332]	Glu Leu Cys Lys Ala Val Glu Ser Arg Tyr Glu Thr Val Gly Thr
[0333]	2450 2455 2460
[0334]	Ser Ile Ile Val Met Ala Met Thr Thr Leu Ala Ser Ser Val Lys
[0335]	2465 2470 2475
[0336]	Ser Phe Ser Tyr Leu Arg Gly Ala Pro Ile Thr Leu Tyr Gly
[0337]	2480 2485 2490
[0338]	<210> 2
[0339]	<211> 2493
[0340]	<212> PRT
[0341]	<213> 东部马脑脊髓炎病毒
[0342]	<400> 2
[0343]	Met Glu Lys Val His Val Asp Leu Asp Ala Asp Ser Pro Phe Val Lys
[0344]	1 5 10 15
[0345]	Ser Leu Gln Arg Cys Phe Pro His Phe Glu Ile Glu Ala Thr Gln Val
[0346]	20 25 30
[0347]	Thr Asp Asn Asp His Ala Asn Ala Arg Ala Phe Ser His Leu Ala Thr
[0348]	35 40 45
[0349]	Lys Leu Ile Glu Gly Glu Val Asp Thr Asp Gln Val Ile Leu Asp Ile
[0350]	50 55 60

[0351]	Gly Ser Ala Pro Val Arg His Thr His Ser Lys His Lys Tyr His Cys
[0352]	65 70 75 80
[0353]	Ile Cys Pro Met Lys Ser Ala Glu Asp Pro Asp Arg Leu Tyr Arg Tyr
[0354]	85 90 95
[0355]	Ala Asp Lys Leu Arg Lys Ser Asp Val Thr Asp Lys Cys Ile Ala Ser
[0356]	100 105 110
[0357]	Lys Ala Ala Asp Leu Leu Thr Val Met Ser Thr Pro Asp Ala Glu Thr
[0358]	115 120 125
[0359]	Pro Ser Leu Cys Met His Thr Asp Ser Thr Cys Arg Tyr His Gly Ser
[0360]	130 135 140
[0361]	Val Ala Val Tyr Gln Asp Val Tyr Ala Val His Ala Pro Thr Ser Ile
[0362]	145 150 155 160
[0363]	Tyr Tyr Gln Ala Leu Lys Gly Val Arg Thr Ile Tyr Trp Ile Gly Phe
[0364]	165 170 175
[0365]	Asp Thr Thr Pro Phe Met Tyr Lys Asn Met Ala Gly Ala Tyr Pro Thr
[0366]	180 185 190
[0367]	Tyr Asn Thr Asn Trp Ala Asp Glu Ser Val Leu Glu Ala Arg Asn Ile
[0368]	195 200 205
[0369]	Gly Leu Gly Ser Ser Asp Leu His Glu Lys Ser Phe Gly Lys Val Ser
[0370]	210 215 220
[0371]	Ile Met Arg Lys Lys Lys Leu Gln Pro Thr Asn Lys Val Ile Phe Ser
[0372]	225 230 235 240
[0373]	Val Gly Ser Thr Ile Tyr Thr Glu Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ser Trp
[0374]	245 250 255
[0375]	His Leu Pro Asn Val Phe His Leu Lys Gly Lys Thr Ser Phe Thr Gly
[0376]	260 265 270
[0377]	Arg Cys Asn Thr Ile Val Ser Cys Glu Gly Tyr Val Val Lys Lys Ile
[0378]	275 280 285
[0379]	Thr Leu Ser Pro Gly Ile Tyr Gly Lys Val Asp Asn Leu Ala Ser Thr
[0380]	290 295 300
[0381]	Met His Arg Glu Gly Phe Leu Ser Cys Lys Val Thr Asp Thr Leu Arg
[0382]	305 310 315 320
[0383]	Gly Glu Arg Val Ser Phe Pro Val Cys Thr Tyr Val Pro Ala Thr Leu
[0384]	325 330 335
[0385]	Cys Asp Gln Met Thr Gly Ile Leu Ala Thr Asp Val Ser Val Asp Asp
[0386]	340 345 350
[0387]	Ala Gln Lys Leu Leu Val Gly Leu Asn Gln Arg Ile Val Val Asn Gly
[0388]	355 360 365
[0389]	Arg Thr Gln Arg Asn Thr Asn Thr Met Gln Asn Tyr Leu Leu Pro Val

[0390]	370	375	380
[0391]	Val Ala Gln Ala Phe Ser Arg Trp Ala Arg Glu His Arg Ala Asp Leu		
[0392]	385	390	395
[0393]	Glu Asp Glu Lys Gly Leu Gly Val Arg Glu Arg Ser Leu Val Met Gly		
[0394]		405	410
[0395]	Cys Cys Trp Ala Phe Lys Thr His Lys Ile Thr Ser Ile Tyr Lys Arg		
[0396]		420	425
[0397]	Pro Gly Thr Gln Thr Ile Lys Lys Val Pro Ala Val Phe Asn Ser Phe		
[0398]		435	440
[0399]	Val Ile Pro Gln Pro Thr Ser Tyr Gly Leu Asp Ile Gly Leu Arg Arg		
[0400]		450	455
[0401]	Arg Ile Lys Met Leu Phe Asp Ala Lys Lys Ala Pro Ala Pro Ile Ile		
[0402]		465	470
[0403]	Thr Glu Ala Asp Val Ala His Leu Lys Gly Leu Gln Asp Glu Ala Glu		
[0404]		485	490
[0405]	Ala Val Ala Glu Ala Glu Ala Val Arg Ala Ala Leu Pro Pro Leu Leu		
[0406]		500	505
[0407]	Pro Glu Val Asp Lys Glu Thr Val Glu Ala Asp Ile Asp Leu Ile Met		
[0408]		515	520
[0409]	Gln Glu Ala Gly Ala Gly Ser Val Glu Thr Pro Arg Arg His Ile Lys		
[0410]		530	535
[0411]	Val Thr Thr Tyr Pro Gly Glu Glu Met Ile Gly Ser Tyr Ala Val Leu		
[0412]		545	550
[0413]	Ser Pro Gln Ala Val Leu Asn Ser Glu Lys Leu Ala Cys Ile His Pro		
[0414]		565	570
[0415]	Leu Ala Glu Gln Val Leu Val Met Thr His Lys Gly Arg Ala Gly Arg		
[0416]		580	585
[0417]	Tyr Lys Val Glu Pro Tyr His Gly Arg Val Ile Val Pro Ser Gly Thr		
[0418]		595	600
[0419]	Ala Ile Pro Ile Leu Asp Phe Gln Ala Leu Ser Glu Ser Ala Thr Ile		
[0420]		610	615
[0421]	Val Phe Asn Glu Arg Glu Phe Val Asn Arg Tyr Leu His His Ile Ala		
[0422]		625	630
[0423]	Val Asn Gly Gly Ala Leu Asn Thr Asp Glu Glu Tyr Tyr Lys Val Val		
[0424]		645	650
[0425]	Lys Ser Thr Glu Thr Asp Ser Glu Tyr Val Phe Asp Ile Asp Ala Lys		
[0426]		660	665
[0427]	Lys Cys Val Lys Lys Gly Asp Ala Gly Pro Met Cys Leu Val Gly Glu		
[0428]		675	680

[0429]	Leu Val Asp Pro Pro Phe His Glu Phe Ala Tyr Glu Ser Leu Lys Thr
[0430]	690 695 700
[0431]	Arg Pro Ala Ala Pro His Lys Val Pro Thr Ile Gly Val Tyr Gly Val
[0432]	705 710 715 720
[0433]	Pro Gly Ser Gly Lys Ser Gly Ile Ile Lys Ser Ala Val Thr Lys Arg
[0434]	725 730 735
[0435]	Asp Leu Val Val Ser Ala Lys Lys Glu Asn Cys Met Glu Ile Ile Lys
[0436]	740 745 750
[0437]	Asp Val Lys Arg Met Arg Gly Met Asp Ile Ala Ala Arg Thr Val Asp
[0438]	755 760 765
[0439]	Ser Val Leu Leu Asn Gly Val Lys His Ser Val Asp Thr Leu Tyr Ile
[0440]	770 775 780
[0441]	Asp Glu Ala Phe Ala Cys His Ala Gly Thr Leu Leu Ala Leu Ile Ala
[0442]	785 790 795 800
[0443]	Ile Val Lys Pro Lys Lys Val Val Leu Cys Gly Asp Pro Lys Gln Cys
[0444]	805 810 815
[0445]	Gly Phe Phe Asn Met Met Cys Leu Lys Val His Phe Asn His Glu Ile
[0446]	820 825 830
[0447]	Cys Thr Glu Val Tyr His Lys Ser Ile Ser Arg Arg Cys Thr Lys Thr
[0448]	835 840 845
[0449]	Val Thr Ser Ile Val Ser Thr Leu Phe Tyr Asp Lys Arg Met Arg Thr
[0450]	850 855 860
[0451]	Val Asn Pro Cys Asn Asp Lys Ile Ile Ile Asp Thr Thr Ser Thr Thr
[0452]	865 870 875 880
[0453]	Lys Pro Leu Lys Asp Asp Ile Ile Leu Thr Cys Phe Arg Gly Trp Val
[0454]	885 890 895
[0455]	Lys Gln Leu Gln Ile Asp Tyr Lys Asn His Glu Ile Met Thr Ala Ala
[0456]	900 905 910
[0457]	Ala Ser Gln Gly Leu Thr Arg Lys Gly Val Tyr Ala Val Arg Tyr Lys
[0458]	915 920 925
[0459]	Val Asn Glu Asn Pro Leu Tyr Ala Gln Thr Ser Glu His Val Asn Val
[0460]	930 935 940
[0461]	Leu Leu Thr Arg Thr Glu Lys Arg Ile Val Trp Lys Thr Leu Ala Gly
[0462]	945 950 955 960
[0463]	Asp Pro Trp Ile Lys Thr Leu Thr Ala Ser Tyr Pro Gly Asn Phe Thr
[0464]	965 970 975
[0465]	Ala Thr Leu Glu Glu Trp Gln Ala Glu His Asp Ala Ile Met Ala Lys
[0466]	980 985 990
[0467]	Ile Leu Glu Thr Pro Ala Ser Ser Asp Val Phe Gln Asn Lys Val Asn

[0468]	995	1000	1005
[0469]	Val Cys Trp Ala Lys Ala	Leu Glu Pro Val Leu Ala Thr Ala Asn	
[0470]	1010	1015	1020
[0471]	Ile Thr Leu Thr Arg Ser	Gln Trp Glu Thr Ile Pro Ala Phe Lys	
[0472]	1025	1030	1035
[0473]	Asp Asp Lys Ala Tyr Ser	Pro Glu Met Ala Leu Asn Phe Phe Cys	
[0474]	1040	1045	1050
[0475]	Thr Arg Phe Phe Gly Val	Asp Ile Asp Ser Gly Leu Phe Ser Ala	
[0476]	1055	1060	1065
[0477]	Pro Thr Val Pro Leu Thr	Tyr Thr Asn Glu His Trp Asp Asn Ser	
[0478]	1070	1075	1080
[0479]	Pro Gly Pro Asn Met Tyr	Gly Leu Cys Met Arg Thr Ala Lys Glu	
[0480]	1085	1090	1095
[0481]	Leu Ala Arg Arg Tyr Pro	Cys Ile Leu Lys Ala Val Asp Thr Gly	
[0482]	1100	1105	1110
[0483]	Arg Val Ala Asp Val Arg	Thr Asp Thr Ile Lys Asp Tyr Asn Pro	
[0484]	1115	1120	1125
[0485]	Leu Ile Asn Val Val Pro	Leu Asn Arg Arg Leu Pro His Ser Leu	
[0486]	1130	1135	1140
[0487]	Val Val Thr His Arg Tyr	Thr Gly Asn Gly Asp Tyr Ser Gln Leu	
[0488]	1145	1150	1155
[0489]	Val Thr Lys Met Thr Gly	Lys Thr Val Leu Val Val Gly Thr Pro	
[0490]	1160	1165	1170
[0491]	Met Asn Ile Pro Gly Lys	Arg Val Glu Thr Leu Gly Pro Ser Pro	
[0492]	1175	1180	1185
[0493]	Gln Cys Thr Tyr Lys Ala	Glu Leu Asp Leu Gly Ile Pro Ala Ala	
[0494]	1190	1195	1200
[0495]	Leu Gly Lys Tyr Asp Ile	Ile Phe Ile Asn Val Arg Thr Pro Tyr	
[0496]	1205	1210	1215
[0497]	Arg His His His Tyr Gln	Gln Cys Glu Asp His Ala Ile His His	
[0498]	1220	1225	1230
[0499]	Ser Met Leu Thr Arg Lys	Ala Val Asp His Leu Asn Lys Gly Gly	
[0500]	1235	1240	1245
[0501]	Thr Cys Ile Ala Leu Gly	Tyr Gly Thr Ala Asp Arg Ala Thr Glu	
[0502]	1250	1255	1260
[0503]	Asn Ile Ile Ser Ala Val	Ala Arg Ser Phe Arg Phe Ser Arg Val	
[0504]	1265	1270	1275
[0505]	Cys Gln Pro Lys Cys Ala	Trp Glu Asn Thr Glu Val Ala Phe Val	
[0506]	1280	1285	1290

[0507]	Phe Phe Gly Lys Asp Asn Gly Asn His Leu Gln Asp Gln Asp Arg
[0508]	1295 1300 1305
[0509]	Leu Ser Val Val Leu Asn Asn Ile Tyr Gln Gly Ser Thr Gln His
[0510]	1310 1315 1320
[0511]	Glu Ala Gly Arg Ala Pro Ala Tyr Arg Val Val Arg Gly Asp Ile
[0512]	1325 1330 1335
[0513]	Thr Lys Ser Asn Asp Glu Val Ile Val Asn Ala Ala Asn Asn Lys
[0514]	1340 1345 1350
[0515]	Gly Gln Pro Gly Ser Gly Val Cys Gly Ala Leu Tyr Arg Lys Trp
[0516]	1355 1360 1365
[0517]	Pro Gly Ala Phe Asp Lys Gln Pro Val Ala Thr Gly Lys Ala His
[0518]	1370 1375 1380
[0519]	Leu Val Lys His Ser Pro Asn Val Ile His Ala Val Gly Pro Asn
[0520]	1385 1390 1395
[0521]	Phe Ser Arg Leu Ser Glu Asn Glu Gly Asp Gln Lys Leu Ser Glu
[0522]	1400 1405 1410
[0523]	Val Tyr Met Asp Ile Ala Arg Ile Ile Asn Asn Glu Arg Phe Thr
[0524]	1415 1420 1425
[0525]	Lys Val Ser Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly Ile Tyr Ala Gly Gly
[0526]	1430 1435 1440
[0527]	Lys Asp Arg Val Met Gln Ser Leu Asn His Leu Phe Thr Ala Met
[0528]	1445 1450 1455
[0529]	Asp Thr Thr Asp Ala Asp Ile Thr Ile Tyr Cys Leu Asp Lys Gln
[0530]	1460 1465 1470
[0531]	Trp Glu Ser Arg Ile Lys Glu Ala Ile Thr Arg Lys Glu Ser Val
[0532]	1475 1480 1485
[0533]	Glu Glu Leu Thr Glu Asp Asp Arg Pro Val Asp Ile Glu Leu Val
[0534]	1490 1495 1500
[0535]	Arg Val His Pro Leu Ser Ser Leu Ala Gly Arg Pro Gly Tyr Ser
[0536]	1505 1510 1515
[0537]	Thr Thr Glu Gly Lys Val Tyr Ser Tyr Leu Glu Gly Thr Arg Phe
[0538]	1520 1525 1530
[0539]	His Gln Thr Ala Lys Asp Ile Ala Glu Ile Tyr Ala Met Trp Pro
[0540]	1535 1540 1545
[0541]	Asn Lys Gln Glu Ala Asn Glu Gln Ile Cys Leu Tyr Val Leu Gly
[0542]	1550 1555 1560
[0543]	Glu Ser Met Asn Ser Ile Arg Ser Lys Cys Pro Val Glu Glu Ser
[0544]	1565 1570 1575
[0545]	Glu Ala Ser Ser Pro Pro His Thr Ile Pro Cys Leu Cys Asn Tyr

[0546]	1580	1585	1590
[0547]	Ala Met Thr Ala Glu Arg Val Tyr Arg Leu Arg Met Ala Lys Asn		
[0548]	1595	1600	1605
[0549]	Glu Gln Phe Ala Val Cys Ser Ser Phe Gln Leu Pro Lys Tyr Arg		
[0550]	1610	1615	1620
[0551]	Ile Thr Gly Val Gln Lys Ile Gln Cys Ser Lys Pro Val Ile Phe		
[0552]	1625	1630	1635
[0553]	Ser Gly Thr Val Pro Pro Ala Ile His Pro Arg Lys Phe Ala Ser		
[0554]	1640	1645	1650
[0555]	Val Thr Val Glu Asp Thr Pro Val Val Gln Pro Glu Arg Leu Val		
[0556]	1655	1660	1665
[0557]	Pro Arg Arg Pro Ala Pro Pro Val Pro Val Pro Ala Arg Ile Pro		
[0558]	1670	1675	1680
[0559]	Ser Pro Pro Cys Thr Ser Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Ile Gln		
[0560]	1685	1690	1695
[0561]	Ser Leu Gly Glu Asp Gln Ser Ala Ser Ala Ser Ser Gly Ala Glu		
[0562]	1700	1705	1710
[0563]	Ile Ser Val Asp Gln Val Ser Leu Trp Ser Ile Pro Ser Ala Thr		
[0564]	1715	1720	1725
[0565]	Gly Phe Asp Val Arg Thr Ser Ser Ser Leu Ser Leu Glu Gln Pro		
[0566]	1730	1735	1740
[0567]	Thr Phe Pro Thr Met Val Val Glu Ala Glu Ile His Ala Ser Gln		
[0568]	1745	1750	1755
[0569]	Gly Ser Leu Trp Ser Ile Pro Ser Ile Thr Gly Ser Glu Thr Arg		
[0570]	1760	1765	1770
[0571]	Ala Pro Ser Pro Pro Ser Gln Asp Ser Arg Pro Ser Thr Pro Ser		
[0572]	1775	1780	1785
[0573]	Ala Ser Gly Ser His Thr Ser Val Asp Leu Ile Thr Phe Asp Ser		
[0574]	1790	1795	1800
[0575]	Val Ala Glu Ile Leu Glu Asp Phe Ser Arg Ser Pro Phe Gln Phe		
[0576]	1805	1810	1815
[0577]	Leu Ser Glu Ile Lys Pro Ile Pro Ala Pro Arg Thr Arg Val Asn		
[0578]	1820	1825	1830
[0579]	Asn Met Ser Arg Ser Ala Asp Thr Ile Lys Pro Ile Pro Lys Pro		
[0580]	1835	1840	1845
[0581]	Arg Lys Cys Gln Val Lys Tyr Thr Gln Pro Pro Gly Val Ala Arg		
[0582]	1850	1855	1860
[0583]	Val Ile Ser Ala Ala Glu Phe Asp Glu Phe Val Arg Arg His Ser		
[0584]	1865	1870	1875

[0585]	Asn Arg Tyr Glu Ala Gly Ala Tyr Ile Phe Ser Ser Glu Thr Gly
[0586]	1880 1885 1890
[0587]	Gln Gly His Leu Gln Gln Lys Ser Thr Arg Gln Cys Lys Leu Gln
[0588]	1895 1900 1905
[0589]	Tyr Pro Ile Leu Glu Arg Ser Val His Glu Lys Phe Tyr Ala Pro
[0590]	1910 1915 1920
[0591]	Arg Leu Asp Leu Glu Arg Glu Lys Leu Leu Gln Lys Lys Leu Gln
[0592]	1925 1930 1935
[0593]	Leu Cys Ala Ser Glu Gly Asn Arg Ser Arg Tyr Gln Ser Arg Lys
[0594]	1940 1945 1950
[0595]	Val Glu Asn Met Lys Ala Ile Thr Val Glu Arg Leu Leu Gln Gly
[0596]	1955 1960 1965
[0597]	Ile Gly Ser Tyr Leu Ser Ala Glu Pro Gln Pro Val Glu Cys Tyr
[0598]	1970 1975 1980
[0599]	Lys Val Thr Tyr Pro Ala Pro Met Tyr Ser Ser Thr Ala Ser Asn
[0600]	1985 1990 1995
[0601]	Ser Phe Ser Ser Ala Glu Val Ala Val Lys Val Cys Asn Leu Val
[0602]	2000 2005 2010
[0603]	Leu Gln Glu Asn Phe Pro Thr Val Ala Ser Tyr Asn Ile Thr Asp
[0604]	2015 2020 2025
[0605]	Glu Tyr Asp Ala Tyr Leu Asp Met Val Asp Gly Ala Ser Cys Cys
[0606]	2030 2035 2040
[0607]	Leu Asp Thr Ala Thr Phe Cys Pro Ala Lys Leu Arg Ser Phe Pro
[0608]	2045 2050 2055
[0609]	Lys Lys His Ser Tyr Leu Arg Pro Glu Ile Arg Ser Ala Val Pro
[0610]	2060 2065 2070
[0611]	Ser Pro Ile Gln Asn Thr Leu Gln Asn Val Leu Ala Ala Ala Thr
[0612]	2075 2080 2085
[0613]	Lys Arg Asn Cys Asn Val Thr Gln Met Arg Glu Leu Pro Val Leu
[0614]	2090 2095 2100
[0615]	Asp Ser Ala Ala Phe Asn Val Glu Cys Phe Lys Lys Tyr Ala Cys
[0616]	2105 2110 2115
[0617]	Asn Asp Glu Tyr Trp Asp Phe Tyr Lys Thr Asn Pro Ile Arg Leu
[0618]	2120 2125 2130
[0619]	Thr Ala Glu Asn Val Thr Gln Tyr Val Thr Lys Leu Lys Gly Pro
[0620]	2135 2140 2145
[0621]	Lys Ala Ala Ala Leu Phe Ala Lys Thr His Asn Leu Gln Pro Leu
[0622]	2150 2155 2160
[0623]	His Glu Ile Pro Met Asp Arg Phe Val Met Asp Leu Lys Arg Asp

[0624]	2165	2170	2175
[0625]	Val Lys Val Thr Pro Gly Thr Lys His Thr Glu Glu Arg Pro Lys		
[0626]	2180	2185	2190
[0627]	Val Gln Val Ile Gln Ala Ala Asp Pro Leu Ala Thr Ala Tyr Leu		
[0628]	2195	2200	2205
[0629]	Cys Gly Ile His Arg Glu Leu Val Arg Arg Leu Asn Ala Val Leu		
[0630]	2210	2215	2220
[0631]	Leu Pro Asn Ile His Thr Leu Phe Asp Met Ser Ala Glu Asp Phe		
[0632]	2225	2230	2235
[0633]	Asp Ala Ile Ile Ala Glu His Phe Gln Phe Gly Asp Ala Val Leu		
[0634]	2240	2245	2250
[0635]	Glu Thr Asp Ile Ala Ser Phe Asp Lys Ser Glu Asp Asp Ala Ile		
[0636]	2255	2260	2265
[0637]	Ala Met Ser Ala Leu Met Ile Leu Glu Asp Leu Gly Val Asp Gln		
[0638]	2270	2275	2280
[0639]	Ala Leu Leu Asn Leu Ile Glu Ala Ala Phe Gly Asn Ile Thr Ser		
[0640]	2285	2290	2295
[0641]	Val His Leu Pro Thr Gly Thr Arg Phe Lys Phe Gly Ala Met Met		
[0642]	2300	2305	2310
[0643]	Lys Ser Gly Met Phe Leu Thr Leu Phe Ile Asn Thr Val Val Asn		
[0644]	2315	2320	2325
[0645]	Ile Met Ile Ala Ser Arg Val Leu Arg Glu Arg Leu Thr Thr Ser		
[0646]	2330	2335	2340
[0647]	Pro Cys Ala Ala Phe Ile Gly Asp Asp Asn Ile Val Lys Gly Val		
[0648]	2345	2350	2355
[0649]	Thr Ser Asp Ala Leu Met Ala Glu Arg Cys Ala Thr Trp Leu Asn		
[0650]	2360	2365	2370
[0651]	Met Glu Val Lys Ile Ile Asp Ala Val Val Gly Val Lys Ala Pro		
[0652]	2375	2380	2385
[0653]	Tyr Phe Cys Gly Gly Phe Ile Val Val Asp Gln Ile Thr Gly Thr		
[0654]	2390	2395	2400
[0655]	Ala Cys Arg Val Ala Asp Pro Leu Lys Arg Leu Phe Lys Leu Gly		
[0656]	2405	2410	2415
[0657]	Lys Pro Leu Pro Leu Asp Asp Asp Gln Asp Val Asp Arg Arg Arg		
[0658]	2420	2425	2430
[0659]	Ala Leu His Asp Glu Ala Ala Arg Trp Asn Arg Ile Gly Ile Thr		
[0660]	2435	2440	2445
[0661]	Glu Glu Leu Val Lys Ala Val Glu Ser Arg Tyr Glu Val Asn Tyr		
[0662]	2450	2455	2460

[0663]	Val Ser Leu Ile Ile Thr Ala Leu Thr Thr Leu Ala Ser Ser Val
[0664]	2465 2470 2475
[0665]	Ser Asn Phe Lys His Ile Arg Gly His Pro Ile Thr Leu Tyr Gly
[0666]	2480 2485 2490
[0667]	<210> 3
[0668]	<211> 2431
[0669]	<212> PRT
[0670]	<213> 塞姆利基森林病毒
[0671]	<400> 3
[0672]	Met Ala Ala Lys Val His Val Asp Ile Glu Ala Asp Ser Pro Phe Ile
[0673]	1 5 10 15
[0674]	Lys Ser Leu Gln Lys Ala Phe Pro Ser Phe Glu Val Glu Ser Leu Gln
[0675]	20 25 30
[0676]	Val Thr Pro Asn Asp His Ala Asn Ala Arg Ala Phe Ser His Leu Ala
[0677]	35 40 45
[0678]	Thr Lys Leu Ile Glu Gln Glu Thr Asp Lys Asp Thr Leu Ile Leu Asp
[0679]	50 55 60
[0680]	Ile Gly Ser Ala Pro Ser Arg Arg Met Met Ser Thr His Lys Tyr His
[0681]	65 70 75 80
[0682]	Cys Val Cys Pro Met Arg Ser Ala Glu Asp Pro Glu Arg Leu Asp Ser
[0683]	85 90 95
[0684]	Tyr Ala Lys Lys Leu Ala Ala Ala Ser Gly Lys Val Leu Asp Arg Glu
[0685]	100 105 110
[0686]	Ile Ala Gly Lys Ile Thr Asp Leu Gln Thr Val Met Ala Thr Pro Asp
[0687]	115 120 125
[0688]	Ala Glu Ser Pro Thr Phe Cys Leu His Thr Asp Val Thr Cys Arg Thr
[0689]	130 135 140
[0690]	Ala Ala Glu Val Ala Val Tyr Gln Asp Val Tyr Ala Val His Ala Pro
[0691]	145 150 155 160
[0692]	Thr Ser Leu Tyr His Gln Ala Met Lys Gly Val Arg Thr Ala Tyr Trp
[0693]	165 170 175
[0694]	Ile Gly Phe Asp Thr Thr Pro Phe Met Phe Asp Ala Leu Ala Gly Ala
[0695]	180 185 190
[0696]	Tyr Pro Thr Tyr Ala Thr Asn Trp Ala Asp Glu Gln Val Leu Gln Ala
[0697]	195 200 205
[0698]	Arg Asn Ile Gly Leu Cys Ala Ala Ser Leu Thr Glu Gly Arg Leu Gly
[0699]	210 215 220
[0700]	Lys Leu Ser Ile Leu Arg Lys Lys Gln Leu Lys Pro Cys Asp Thr Val
[0701]	225 230 235 240

[0702]	Met Phe Ser Val Gly Ser Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Arg Lys Leu Leu
[0703]	245 250 255
[0704]	Arg Ser Trp His Leu Pro Ser Val Phe His Leu Lys Gly Lys Gln Ser
[0705]	260 265 270
[0706]	Phe Thr Cys Arg Cys Asp Thr Ile Val Ser Cys Glu Gly Tyr Val Val
[0707]	275 280 285
[0708]	Lys Lys Ile Thr Met Cys Pro Gly Leu Tyr Gly Lys Thr Val Gly Tyr
[0709]	290 295 300
[0710]	Ala Val Thr Tyr His Ala Glu Gly Phe Leu Val Cys Lys Thr Thr Asp
[0711]	305 310 315 320
[0712]	Thr Val Lys Gly Glu Arg Val Ser Phe Pro Val Cys Thr Tyr Val Pro
[0713]	325 330 335
[0714]	Ser Thr Ile Cys Asp Gln Met Thr Gly Ile Leu Ala Thr Asp Val Thr
[0715]	340 345 350
[0716]	Pro Glu Asp Ala Gln Lys Leu Leu Val Gly Leu Asn Gln Arg Ile Val
[0717]	355 360 365
[0718]	Val Asn Gly Arg Thr Gln Arg Asn Thr Asn Thr Met Lys Asn Tyr Leu
[0719]	370 375 380
[0720]	Leu Pro Ile Val Ala Val Ala Phe Ser Lys Trp Ala Arg Glu Tyr Lys
[0721]	385 390 395 400
[0722]	Ala Asp Leu Asp Asp Glu Lys Pro Leu Gly Val Arg Glu Arg Ser Leu
[0723]	405 410 415
[0724]	Thr Cys Cys Cys Leu Trp Ala Phe Lys Thr Arg Lys Met His Thr Met
[0725]	420 425 430
[0726]	Tyr Lys Lys Pro Asp Thr Gln Thr Ile Val Lys Val Pro Ser Glu Phe
[0727]	435 440 445
[0728]	Asn Ser Phe Val Ile Pro Ser Leu Trp Ser Thr Gly Leu Ala Ile Pro
[0729]	450 455 460
[0730]	Val Arg Ser Arg Ile Lys Met Leu Leu Ala Lys Lys Thr Lys Arg Glu
[0731]	465 470 475 480
[0732]	Leu Ile Pro Val Leu Asp Ala Ser Ser Ala Arg Asp Ala Glu Gln Glu
[0733]	485 490 495
[0734]	Glu Lys Glu Arg Leu Glu Ala Glu Leu Thr Arg Glu Ala Leu Pro Pro
[0735]	500 505 510
[0736]	Leu Val Pro Ile Ala Pro Ala Glu Thr Gly Val Val Asp Val Asp Val
[0737]	515 520 525
[0738]	Glu Glu Leu Glu Tyr His Ala Gly Ala Gly Val Val Glu Thr Pro Arg
[0739]	530 535 540
[0740]	Ser Ala Leu Lys Val Thr Ala Gln Pro Asn Asp Val Leu Leu Gly Asn

[0741]	545	550	555	560
[0742]	Tyr Val Val Leu Ser Pro Gln Thr Val Leu Lys Ser Ser Lys Leu Ala			
[0743]		565	570	575
[0744]	Pro Val His Pro Leu Ala Glu Gln Val Lys Ile Ile Thr His Asn Gly			
[0745]		580	585	590
[0746]	Arg Ala Gly Gly Tyr Gln Val Asp Gly Tyr Asp Gly Arg Val Leu Leu			
[0747]		595	600	605
[0748]	Pro Cys Gly Ser Ala Ile Pro Val Pro Glu Phe Gln Ala Leu Ser Glu			
[0749]		610	615	620
[0750]	Ser Ala Thr Met Val Tyr Asn Glu Arg Glu Phe Val Asn Arg Lys Leu			
[0751]		625	630	640
[0752]	Tyr His Ile Ala Val His Gly Pro Ser Leu Asn Thr Asp Glu Glu Asn			
[0753]		645	650	655
[0754]	Tyr Glu Lys Val Arg Ala Glu Arg Thr Asp Ala Glu Tyr Val Phe Asp			
[0755]		660	665	670
[0756]	Val Asp Lys Lys Cys Cys Val Lys Arg Glu Glu Ala Ser Gly Leu Val			
[0757]		675	680	685
[0758]	Leu Val Gly Glu Leu Thr Asn Pro Pro Phe His Glu Phe Ala Tyr Glu			
[0759]		690	695	700
[0760]	Gly Leu Lys Ile Arg Pro Ser Ala Pro Tyr Lys Thr Thr Val Val Gly			
[0761]		705	710	720
[0762]	Val Phe Gly Val Pro Gly Ser Gly Lys Ser Ala Ile Ile Lys Ser Leu			
[0763]		725	730	735
[0764]	Val Thr Lys His Asp Leu Val Thr Ser Gly Lys Lys Glu Asn Cys Gln			
[0765]		740	745	750
[0766]	Glu Ile Val Asn Asp Val Lys Lys His Arg Gly Lys Gly Thr Ser Arg			
[0767]		755	760	765
[0768]	Glu Asn Ser Asp Ser Ile Leu Leu Asn Gly Cys Arg Arg Ala Val Asp			
[0769]		770	775	780
[0770]	Ile Leu Tyr Val Asp Glu Ala Phe Ala Cys His Ser Gly Thr Leu Leu			
[0771]		785	790	800
[0772]	Ala Leu Ile Ala Leu Val Lys Pro Arg Ser Lys Val Val Leu Cys Gly			
[0773]		805	810	815
[0774]	Asp Pro Lys Gln Cys Gly Phe Phe Asn Met Met Gln Leu Lys Val Asn			
[0775]		820	825	830
[0776]	Phe Asn His Asn Ile Cys Thr Glu Val Cys His Lys Ser Ile Ser Arg			
[0777]		835	840	845
[0778]	Arg Cys Thr Arg Pro Val Thr Ala Ile Val Ser Thr Leu His Tyr Gly			
[0779]		850	855	860

[0780]	Gly Lys Met Arg Thr Thr Asn Pro Cys Asn Lys Pro Ile Ile Ile Asp
[0781]	865 870 875 880
[0782]	Thr Thr Gly Gln Thr Lys Pro Lys Pro Gly Asp Ile Val Leu Thr Cys
[0783]	885 890 895
[0784]	Phe Arg Gly Trp Ala Lys Gln Leu Gln Leu Asp Tyr Arg Gly His Glu
[0785]	900 905 910
[0786]	Val Met Thr Ala Ala Ala Ser Gln Gly Leu Thr Arg Lys Gly Val Tyr
[0787]	915 920 925
[0788]	Ala Val Arg Gln Lys Val Asn Glu Asn Pro Leu Tyr Ala Pro Ala Ser
[0789]	930 935 940
[0790]	Glu His Val Asn Val Leu Leu Thr Arg Thr Glu Asp Arg Leu Val Trp
[0791]	945 950 955 960
[0792]	Lys Thr Leu Ala Gly Asp Pro Trp Ile Lys Val Leu Ser Asn Ile Pro
[0793]	965 970 975
[0794]	Gln Gly Asn Phe Thr Ala Thr Leu Glu Glu Trp Gln Glu Glu His Asp
[0795]	980 985 990
[0796]	Lys Ile Met Lys Val Ile Glu Gly Pro Ala Ala Pro Val Asp Ala Phe
[0797]	995 1000 1005
[0798]	Gln Asn Lys Ala Asn Val Cys Trp Ala Lys Ser Leu Val Pro Val
[0799]	1010 1015 1020
[0800]	Leu Asp Thr Ala Gly Ile Arg Leu Thr Ala Glu Glu Trp Ser Thr
[0801]	1025 1030 1035
[0802]	Ile Ile Thr Ala Phe Lys Glu Asp Arg Ala Tyr Ser Pro Val Val
[0803]	1040 1045 1050
[0804]	Ala Leu Asn Glu Ile Cys Thr Lys Tyr Tyr Gly Val Asp Leu Asp
[0805]	1055 1060 1065
[0806]	Ser Gly Leu Phe Ser Ala Pro Lys Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Asn
[0807]	1070 1075 1080
[0808]	Asn His Trp Asp Asn Arg Pro Gly Gly Arg Met Tyr Gly Phe Asn
[0809]	1085 1090 1095
[0810]	Ala Ala Thr Ala Ala Arg Leu Glu Ala Arg His Thr Phe Leu Lys
[0811]	1100 1105 1110
[0812]	Gly Gln Trp His Thr Gly Lys Gln Ala Val Ile Ala Glu Arg Lys
[0813]	1115 1120 1125
[0814]	Ile Gln Pro Leu Ser Val Leu Asp Asn Val Ile Pro Ile Asn Arg
[0815]	1130 1135 1140
[0816]	Arg Leu Pro His Ala Leu Val Ala Glu Tyr Lys Thr Val Lys Gly
[0817]	1145 1150 1155
[0818]	Ser Arg Val Glu Trp Leu Val Asn Lys Val Arg Gly Tyr His Val

[0819]	1160	1165	1170
[0820]	Leu Leu Val Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Leu Pro Arg Arg Arg Val		
[0821]	1175	1180	1185
[0822]	Thr Trp Leu Ser Pro Leu Asn Val Thr Gly Ala Asp Arg Cys Tyr		
[0823]	1190	1195	1200
[0824]	Asp Leu Ser Leu Gly Leu Pro Ala Asp Ala Gly Arg Phe Asp Leu		
[0825]	1205	1210	1215
[0826]	Val Phe Val Asn Ile His Thr Glu Phe Arg Ile His His Tyr Gln		
[0827]	1220	1225	1230
[0828]	Gln Cys Val Asp His Ala Met Lys Leu Gln Met Leu Gly Gly Asp		
[0829]	1235	1240	1245
[0830]	Ala Leu Arg Leu Leu Lys Pro Gly Gly Ile Leu Met Arg Ala Tyr		
[0831]	1250	1255	1260
[0832]	Gly Tyr Ala Asp Lys Ile Ser Glu Ala Val Val Ser Ser Leu Ser		
[0833]	1265	1270	1275
[0834]	Arg Lys Phe Ser Ser Ala Arg Val Leu Arg Pro Asp Cys Val Thr		
[0835]	1280	1285	1290
[0836]	Ser Asn Thr Glu Val Phe Leu Leu Phe Ser Asn Phe Asp Asn Gly		
[0837]	1295	1300	1305
[0838]	Lys Arg Pro Ser Thr Leu His Gln Met Asn Thr Lys Leu Ser Ala		
[0839]	1310	1315	1320
[0840]	Val Tyr Ala Gly Glu Ala Met His Thr Ala Gly Cys Ala Pro Ser		
[0841]	1325	1330	1335
[0842]	Tyr Arg Val Lys Arg Ala Asp Ile Ala Thr Cys Thr Glu Ala Ala		
[0843]	1340	1345	1350
[0844]	Val Val Asn Ala Ala Asn Ala Arg Gly Thr Val Gly Asp Gly Val		
[0845]	1355	1360	1365
[0846]	Cys Arg Ala Val Ala Lys Lys Trp Pro Ser Ala Phe Lys Gly Ala		
[0847]	1370	1375	1380
[0848]	Ala Thr Pro Val Gly Thr Ile Lys Thr Val Met Cys Gly Ser Tyr		
[0849]	1385	1390	1395
[0850]	Pro Val Ile His Ala Val Ala Pro Asn Phe Ser Ala Thr Thr Glu		
[0851]	1400	1405	1410
[0852]	Ala Glu Gly Asp Arg Glu Leu Ala Ala Val Tyr Arg Ala Val Ala		
[0853]	1415	1420	1425
[0854]	Ala Glu Val Asn Arg Leu Ser Leu Ser Ser Val Ala Ile Pro Leu		
[0855]	1430	1435	1440
[0856]	Leu Ser Thr Gly Val Phe Ser Gly Gly Arg Asp Arg Leu Gln Gln		
[0857]	1445	1450	1455

[0858]	Ser Leu Asn His Leu Phe Thr Ala Met Asp Ala Thr Asp Ala Asp
[0859]	1460 1465 1470
[0860]	Val Thr Ile Tyr Cys Arg Asp Lys Ser Trp Glu Lys Lys Ile Gln
[0861]	1475 1480 1485
[0862]	Glu Ala Ile Asp Met Arg Thr Ala Val Glu Leu Leu Asn Asp Asp
[0863]	1490 1495 1500
[0864]	Val Glu Leu Thr Thr Asp Leu Val Arg Val His Pro Asp Ser Ser
[0865]	1505 1510 1515
[0866]	Leu Val Gly Arg Lys Gly Tyr Ser Thr Thr Asp Gly Ser Leu Tyr
[0867]	1520 1525 1530
[0868]	Ser Tyr Phe Glu Gly Thr Lys Phe Asn Gln Ala Ala Ile Asp Met
[0869]	1535 1540 1545
[0870]	Ala Glu Ile Leu Thr Leu Trp Pro Arg Leu Gln Glu Ala Asn Glu
[0871]	1550 1555 1560
[0872]	Arg Ile Cys Leu Tyr Ala Leu Gly Glu Thr Met Asp Asn Ile Gly
[0873]	1565 1570 1575
[0874]	Ser Lys Cys Pro Val Asn Asp Ser Asp Ser Ser Thr Pro Pro Arg
[0875]	1580 1585 1590
[0876]	Thr Val Pro Cys Leu Cys Arg Tyr Ala Met Thr Ala Glu Arg Ile
[0877]	1595 1600 1605
[0878]	Ala Arg Leu Arg Ser His Gln Val Lys Ser Met Val Val Cys Ser
[0879]	1610 1615 1620
[0880]	Ser Phe Pro Leu Pro Lys Tyr His Val Asp Gly Val Gln Lys Val
[0881]	1625 1630 1635
[0882]	Lys Cys Glu Lys Val Leu Leu Phe Asp Pro Thr Val Pro Ser Val
[0883]	1640 1645 1650
[0884]	Val Ser Pro Arg Lys Tyr Ala Ala Ser Thr Thr Asp His Ser Asp
[0885]	1655 1660 1665
[0886]	Arg Ser Leu Arg Gly Phe Asp Leu Asp Trp Thr Thr Asp Ser Ser
[0887]	1670 1675 1680
[0888]	Ser Thr Ala Ser Asp Thr Met Ser Leu Pro Ser Leu Gln Ser Cys
[0889]	1685 1690 1695
[0890]	Asp Ile Asp Ser Ile Tyr Glu Pro Met Ala Pro Ile Val Val Thr
[0891]	1700 1705 1710
[0892]	Ala Asp Val His Pro Glu Pro Ala Gly Ile Ala Asp Leu Ala Ala
[0893]	1715 1720 1725
[0894]	Asp Val His Pro Glu Pro Ala Asp His Val Asp Leu Glu Asn Pro
[0895]	1730 1735 1740
[0896]	Ile Pro Pro Pro Arg Pro Lys Arg Ala Ala Tyr Leu Ala Ser Arg

[0897]	1745	1750	1755
[0898]	Ala Ala Glu Arg Pro Val	Pro Ala Pro Arg Lys	Pro Thr Pro Ala
[0899]	1760	1765	1770
[0900]	Pro Arg Thr Ala Phe Arg	Asn Lys Leu Pro Leu	Thr Phe Gly Asp
[0901]	1775	1780	1785
[0902]	Phe Asp Glu His Glu Val	Asp Ala Leu Ala Ser	Gly Ile Thr Phe
[0903]	1790	1795	1800
[0904]	Gly Asp Phe Asp Asp Val	Leu Arg Leu Gly Arg	Ala Gly Ala Tyr
[0905]	1805	1810	1815
[0906]	Ile Phe Ser Ser Asp Thr	Gly Ser Gly His Leu	Gln Gln Lys Ser
[0907]	1820	1825	1830
[0908]	Val Arg Gln His Asn Leu	Gln Cys Ala Gln Leu	Asp Ala Val Gln
[0909]	1835	1840	1845
[0910]	Glu Glu Lys Met Tyr Pro	Pro Lys Leu Asp Thr	Glu Arg Glu Lys
[0911]	1850	1855	1860
[0912]	Leu Leu Leu Leu Lys Met	Gln Met His Pro Ser	Glu Ala Asn Lys
[0913]	1865	1870	1875
[0914]	Ser Arg Tyr Gln Ser Arg	Lys Val Glu Asn Met	Lys Ala Thr Val
[0915]	1880	1885	1890
[0916]	Val Asp Arg Leu Thr Ser	Gly Ala Arg Leu Tyr	Thr Gly Ala Asp
[0917]	1895	1900	1905
[0918]	Val Gly Arg Ile Pro Thr	Tyr Ala Val Arg Tyr	Pro Arg Pro Val
[0919]	1910	1915	1920
[0920]	Tyr Ser Pro Thr Val Ile	Glu Arg Phe Ser Ser	Pro Asp Val Ala
[0921]	1925	1930	1935
[0922]	Ile Ala Ala Cys Asn Glu	Tyr Leu Ser Arg Asn	Tyr Pro Thr Val
[0923]	1940	1945	1950
[0924]	Ala Ser Tyr Gln Ile Thr	Asp Glu Tyr Asp Ala	Tyr Leu Asp Met
[0925]	1955	1960	1965
[0926]	Val Asp Gly Ser Asp Ser	Cys Leu Asp Arg Ala	Thr Phe Cys Pro
[0927]	1970	1975	1980
[0928]	Ala Lys Leu Arg Cys Tyr	Pro Lys His His Ala	Tyr His Gln Pro
[0929]	1985	1990	1995
[0930]	Thr Val Arg Ser Ala Val	Pro Ser Pro Phe Gln	Asn Thr Leu Gln
[0931]	2000	2005	2010
[0932]	Asn Val Leu Ala Ala Ala	Thr Lys Arg Asn Cys	Asn Val Thr Gln
[0933]	2015	2020	2025
[0934]	Met Arg Glu Leu Pro Thr	Met Asp Ser Ala Val	Phe Asn Val Glu
[0935]	2030	2035	2040

[0936]	Cys Phe Lys Arg Tyr Ala	Cys Ser Gly Glu Tyr	Trp Glu Glu Tyr
[0937]	2045	2050	2055
[0938]	Ala Lys Gln Pro Ile Arg	Ile Thr Thr Glu Asn	Ile Thr Thr Tyr
[0939]	2060	2065	2070
[0940]	Val Thr Lys Leu Lys Gly	Pro Lys Ala Ala Ala	Leu Phe Ala Lys
[0941]	2075	2080	2085
[0942]	Thr His Asn Leu Val Pro	Leu Gln Glu Val Pro	Met Asp Arg Phe
[0943]	2090	2095	2100
[0944]	Thr Val Asp Met Lys Arg	Asp Val Lys Val Thr	Pro Gly Thr Lys
[0945]	2105	2110	2115
[0946]	His Thr Glu Glu Arg Pro	Lys Val Gln Val Ile	Gln Ala Ala Glu
[0947]	2120	2125	2130
[0948]	Pro Leu Ala Thr Ala Tyr	Leu Cys Gly Ile His	Arg Glu Leu Val
[0949]	2135	2140	2145
[0950]	Arg Arg Leu Asn Ala Val	Leu Arg Pro Asn Val	His Thr Leu Phe
[0951]	2150	2155	2160
[0952]	Asp Met Ser Ala Glu Asp	Phe Asp Ala Ile Ile	Ala Ser His Phe
[0953]	2165	2170	2175
[0954]	His Pro Gly Asp Pro Val	Leu Glu Thr Asp Ile	Ala Ser Phe Asp
[0955]	2180	2185	2190
[0956]	Lys Ser Gln Asp Asp Ser	Leu Ala Leu Thr Gly	Leu Met Ile Leu
[0957]	2195	2200	2205
[0958]	Glu Asp Leu Gly Val Asp	Gln Tyr Leu Leu Asp	Leu Ile Glu Ala
[0959]	2210	2215	2220
[0960]	Ala Phe Gly Glu Ile Ser	Ser Cys His Leu Pro	Thr Gly Thr Arg
[0961]	2225	2230	2235
[0962]	Phe Lys Phe Gly Ala Met	Met Lys Ser Gly Met	Phe Leu Thr Leu
[0963]	2240	2245	2250
[0964]	Phe Ile Asn Thr Val Leu	Asn Ile Thr Ile Ala	Ser Arg Val Leu
[0965]	2255	2260	2265
[0966]	Glu Gln Arg Leu Thr Asp	Ser Ala Cys Ala Ala	Phe Ile Gly Asp
[0967]	2270	2275	2280
[0968]	Asp Asn Ile Val His Gly	Val Ile Ser Asp Lys	Leu Met Ala Glu
[0969]	2285	2290	2295
[0970]	Arg Cys Ala Ser Trp Val	Asn Met Glu Val Lys	Ile Ile Asp Ala
[0971]	2300	2305	2310
[0972]	Val Met Gly Glu Lys Pro	Pro Tyr Phe Cys Gly	Gly Phe Ile Val
[0973]	2315	2320	2325
[0974]	Phe Asp Ser Val Thr Gln	Thr Ala Cys Arg Val	Ser Asp Pro Leu

[0975]	2330	2335	2340
[0976]	Lys Arg Leu Phe Lys Leu Gly Lys Pro Leu Thr Ala Glu Asp Lys		
[0977]	2345	2350	2355
[0978]	Gln Asp Glu Asp Arg Arg Arg Ala Leu Ser Asp Glu Val Ser Lys		
[0979]	2360	2365	2370
[0980]	Trp Phe Arg Thr Gly Leu Gly Ala Glu Leu Glu Val Ala Leu Thr		
[0981]	2375	2380	2385
[0982]	Ser Arg Tyr Glu Val Glu Gly Cys Lys Ser Ile Leu Ile Ala Met		
[0983]	2390	2395	2400
[0984]	Thr Thr Leu Ala Arg Asp Ile Lys Ala Phe Lys Lys Leu Arg Gly		
[0985]	2405	2410	2415
[0986]	Pro Val Ile His Leu Tyr Gly Gly Pro Arg Leu Val Arg		
[0987]	2420	2425	2430
[0988]	<210> 4		
[0989]	<211> 2512		
[0990]	<212> PRT		
[0991]	<213> 辛德毕斯病毒		
[0992]	<400> 4		
[0993]	Met Glu Lys Pro Val Val Asn Val Asp Val Asp Pro Gln Ser Pro Phe		
[0994]	1	5	10
[0995]	Val Val Gln Leu Gln Lys Ser Phe Pro Gln Phe Glu Val Val Ala Gln		
[0996]	20	25	30
[0997]	Gln Val Thr Pro Asn Asp His Ala Asn Ala Arg Ala Phe Ser His Leu		
[0998]	35	40	45
[0999]	Ala Ser Lys Leu Ile Glu Leu Glu Val Pro Thr Thr Ala Thr Ile Leu		
[1000]	50	55	60
[1001]	Asp Ile Gly Ser Ala Pro Ala Arg Arg Met Phe Ser Glu His Gln Tyr		
[1002]	65	70	75
[1003]	His Cys Val Cys Pro Met Arg Ser Pro Glu Asp Pro Asp Arg Met Met		
[1004]	85	90	95
[1005]	Lys Tyr Ala Ser Lys Leu Ala Glu Lys Ala Cys Lys Ile Thr Asn Lys		
[1006]	100	105	110
[1007]	Asn Leu His Glu Lys Ile Lys Asp Leu Arg Thr Val Leu Asp Thr Pro		
[1008]	115	120	125
[1009]	Asp Ala Glu Thr Pro Ser Leu Cys Phe His Asn Asp Val Thr Cys Asn		
[1010]	130	135	140
[1011]	Met Arg Ala Glu Tyr Ser Val Met Gln Asp Val Tyr Ile Asn Ala Pro		
[1012]	145	150	155
[1013]	Gly Thr Ile Tyr His Gln Ala Met Lys Gly Val Arg Thr Leu Tyr Trp		

[1014]		165		170		175
[1015]	Ile Gly Phe Asp Thr Thr Gln Phe Met Phe Ser Ala Met Ala Gly Ser					
[1016]		180		185		190
[1017]	Tyr Pro Ala Tyr Asn Thr Asn Trp Ala Asp Glu Lys Val Leu Glu Ala					
[1018]		195		200		205
[1019]	Arg Asn Ile Gly Leu Cys Ser Thr Lys Leu Ser Glu Gly Arg Thr Gly					
[1020]		210		215		220
[1021]	Lys Leu Ser Ile Met Arg Lys Lys Glu Leu Lys Pro Gly Ser Arg Val					
[1022]		225		230		235
[1023]	Tyr Phe Ser Val Gly Ser Thr Leu Tyr Pro Glu His Arg Ala Ser Leu					
[1024]		245		250		255
[1025]	Gln Ser Trp His Leu Pro Ser Val Phe His Leu Asn Gly Lys Gln Ser					
[1026]		260		265		270
[1027]	Tyr Thr Cys Arg Cys Asp Thr Val Val Ser Cys Glu Gly Tyr Val Val					
[1028]		275		280		285
[1029]	Lys Lys Ile Thr Ile Ser Pro Gly Ile Thr Gly Glu Thr Val Gly Tyr					
[1030]		290		295		300
[1031]	Ala Val Thr His Asn Ser Glu Gly Phe Leu Leu Cys Lys Val Thr Asp					
[1032]		305		310		315
[1033]	Thr Val Lys Gly Glu Arg Val Ser Phe Pro Val Cys Thr Tyr Ile Pro					
[1034]		325		330		335
[1035]	Ala Thr Ile Cys Asp Gln Met Thr Gly Ile Met Ala Thr Asp Ile Ser					
[1036]		340		345		350
[1037]	Pro Asp Asp Ala Gln Lys Leu Leu Val Gly Leu Asn Gln Arg Ile Val					
[1038]		355		360		365
[1039]	Ile Asn Gly Arg Thr Asn Arg Asn Thr Asn Thr Met Gln Asn Tyr Leu					
[1040]		370		375		380
[1041]	Leu Pro Ile Ile Ala Gln Gly Phe Ser Lys Trp Ala Lys Glu Arg Lys					
[1042]		385		390		395
[1043]	Asp Asp Leu Asp Asn Glu Lys Met Leu Gly Thr Arg Glu Arg Lys Leu					
[1044]		405		410		415
[1045]	Thr Tyr Gly Cys Leu Trp Ala Phe Arg Thr Lys Lys Val His Ser Phe					
[1046]		420		425		430
[1047]	Tyr Arg Pro Pro Gly Thr Gln Thr Cys Val Lys Val Pro Ala Ser Phe					
[1048]		435		440		445
[1049]	Ser Ala Phe Pro Met Ser Ser Val Trp Thr Thr Ser Leu Pro Met Ser					
[1050]		450		455		460
[1051]	Leu Arg Gln Lys Leu Lys Leu Ala Leu Gln Pro Lys Lys Glu Glu Lys					
[1052]		465		470		475
						480

[1053]	Leu Leu Gln Val Ser Glu Glu Leu Val Met Glu Ala Lys Ala Ala Phe
[1054]	485 490 495
[1055]	Glu Asp Ala Gln Glu Glu Ala Arg Ala Glu Lys Leu Arg Glu Ala Leu
[1056]	500 505 510
[1057]	Pro Pro Leu Val Ala Asp Lys Gly Ile Glu Ala Ala Ala Glu Val Val
[1058]	515 520 525
[1059]	Cys Glu Val Glu Gly Leu Gln Ala Asp Ile Gly Ala Ala Leu Val Glu
[1060]	530 535 540
[1061]	Thr Pro Arg Gly His Val Arg Ile Ile Pro Gln Ala Asn Asp Arg Met
[1062]	545 550 555 560
[1063]	Ile Gly Gln Tyr Ile Val Val Ser Pro Asn Ser Val Leu Lys Asn Ala
[1064]	565 570 575
[1065]	Lys Leu Ala Pro Ala His Pro Leu Ala Asp Gln Val Lys Ile Ile Thr
[1066]	580 585 590
[1067]	His Ser Gly Arg Ser Gly Arg Tyr Ala Val Glu Pro Tyr Asp Ala Lys
[1068]	595 600 605
[1069]	Val Leu Met Pro Ala Gly Gly Ala Val Pro Trp Pro Glu Phe Leu Ala
[1070]	610 615 620
[1071]	Leu Ser Glu Ser Ala Thr Leu Val Tyr Asn Glu Arg Glu Phe Val Asn
[1072]	625 630 635 640
[1073]	Arg Lys Leu Tyr His Ile Ala Met His Gly Pro Ala Lys Asn Thr Glu
[1074]	645 650 655
[1075]	Glu Glu Gln Tyr Lys Val Thr Lys Ala Glu Leu Ala Glu Thr Glu Tyr
[1076]	660 665 670
[1077]	Val Phe Asp Val Asp Lys Lys Arg Cys Val Lys Lys Glu Glu Ala Ser
[1078]	675 680 685
[1079]	Gly Leu Val Leu Ser Gly Glu Leu Thr Asn Pro Pro Tyr His Glu Leu
[1080]	690 695 700
[1081]	Ala Leu Glu Gly Leu Lys Thr Arg Pro Ala Val Pro Tyr Lys Val Glu
[1082]	705 710 715 720
[1083]	Thr Ile Gly Val Ile Gly Thr Pro Gly Ser Gly Lys Ser Ala Ile Ile
[1084]	725 730 735
[1085]	Lys Ser Thr Val Thr Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Gly Lys Lys Glu
[1086]	740 745 750
[1087]	Asn Cys Arg Glu Ile Glu Ala Asp Val Leu Arg Leu Arg Gly Met Gln
[1088]	755 760 765
[1089]	Ile Thr Ser Lys Thr Val Asp Ser Val Met Leu Asn Gly Cys His Lys
[1090]	770 775 780
[1091]	Ala Val Glu Val Leu Tyr Val Asp Glu Ala Phe Ala Cys His Ala Gly

[1092]	785	790	795	800
[1093]	Ala Leu Leu Ala Leu Ile Ala Ile Val Arg Pro Arg Lys Lys Val Val			
[1094]		805	810	815
[1095]	Leu Cys Gly Asp Pro Met Gln Cys Gly Phe Phe Asn Met Met Gln Leu			
[1096]		820	825	830
[1097]	Lys Val His Phe Asn His Pro Glu Lys Asp Ile Cys Thr Lys Thr Phe			
[1098]		835	840	845
[1099]	Tyr Lys Tyr Ile Ser Arg Arg Cys Thr Gln Pro Val Thr Ala Ile Val			
[1100]		850	855	860
[1101]	Ser Thr Leu His Tyr Asp Gly Lys Met Lys Thr Thr Asn Pro Cys Lys			
[1102]		865	870	880
[1103]	Lys Asn Ile Glu Ile Asp Ile Thr Gly Ala Thr Lys Pro Lys Pro Gly			
[1104]		885	890	895
[1105]	Asp Ile Ile Leu Thr Cys Phe Arg Gly Trp Val Lys Gln Leu Gln Ile			
[1106]		900	905	910
[1107]	Asp Tyr Pro Gly His Glu Val Met Thr Ala Ala Ala Ser Gln Gly Leu			
[1108]		915	920	925
[1109]	Thr Arg Lys Gly Val Tyr Ala Val Arg Gln Lys Val Asn Glu Asn Pro			
[1110]		930	935	940
[1111]	Leu Tyr Ala Ile Thr Ser Glu His Val Asn Val Leu Leu Thr Arg Thr			
[1112]		945	950	960
[1113]	Glu Asp Arg Leu Val Trp Lys Thr Leu Gln Gly Asp Pro Trp Ile Lys			
[1114]		965	970	975
[1115]	Gln Pro Thr Asn Ile Pro Lys Gly Asn Phe Gln Ala Thr Ile Glu Asp			
[1116]		980	985	990
[1117]	Trp Glu Ala Glu His Lys Gly Ile Ile Ala Ala Ile Asn Ser Pro Thr			
[1118]		995	1000	1005
[1119]	Pro Arg Ala Asn Pro Phe Ser Cys Lys Thr Asn Val Cys Trp Ala			
[1120]		1010	1015	1020
[1121]	Lys Ala Leu Glu Pro Ile Leu Ala Thr Ala Gly Ile Val Leu Thr			
[1122]		1025	1030	1035
[1123]	Gly Cys Gln Trp Ser Glu Leu Phe Pro Gln Phe Ala Asp Asp Lys			
[1124]		1040	1045	1050
[1125]	Pro His Ser Ala Ile Tyr Ala Leu Asp Val Ile Cys Ile Lys Phe			
[1126]		1055	1060	1065
[1127]	Phe Gly Met Asp Leu Thr Ser Gly Leu Phe Ser Lys Gln Ser Ile			
[1128]		1070	1075	1080
[1129]	Pro Leu Thr Tyr His Pro Ala Asp Ser Ala Arg Pro Val Ala His			
[1130]		1085	1090	1095

[1131]	Trp Asp Asn Ser Pro Gly Thr Arg Lys Tyr Gly Tyr Asp His Ala
[1132]	1100 1105 1110
[1133]	Ile Ala Ala Glu Leu Ser Arg Arg Phe Pro Val Phe Gln Leu Ala
[1134]	1115 1120 1125
[1135]	Gly Lys Gly Thr Gln Leu Asp Leu Gln Thr Gly Arg Thr Arg Val
[1136]	1130 1135 1140
[1137]	Ile Ser Ala Gln His Asn Leu Val Pro Val Asn Arg Asn Leu Pro
[1138]	1145 1150 1155
[1139]	His Ala Leu Val Pro Glu Tyr Lys Glu Lys Gln Pro Gly Pro Val
[1140]	1160 1165 1170
[1141]	Lys Lys Phe Leu Asn Gln Phe Lys His His Ser Val Leu Val Val
[1142]	1175 1180 1185
[1143]	Ser Glu Glu Lys Ile Glu Ala Pro Arg Lys Arg Ile Glu Trp Ile
[1144]	1190 1195 1200
[1145]	Ala Pro Ile Gly Ile Ala Gly Ala Asp Lys Asn Tyr Asn Leu Ala
[1146]	1205 1210 1215
[1147]	Phe Gly Phe Pro Pro Gln Ala Arg Tyr Asp Leu Val Phe Ile Asn
[1148]	1220 1225 1230
[1149]	Ile Gly Thr Lys Tyr Arg Asn His His Phe Gln Gln Cys Glu Asp
[1150]	1235 1240 1245
[1151]	His Ala Ala Thr Leu Lys Thr Leu Ser Arg Ser Ala Leu Asn Cys
[1152]	1250 1255 1260
[1153]	Leu Asn Pro Gly Gly Thr Leu Val Val Lys Ser Tyr Gly Tyr Ala
[1154]	1265 1270 1275
[1155]	Asp Arg Asn Ser Glu Asp Val Val Thr Ala Leu Ala Arg Lys Phe
[1156]	1280 1285 1290
[1157]	Val Arg Val Ser Ala Ala Arg Pro Asp Cys Val Ser Ser Asn Thr
[1158]	1295 1300 1305
[1159]	Glu Met Tyr Leu Ile Phe Arg Gln Leu Asp Asn Ser Arg Thr Arg
[1160]	1310 1315 1320
[1161]	Gln Phe Thr Pro His His Leu Asn Cys Val Ile Ser Ser Val Tyr
[1162]	1325 1330 1335
[1163]	Glu Gly Thr Arg Asp Gly Val Gly Ala Ala Pro Ser Tyr Arg Thr
[1164]	1340 1345 1350
[1165]	Lys Arg Glu Asn Ile Ala Asp Cys Gln Glu Glu Ala Val Val Asn
[1166]	1355 1360 1365
[1167]	Ala Ala Asn Pro Leu Gly Arg Pro Gly Glu Gly Val Cys Arg Ala
[1168]	1370 1375 1380
[1169]	Ile Tyr Lys Arg Trp Pro Thr Ser Phe Thr Asp Ser Ala Thr Glu

[1170]	1385	1390	1395
[1171]	Thr Gly Thr Ala Arg Met	Thr Val Cys Leu Gly Lys Lys Val Ile	
[1172]	1400	1405	1410
[1173]	His Ala Val Gly Pro Asp	Phe Arg Lys His Pro Glu Ala Glu Ala	
[1174]	1415	1420	1425
[1175]	Leu Lys Leu Leu Gln Asn	Ala Tyr His Ala Val Ala Asp Leu Val	
[1176]	1430	1435	1440
[1177]	Asn Glu His Asn Ile Lys	Ser Val Ala Ile Pro Leu Leu Ser Thr	
[1178]	1445	1450	1455
[1179]	Gly Ile Tyr Ala Ala Gly	Lys Asp Arg Leu Glu Val Ser Leu Asn	
[1180]	1460	1465	1470
[1181]	Cys Leu Thr Thr Ala Leu	Asp Arg Thr Asp Ala Asp Val Thr Ile	
[1182]	1475	1480	1485
[1183]	Tyr Cys Leu Asp Lys Lys	Trp Lys Glu Arg Ile Asp Ala Ala Leu	
[1184]	1490	1495	1500
[1185]	Gln Leu Lys Glu Ser Val	Thr Glu Leu Lys Asp Glu Asp Met Glu	
[1186]	1505	1510	1515
[1187]	Ile Asp Asp Glu Leu Val	Trp Ile His Pro Asp Ser Cys Leu Lys	
[1188]	1520	1525	1530
[1189]	Gly Arg Lys Gly Phe Ser	Thr Thr Lys Gly Lys Leu Tyr Ser Tyr	
[1190]	1535	1540	1545
[1191]	Phe Glu Gly Thr Lys Phe	His Gln Ala Ala Lys Asp Met Ala Glu	
[1192]	1550	1555	1560
[1193]	Ile Lys Val Leu Phe Pro	Asn Asp Gln Glu Ser Asn Glu Gln Leu	
[1194]	1565	1570	1575
[1195]	Cys Ala Tyr Ile Leu Gly	Glu Thr Met Glu Ala Ile Arg Glu Lys	
[1196]	1580	1585	1590
[1197]	Cys Pro Val Asp His Asn	Pro Ser Ser Ser Pro Pro Lys Thr Leu	
[1198]	1595	1600	1605
[1199]	Pro Cys Leu Cys Met Tyr	Ala Met Thr Pro Glu Arg Val His Arg	
[1200]	1610	1615	1620
[1201]	Leu Arg Ser Asn Asn Val	Lys Glu Val Thr Val Cys Ser Ser Thr	
[1202]	1625	1630	1635
[1203]	Pro Leu Pro Lys His Lys	Ile Lys Asn Val Gln Lys Val Gln Cys	
[1204]	1640	1645	1650
[1205]	Thr Lys Val Val Leu Phe	Asn Pro His Thr Pro Ala Phe Val Pro	
[1206]	1655	1660	1665
[1207]	Ala Arg Lys Tyr Ile Glu	Val Pro Glu Gln Pro Thr Ala Pro Pro	
[1208]	1670	1675	1680

[1209]	Ala Gln Ala Glu Glu Ala Pro Glu Val Val Ala Thr Pro Ser Pro
[1210]	1685 1690 1695
[1211]	Ser Thr Ala Asp Asn Thr Ser Leu Asp Val Thr Asp Ile Ser Leu
[1212]	1700 1705 1710
[1213]	Asp Met Asp Asp Ser Ser Glu Gly Ser Leu Phe Ser Ser Phe Ser
[1214]	1715 1720 1725
[1215]	Gly Ser Asp Asn Ser Ile Thr Ser Met Asp Ser Trp Ser Ser Gly
[1216]	1730 1735 1740
[1217]	Pro Ser Ser Leu Glu Ile Val Asp Arg Arg Gln Val Val Val Ala
[1218]	1745 1750 1755
[1219]	Asp Val His Ala Val Gln Glu Pro Ala Pro Ile Pro Pro Pro Arg
[1220]	1760 1765 1770
[1221]	Leu Lys Lys Met Ala Arg Leu Ala Ala Ala Arg Lys Glu Pro Thr
[1222]	1775 1780 1785
[1223]	Pro Pro Ala Ser Asn Ser Ser Glu Ser Leu His Leu Ser Phe Gly
[1224]	1790 1795 1800
[1225]	Gly Val Ser Met Ser Leu Gly Ser Ile Phe Asp Gly Glu Thr Ala
[1226]	1805 1810 1815
[1227]	Arg Gln Ala Ala Val Gln Pro Leu Ala Thr Gly Pro Thr Asp Val
[1228]	1820 1825 1830
[1229]	Pro Met Ser Phe Gly Ser Phe Ser Asp Gly Glu Ile Asp Glu Leu
[1230]	1835 1840 1845
[1231]	Ser Arg Arg Val Thr Glu Ser Glu Pro Val Leu Phe Gly Ser Phe
[1232]	1850 1855 1860
[1233]	Glu Pro Gly Glu Val Asn Ser Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Val
[1234]	1865 1870 1875
[1235]	Ser Phe Pro Leu Arg Lys Gln Arg Arg Arg Arg Arg Ser Arg Arg
[1236]	1880 1885 1890
[1237]	Thr Glu Tyr Leu Thr Gly Val Gly Gly Tyr Ile Phe Ser Thr Asp
[1238]	1895 1900 1905
[1239]	Thr Gly Pro Gly His Leu Gln Lys Lys Ser Val Leu Gln Asn Gln
[1240]	1910 1915 1920
[1241]	Leu Thr Glu Pro Thr Leu Glu Arg Asn Val Leu Glu Arg Ile His
[1242]	1925 1930 1935
[1243]	Ala Pro Val Leu Asp Thr Ser Lys Glu Glu Gln Leu Lys Leu Arg
[1244]	1940 1945 1950
[1245]	Tyr Gln Met Met Pro Thr Glu Ala Asn Lys Ser Arg Tyr Gln Ser
[1246]	1955 1960 1965
[1247]	Arg Lys Val Glu Asn Gln Lys Ala Ile Thr Thr Glu Arg Leu Leu

[1248]	1970	1975	1980
[1249]	Ser Gly Leu Arg Leu Tyr Asn Ser Ala Thr Asp Gln Pro Glu Cys		
[1250]	1985	1990	1995
[1251]	Tyr Lys Ile Thr Tyr Pro Lys Pro Leu Tyr Ser Ser Ser Val Pro		
[1252]	2000	2005	2010
[1253]	Ala Asn Tyr Ser Asp Pro Gln Phe Ala Val Ala Val Cys Asn Asn		
[1254]	2015	2020	2025
[1255]	Tyr Leu His Glu Asn Tyr Pro Thr Val Ala Ser Tyr Gln Ile Thr		
[1256]	2030	2035	2040
[1257]	Asp Glu Tyr Asp Ala Tyr Leu Asp Met Val Asp Gly Thr Val Ala		
[1258]	2045	2050	2055
[1259]	Cys Leu Asp Thr Ala Thr Phe Cys Pro Ala Lys Leu Arg Ser Tyr		
[1260]	2060	2065	2070
[1261]	Pro Lys Lys His Glu Tyr Arg Ala Pro Asn Ile Arg Ser Ala Val		
[1262]	2075	2080	2085
[1263]	Pro Ser Ala Met Gln Asn Thr Leu Gln Asn Val Leu Ile Ala Ala		
[1264]	2090	2095	2100
[1265]	Thr Lys Arg Asn Cys Asn Val Thr Gln Met Arg Glu Leu Pro Thr		
[1266]	2105	2110	2115
[1267]	Leu Asp Ser Ala Thr Phe Asn Val Glu Cys Phe Arg Lys Tyr Ala		
[1268]	2120	2125	2130
[1269]	Cys Asn Asp Glu Tyr Trp Glu Glu Phe Ala Arg Lys Pro Ile Arg		
[1270]	2135	2140	2145
[1271]	Ile Thr Thr Glu Phe Val Thr Ala Tyr Val Ala Arg Leu Lys Gly		
[1272]	2150	2155	2160
[1273]	Pro Lys Ala Ala Ala Leu Phe Ala Lys Thr Tyr Asn Leu Val Pro		
[1274]	2165	2170	2175
[1275]	Leu Gln Glu Val Pro Met Asp Arg Phe Val Met Asp Met Lys Arg		
[1276]	2180	2185	2190
[1277]	Asp Val Lys Val Thr Pro Gly Thr Lys His Thr Glu Glu Arg Pro		
[1278]	2195	2200	2205
[1279]	Lys Val Gln Val Ile Gln Ala Ala Glu Pro Leu Ala Thr Ala Tyr		
[1280]	2210	2215	2220
[1281]	Leu Cys Gly Ile His Arg Glu Leu Val Arg Arg Leu Thr Ala Val		
[1282]	2225	2230	2235
[1283]	Leu Leu Pro Asn Ile His Thr Leu Phe Asp Met Ser Ala Glu Asp		
[1284]	2240	2245	2250
[1285]	Phe Asp Ala Ile Ile Ala Glu His Phe Lys Gln Gly Asp Pro Val		
[1286]	2255	2260	2265

[1287]	Leu Glu Thr Asp Ile Ala Ser Phe Asp Lys Ser Gln Asp Asp Ala
[1288]	2270 2275 2280
[1289]	Met Ala Leu Thr Gly Leu Met Ile Leu Glu Asp Leu Gly Val Asp
[1290]	2285 2290 2295
[1291]	Gln Pro Leu Leu Asp Leu Ile Glu Cys Ala Phe Gly Glu Ile Ser
[1292]	2300 2305 2310
[1293]	Ser Thr His Leu Pro Thr Gly Thr Arg Phe Lys Phe Gly Ala Met
[1294]	2315 2320 2325
[1295]	Met Lys Ser Gly Met Phe Leu Thr Leu Phe Val Asn Thr Val Leu
[1296]	2330 2335 2340
[1297]	Asn Val Val Ile Ala Ser Arg Val Leu Glu Glu Arg Leu Lys Thr
[1298]	2345 2350 2355
[1299]	Ser Arg Cys Ala Ala Phe Ile Gly Asp Asp Asn Ile Ile His Gly
[1300]	2360 2365 2370
[1301]	Val Val Ser Asp Lys Glu Met Ala Glu Arg Cys Ala Thr Trp Leu
[1302]	2375 2380 2385
[1303]	Asn Met Glu Val Lys Ile Ile Asp Ala Val Ile Gly Glu Arg Pro
[1304]	2390 2395 2400
[1305]	Pro Tyr Phe Cys Gly Gly Phe Ile Leu Gln Asp Ser Val Thr Ser
[1306]	2405 2410 2415
[1307]	Thr Ala Cys Arg Val Ala Asp Pro Leu Lys Arg Leu Phe Lys Leu
[1308]	2420 2425 2430
[1309]	Gly Lys Pro Leu Pro Ala Asp Asp Glu Gln Asp Glu Asp Arg Arg
[1310]	2435 2440 2445
[1311]	Arg Ala Leu Leu Asp Glu Thr Lys Ala Trp Phe Arg Val Gly Ile
[1312]	2450 2455 2460
[1313]	Thr Gly Thr Leu Ala Val Ala Val Thr Thr Arg Tyr Glu Val Asp
[1314]	2465 2470 2475
[1315]	Asn Ile Thr Pro Val Leu Leu Ala Leu Arg Thr Phe Ala Gln Ser
[1316]	2480 2485 2490
[1317]	Lys Arg Ala Phe Gln Ala Ile Arg Gly Glu Ile Lys His Leu Tyr
[1318]	2495 2500 2505
[1319]	Gly Gly Pro Lys
[1320]	2510
[1321]	<210> 5
[1322]	<211> 2474
[1323]	<212> PRT
[1324]	<213> 基孔肯雅病毒
[1325]	<400> 5

[1326]	Met Asp Pro Val Tyr Val Asp Ile Asp Ala Asp Ser Ala Phe Leu Lys
[1327]	1 5 10 15
[1328]	Ala Leu Gln Arg Ala Tyr Pro Met Phe Glu Val Glu Pro Arg Gln Val
[1329]	20 25 30
[1330]	Thr Pro Asn Asp His Ala Asn Ala Arg Ala Phe Ser His Leu Ala Ile
[1331]	35 40 45
[1332]	Lys Leu Ile Glu Gln Glu Ile Asp Pro Asp Ser Thr Ile Leu Asp Ile
[1333]	50 55 60
[1334]	Gly Ser Ala Pro Ala Arg Arg Met Met Ser Asp Arg Lys Tyr His Cys
[1335]	65 70 75 80
[1336]	Val Cys Pro Met Arg Ser Ala Glu Asp Pro Glu Arg Leu Ala Asn Tyr
[1337]	85 90 95
[1338]	Ala Arg Lys Leu Ala Ser Ala Ala Gly Lys Val Leu Asp Arg Asn Ile
[1339]	100 105 110
[1340]	Ser Gly Lys Ile Gly Asp Leu Gln Ala Val Met Ala Val Pro Asp Thr
[1341]	115 120 125
[1342]	Glu Thr Pro Thr Phe Cys Leu His Thr Asp Val Ser Cys Arg Gln Arg
[1343]	130 135 140
[1344]	Ala Asp Val Ala Ile Tyr Gln Asp Val Tyr Ala Val His Ala Pro Thr
[1345]	145 150 155 160
[1346]	Ser Leu Tyr His Gln Ala Ile Lys Gly Val Arg Leu Ala Tyr Trp Val
[1347]	165 170 175
[1348]	Gly Phe Asp Thr Thr Pro Phe Met Tyr Asn Ala Met Ala Gly Ala Tyr
[1349]	180 185 190
[1350]	Pro Ser Tyr Ser Thr Asn Trp Ala Asp Glu Gln Val Leu Lys Ala Lys
[1351]	195 200 205
[1352]	Asn Ile Gly Leu Cys Ser Thr Asp Leu Thr Glu Gly Arg Arg Gly Lys
[1353]	210 215 220
[1354]	Leu Ser Ile Met Arg Gly Lys Lys Leu Glu Pro Cys Asp Arg Val Leu
[1355]	225 230 235 240
[1356]	Phe Ser Val Gly Ser Thr Leu Tyr Pro Glu Ser Arg Lys Leu Leu Lys
[1357]	245 250 255
[1358]	Ser Trp His Leu Pro Ser Val Phe His Leu Lys Gly Lys Leu Ser Phe
[1359]	260 265 270
[1360]	Thr Cys Arg Cys Asp Thr Val Val Ser Cys Glu Gly Tyr Val Val Lys
[1361]	275 280 285
[1362]	Arg Ile Thr Met Ser Pro Gly Leu Tyr Gly Lys Thr Thr Gly Tyr Ala
[1363]	290 295 300
[1364]	Val Thr His His Ala Asp Gly Phe Leu Met Cys Lys Thr Thr Asp Thr

[1365]	305	310	315	320
[1366]	Val Asp Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Val Cys Thr Tyr Val Pro Ala			
[1367]		325	330	335
[1368]	Thr Ile Cys Asp Gln Met Thr Gly Ile Leu Ala Thr Glu Val Thr Pro			
[1369]		340	345	350
[1370]	Glu Asp Ala Gln Lys Leu Leu Val Gly Leu Asn Gln Arg Ile Val Val			
[1371]		355	360	365
[1372]	Asn Gly Arg Thr Gln Arg Asn Thr Asn Thr Met Lys Asn Tyr Met Ile			
[1373]		370	375	380
[1374]	Pro Val Val Ala Gln Ala Phe Ser Lys Trp Ala Lys Glu Cys Arg Lys			
[1375]	385	390	395	400
[1376]	Asp Met Glu Asp Glu Lys Leu Leu Gly Val Arg Glu Arg Thr Leu Thr			
[1377]		405	410	415
[1378]	Cys Cys Cys Leu Trp Ala Phe Lys Lys Gln Lys Thr His Thr Val Tyr			
[1379]		420	425	430
[1380]	Lys Arg Pro Asp Thr Gln Ser Ile Gln Lys Val Gln Ala Glu Phe Asp			
[1381]		435	440	445
[1382]	Ser Phe Val Val Pro Ser Leu Trp Ser Ser Gly Leu Ser Ile Pro Leu			
[1383]		450	455	460
[1384]	Arg Thr Arg Ile Lys Trp Leu Leu Ser Lys Val Pro Lys Thr Asp Leu			
[1385]	465	470	475	480
[1386]	Thr Pro Tyr Ser Gly Asp Ala Gln Glu Ala Arg Asp Ala Glu Lys Glu			
[1387]		485	490	495
[1388]	Ala Glu Glu Glu Arg Glu Ala Glu Leu Thr Leu Glu Ala Leu Pro Pro			
[1389]		500	505	510
[1390]	Leu Gln Ala Ala Gln Glu Asp Val Gln Val Glu Ile Asp Val Glu Gln			
[1391]		515	520	525
[1392]	Leu Glu Asp Arg Ala Gly Ala Gly Ile Ile Glu Thr Pro Arg Gly Ala			
[1393]		530	535	540
[1394]	Ile Lys Val Thr Ala Gln Pro Thr Asp His Val Val Gly Glu Tyr Leu			
[1395]	545	550	555	560
[1396]	Val Leu Ser Pro Gln Thr Val Leu Arg Ser Gln Lys Leu Ser Leu Ile			
[1397]		565	570	575
[1398]	His Ala Leu Ala Glu Gln Val Lys Thr Cys Thr His Ser Gly Arg Ala			
[1399]		580	585	590
[1400]	Gly Arg Tyr Ala Val Glu Ala Tyr Asp Gly Arg Val Leu Val Pro Ser			
[1401]		595	600	605
[1402]	Gly Tyr Ala Ile Ser Pro Glu Asp Phe Gln Ser Leu Ser Glu Ser Ala			
[1403]		610	615	620

[1404]	Thr Met Val Tyr Asn Glu Arg Glu Phe Val Asn Arg Lys Leu His His
[1405]	625 630 635 640
[1406]	Ile Ala Met His Gly Pro Ala Leu Asn Thr Asp Glu Glu Ser Tyr Glu
[1407]	645 650 655
[1408]	Leu Val Arg Ala Glu Arg Thr Glu His Glu Tyr Val Tyr Asp Val Asp
[1409]	660 665 670
[1410]	Gln Arg Arg Cys Cys Lys Lys Glu Glu Ala Ala Gly Leu Val Leu Val
[1411]	675 680 685
[1412]	Gly Asp Leu Thr Asn Pro Pro Tyr His Glu Phe Ala Tyr Glu Gly Leu
[1413]	690 695 700
[1414]	Lys Ile Arg Pro Ala Cys Pro Tyr Lys Ile Ala Val Ile Gly Val Phe
[1415]	705 710 715 720
[1416]	Gly Val Pro Gly Ser Gly Lys Ser Ala Ile Ile Lys Asn Leu Val Thr
[1417]	725 730 735
[1418]	Arg Gln Asp Leu Val Thr Ser Gly Lys Lys Glu Asn Cys Gln Glu Ile
[1419]	740 745 750
[1420]	Thr Thr Asp Val Met Arg Gln Arg Gly Leu Glu Ile Ser Ala Arg Thr
[1421]	755 760 765
[1422]	Val Asp Ser Leu Leu Leu Asn Gly Cys Asn Arg Pro Val Asp Val Leu
[1423]	770 775 780
[1424]	Tyr Val Asp Glu Ala Phe Ala Cys His Ser Gly Thr Leu Leu Ala Leu
[1425]	785 790 795 800
[1426]	Ile Ala Leu Val Arg Pro Arg Gln Lys Val Val Leu Cys Gly Asp Pro
[1427]	805 810 815
[1428]	Lys Gln Cys Gly Phe Phe Asn Met Met Gln Met Lys Val Asn Tyr Asn
[1429]	820 825 830
[1430]	His Asn Ile Cys Thr Gln Val Tyr His Lys Ser Ile Ser Arg Arg Cys
[1431]	835 840 845
[1432]	Thr Leu Pro Val Thr Ala Ile Val Ser Ser Leu His Tyr Glu Gly Lys
[1433]	850 855 860
[1434]	Met Arg Thr Thr Asn Glu Tyr Asn Lys Pro Ile Val Val Asp Thr Thr
[1435]	865 870 875 880
[1436]	Gly Ser Thr Lys Pro Asp Pro Gly Asp Leu Val Leu Thr Cys Phe Arg
[1437]	885 890 895
[1438]	Gly Trp Val Lys Gln Leu Gln Ile Asp Tyr Arg Gly His Glu Val Met
[1439]	900 905 910
[1440]	Thr Ala Ala Ala Ser Gln Gly Leu Thr Arg Lys Gly Val Tyr Ala Val
[1441]	915 920 925
[1442]	Arg Gln Lys Val Asn Glu Asn Pro Leu Tyr Ala Ser Thr Ser Glu His

[1443]	930	935	940
[1444]	Val Asn Val Leu Leu Thr Arg Thr Glu Gly Lys Leu Val Trp Lys Thr		
[1445]	945	950	955 960
[1446]	Leu Ser Gly Asp Pro Trp Ile Lys Thr Leu Gln Asn Pro Pro Lys Gly		
[1447]	965	970	975
[1448]	Asn Phe Lys Ala Thr Ile Lys Glu Trp Glu Val Glu His Ala Ser Ile		
[1449]	980	985	990
[1450]	Met Ala Gly Ile Cys Ser His Gln Met Thr Phe Asp Thr Phe Gln Asn		
[1451]	995	1000	1005
[1452]	Lys Ala Asn Val Cys Trp Ala Lys Ser Leu Val Pro Ile Leu Glu		
[1453]	1010	1015	1020
[1454]	Thr Ala Gly Ile Lys Leu Asn Asp Arg Gln Trp Ser Gln Ile Ile		
[1455]	1025	1030	1035
[1456]	Gln Ala Phe Lys Glu Asp Lys Ala Tyr Ser Pro Glu Val Ala Leu		
[1457]	1040	1045	1050
[1458]	Asn Glu Ile Cys Thr Arg Met Tyr Gly Val Asp Leu Asp Ser Gly		
[1459]	1055	1060	1065
[1460]	Leu Phe Ser Lys Pro Leu Val Ser Val Tyr Tyr Ala Asp Asn His		
[1461]	1070	1075	1080
[1462]	Trp Asp Asn Arg Pro Gly Gly Lys Met Phe Gly Phe Asn Pro Glu		
[1463]	1085	1090	1095
[1464]	Ala Ala Ser Ile Leu Glu Arg Lys Tyr Pro Phe Thr Lys Gly Lys		
[1465]	1100	1105	1110
[1466]	Trp Asn Ile Asn Lys Gln Ile Cys Val Thr Thr Arg Arg Ile Glu		
[1467]	1115	1120	1125
[1468]	Asp Phe Asn Pro Thr Thr Asn Ile Ile Pro Ala Asn Arg Arg Leu		
[1469]	1130	1135	1140
[1470]	Pro His Ser Leu Val Ala Glu His Arg Pro Val Lys Gly Glu Arg		
[1471]	1145	1150	1155
[1472]	Met Glu Trp Leu Val Asn Lys Ile Asn Gly His His Val Leu Leu		
[1473]	1160	1165	1170
[1474]	Val Ser Gly Cys Ser Leu Ala Leu Pro Thr Lys Arg Val Thr Trp		
[1475]	1175	1180	1185
[1476]	Val Ala Pro Leu Gly Val Arg Gly Ala Asp Tyr Thr Tyr Asn Leu		
[1477]	1190	1195	1200
[1478]	Glu Leu Gly Leu Pro Ala Thr Leu Gly Arg Tyr Asp Leu Val Val		
[1479]	1205	1210	1215
[1480]	Ile Asn Ile His Thr Pro Phe Arg Ile His His Tyr Gln Gln Cys		
[1481]	1220	1225	1230

[1482]	Val Asp His Ala Met Lys Leu Gln Met Leu Gly Gly Asp Ser Leu		
[1483]	1235	1240	1245
[1484]	Arg Leu Leu Lys Pro Gly Gly Ser Leu Leu Ile Arg Ala Tyr Gly		
[1485]	1250	1255	1260
[1486]	Tyr Ala Asp Arg Thr Ser Glu Arg Val Ile Cys Val Leu Gly Arg		
[1487]	1265	1270	1275
[1488]	Lys Phe Arg Ser Ser Arg Ala Leu Lys Pro Pro Cys Val Thr Ser		
[1489]	1280	1285	1290
[1490]	Asn Thr Glu Met Phe Phe Leu Phe Ser Asn Phe Asp Asn Gly Arg		
[1491]	1295	1300	1305
[1492]	Arg Asn Phe Thr Thr His Val Met Asn Asn Gln Leu Asn Ala Ala		
[1493]	1310	1315	1320
[1494]	Phe Val Gly Gln Ala Thr Arg Ala Gly Cys Ala Pro Ser Tyr Arg		
[1495]	1325	1330	1335
[1496]	Val Lys Arg Met Asp Ile Ala Lys Asn Asp Glu Glu Cys Val Val		
[1497]	1340	1345	1350
[1498]	Asn Ala Ala Asn Pro Arg Gly Leu Pro Gly Asp Gly Val Cys Lys		
[1499]	1355	1360	1365
[1500]	Ala Val Tyr Lys Lys Trp Pro Glu Ser Phe Lys Asn Ser Ala Thr		
[1501]	1370	1375	1380
[1502]	Pro Val Gly Thr Ala Lys Thr Val Met Cys Gly Thr Tyr Pro Val		
[1503]	1385	1390	1395
[1504]	Ile His Ala Val Gly Pro Asn Phe Ser Asn Tyr Ser Glu Ser Glu		
[1505]	1400	1405	1410
[1506]	Gly Asp Arg Glu Leu Ala Ala Ala Tyr Arg Glu Val Ala Lys Glu		
[1507]	1415	1420	1425
[1508]	Val Thr Arg Leu Gly Val Asn Ser Val Ala Ile Pro Leu Leu Ser		
[1509]	1430	1435	1440
[1510]	Thr Gly Val Tyr Ser Gly Gly Lys Asp Arg Leu Thr Gln Ser Leu		
[1511]	1445	1450	1455
[1512]	Asn His Leu Phe Thr Ala Met Asp Ser Thr Asp Ala Asp Val Val		
[1513]	1460	1465	1470
[1514]	Ile Tyr Cys Arg Asp Lys Glu Trp Glu Lys Lys Ile Ser Glu Ala		
[1515]	1475	1480	1485
[1516]	Ile Gln Met Arg Thr Gln Val Glu Leu Leu Asp Glu His Ile Ser		
[1517]	1490	1495	1500
[1518]	Ile Asp Cys Asp Val Val Arg Val His Pro Asp Ser Ser Leu Ala		
[1519]	1505	1510	1515
[1520]	Gly Arg Lys Gly Tyr Ser Thr Thr Glu Gly Ala Leu Tyr Ser Tyr		

[1521]	1520	1525	1530
[1522]	Leu Glu Gly Thr Arg Phe His Gln Thr Ala Val Asp Met Ala Glu		
[1523]	1535	1540	1545
[1524]	Ile Tyr Thr Met Trp Pro Lys Gln Thr Glu Ala Asn Glu Gln Val		
[1525]	1550	1555	1560
[1526]	Cys Leu Tyr Ala Leu Gly Glu Ser Ile Glu Ser Ile Arg Gln Lys		
[1527]	1565	1570	1575
[1528]	Cys Pro Val Asp Asp Ala Asp Ala Ser Ser Pro Pro Lys Thr Val		
[1529]	1580	1585	1590
[1530]	Pro Cys Leu Cys Arg Tyr Ala Met Thr Pro Glu Arg Val Thr Arg		
[1531]	1595	1600	1605
[1532]	Leu Arg Met Asn His Val Thr Ser Ile Ile Val Cys Ser Ser Phe		
[1533]	1610	1615	1620
[1534]	Pro Leu Pro Lys Tyr Lys Ile Glu Gly Val Gln Lys Val Lys Cys		
[1535]	1625	1630	1635
[1536]	Ser Lys Val Met Leu Phe Asp His Asn Val Pro Ser Arg Val Ser		
[1537]	1640	1645	1650
[1538]	Pro Arg Glu Tyr Arg Pro Ser Gln Glu Ser Val Gln Glu Ala Ser		
[1539]	1655	1660	1665
[1540]	Thr Thr Thr Ser Leu Thr His Ser Gln Phe Asp Leu Ser Val Asp		
[1541]	1670	1675	1680
[1542]	Gly Lys Ile Leu Pro Val Pro Ser Asp Leu Asp Ala Asp Ala Pro		
[1543]	1685	1690	1695
[1544]	Ala Leu Glu Pro Ala Leu Asp Asp Gly Ala Ile His Thr Leu Pro		
[1545]	1700	1705	1710
[1546]	Ser Ala Thr Gly Asn Leu Ala Ala Val Ser Asp Trp Val Met Ser		
[1547]	1715	1720	1725
[1548]	Thr Val Pro Val Ala Pro Pro Arg Arg Arg Arg Gly Arg Asn Leu		
[1549]	1730	1735	1740
[1550]	Thr Val Thr Cys Asp Glu Arg Glu Gly Asn Ile Thr Pro Met Ala		
[1551]	1745	1750	1755
[1552]	Ser Val Arg Phe Phe Arg Ala Glu Leu Cys Pro Val Val Gln Glu		
[1553]	1760	1765	1770
[1554]	Thr Ala Glu Thr Arg Asp Thr Ala Met Ser Leu Gln Ala Pro Pro		
[1555]	1775	1780	1785
[1556]	Ser Thr Ala Thr Glu Leu Ser His Pro Pro Ile Ser Phe Gly Ala		
[1557]	1790	1795	1800
[1558]	Pro Ser Glu Thr Phe Pro Ile Thr Phe Gly Asp Phe Asn Glu Gly		
[1559]	1805	1810	1815

[1560]	Glu Ile Glu Ser Leu Ser Ser Glu Leu Leu Thr Phe Gly Asp Phe
[1561]	1820 1825 1830
[1562]	Leu Pro Gly Glu Val Asp Asp Leu Thr Asp Ser Asp Trp Ser Thr
[1563]	1835 1840 1845
[1564]	Cys Ser Asp Thr Asp Asp Glu Leu Arg Leu Asp Arg Ala Gly Gly
[1565]	1850 1855 1860
[1566]	Tyr Ile Phe Ser Ser Asp Thr Gly Pro Gly His Leu Gln Gln Lys
[1567]	1865 1870 1875
[1568]	Ser Val Arg Gln Ser Val Leu Pro Val Asn Thr Leu Glu Glu Val
[1569]	1880 1885 1890
[1570]	His Glu Glu Lys Cys Tyr Pro Pro Lys Leu Asp Glu Ala Lys Glu
[1571]	1895 1900 1905
[1572]	Gln Leu Leu Leu Lys Lys Leu Gln Glu Ser Ala Ser Met Ala Asn
[1573]	1910 1915 1920
[1574]	Arg Ser Arg Tyr Gln Ser Arg Lys Val Glu Asn Met Lys Ala Thr
[1575]	1925 1930 1935
[1576]	Ile Ile Gln Arg Leu Lys Arg Gly Cys Arg Leu Tyr Leu Met Ser
[1577]	1940 1945 1950
[1578]	Glu Thr Pro Lys Val Pro Thr Tyr Arg Thr Thr Tyr Pro Ala Pro
[1579]	1955 1960 1965
[1580]	Val Tyr Ser Pro Pro Ile Asn Val Arg Leu Ser Asn Pro Glu Ser
[1581]	1970 1975 1980
[1582]	Ala Val Ala Ala Cys Asn Glu Phe Leu Ala Arg Asn Tyr Pro Thr
[1583]	1985 1990 1995
[1584]	Val Ser Ser Tyr Gln Ile Thr Asp Glu Tyr Asp Ala Tyr Leu Asp
[1585]	2000 2005 2010
[1586]	Met Val Asp Gly Ser Glu Ser Cys Leu Asp Arg Ala Thr Phe Asn
[1587]	2015 2020 2025
[1588]	Pro Ser Lys Leu Arg Ser Tyr Pro Lys Gln His Ala Tyr His Ala
[1589]	2030 2035 2040
[1590]	Pro Ser Ile Arg Ser Ala Val Pro Ser Pro Phe Gln Asn Thr Leu
[1591]	2045 2050 2055
[1592]	Gln Asn Val Leu Ala Ala Ala Thr Lys Arg Asn Cys Asn Val Thr
[1593]	2060 2065 2070
[1594]	Gln Met Arg Glu Leu Pro Thr Leu Asp Ser Ala Val Phe Asn Val
[1595]	2075 2080 2085
[1596]	Glu Cys Phe Lys Lys Phe Ala Cys Asn Gln Glu Tyr Trp Glu Glu
[1597]	2090 2095 2100
[1598]	Phe Ala Ala Ser Pro Ile Arg Ile Thr Thr Glu Asn Leu Thr Thr

[1599]	2105	2110	2115
[1600]	Tyr Val Thr Lys Leu Lys Gly Pro Lys Ala Ala Ala Leu Phe Ala		
[1601]	2120	2125	2130
[1602]	Lys Thr His Asn Leu Leu Pro Leu Gln Glu Val Pro Met Asp Arg		
[1603]	2135	2140	2145
[1604]	Phe Thr Val Asp Met Lys Arg Asp Val Lys Val Thr Pro Gly Thr		
[1605]	2150	2155	2160
[1606]	Lys His Thr Glu Glu Arg Pro Lys Val Gln Val Ile Gln Ala Ala		
[1607]	2165	2170	2175
[1608]	Glu Pro Leu Ala Thr Ala Tyr Leu Cys Gly Ile His Arg Glu Leu		
[1609]	2180	2185	2190
[1610]	Val Arg Arg Leu Asn Ala Val Leu Leu Pro Asn Val His Thr Leu		
[1611]	2195	2200	2205
[1612]	Phe Asp Met Ser Ala Glu Asp Phe Asp Ala Ile Ile Ala Ala His		
[1613]	2210	2215	2220
[1614]	Phe Lys Pro Gly Asp Thr Val Leu Glu Thr Asp Ile Ala Ser Phe		
[1615]	2225	2230	2235
[1616]	Asp Lys Ser Gln Asp Asp Ser Leu Ala Leu Thr Ala Leu Met Leu		
[1617]	2240	2245	2250
[1618]	Leu Glu Asp Leu Gly Val Asp His Ser Leu Leu Asp Leu Ile Glu		
[1619]	2255	2260	2265
[1620]	Ala Ala Phe Gly Glu Ile Ser Ser Cys His Leu Pro Thr Gly Thr		
[1621]	2270	2275	2280
[1622]	Arg Phe Lys Phe Gly Ala Met Met Lys Ser Gly Met Phe Leu Thr		
[1623]	2285	2290	2295
[1624]	Leu Phe Val Asn Thr Leu Leu Asn Ile Thr Ile Ala Ser Arg Val		
[1625]	2300	2305	2310
[1626]	Leu Glu Asp Arg Leu Thr Lys Ser Ala Cys Ala Ala Phe Ile Gly		
[1627]	2315	2320	2325
[1628]	Asp Asp Asn Ile Ile His Gly Val Val Ser Asp Glu Leu Met Ala		
[1629]	2330	2335	2340
[1630]	Ala Arg Cys Ala Thr Trp Met Asn Met Glu Val Lys Ile Ile Asp		
[1631]	2345	2350	2355
[1632]	Ala Val Val Ser Gln Lys Ala Pro Tyr Phe Cys Gly Gly Phe Ile		
[1633]	2360	2365	2370
[1634]	Leu His Asp Ile Val Thr Gly Thr Ala Cys Arg Val Ala Asp Pro		
[1635]	2375	2380	2385
[1636]	Leu Lys Arg Leu Phe Lys Leu Gly Lys Pro Leu Ala Ala Gly Asp		
[1637]	2390	2395	2400

[1638]	Glu Gln Asp Glu Asp Arg Arg Arg Ala Leu Ala Asp Glu Val Val
[1639]	2405 2410 2415
[1640]	Arg Trp Gln Arg Thr Gly Leu Ile Asp Glu Leu Glu Lys Ala Val
[1641]	2420 2425 2430
[1642]	Tyr Ser Arg Tyr Glu Val Gln Gly Ile Ser Val Val Val Met Ser
[1643]	2435 2440 2445
[1644]	Met Ala Thr Phe Ala Ser Ser Arg Ser Asn Phe Glu Lys Leu Arg
[1645]	2450 2455 2460
[1646]	Gly Pro Val Val Thr Leu Tyr Gly Gly Pro Lys
[1647]	2465 2470
[1648]	<210> 6
[1649]	<211> 14
[1650]	<212> PRT
[1651]	<213> 基孔肯雅病毒
[1652]	<400> 6
[1653]	Asn Glu Gly Glu Ile Glu Ser Leu Ser Ser Glu Leu Leu Thr
[1654]	1 5 10
[1655]	<210> 7
[1656]	<211> 20
[1657]	<212> PRT
[1658]	<213> 辛德毕斯病毒
[1659]	<400> 7
[1660]	Ser Asp Gly Glu Ile Asp Glu Leu Ser Arg Arg Val Thr Thr Glu Ser
[1661]	1 5 10 15
[1662]	Glu Pro Val Leu
[1663]	20
[1664]	<210> 8
[1665]	<211> 13
[1666]	<212> PRT
[1667]	<213> 塞姆利基森林病毒
[1668]	<400> 8
[1669]	Asp Glu His Glu Val Asp Ala Leu Ala Ser Gly Ile Thr
[1670]	1 5 10
[1671]	<210> 9
[1672]	<211> 30
[1673]	<212> PRT
[1674]	<213> 基孔肯雅病毒
[1675]	<400> 9
[1676]	Leu Pro Gly Glu Val Asp Asp Leu Thr Asp Ser Asp Trp Ser Thr Cys

[1677]	1	5	10	15
[1678]	Ser Asp Thr Asp Asp Glu Leu Arg Leu Asp Arg Ala Gly Gly			
[1679]		20	25	30
[1680]	<210> 10			
[1681]	<211> 33			
[1682]	<212> PRT			
[1683]	<213> 辛德毕斯病毒			
[1684]	<400> 10			
[1685]	Glu Pro Gly Glu Val Asn Ser Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Val Ser			
[1686]	1	5	10	15
[1687]	Phe Pro Leu Arg Lys Gln Arg Arg Arg Arg Arg Ser Arg Arg Thr Glu			
[1688]		20	25	30
[1689]	Tyr			
[1690]	<210> 11			
[1691]	<211> 11			
[1692]	<212> PRT			
[1693]	<213> 塞姆利基森林病毒			
[1694]	<400> 11			
[1695]	Asp Asp Val Leu Arg Leu Gly Arg Ala Gly Ala			
[1696]	1	5	10	
[1697]	<210> 12			
[1698]	<211> 10			
[1699]	<212> PRT			
[1700]	<213> 委内瑞拉马脑炎病毒			
[1701]	<400> 12			
[1702]	Leu His Glu Ala Gly Cys Ala Pro Ser Tyr			
[1703]	1	5	10	
[1704]	<210> 13			
[1705]	<211> 10			
[1706]	<212> PRT			
[1707]	<213> 委内瑞拉马脑炎病毒			
[1708]	<400> 13			
[1709]	Arg Phe Asp Ala Gly Ala Tyr Ile Phe Ser			
[1710]	1	5	10	
[1711]	<210> 14			
[1712]	<211> 10			
[1713]	<212> PRT			
[1714]	<213> 东部马脑脊髓炎病毒			
[1715]	<400> 14			

- [1755] Phe Gly Ser Phe
[1756] 1
[1757] <210> 20
[1758] <211> 8
[1759] <212> PRT
[1760] <213> Artificial Sequence
[1761] <220>
[1762] <223> OW重复基序
[1763] <400> 20
[1764] Phe Gly Asp Phe Phe Gly Asp Phe
[1765] 1 5
[1766] <210> 21
[1767] <211> 8
[1768] <212> PRT
[1769] <213> Artificial Sequence
[1770] <220>
[1771] <223> OW重复基序
[1772] <400> 21
[1773] Phe Gly Ser Phe Phe Gly Ser Phe
[1774] 1 5
[1775] <210> 22
[1776] <211> 8
[1777] <212> PRT
[1778] <213> Artificial Sequence
[1779] <220>
[1780] <223> OW重复基序
[1781] <400> 22
[1782] Phe Gly Asp Phe Phe Gly Ser Phe
[1783] 1 5
[1784] <210> 23
[1785] <211> 8
[1786] <212> PRT
[1787] <213> Artificial Sequence
[1788] <220>
[1789] <223> OW重复基序
[1790] <400> 23
[1791] Phe Gly Ser Phe Phe Gly Asp Phe
[1792] 1 5
[1793] <210> 24

[1794]	<211>	482
[1795]	<212>	PRT
[1796]	<213>	塞姆利基森林病毒
[1797]	<400>	24
[1798]	Ala Pro Ser Tyr Arg Val Lys Arg Ala Asp Ile Ala Thr Cys Thr Glu	
[1799]	1	5 10 15
[1800]	Ala Ala Val Val Asn Ala Ala Asn Ala Arg Gly Thr Val Gly Asp Gly	
[1801]		20 25 30
[1802]	Val Cys Arg Ala Val Ala Lys Lys Trp Pro Ser Ala Phe Lys Gly Ala	
[1803]		35 40 45
[1804]	Ala Thr Pro Val Gly Thr Ile Lys Thr Val Met Cys Gly Ser Tyr Pro	
[1805]		50 55 60
[1806]	Val Ile His Ala Val Ala Pro Asn Phe Ser Ala Thr Thr Glu Ala Glu	
[1807]		65 70 75 80
[1808]	Gly Asp Arg Glu Leu Ala Ala Val Tyr Arg Ala Val Ala Ala Glu Val	
[1809]		85 90 95
[1810]	Asn Arg Leu Ser Leu Ser Ser Val Ala Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly	
[1811]		100 105 110
[1812]	Val Phe Ser Gly Gly Arg Asp Arg Leu Gln Gln Ser Leu Asn His Leu	
[1813]		115 120 125
[1814]	Phe Thr Ala Met Asp Ala Thr Asp Ala Asp Val Thr Ile Tyr Cys Arg	
[1815]		130 135 140
[1816]	Asp Lys Ser Trp Glu Lys Lys Ile Gln Glu Ala Ile Asp Met Arg Thr	
[1817]		145 150 155 160
[1818]	Ala Val Glu Leu Leu Asn Asp Asp Val Glu Leu Thr Thr Asp Leu Val	
[1819]		165 170 175
[1820]	Arg Val His Pro Asp Ser Ser Leu Val Gly Arg Lys Gly Tyr Ser Thr	
[1821]		180 185 190
[1822]	Thr Asp Gly Ser Leu Tyr Ser Tyr Phe Glu Gly Thr Lys Phe Asn Gln	
[1823]		195 200 205
[1824]	Ala Ala Ile Asp Met Ala Glu Ile Leu Thr Leu Trp Pro Arg Leu Gln	
[1825]		210 215 220
[1826]	Glu Ala Asn Glu Arg Ile Cys Leu Tyr Ala Leu Gly Glu Thr Met Asp	
[1827]		225 230 235 240
[1828]	Asn Ile Gly Ser Lys Cys Pro Val Asn Asp Ser Asp Ser Ser Thr Pro	
[1829]		245 250 255
[1830]	Pro Arg Thr Val Pro Cys Leu Cys Arg Tyr Ala Met Thr Ala Glu Arg	
[1831]		260 265 270
[1832]	Ile Ala Arg Leu Arg Ser His Gln Val Lys Ser Met Val Val Cys Ser	

[1833]	275	280	285
[1834]	Ser Phe Pro Leu Pro Lys Tyr His Val Asp Gly Val Gln Lys Val Lys		
[1835]	290	295	300
[1836]	Cys Glu Lys Val Leu Leu Phe Asp Pro Thr Val Pro Ser Val Val Ser		
[1837]	305	310	315
[1838]	Pro Arg Lys Tyr Ala Ala Ser Thr Thr Asp His Ser Asp Arg Ser Leu		
[1839]	325	330	335
[1840]	Arg Gly Phe Asp Leu Asp Trp Thr Thr Asp Ser Ser Ser Thr Ala Ser		
[1841]	340	345	350
[1842]	Asp Thr Met Ser Leu Pro Ser Leu Gln Ser Cys Asp Ile Asp Ser Ile		
[1843]	355	360	365
[1844]	Tyr Glu Pro Met Ala Pro Ile Val Val Thr Ala Asp Val His Pro Glu		
[1845]	370	375	380
[1846]	Pro Ala Gly Ile Ala Asp Leu Ala Ala Asp Val His Pro Glu Pro Ala		
[1847]	385	390	395
[1848]	Asp His Val Asp Leu Glu Asn Pro Ile Pro Pro Pro Arg Pro Lys Arg		
[1849]	405	410	415
[1850]	Ala Ala Tyr Leu Ala Ser Arg Ala Ala Glu Arg Pro Val Pro Ala Pro		
[1851]	420	425	430
[1852]	Arg Lys Pro Thr Pro Ala Pro Arg Thr Ala Phe Arg Asn Lys Leu Pro		
[1853]	435	440	445
[1854]	Leu Thr Phe Gly Asp Phe Asp Glu His Glu Val Asp Ala Leu Ala Ser		
[1855]	450	455	460
[1856]	Gly Ile Thr Phe Gly Asp Phe Asp Asp Val Leu Arg Leu Gly Arg Ala		
[1857]	465	470	475
[1858]	Gly Ala		
[1859]	<210> 25		
[1860]	<211> 549		
[1861]	<212> PRT		
[1862]	<213> 辛德毕斯病毒		
[1863]	<400> 25		
[1864]	Ala Pro Ser Tyr Arg Thr Lys Arg Glu Asn Ile Ala Asp Cys Gln Glu		
[1865]	1	5	10
[1866]	Glu Ala Val Val Asn Ala Ala Asn Pro Leu Gly Arg Pro Gly Glu Gly		
[1867]	20	25	30
[1868]	Val Cys Arg Ala Ile Tyr Lys Arg Trp Pro Thr Ser Phe Thr Asp Ser		
[1869]	35	40	45
[1870]	Ala Thr Glu Thr Gly Thr Ala Arg Met Thr Val Cys Leu Gly Lys Lys		
[1871]	50	55	60

[1872]	Val	Ile	His	Ala	Val	Gly	Pro	Asp	Phe	Arg	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Glu
[1873]	65					70					75					80
[1874]	Ala	Leu	Lys	Leu	Leu	Gln	Asn	Ala	Tyr	His	Ala	Val	Ala	Asp	Leu	Val
[1875]						85					90					95
[1876]	Asn	Glu	His	Asn	Ile	Lys	Ser	Val	Ala	Ile	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly
[1877]						100					105					110
[1878]	Ile	Tyr	Ala	Ala	Gly	Lys	Asp	Arg	Leu	Glu	Val	Ser	Leu	Asn	Cys	Leu
[1879]						115										125
[1880]	Thr	Thr	Ala	Leu	Asp	Arg	Thr	Asp	Ala	Asp	Val	Thr	Ile	Tyr	Cys	Leu
[1881]						130										140
[1882]	Asp	Lys	Lys	Trp	Lys	Glu	Arg	Ile	Asp	Ala	Ala	Leu	Gln	Leu	Lys	Glu
[1883]	145					150										160
[1884]	Ser	Val	Thr	Glu	Leu	Lys	Asp	Glu	Asp	Met	Glu	Ile	Asp	Asp	Glu	Leu
[1885]						165										175
[1886]	Val	Trp	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Cys	Leu	Lys	Gly	Arg	Lys	Gly	Phe	Ser
[1887]						180										190
[1888]	Thr	Thr	Lys	Gly	Lys	Leu	Tyr	Ser	Tyr	Phe	Glu	Gly	Thr	Lys	Phe	His
[1889]						195										205
[1890]	Gln	Ala	Ala	Lys	Asp	Met	Ala	Glu	Ile	Lys	Val	Leu	Phe	Pro	Asn	Asp
[1891]						210										220
[1892]	Gln	Glu	Ser	Asn	Glu	Gln	Leu	Cys	Ala	Tyr	Ile	Leu	Gly	Glu	Thr	Met
[1893]	225					230										240
[1894]	Glu	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Cys	Pro	Val	Asp	His	Asn	Pro	Ser	Ser	Ser
[1895]						245										255
[1896]	Pro	Pro	Lys	Thr	Leu	Pro	Cys	Leu	Cys	Met	Tyr	Ala	Met	Thr	Pro	Glu
[1897]						260										270
[1898]	Arg	Val	His	Arg	Leu	Arg	Ser	Asn	Asn	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Val	Cys
[1899]						275										285
[1900]	Ser	Ser	Thr	Pro	Leu	Pro	Lys	His	Lys	Ile	Lys	Asn	Val	Gln	Lys	Val
[1901]						290										300
[1902]	Gln	Cys	Thr	Lys	Val	Val	Leu	Phe	Asn	Pro	His	Thr	Pro	Ala	Phe	Val
[1903]	305					310										320
[1904]	Pro	Ala	Arg	Lys	Tyr	Ile	Glu	Val	Pro	Glu	Gln	Pro	Thr	Ala	Pro	Pro
[1905]						325										335
[1906]	Ala	Gln	Ala	Glu	Glu	Ala	Pro	Glu	Val	Val	Ala	Thr	Pro	Ser	Pro	Ser
[1907]						340										350
[1908]	Thr	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Leu	Asp	Val	Thr	Asp	Ile	Ser	Leu	Asp	Met
[1909]						355										365
[1910]	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Gly	Ser	Leu	Phe	Ser	Ser	Phe	Ser	Gly	Ser	Asp

[1911]	370	375	380
[1912]	Asn Ser Ile Thr Ser Met Asp Ser Trp Ser Ser Gly Pro Ser Ser Leu		
[1913]	385	390	395
[1914]	Glu Ile Val Asp Arg Arg Gln Val Val Val Ala Asp Val His Ala Val		
[1915]	405	410	415
[1916]	Gln Glu Pro Ala Pro Ile Pro Pro Pro Arg Leu Lys Lys Met Ala Arg		
[1917]	420	425	430
[1918]	Leu Ala Ala Ala Arg Lys Glu Pro Thr Pro Pro Ala Ser Asn Ser Ser		
[1919]	435	440	445
[1920]	Glu Ser Leu His Leu Ser Phe Gly Gly Val Ser Met Ser Leu Gly Ser		
[1921]	450	455	460
[1922]	Ile Phe Asp Gly Glu Thr Ala Arg Gln Ala Ala Val Gln Pro Leu Ala		
[1923]	465	470	475
[1924]	Thr Gly Pro Thr Asp Val Pro Met Ser Phe Gly Ser Phe Ser Asp Gly		
[1925]	485	490	495
[1926]	Glu Ile Asp Glu Leu Ser Arg Arg Val Thr Glu Ser Glu Pro Val Leu		
[1927]	500	505	510
[1928]	Phe Gly Ser Phe Glu Pro Gly Glu Val Asn Ser Ile Ile Ser Ser Arg		
[1929]	515	520	525
[1930]	Ser Ala Val Ser Phe Pro Leu Arg Lys Gln Arg Arg Arg Arg Ser		
[1931]	530	535	540
[1932]	Arg Arg Thr Glu Tyr		
[1933]	545		
[1934]	<210> 26		
[1935]	<211> 530		
[1936]	<212> PRT		
[1937]	<213> 基孔肯雅病毒		
[1938]	<400> 26		
[1939]	Ala Pro Ser Tyr Arg Val Lys Arg Met Asp Ile Ala Lys Asn Asp Glu		
[1940]	1	5	10
[1941]	Glu Cys Val Val Asn Ala Ala Asn Pro Arg Gly Leu Pro Gly Asp Gly		
[1942]	20	25	30
[1943]	Val Cys Lys Ala Val Tyr Lys Lys Trp Pro Glu Ser Phe Lys Asn Ser		
[1944]	35	40	45
[1945]	Ala Thr Pro Val Gly Thr Ala Lys Thr Val Met Cys Gly Thr Tyr Pro		
[1946]	50	55	60
[1947]	Val Ile His Ala Val Gly Pro Asn Phe Ser Asn Tyr Ser Glu Ser Glu		
[1948]	65	70	75
[1949]	Gly Asp Arg Glu Leu Ala Ala Ala Tyr Arg Glu Val Ala Lys Glu Val		

[1989]	Pro Pro Arg Arg Arg Arg Gly Arg Asn Leu Thr Val Thr Cys Asp Glu
[1990]	405 410 415
[1991]	Arg Glu Gly Asn Ile Thr Pro Met Ala Ser Val Arg Phe Phe Arg Ala
[1992]	420 425 430
[1993]	Glu Leu Cys Pro Val Val Gln Glu Thr Ala Glu Thr Arg Asp Thr Ala
[1994]	435 440 445
[1995]	Met Ser Leu Gln Ala Pro Pro Ser Thr Ala Thr Glu Leu Ser His Pro
[1996]	450 455 460
[1997]	Pro Ile Ser Phe Gly Ala Pro Ser Glu Thr Phe Pro Ile Thr Phe Gly
[1998]	465 470 475 480
[1999]	Asp Phe Asn Glu Gly Glu Ile Glu Ser Leu Ser Ser Glu Leu Leu Thr
[2000]	485 490 495
[2001]	Phe Gly Asp Phe Leu Pro Gly Glu Val Asp Asp Leu Thr Asp Ser Asp
[2002]	500 505 510
[2003]	Trp Ser Thr Cys Ser Asp Thr Asp Asp Glu Leu Arg Leu Asp Arg Ala
[2004]	515 520 525
[2005]	Gly Gly
[2006]	530
[2007]	<210> 27
[2008]	<211> 556
[2009]	<212> PRT
[2010]	<213> 委内瑞拉马脑炎病毒
[2011]	<400> 27
[2012]	Ala Pro Ser Tyr His Val Val Arg Gly Asp Ile Ala Thr Ala Thr Glu
[2013]	1 5 10 15
[2014]	Gly Val Ile Ile Asn Ala Ala Asn Ser Lys Gly Gln Pro Gly Gly Gly
[2015]	20 25 30
[2016]	Val Cys Gly Ala Leu Tyr Lys Lys Phe Pro Glu Ser Phe Asp Leu Gln
[2017]	35 40 45
[2018]	Pro Ile Glu Val Gly Lys Ala Arg Leu Val Lys Gly Ala Ala Lys His
[2019]	50 55 60
[2020]	Ile Ile His Ala Val Gly Pro Asn Phe Asn Lys Val Ser Glu Val Glu
[2021]	65 70 75 80
[2022]	Gly Asp Lys Gln Leu Ala Glu Ala Tyr Glu Ser Ile Ala Lys Ile Val
[2023]	85 90 95
[2024]	Asn Asp Asn Asn Tyr Lys Ser Val Ala Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly
[2025]	100 105 110
[2026]	Ile Phe Ser Gly Asn Lys Asp Arg Leu Thr Gln Ser Leu Asn His Leu
[2027]	115 120 125

[2028]	Leu Thr Ala Leu Asp Thr Thr Asp Ala Asp Val Ala Ile Tyr Cys Arg
[2029]	130 135 140
[2030]	Asp Lys Lys Trp Glu Met Thr Leu Lys Glu Ala Val Ala Arg Arg Glu
[2031]	145 150 155 160
[2032]	Ala Val Glu Glu Ile Cys Ile Ser Asp Asp Ser Ser Val Thr Glu Pro
[2033]	165 170 175
[2034]	Asp Ala Glu Leu Val Arg Val His Pro Lys Ser Ser Leu Ala Gly Arg
[2035]	180 185 190
[2036]	Lys Gly Tyr Ser Thr Ser Asp Gly Lys Thr Phe Ser Tyr Leu Glu Gly
[2037]	195 200 205
[2038]	Thr Lys Phe His Gln Ala Ala Lys Asp Ile Ala Glu Ile Asn Ala Met
[2039]	210 215 220
[2040]	Trp Pro Val Ala Thr Glu Ala Asn Glu Gln Val Cys Met Tyr Ile Leu
[2041]	225 230 235 240
[2042]	Gly Glu Ser Met Ser Ser Ile Arg Ser Lys Cys Pro Val Glu Glu Ser
[2043]	245 250 255
[2044]	Glu Ala Ser Thr Pro Pro Ser Thr Leu Pro Cys Leu Cys Ile His Ala
[2045]	260 265 270
[2046]	Met Thr Pro Glu Arg Val Gln Arg Leu Lys Ala Ser Arg Pro Glu Gln
[2047]	275 280 285
[2048]	Ile Thr Val Cys Ser Ser Phe Pro Leu Pro Lys Tyr Arg Ile Thr Gly
[2049]	290 295 300
[2050]	Val Gln Lys Ile Gln Cys Ser Gln Pro Ile Leu Phe Ser Pro Lys Val
[2051]	305 310 315 320
[2052]	Pro Ala Tyr Ile His Pro Arg Lys Tyr Leu Val Glu Thr Pro Pro Val
[2053]	325 330 335
[2054]	Asp Glu Thr Pro Glu Pro Ser Ala Glu Asn Gln Ser Thr Glu Gly Thr
[2055]	340 345 350
[2056]	Pro Glu Gln Pro Pro Leu Ile Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Arg Thr
[2057]	355 360 365
[2058]	Pro Glu Pro Ile Ile Ile Glu Glu Glu Glu Glu Asp Ser Ile Ser Leu
[2059]	370 375 380
[2060]	Leu Ser Asp Gly Pro Thr His Gln Val Leu Gln Val Glu Ala Asp Ile
[2061]	385 390 395 400
[2062]	His Gly Pro Pro Ser Val Ser Ser Ser Ser Trp Ser Ile Pro His Ala
[2063]	405 410 415
[2064]	Ser Asp Phe Asp Val Asp Ser Leu Ser Ile Leu Asp Thr Leu Glu Gly
[2065]	420 425 430
[2066]	Ala Ser Val Thr Ser Gly Ala Thr Ser Ala Glu Thr Asn Ser Tyr Phe

[2067]	435	440	445
[2068]	Ala Lys Ser Met Glu Phe Leu Ala Arg Pro Val Pro Ala Pro Arg Thr		
[2069]	450	455	460
[2070]	Val Phe Arg Asn Pro Pro His Pro Ala Pro Arg Thr Arg Thr Pro Ser		
[2071]	465	470	475
[2072]	Leu Ala Pro Ser Arg Ala Cys Ser Arg Thr Ser Leu Val Ser Thr Pro		
[2073]	485	490	495
[2074]	Pro Gly Val Asn Arg Val Ile Thr Arg Glu Glu Leu Glu Ala Leu Thr		
[2075]	500	505	510
[2076]	Pro Ser Arg Thr Pro Ser Arg Ser Val Ser Arg Thr Ser Leu Val Ser		
[2077]	515	520	525
[2078]	Asn Pro Pro Gly Val Asn Arg Val Ile Thr Arg Glu Glu Phe Glu Ala		
[2079]	530	535	540
[2080]	Phe Val Ala Gln Gln Gln Arg Phe Asp Ala Gly Ala		
[2081]	545	550	555
[2082]	<210> 28		
[2083]	<211> 552		
[2084]	<212> PRT		
[2085]	<213> 东部马脑脊髓炎病毒		
[2086]	<400> 28		
[2087]	Ala Pro Ala Tyr Arg Val Val Arg Gly Asp Ile Thr Lys Ser Asn Asp		
[2088]	1	5	10
[2089]	Glu Val Ile Val Asn Ala Ala Asn Asn Lys Gly Gln Pro Gly Ser Gly		
[2090]	20	25	30
[2091]	Val Cys Gly Ala Leu Tyr Arg Lys Trp Pro Gly Ala Phe Asp Lys Gln		
[2092]	35	40	45
[2093]	Pro Val Ala Thr Gly Lys Ala His Leu Val Lys His Ser Pro Asn Val		
[2094]	50	55	60
[2095]	Ile His Ala Val Gly Pro Asn Phe Ser Arg Leu Ser Glu Asn Glu Gly		
[2096]	65	70	75
[2097]	Asp Gln Lys Leu Ser Glu Val Tyr Met Asp Ile Ala Arg Ile Ile Asn		
[2098]	85	90	95
[2099]	Asn Glu Arg Phe Thr Lys Val Ser Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly Ile		
[2100]	100	105	110
[2101]	Tyr Ala Gly Gly Lys Asp Arg Val Met Gln Ser Leu Asn His Leu Phe		
[2102]	115	120	125
[2103]	Thr Ala Met Asp Thr Thr Asp Ala Asp Ile Thr Ile Tyr Cys Leu Asp		
[2104]	130	135	140
[2105]	Lys Gln Trp Glu Ser Arg Ile Lys Glu Ala Ile Thr Arg Lys Glu Ser		

[2106]	145	150	155	160
[2107]	Val Glu Glu Leu Thr Glu Asp Asp Arg Pro Val Asp Ile Glu Leu Val			
[2108]		165	170	175
[2109]	Arg Val His Pro Leu Ser Ser Leu Ala Gly Arg Pro Gly Tyr Ser Thr			
[2110]		180	185	190
[2111]	Thr Glu Gly Lys Val Tyr Ser Tyr Leu Glu Gly Thr Arg Phe His Gln			
[2112]		195	200	205
[2113]	Thr Ala Lys Asp Ile Ala Glu Ile Tyr Ala Met Trp Pro Asn Lys Gln			
[2114]		210	215	220
[2115]	Glu Ala Asn Glu Gln Ile Cys Leu Tyr Val Leu Gly Glu Ser Met Asn			
[2116]	225	230	235	240
[2117]	Ser Ile Arg Ser Lys Cys Pro Val Glu Glu Ser Glu Ala Ser Ser Pro			
[2118]		245	250	255
[2119]	Pro His Thr Ile Pro Cys Leu Cys Asn Tyr Ala Met Thr Ala Glu Arg			
[2120]		260	265	270
[2121]	Val Tyr Arg Leu Arg Met Ala Lys Asn Glu Gln Phe Ala Val Cys Ser			
[2122]		275	280	285
[2123]	Ser Phe Gln Leu Pro Lys Tyr Arg Ile Thr Gly Val Gln Lys Ile Gln			
[2124]		290	295	300
[2125]	Cys Ser Lys Pro Val Ile Phe Ser Gly Thr Val Pro Pro Ala Ile His			
[2126]	305	310	315	320
[2127]	Pro Arg Lys Phe Ala Ser Val Thr Val Glu Asp Thr Pro Val Val Gln			
[2128]		325	330	335
[2129]	Pro Glu Arg Leu Val Pro Arg Arg Pro Ala Pro Pro Val Pro Val Pro			
[2130]		340	345	350
[2131]	Ala Arg Ile Pro Ser Pro Pro Cys Thr Ser Thr Asn Gly Ser Thr Thr			
[2132]		355	360	365
[2133]	Ser Ile Gln Ser Leu Gly Glu Asp Gln Ser Ala Ser Ala Ser Ser Gly			
[2134]		370	375	380
[2135]	Ala Glu Ile Ser Val Asp Gln Val Ser Leu Trp Ser Ile Pro Ser Ala			
[2136]	385	390	395	400
[2137]	Thr Gly Phe Asp Val Arg Thr Ser Ser Ser Leu Ser Leu Glu Gln Pro			
[2138]		405	410	415
[2139]	Thr Phe Pro Thr Met Val Val Glu Ala Glu Ile His Ala Ser Gln Gly			
[2140]		420	425	430
[2141]	Ser Leu Trp Ser Ile Pro Ser Ile Thr Gly Ser Glu Thr Arg Ala Pro			
[2142]		435	440	445
[2143]	Ser Pro Pro Ser Gln Asp Ser Arg Pro Ser Thr Pro Ser Ala Ser Gly			
[2144]		450	455	460

[2184]	Lys Gln Trp Glu Thr Arg Ile Ile Glu Ala Ile His Arg Lys Glu Ser
[2185]	145 150 155 160
[2186]	Val Glu Ile Leu Asp Asp Asp Lys Pro Val Asp Ile Asp Leu Val Arg
[2187]	165 170 175
[2188]	Val His Pro Asn Ser Ser Leu Ala Gly Arg Pro Gly Tyr Ser Val Asn
[2189]	180 185 190
[2190]	Glu Gly Lys Leu Tyr Ser Tyr Leu Glu Gly Thr Arg Phe His Gln Thr
[2191]	195 200 205
[2192]	Ala Lys Asp Ile Ala Glu Ile His Ala Met Trp Pro Asn Lys Ser Glu
[2193]	210 215 220
[2194]	Ala Asn Glu Gln Ile Cys Leu Tyr Ile Leu Gly Glu Ser Met Ser Ser
[2195]	225 230 235 240
[2196]	Ile Arg Ser Lys Cys Pro Val Glu Glu Ser Glu Ala Ser Ala Pro Pro
[2197]	245 250 255
[2198]	His Thr Leu Pro Cys Leu Cys Asn Tyr Ala Met Thr Ala Glu Arg Val
[2199]	260 265 270
[2200]	Tyr Arg Leu Arg Ser Ala Lys Lys Glu Gln Phe Ala Val Cys Ser Ser
[2201]	275 280 285
[2202]	Phe Leu Leu Pro Lys Tyr Arg Ile Thr Gly Val Gln Lys Leu Gln Cys
[2203]	290 295 300
[2204]	Ser Lys Pro Val Leu Phe Ser Gly Val Val Pro Pro Ala Val His Pro
[2205]	305 310 315 320
[2206]	Arg Lys Tyr Ala Glu Ile Ile Leu Glu Thr Pro Pro Pro Pro Ala Thr
[2207]	325 330 335
[2208]	Thr Thr Val Ile Cys Glu Pro Thr Val Pro Glu Arg Ile Pro Ser Pro
[2209]	340 345 350
[2210]	Val Ile Ser Arg Ala Pro Ser Ala Glu Ser Leu Leu Ser Leu Gly Gly
[2211]	355 360 365
[2212]	Val Ser Phe Ser Ser Ser Ala Thr Arg Ser Ser Thr Ala Trp Ser Asp
[2213]	370 375 380
[2214]	Tyr Asp Arg Arg Phe Val Val Thr Ala Asp Val His Gln Ala Asn Thr
[2215]	385 390 395 400
[2216]	Ser Thr Trp Ser Ile Pro Ser Ala Pro Gly Leu Asp Val Gln Leu Pro
[2217]	405 410 415
[2218]	Ser Asp Val Thr Asp Ser His Trp Ser Ile Pro Ser Ala Ser Gly Phe
[2219]	420 425 430
[2220]	Glu Val Arg Thr Pro Ser Val Gln Asp Leu Thr Ala Glu Cys Ala Lys
[2221]	435 440 445
[2222]	Pro Arg Gly Leu Ala Glu Ile Met Gln Asp Phe Asn Thr Ala Pro Phe

[2223]	450	455	460
[2224]	Gln Phe Leu Ser Asp Tyr Arg Pro Val Pro Ala Pro Arg Arg Arg Pro		
[2225]	465	470	475 480
[2226]	Ile Pro Ser Pro Arg Ser Thr Ala Ser Ala Pro Pro Val Pro Lys Pro		
[2227]		485	490 495
[2228]	Arg Arg Thr Lys Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Val Ala Arg Ala Ile Ser		
[2229]		500	505 510
[2230]	Glu Ala Glu Leu Asp Glu Tyr Ile Arg Gln His Ser Asn Xaa Arg Tyr		
[2231]		515	520 525
[2232]	Glu Ala Gly Ala		
[2233]	530		
[2234]	<210> 30		
[2235]	<211> 555		
[2236]	<212> PRT		
[2237]	<213> Artificial Sequence		
[2238]	<220>		
[2239]	<223> VEEV/CHIKV nsP3嵌合		
[2240]	<400> 30		
[2241]	Ala Pro Ser Tyr His Val Val Arg Gly Asp Ile Ala Thr Ala Thr Glu		
[2242]	1	5	10 15
[2243]	Gly Val Ile Ile Asn Ala Ala Asn Ser Lys Gly Gln Pro Gly Gly Gly		
[2244]		20	25 30
[2245]	Val Cys Gly Ala Leu Tyr Lys Lys Phe Pro Glu Ser Phe Asp Leu Gln		
[2246]		35	40 45
[2247]	Pro Ile Glu Val Gly Lys Ala Arg Leu Val Lys Gly Ala Ala Lys His		
[2248]		50	55 60
[2249]	Ile Ile His Ala Val Gly Pro Asn Phe Asn Lys Val Ser Glu Val Glu		
[2250]	65	70	75 80
[2251]	Gly Asp Lys Gln Leu Ala Glu Ala Tyr Glu Ser Ile Ala Lys Ile Val		
[2252]		85	90 95
[2253]	Asn Asp Asn Asn Tyr Lys Ser Val Ala Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly		
[2254]		100	105 110
[2255]	Ile Phe Ser Gly Asn Lys Asp Arg Leu Thr Gln Ser Leu Asn His Leu		
[2256]		115	120 125
[2257]	Leu Thr Ala Leu Asp Thr Thr Asp Ala Asp Val Ala Ile Tyr Cys Arg		
[2258]		130	135 140
[2259]	Asp Lys Lys Trp Glu Met Thr Leu Lys Glu Ala Val Ala Arg Arg Glu		
[2260]	145	150	155 160
[2261]	Ala Val Glu Glu Ile Cys Ile Ser Asp Asp Ser Ser Val Thr Glu Pro		

[2262]		165		170		175
[2263]	Asp Ala Glu Leu Val Arg Val His Pro Lys Ser Ser Leu Ala Gly Arg					
[2264]		180		185		190
[2265]	Lys Gly Tyr Ser Thr Ser Asp Gly Lys Thr Phe Ser Tyr Leu Glu Gly					
[2266]		195		200		205
[2267]	Thr Lys Phe His Gln Ala Ala Lys Asp Ile Ala Glu Ile Asn Ala Met					
[2268]		210		215		220
[2269]	Trp Pro Val Ala Thr Glu Ala Asn Glu Gln Val Cys Met Tyr Ile Leu					
[2270]		225		230		240
[2271]	Gly Glu Ser Met Ser Ser Ile Arg Ser Lys Cys Pro Val Glu Glu Ser					
[2272]		245		250		255
[2273]	Glu Ala Ser Thr Pro Pro Ser Thr Leu Pro Cys Leu Cys Ile His Ala					
[2274]		260		265		270
[2275]	Met Thr Pro Glu Arg Val Gln Arg Leu Lys Ala Ser Arg Pro Glu Gln					
[2276]		275		280		285
[2277]	Ile Thr Val Cys Ser Ser Phe Pro Leu Pro Lys Tyr Arg Ile Thr Gly					
[2278]		290		295		300
[2279]	Val Gln Lys Ile Gln Cys Ser Gln Pro Ile Leu Phe Ser Pro Lys Val					
[2280]		305		310		320
[2281]	Pro Ala Tyr Ile His Pro Arg Lys Tyr Leu Val Glu Thr Pro Ser Thr					
[2282]		325		330		335
[2283]	Thr Thr Ser Leu Thr His Ser Gln Phe Asp Leu Ser Val Asp Gly Lys					
[2284]		340		345		350
[2285]	Ile Leu Pro Val Pro Ser Asp Leu Asp Ala Asp Ala Pro Ala Leu Glu					
[2286]		355		360		365
[2287]	Pro Ala Leu Asp Asp Gly Ala Ile His Thr Leu Pro Ser Ala Thr Gly					
[2288]		370		375		380
[2289]	Asn Leu Ala Ala Val Ser Asp Trp Val Met Ser Thr Val Pro Val Ala					
[2290]		385		390		400
[2291]	Pro Pro Arg Arg Arg Arg Gly Arg Asn Leu Thr Val Thr Cys Asp Glu					
[2292]		405		410		415
[2293]	Arg Glu Gly Asn Ile Thr Pro Met Ala Ser Val Arg Phe Phe Arg Ala					
[2294]		420		425		430
[2295]	Glu Leu Cys Pro Val Val Gln Glu Thr Ala Glu Thr Arg Asp Thr Ala					
[2296]		435		440		445
[2297]	Met Ser Leu Gln Ala Pro Pro Ser Thr Ala Thr Glu Leu Ser His Pro					
[2298]		450		455		460
[2299]	Pro Ile Ser Phe Gly Ala Pro Ser Glu Thr Phe Pro Ile Thr Phe Gly					
[2300]		465		470		480

[2301]	Asp Phe Asn Glu Gly Glu Ile Glu Ser Leu Ser Ser Glu Leu Leu Thr
[2302]	485 490 495
[2303]	Phe Gly Asp Phe Leu Pro Gly Glu Val Asp Asp Leu Thr Asp Ser Asp
[2304]	500 505 510
[2305]	Trp Ser Thr Cys Ser Arg Ser Val Ser Arg Thr Ser Leu Val Ser Asn
[2306]	515 520 525
[2307]	Pro Pro Gly Val Asn Arg Val Ile Thr Arg Glu Glu Phe Glu Ala Phe
[2308]	530 535 540
[2309]	Val Ala Gln Gln Gln Arg Phe Asp Ala Gly Ala
[2310]	545 550 555
[2311]	<210> 31
[2312]	<211> 556
[2313]	<212> PRT
[2314]	<213> Artificial Sequence
[2315]	<220>
[2316]	<223> VEEV/SINV nsP3嵌合
[2317]	<400> 31
[2318]	Ala Pro Ser Tyr His Val Val Arg Gly Asp Ile Ala Thr Ala Thr Glu
[2319]	1 5 10 15
[2320]	Gly Val Ile Ile Asn Ala Ala Asn Ser Lys Gly Gln Pro Gly Gly Gly
[2321]	20 25 30
[2322]	Val Cys Gly Ala Leu Tyr Lys Lys Phe Pro Glu Ser Phe Asp Leu Gln
[2323]	35 40 45
[2324]	Pro Ile Glu Val Gly Lys Ala Arg Leu Val Lys Gly Ala Ala Lys His
[2325]	50 55 60
[2326]	Ile Ile His Ala Val Gly Pro Asn Phe Asn Lys Val Ser Glu Val Glu
[2327]	65 70 75 80
[2328]	Gly Asp Lys Gln Leu Ala Glu Ala Tyr Glu Ser Ile Ala Lys Ile Val
[2329]	85 90 95
[2330]	Asn Asp Asn Asn Tyr Lys Ser Val Ala Ile Pro Leu Leu Ser Thr Gly
[2331]	100 105 110
[2332]	Ile Phe Ser Gly Asn Lys Asp Arg Leu Thr Gln Ser Leu Asn His Leu
[2333]	115 120 125
[2334]	Leu Thr Ala Leu Asp Thr Thr Asp Ala Asp Val Ala Ile Tyr Cys Arg
[2335]	130 135 140
[2336]	Asp Lys Lys Trp Glu Met Thr Leu Lys Glu Ala Val Ala Arg Arg Glu
[2337]	145 150 155 160
[2338]	Ala Val Glu Glu Ile Cys Ile Ser Asp Asp Ser Ser Val Thr Glu Pro
[2339]	165 170 175

[2340]	Asp Ala Glu Leu Val Arg Val His Pro Lys Ser Ser Leu Ala Gly Arg
[2341]	180 185 190
[2342]	Lys Gly Tyr Ser Thr Ser Asp Gly Lys Thr Phe Ser Tyr Leu Glu Gly
[2343]	195 200 205
[2344]	Thr Lys Phe His Gln Ala Ala Lys Asp Ile Ala Glu Ile Asn Ala Met
[2345]	210 215 220
[2346]	Trp Pro Val Ala Thr Glu Ala Asn Glu Gln Val Cys Met Tyr Ile Leu
[2347]	225 230 235 240
[2348]	Gly Glu Ser Met Ser Ser Ile Arg Ser Lys Cys Pro Val Glu Glu Ser
[2349]	245 250 255
[2350]	Glu Ala Ser Thr Pro Pro Ser Thr Leu Pro Cys Leu Cys Ile His Ala
[2351]	260 265 270
[2352]	Met Thr Pro Glu Arg Val Gln Arg Leu Lys Ala Ser Arg Pro Glu Gln
[2353]	275 280 285
[2354]	Ile Thr Val Cys Ser Ser Phe Pro Leu Pro Lys Tyr Arg Ile Thr Gly
[2355]	290 295 300
[2356]	Val Gln Lys Ile Gln Cys Ser Gln Pro Ile Leu Phe Ser Pro Lys Val
[2357]	305 310 315 320
[2358]	Pro Ala Tyr Ile His Pro Arg Lys Tyr Leu Val Glu Thr Pro Pro Pro
[2359]	325 330 335
[2360]	Ala Gln Ala Glu Glu Ala Pro Glu Val Val Ala Thr Pro Ser Pro Ser
[2361]	340 345 350
[2362]	Thr Ala Asp Asn Thr Ser Leu Asp Val Thr Asp Ile Ser Leu Asp Met
[2363]	355 360 365
[2364]	Asp Asp Ser Ser Glu Gly Ser Leu Phe Ser Ser Phe Ser Gly Ser Asp
[2365]	370 375 380
[2366]	Asn Ser Ile Thr Ser Met Asp Ser Trp Ser Ser Gly Pro Ser Ser Leu
[2367]	385 390 395 400
[2368]	Glu Ile Val Asp Arg Arg Gln Val Val Val Ala Asp Val His Ala Val
[2369]	405 410 415
[2370]	Gln Glu Pro Ala Pro Ile Pro Pro Pro Arg Leu Lys Lys Met Ala Arg
[2371]	420 425 430
[2372]	Leu Ala Ala Ala Arg Lys Glu Pro Thr Pro Pro Ala Ser Asn Ser Ser
[2373]	435 440 445
[2374]	Glu Ser Leu His Leu Ser Phe Gly Gly Val Ser Met Ser Leu Gly Ser
[2375]	450 455 460
[2376]	Ile Phe Asp Gly Glu Thr Ala Arg Gln Ala Ala Val Gln Pro Leu Ala
[2377]	465 470 475 480
[2378]	Thr Gly Pro Thr Asp Val Pro Met Ser Phe Gly Ser Phe Ser Asp Gly

[2379]		485		490		495
[2380]	Glu Ile Asp Glu Leu Ser Arg Arg Val Thr Glu Ser Glu Pro Val Leu					
[2381]		500		505		510
[2382]	Phe Gly Ser Phe Glu Pro Gly Glu Val Asn Ser Ile Ile Ser Ser Arg					
[2383]		515		520		525
[2384]	Ser Ala Val Ser Phe Pro Leu Arg Lys Gln Arg Glu Glu Phe Glu Ala					
[2385]		530		535		540
[2386]	Phe Val Ala Gln Gln Gln Arg Phe Asp Ala Gly Ala					
[2387]	545		550			555

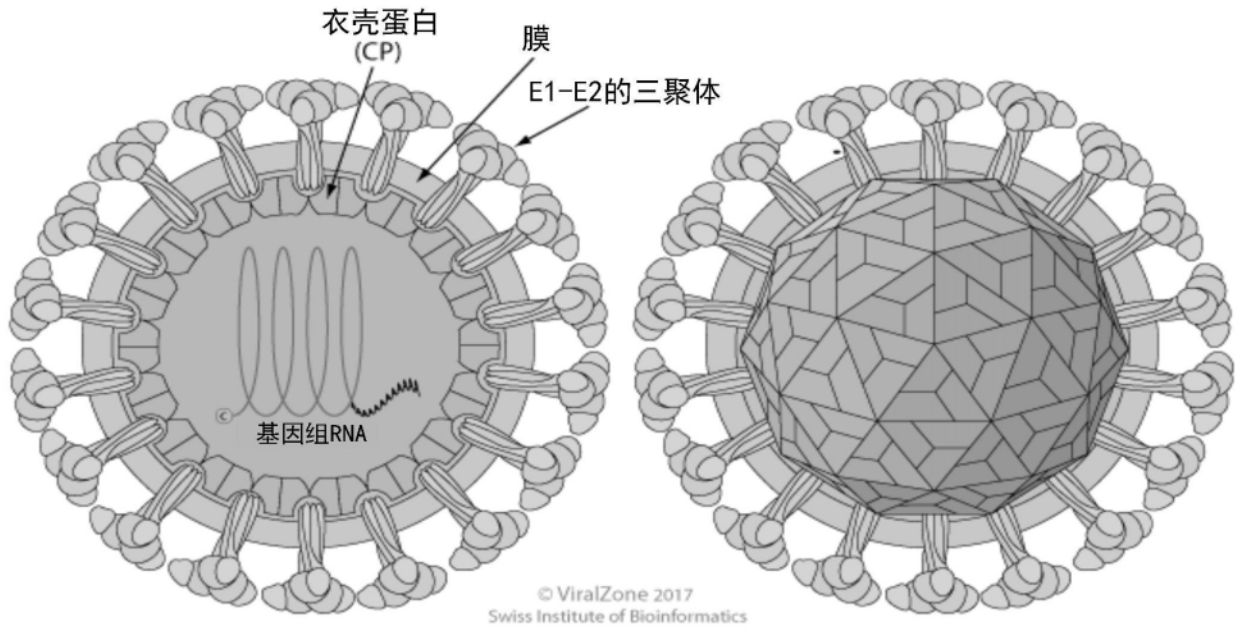


图1

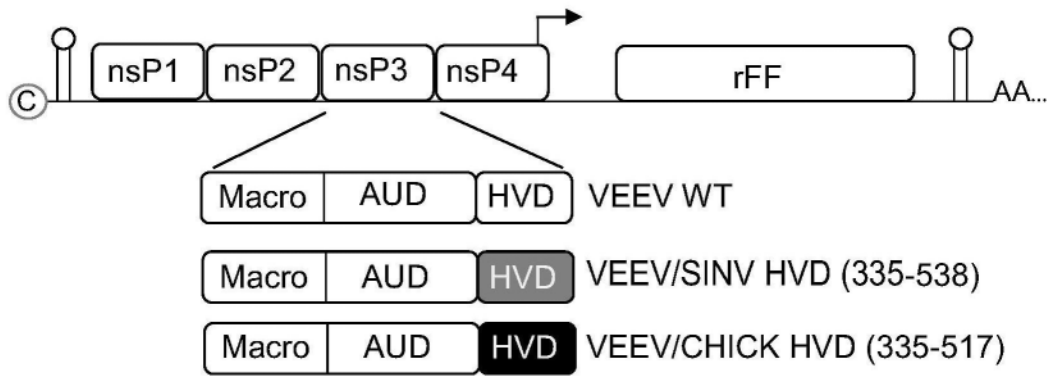


图2A

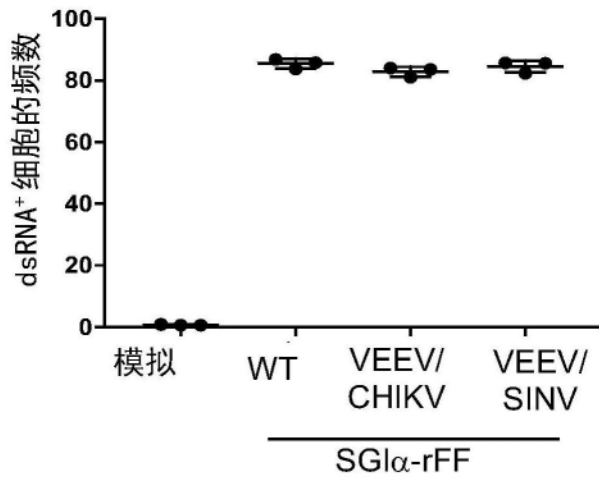


图2B

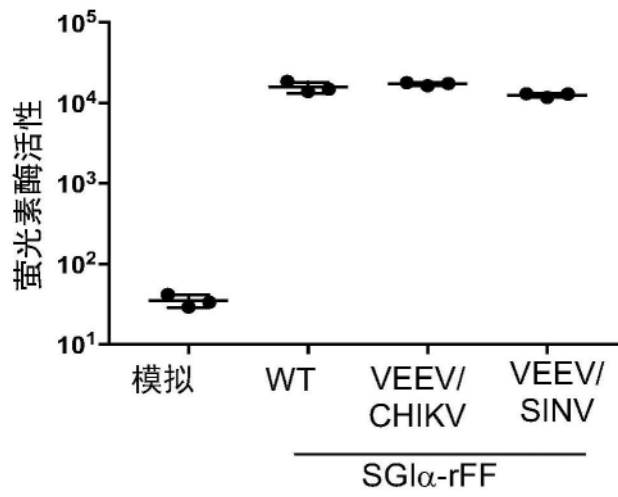


图2C

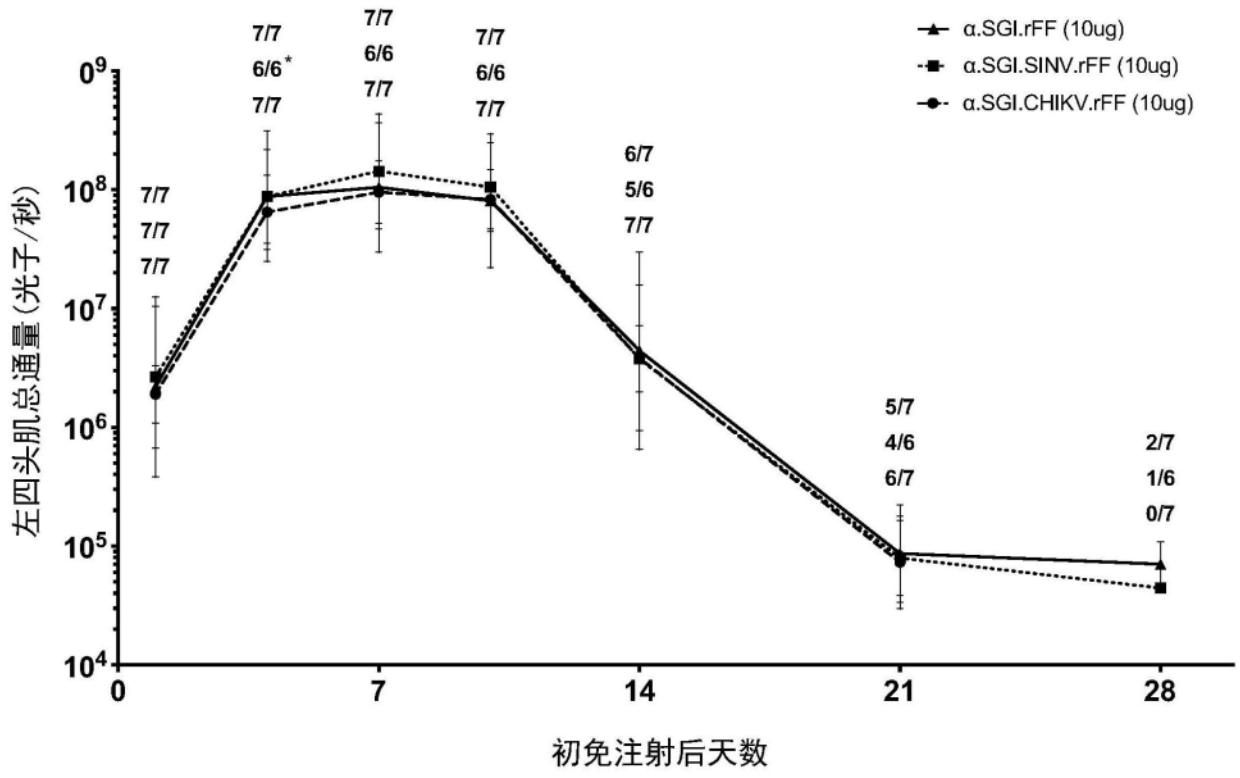


图3A

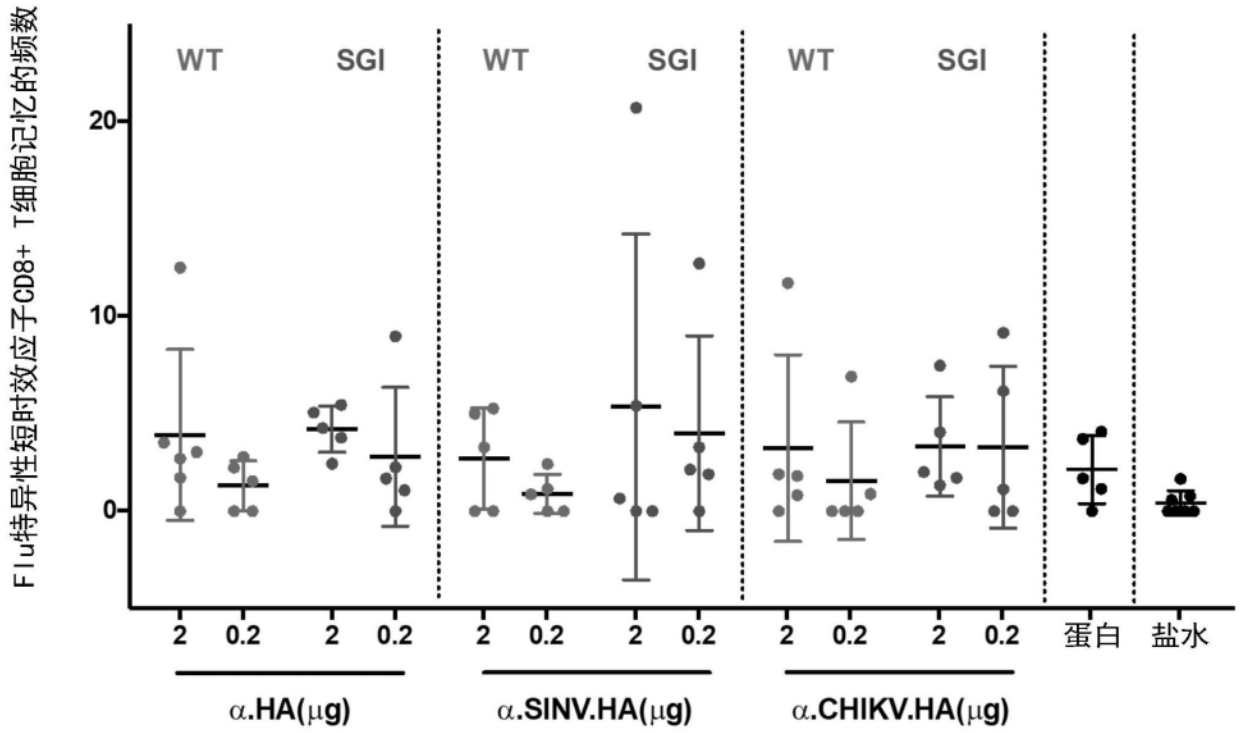


图5A

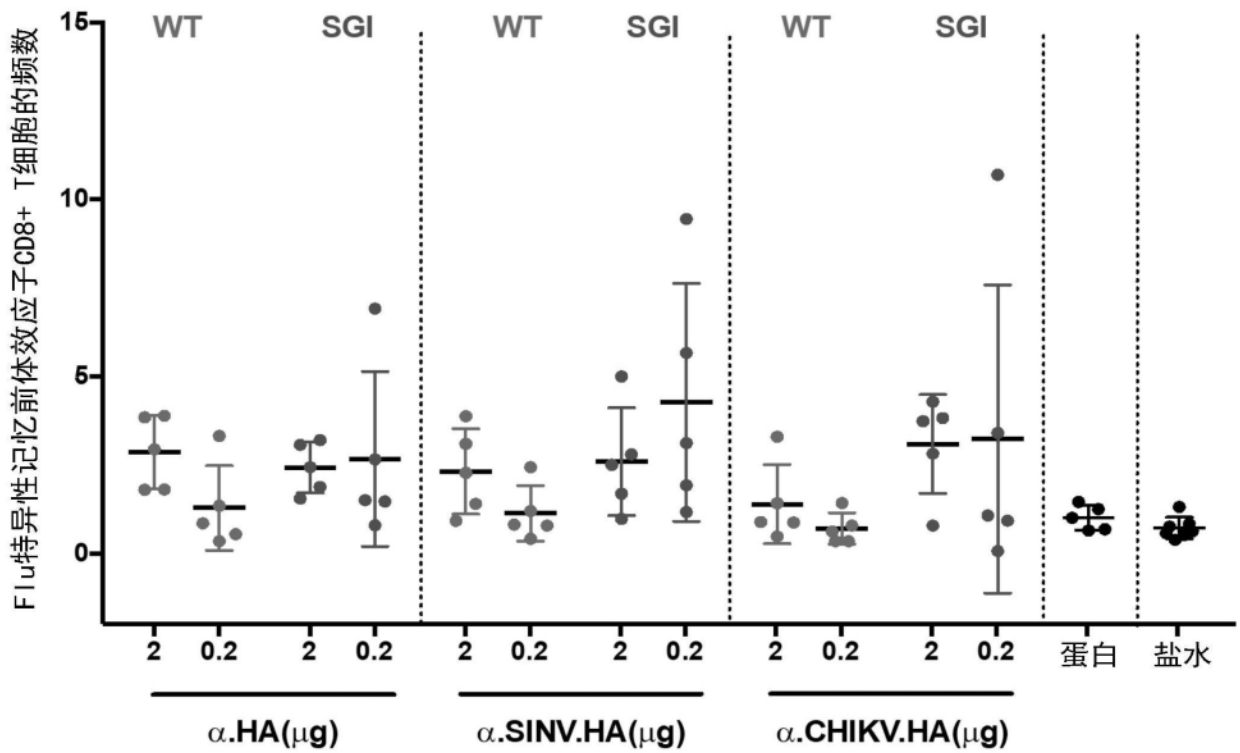


图5B

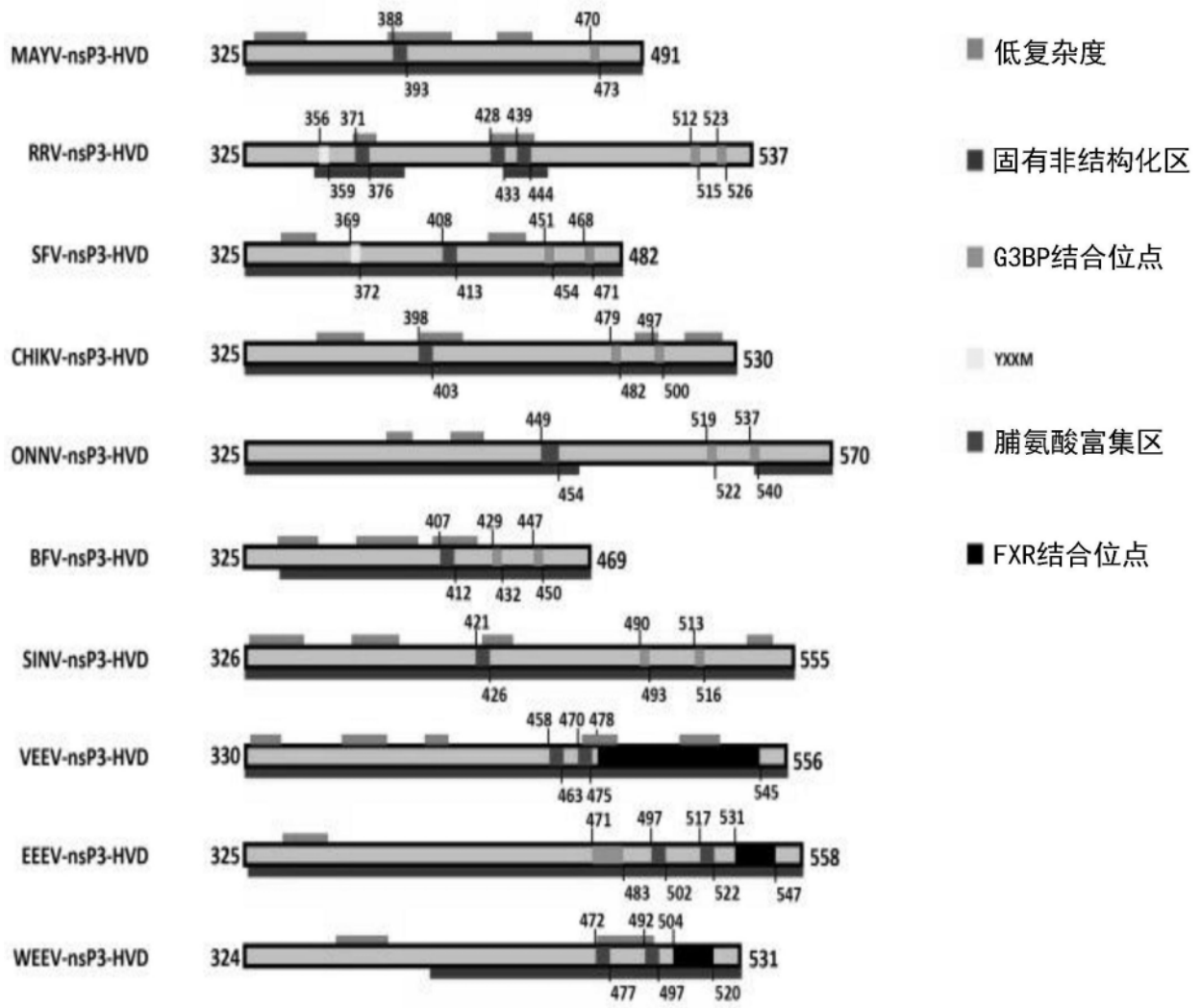


图7